

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteseen 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:

Yksi injektio-pullo kasirivimabia sisältää 2,5 mg polysorbaatti 80:tä.

Yksi injektio-pullo imdevimabia sisältää 2,5 mg polysorbaatti 80:tä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos.

Kirkas tai hieman opaalinhohtoinen ja väritön tai vaaleankeltainen liuos, jonka pH on noin 6,0 ja osmolaliteetti kasirivimabin osalta 279–418 mmol/kg ja imdevimabin osalta 283–425 mmol/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ronapreve on tarkoitettu

- COVID-19-taudin hoitoon aikuisille, nuorille ja vähintään 2-vuotiaille, vähintään 10 kg painaville lapsille, 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 ovat negatiiviset
- COVID-19-taudin estohoitoon aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille, vähintään 40 kg painaville nuorille.

Ronapreve-valmistetta on käytettävä saatavilla olevien virallisten suositusten mukaisesti ja perustuen tietoon kasirivimabin ja imdevimabin tehosta tällä hetkellä kiertäviä virusvariantteja vastaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Ronapreve voidaan antaa laskimoon tai ihon alle potilaan iän ja painon mukaan sekä riippuen käyttötarkoituksesta (COVID-19-taudin hoito tai esto).

COVID-19-taudin hoito aikuisilla, nuorilla ja 2 vuotta täyttäneillä ja vähintään 10 kg:n painoisilla lapsilla, jotka eivät tarvitse lisähapetta

Annostussuositukset on esitetty taulukossa 1. Näille potilaille kasirivimabi- ja imdevimabihoito on aloitettava 7 vuorokauden kuluessa COVID-19-taudin oireiden alkamisesta.

Taulukko 1: Annostussuositukset kasirivimabi- ja imdevimabihoitoon aikuisille, nuorille ja 2 vuotta täyttäneille lapsille, jotka eivät tarvitse lisähapetta

Potilaan paino	Vasta-aineannos	Esitetytyn 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi- tai 50 mg/ml (5 %) dekstroosi-infusiopussin koko	Tilavuus, joka vedetään kustakin injektiopullosta ja laimennetaan ennen antoa (ks. kohta 6.6)	Kokonaistilavuus/kerta-annos	Laskimoinfuusion kesto
Vähintään 10 kg mutta alle 20 kg	155 mg kasirivimabia 155 mg imdevimabia	50 ml, 100 ml, 150 ml	1,3 ml yhdestä kasirivimabin 300 mg:n injektiopullosta 1,3 ml yhdestä imdevimabin 300 mg:n injektiopullosta	2,6 ml	2 tuntia
Vähintään 20 kg mutta alle 40 kg	270 mg kasirivimabia 270 mg imdevimabia	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	Yhteensä 2,3 ml kasirivimabia 300 mg:n kertakäyttöisistä injektiopulloista Yhteensä 2,3 ml imdevimabia 300 mg:n kertakäyttöisistä injektiopulloista	4,6 ml	2 tuntia
Vähintään 40 kg	600 mg kasirivimabia 600 mg imdevimabia	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	2,5 ml kahdesta kasirivimabin 300 mg:n injektiopullosta 2,5 ml kahdesta imdevimabin 300 mg:n injektiopullosta	10 ml	20 tai 30 minuuttia infuusiotilavuudesta riippuen, ks. kohta 6.6

Kasirivimabi ja imdevimabi annetaan 2–11-vuotiaille lapsille ja kaikille alle 40 kg:n painoisille potilaille ainoastaan samanaikaisena yhtenä infuusiona laskimoon pumpun tai painovoiman avulla (ks. taulukko 1).

Kasirivimabi ja imdevimabi annetaan aikuisille sekä vähintään 12-vuotiaille ja vähintään 40 kg painaville nuorille yhtenä infuusiona laskimoon tai injektiona ihon alle (ks. taulukot 1 ja 4). Ks. kohta 4.4.

COVID-19-taudin hoito aikuisilla ja vähintään 40 kg painavilla nuorilla potilailla, jotka tarvitsevat lisähappea

Annostussuositus on 4 000 mg kasirivimabia ja 4 000 mg imdevimabia laskimoon annettuna kertainfuusiona (ks. Ronapreve-valmisteen valmisteyhteenvedon taulukko 2).

Taulukko 2: Annostussuositukset kasirivimabi- ja imdevimabihoitoon aikuisille ja vähintään 40 kg painaville nuorille potilaille, jotka tarvitsevat lisähappea

Käyttöaihe	Vasta-aineannos	Esitäytetyn 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi- tai 50 mg/ml (5 %) dekstroosi-infuusiopussin koko	Tilavuus, joka vedetään kustakin injektiopullosta ja laimennetaan ennen antoa (ks. kohta 6.6)	Kokonaistilavuus/kerta-annos	Laskimoinfuusion kesto
Hoito (lisähappea saavat potilaat)	4 000 mg kasirivimabia ja 4 000 mg imdevimabia	250 ml*	Yhteensä 33,3 ml kasirivimabia 300 mg:n kertakäyttöisistä injektiopulloista Yhteensä 33,3 ml imdevimabia 300 mg:n kertakäyttöisistä injektiopulloista Lue myös Ronapreve-valmisteen valmisteyhteenvedon 1 332 mg + 1 332 mg injektio-/infuusionestettä, liuosta	66,6 ml	1 tunti

*Vedä infuusiopussista 66,6 ml natriumkloridia (9 mg/ml, 0,9 %) tai 50 mg/ml (5 %) dekstroosia ja hävitä se ennen kuin lisää kasirivimabia ja imdevimabia.

COVID-19-taudin estohoito aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla ja vähintään 40 kg painavilla nuorilla potilailla

Altistuksen jälkeinen profylaksi

Suositusannos on 600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia yhtenä infuusiona laskimoon tai injektiona ihon alle (ks. taulukot 3 ja 4). Kasirivimabin ja imdevimabin yhdistelmä pitää antaa mahdollisimman pian COVID-19-kontaktin jälkeen.

Altistusta edeltävä profylaksi

Aloitusannos on 600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia yhtenä infuusiona laskimoon tai injektiona ihon alle (ks. taulukot 3 ja 4). 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.

Taulukko 3: Annostussuositukset kasirivimabi- ja imdevimabiprofylaksiin aikuisille ja vähintään 40 kg painaville nuorille potilaille

Käyttöaihe	Vasta- aineannos	Esitötetytyn 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi- tai 50 mg/ml (5 %) dekstroosi- infuusiopussin koko	Tilavuus, joka vedetään kustakin injektiopullosta ja laimennetaan ennen antoa (ks. kohta 6.6)	Kokonaistilavuus/kerta- annos	Laskimoinfuusion kesto
Altistuksen jälkeinen profylaksi (kerta-annos) Altistusta edeltävä profylaksi (aloitusannos)	600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia	50 ml, 100 ml, 150 ml 250 ml	2,5 ml kahdesta kasirivimabin 300 mg:n injektiopullosta 2,5 ml kahdesta imdevimabin 300 mg:n injektiopullosta	10 ml	20 tai 30 minuuttia (laimennuksen tilavuudesta riippuen, ks. kohta 6.6)
Altistusta edeltävä profylaksi (toistuva annos)	300 mg kasirivimabia ja 300 mg imdevimabia	50 ml, 100 ml, 150 ml 250 ml	2,5 ml yhdestä kasirivimabin 300 mg:n injektiopullosta 2,5 ml yhdestä imdevimabin 300 mg:n injektiopullosta	5 ml	20 tai 30 minuuttia (laimennuksen tilavuudesta riippuen, ks. kohta 6.6)

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 65-vuotiaille tai sitä vanhemmille potilaille (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Kasirivimabin ja imdevimabin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu seuraavissa potilasryhmissä, koska tietoja ei ole saatavilla:

- alle 2-vuotiailla ja alle 10 kg painavilla lapsilla, jotka eivät tarvitse lisähapetta, COVID-19-taudin hoidossa
- alle 12-vuotiailla ja alle 40 kg painavilla lapsilla, jotka saavat lisähapetta, COVID-19-taudin hoidossa
- alle 12-vuotiailla ja alle 40 kg painavilla lapsilla COVID-19-taudin ehkäisyssä.

Antotapa

Ronapreve on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon tai ihon alle. Jokainen injektiopullo on kertakäyttöinen.

Infuusio laskimoon

Ks. kohdasta 6.6 yksityiskohtaiset ohjeet tämän lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja antamisesta.

Infuusiota 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 tämän lääkevalmisteen 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 4: 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 (vähintään 12-vuotiaat, vähintään 40 kg painavat 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

Jäljitettävyyys

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

Antiviraalinen resistenssi

Kasirivimabi ja imdevimabi kehitettiin tehoamaan SARS-CoV-2:een ennen omikronvarianttien ilmaantumista. Koska *in vitro* -neutraloiva vaikutus on vähentynyt, kasirivimabin ja imdevimabin ei odoteta suojaavan infektioilta, joiden aiheuttajana ovat virusvariantit, joilla on omikronvarianteille tyypillisiä mutaatioita piikkiproteiinissa (ks. kohta 5.1).

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 herkkyydestä Ronapreve-valmisteelle. Ks. kohta 5.1.

Potilaille, jotka saavat Ronapreve-valmistetta estohoitona, on kerrottava mahdollisesta läpilyönti-infektioiden riskistä. Jos COVID-19-taudin oireita tai löydöksiä ilmenee (yleisimpiä oireita ovat kuume, vilunväristykset, kurkkukipu, yskä, väsymys ja uusi maku- tai hajuaistin menetys; vakavimpia oireita ovat hengitysvaikeudet tai hengenahdistus, puheen tai liikuntakyvyn menetys tai sekavuus ja rintakipu), kehota henkilöä hakeutumaan viipymättä lääkärin hoitoon.

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 systeemissä altistuksessa eroja kliiniseen tehoon. Antoreittiä ihon alle suositellaan käytettäväksi vain, jos valmistetta ei voi antaa laskimoon ja hoito voisi siten viivästyä.

Yliherkkyyssreaktiot mukaan lukien anafylaksia

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

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

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyviä reaktioita on havaittu, kun kasirivimabia ja imdevimabia 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 pyörtyminen), 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.

Polysorbaatti

Tämä lääkevalmiste sisältää 2,5 mg polysorbaatti 80:tä per 300 mg/2,5 ml kasirivimabia ja 300 mg/2,5 ml imdevimabia sisältävä injektio-pullo, mikä vastaa 1 mg/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

Potilaan todetut allergiat on otettava huomioon.

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 metaboloidu 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 8 796 tutkittavaa (6 373 laskimoon ja 2 423 ihon alle).

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset ovat yliherkkyyssreaktiot, joihin kuuluvat infuusioon liittyvät reaktiot ja injektiokohdan reaktiot.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset taulukossa 5 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 5: 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 kudos	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 kudos	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 infuusioon liittyvien reaktioiden ja injektio kohdan reaktioiden oireet ilmoitettiin omina haittavaikutuksinaan.

Pediatriset potilaat

Anto laskimoon

Tutkimukseen COV-2067 osallistui 98 iältään vähintään 12-vuotiasta mutta alle 18-vuotiasta nuorta sekä 102 iältään vähintään 2-vuotiasta mutta alle 12-vuotiasta lasta, jotka saivat kasirivimabi- ja imdevimabihoitoa. RECOVERY-tutkimuksessa 4 iältään vähintään 12-vuotiasta mutta alle 18-vuotiasta nuorta sai kasirivimabi- ja imdevimabihoitoa. Näissä tutkimuksissa havaittu turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin aikuisilla potilailla.

Anto ihon alle

Tutkimuksessa COV-2069 kasirivimabi- ja imdevimabihoitoa sai 66 vähintään 12-vuotiasta mutta alle 18-vuotiasta nuorta, jotka saivat kasirivimabi- ja imdevimabihoitoa. 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 tutkimuskeskusta 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 antidootia. 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-virusia (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 6.

Taulukko 6. Tiedot kasirivimabin, imdevimabin sekä kasirivimabin ja imdevimabin yhdistelmän neutralointikyvystä pseudotyyppisiä 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 (Alfa)	Koko S-proteiini ^a	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e
B.1.351 (Beeta)	Koko S-proteiini ^b	ei muutosta ^e	45-kertainen	ei muutosta ^e
P.1 (Gamma)	Koko S-proteiini ^c	ei muutosta ^e	418-kertainen	ei muutosta ^e
B.1.617.2 (Delta)	Koko S-proteiini ^g	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e
B.1.617.2/ AY.3 (Delta)	L452R+T478K	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e
AY.1/AY.2 (Delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	ei muutosta ^e	9-kertainen	ei muutosta ^e
AY 4.2 (Delta)	Y145H+A222V+L452R+T478K	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e
B.1.427/B.1.429 (Epsilon)	L452R	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e
B.1.526 (Iota) ^f	E484K	ei muutosta ^e	25-kertainen	ei muutosta ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (Kappa)	L452R + E484Q	ei muutosta ^e	7-kertainen	ei muutosta ^e
B.1.621/B.1.621.1 (Myy)	R346K, E484K, N501Y	ei muutosta ^e	23-kertainen	ei muutosta ^e
C.37 (Lambda)	L452Q + F490S	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e
B.1.1.529/BA.1 (Omicron)	Koko S-proteiini ^h	> 1013-kertainen	> 1732-kertainen	> 754-kertainen
BA.1.1 (Omicron)	Koko S-proteiini ⁱ	> 1 461-kertainen	> 1 336-kertainen	> 1 109-kertainen
BA.2 (Omicron) ^j	Koko S-proteiini ^k	325-kertainen	> 1 369-kertainen	264-kertainen
BA.2.12.1 (Omicron) ^j	Koko S-proteiini ^l	275-kertainen	> 702-kertainen	138-kertainen
BA.2.75 (Omicron) ^j	Koko S-proteiini ^m	881-kertainen	289-kertainen	> 1 148-kertainen
BA.3 (Omicron)	Koko S-proteiini ⁿ	> 1 457-kertainen	> 1 259-kertainen	> 900-kertainen
BA.4/BA.5 (Omicron) ^j	Koko S-proteiini ^o	201-kertainen	> 653-kertainen	54-kertainen
BA.4.6 (Omicron) ^j	Koko S-proteiini ^p	> 1 611-kertainen	> 687-kertainen	> 1 148-kertainen
BQ.1 (Omicron) ^j	Koko S-proteiini ^q	> 1 913-kertainen	> 1 329-kertainen	> 1 615-kertainen
BQ.1.1 (Omicron) ^j	Koko S-proteiini ^r	> 1 368-kertainen	> 1 171-kertainen	> 1 377-kertainen
XBB (Omicron) ^j	Koko S-proteiini ^s	> 1 368-kertainen	> 1 171-kertainen	> 1 377-kertainen

^a Testattavana oli B.1.1.7 (Alfa) -muunnoksen koko piikkiproteiinia ilmentävät pseudotyyppiset viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikkiproteiiniin nähden: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Testattavana oli B.1.351 (Beeta) -muunnoksen koko piikkiproteiinia ilmentävät pseudotyyppiset viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikkiproteiiniin nähden: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Testattavana oli P.1 (Gamma) -muunnoksen koko piikkiproteiinia ilmentävät pseudotyyppiset 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 pseudotyyppiset 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 Iota-kannan isolaateissa ei ole E484K-substituutiota (helmikuusta 2021 lähtien).

^g Testattavana oli B.1.617.2 (Delta) -muunnoksen koko piikkiproteiinia ilmentävät pseudotyyppiset viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikkiproteiiniin nähden: T19R, G142D, E156G, F157del, R158del, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N.

^h Testattavana oli 1.1.529/BA.1 (Omicron) -muunnoksen koko piikkiproteiinia ilmentävät pseudotyyppiset 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.

ⁱ Testattavana oli BA.1.1 (Omicron) -muunnoksen koko piikkiproteiinia ilmentävät pseudotyyppiset 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.

^j Mainitut arvot ovat geometrisen keskiarvo vähintään kolmesta toistetusta määrittämisestä.

^k Testattavana oli BA.2 (Omicron) -muunnoksen koko piikkiproteiinia ilmentävät pseudotyyppiset viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikkiproteiiniin nähden: T19I, del24-26, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

^l Testattavana oli BA.2.12.1 (Omicron) -muunnoksen koko piikkiproteiinia ilmentävät pseudotyyppiset viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikkiproteiiniin nähden: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N444K, L452Q, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, S704L, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

^m Testattavana oli BA.2.75 (Omicron) -muunnoksen koko piikkiproteiinia ilmentävät pseudotyyppiset viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikkiproteiiniin nähden: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, G142D, K147E, W152R, F157L, I210V, V213G, G257S, G339H, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, G446S, N460K, S477N, T478K, E484A, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

ⁿ Testattavana oli BA.3 (Omicron) -muunnoksen koko piikkiproteiinia ilmentävät pseudotyyppiset viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikkiproteiiniin nähden: A67V, H69del, V70del, T95I, G142D, V143del, Y144del, Y145del, N211del, L212I, G339D, S371F, S373P, S375F, D405N, K417N, N440K, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

^o Testattavana oli BA.4/BA.5 (Omicron) -muunnoksen koko piikkiproteiinia ilmentävät pseudotyyppiset viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikkiproteiiniin nähden: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452R, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

^p Testattavana oli BA.4.6 (Omicron) -muunnoksen koko piikkiproteiinia ilmentävät pseudotyyppiset viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikkiproteiiniin nähden: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, R346T, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452R, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

^q Testattavana oli BQ.1.1 (Omicron) -muunnoksen koko piikkiproteiinia ilmentävät pseudotyyppiset viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikkiproteiiniin nähden: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, K444T, L452R, N460K, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

^r Testattavana oli BQ.1 (Omicron) -muunnoksen koko piikkiproteiinia ilmentävät pseudotyyppiset viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikkiproteiiniin nähden: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, R346T, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, K444T, L452R, N460K, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

^s Testattavana oli XBB (Omicron) -muunnoksen koko piikkiproteiinia ilmentävät pseudotyyppiset viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikkiproteiiniin nähden: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, V83A, G142D, Y144-, H146Q, Q183E, V213E, G339H, R346T, L368I, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, V445P, G446S, N460K, S477N, T478K, E484A, F486S, F490S, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

*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 herkkyttä kasirivimabille, imdevimabille ja niiden yhdistelmälle on arvioitu, ks. taulukko 7.

Taulukko 7: 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 (Alfa)	ei muutosta ^a	ei muutosta ^a	ei muutosta ^a
B.1.351 (Beeta)	ei muutosta ^a	5-kertainen	ei muutosta ^a
P.1 (Gamma)	ei muutosta ^a	>371-kertainen	ei muutosta ^a
AY.1 (Delta)	ei muutosta ^a	ei muutosta ^a	ei muutosta ^a
B.1.617.1 (Kappa)	ei muutosta ^a	6-kertainen	ei muutosta ^a
B.1.617.2 (Delta)	ei muutosta ^a	ei muutosta ^a	ei muutosta ^a
C.37 (Lambda)	ei muutosta ^a	ei muutosta ^a	ei muutosta ^a
B.1.621 (Myy)	ei muutosta ^a	ei muutosta ^a	ei muutosta ^a
BA.2 (Omicron)	513-kertainen	> 531-kertainen	1 028-kertainen
BA.2.12.1 (Omicron)	239-kertainen	> 531-kertainen	1 081-kertainen
BA.4 (Omicron)	617-kertainen	> 1 191-kertainen	473-kertainen

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

Kliininen teho

COVID-19-taudin hoito

COV-2067 – Aikuiskohortti (vähintään 18-vuotiaat)

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 tarvinneet lisähappea 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 8: Tiivistelmä COV-2067-tutkimuksen vaiheen 3 tulosten ensisijaisista päätetapahtumista

	1 200 mg i.v. n = 1 192	Lumelääke n = 1 193	2 400 mg i.v. n = 1 812	Lumelääke 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-määrittelyn 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 ($p < 0,0001$).

COV-2067 – Pediatrinen kohortti (alle 18-vuotiaat)

Tämän tutkimuksen kohortissa 2 oli 206 alle 18-vuotiaasta tutkittavaa, joilla oli vähintään yksi vaikean COVID-19-sairauman riskitekijä. Heidät satunnaistettiin saamaan laskimoon yhtenä infuusiona 1 200 mg (tai painoa vastaava annos; $n = 129$) kasirivimabia ja imdevimabia, 2 400 mg kasirivimabia ja imdevimabia (tai painoa vastaava annos; $n = 75$) tai lumelääkettä ($n = 2$). Aikuispotilailla tehdyn etukäteen määritellyn välianalyysin jälkeen lumelääkeryhmä poistettiin.

Iän mediaani oli 11 vuotta (50 % tutkittavista oli alle 12-vuotiaita).

Tehon päätetapahtumat olivat deskriptiivisiä ja niitä arvioitiin tutkittavilta, joiden nenänielunäytteen SARS-CoV-2 RT-qPCR -tulos oli positiivinen satunnaistamisvaiheessa. Pediatrisessa kohortissa ei esiintynyt kuolemia tai COVID-19:ään liittyviä sairaalahoidojaksoja.

RECOVERY

RECOVERY on parhaillaan käynnissä oleva satunnaistettu, kontrolloitu, avoin monikeskusalustutkimus, 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 -vuotiaasta 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 lisähappea, 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

lisähappea, 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 9.

Taulukko 9: 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 potilailla oli käytössä pienivirtauksisia happilaitteita (esim. happinaamari tai happiviikset) tai potilas ei saanut lisähappea. 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 potilasrekrytinnin jälkeen. Havaitut vaikutukset potilailla, jotka eivät saaneet lisähappea tai joilla oli käytössä pienivirtauksisia happilaitteita, olivat yleisesti samankaltaisia 2400 mg:n kasirivimabi- ja imdevimabiannoksia ja 8000 mg:n kasirivimabi- ja imdevimabiannoksia saaneilla potilailla, mikä osoittaa sen, ettei annoksella ollut tässä potilasjoukossa vaikutusta. Tehon analyysissä nämä annosryhmät yhdistettiin vertailtaessa niitä lumeryhmään.

Iän 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 remdesiviiriä 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 lähtötilanteesta positiivinen SARS-CoV-2-infektion RT-qPCR-testitulokseksi, viruskuorma mitattiin nenänielusta otetusta pyyhkäisyäytteestä 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-) testitulokseksi.

Satunnaistetut tutkittavat, joiden SARS-CoV-2 RT-qPCR -testitulokseksi oli lähtötilanteessa negatiivinen, liitettiin kohorttiin A, ja ne, joiden SARS-CoV-2 RT-qPCR -testitulokseksi oli positiivinen, 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 %, kasirivimabi- ja imdevimabi 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 10: 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 11: 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 (150–4000 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 lisäannoksia tarvitseville potilaille laskimoon 8 000 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 imdevimabialoitussuorituksen (latausannoksen) sekä sen jälkeisen hoito-ohjelman kuukausittaisen 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).

Lisähapetta 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).

Iäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä iän (18–96 vuotta) ei todettu olevan merkittävä kasirivimabin ja imdevimabin farmakokinetiikan kovariaatti.

Munuaisten vajaatoiminta

Kasirivimabin ja imdevimabin ei odoteta eliminoituvan merkittävässä määrin munuaisten kautta niiden molekyylipainon (> 69 kDa) vuoksi.

Maksan vajaatoiminta

Kasirivimabin ja imdevimabin ei odoteta eliminoituvan merkittävässä määrin maksan kautta.

Pediatriset potilaat

Laskimoon tai ihon alle annetun kasirivimabin ja imdevimabin farmakokinetiikkaa on tutkittu populaatiofarmakokinetiikan avulla pediatrisessa populaatiossa vastasyntyneistä alle 18 vuoden ikäisiin. Populaatio koostui infektoitumattomista potilaista, SARS-CoV-2-potilaista, jotka eivät olleet sairaalahoidossa, sekä henkilöistä, jotka olivat kotiloissa kosketuksissa SARS-CoV-2-infektion saaneisiin henkilöihin, ja sairaalahoidossa olevista SARS-CoV-2-potilaista. Taulukossa 12 on esitetty kasirivimabin ja imdevimabin farmakokineettiset ominaisuudet nuorilla ja lapsilla, jotka eivät tarvitse lisähapetta.

Taulukko 12: Kasirivimabin ja imdevimabin farmakokineettiset ominaisuudet nuorilla ja lapsilla, jotka eivät tarvitse lisähapetta.

Parametri	Kasirivimabi	Imdevimabi
Hyötyosuus ihon alle annettuna (%)	~89	~86
Keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika (vrk) (90 % CI)	35,5 (14; 57)	29,1 (16; 42,1)
Keskimääräinen puhdistuma (l/vrk) (5., 95. persentiili)	0,125 (0,04, 0,23)	0,157 (0,06, 0,28)

Taulukossa 1 suositeltujen laskimoon annettavien painoon perustuvien annosten odotetaan saavan potilaille, jotka eivät tarvitse lisähapetta, aikaan samankaltaisen altistuksen nuorilla ja lapsilla kuin aikuisilla, jotka saavat Ronaprevea 1 200 mg:n annoksena laskimoon (600 mg kasirivimabi ja 600 mg imdevimabi).

Taulukossa 13 on esitetty ennustettu systeeminen altistus (C_{28} , C_{max} ja AUC_{d28}) kasirivimabin ja imdevimabin suositelluilla annoksilla laskimoon annon jälkeen nuorilla ja 2 vuotta täyttäneillä ja vähintään 10 kg painavilla lapsilla, jotka eivät tarvitse lisähapetta.

Taulukko 13: Ennustettu systeeminen kasirivimabi- ja imdevimabialtistus nuorilla ja 2 vuotta täyttäneillä ja vähintään 10 kg painavilla lapsilla, jotka eivät tarvitse lisähapetta.

Populaatio	Laskimoon annettu annos (per monoklonaalinen vasta-aine)	Altistuksen mittarit	Kasirivimabi (keskiarvo ± SD)	Imdevimabi (keskiarvo ± SD)
Aikuiset ≥ 40 kg	600 mg laskimoon	AUC_{d28} (mg*vrk/l)	1 664,0 ± 451,2	1 518,7 ± 410,6
		C_{28} (mg/l)	33,8 ± 12,2	27,5 ± 10,7
		C_{max} (mg/l)	166,2 ± 64,9	167,7 ± 64,5
Pediatriiset potilaat ≥ 20 – < 40 kg	270 mg laskimoon	AUC_{d28} (mg*vrk/l)	1 657,5 ± 303,4	1 512,5 ± 271,5
		C_{28} (mg/l)	38,5 ± 8,2	31,6 ± 7,6
		C_{max} (mg/l)	151,4 ± 52,4	151,5 ± 51,8
Pediatriiset potilaat ≥ 10 – < 20 kg	155 mg laskimoon	AUC_{d28} (mg*vrk/l)	1 502,9 ± 251,3	1 371,7 ± 224,4
		C_{28} (mg/l)	37,0 ± 6,7	30,6 ± 6,3
		C_{max} (mg/l)	133,4 ± 44,4	132,8 ± 43,6

AUC_{d28} = pitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala 28 vuorokauden ajan annostelun jälkeen; C_{28} = pitoisuus 28. vuorokautena kerta-annoksen jälkeen; C_{max} = enimmäis(huippu)pitoisuus 28 vuorokauden aikavälillä annostelun jälkeen; SD = keskihajonta.

Kasirivimabin ja imdevimabin farmakokinetiikkaa pediatriisilla potilailla, jotka tarvitsevat lisähapetta, ei ole varmistettu.

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 (E 433)
Sakkarosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo: 2 vuotta

300 mg:n injektiopullot yhtä käyttökertaa varten, yhteispakkaus

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

Laskimoon annettava laimennettu liuos

Injektiopullossa 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 lämmetä 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 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 tyyppiä 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 hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

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 (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 injektiopullostasi 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, taulukot 1, 2 ja 3).
5. Sekoita infuusiopussia varovasti kääntelemällä. Älä ravista.
6. Ronapreve on säilytysaineeton, ja siksi laimennettu infuusioliuos pitää antaa välittömästi.

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.
- Esivalmistele 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 %) natriumkloridiliuksella tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuksella, jotta potilas saa varmasti koko annoksen.
- Potilasta pitää seurata laskimoon annetun infuusion jälkeen paikallisten käytäntöjen mukaisesti.

Valmisteen saattaminen käyttökuntoon ihon alle annettavaa injektiota 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 4). 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 injektiopullostas ruiskuihin (ks. kohta 4.2, taulukko 4). 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 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 valmiste säilytetään jääkaapissa, ruiskujen pitää antaa lämmetä huoneenlämpöiseksi noin 10–15 minuutin ajan ennen antoa.

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 4), jotka valmistellaan ihon alle annettavaa injektiota varten.
- 600 mg:n (300 mg kasirivimabia ja 300 mg imdevimabia) Ronapreve-annosta varten tarvitaan 2 ruiskua (ks. kohta 4.2, taulukko 4), jotka valmistellaan ihon alle annettavaa injektiota 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

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

▼ Tähän lääkevalmisteseen 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 1 332 mg + 1 332 mg 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:

Yksi injektiopullo kasirivimabia sisältää 11,1 mg polysorbaatti 80:tä.
Yksi injektiopullo imdevimabia sisältää 11,1 mg polysorbaatti 80:tä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos.

Kirkas tai hieman opaalinhohtoinen ja väritön tai vaaleankeltainen liuos, jonka pH on noin 6,0 ja osmolaliteetti kasirivimabin osalta 279–418 mmol/kg ja imdevimabin osalta 283–425 mmol/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ronapreve on tarkoitettu

- COVID-19-taudin hoitoon aikuisille, nuorille ja vähintään 2-vuotiaille, vähintään 10 kg painaville lapsille, 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 ovat negatiiviset
- COVID-19-taudin estohoitoon aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille, vähintään 40 kg painaville nuorille.

Ronapreve-valmistetta on käytettävä saatavilla olevien virallisten suositusten mukaisesti ja perustuen tietoihin, jotka koskevat kasirivimabin ja imdevimabin tehoa tällä hetkellä kiertäviä virusvariantteja vastaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Ronapreve voidaan antaa laskimoon tai ihon alle potilaan iän ja painon mukaan sekä riippuen käyttötarkoituksesta (COVID-19-taudin hoito tai esto).

COVID-19-taudin hoito aikuisilla, nuorilla ja 2 vuotta täyttäneillä ja vähintään 10 kg:n painoisilla lapsilla, jotka eivät tarvitse lisähapetta

Annostussuositukset on esitetty taulukossa 1. Näille potilaille kasirivimabi- ja imdevimabihoito on aloitettava 7 vuorokauden kuluessa COVID-19-taudin oireiden alkamisesta.

Taulukko 1: Annostussuositukset kasirivimabi- ja imdevimabihoitoon aikuisille, nuorille ja 2 vuotta täyttäneille lapsille, jotka eivät tarvitse lisähapetta

Potilaan paino	Vasta-aineannos	Esitetytyn 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi- tai 50 mg/ml (5 %) dekstroosinfuusiopuoksen koko	Tilavuus, joka vedetään kustakin injektioapulosta ja laimennetaan ennen antoa (ks. kohta 6.6)	Kokonaistilavuus/kerta-annos	Laskimoinfuusioiden kesto
Vähintään 10 kg mutta alle 20 kg	155 mg kasirivimabi 155 mg imdevimabi.	50 ml, 100 ml, 150 ml	1,3 ml yhdestä kasirivimabin 1332 mg:n moniannosinjektioapulosta 1,3 ml yhdestä imdevimabin 1332 mg:n moniannosinjektioapulosta	2,6 ml	2 tuntia
Vähintään 20 kg mutta alle 40 kg	270 mg kasirivimabi 270 mg imdevimabi.	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	Yhteensä 2,3 ml kasirivimabi yhdestä 1332 mg:n moniannosinjektioapulosta Yhteensä 2,3 ml imdevimabi yhdestä 1332 mg:n moniannosinjektioapulosta	4,6 ml	2 tuntia
Vähintään 40 kg	600 mg kasirivimabi 600 mg imdevimabi.	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	5 ml yhdestä kasirivimabin 1332 mg:n moniannosinjektioapulosta	10 ml	20 tai 30 minuuttia (infuusiotilavuudesta riippuen, ks. kohta 6.6)

			5 ml yhdestä imdevimabin 1332 mg:n moniannosinjektiopullosta		
--	--	--	--	--	--

Kasirivimabi ja imdevimabi annetaan 2–11-vuotiaille lapsille ja kaikille alle 40 kg:n painoisille potilaille ainoastaan samanaikaisena yhtenä infuusiona laskimoon pumpun tai painovoiman avulla (ks. taulukko 1).

Annos aikuisille sekä vähintään 12-vuotiaille ja vähintään 40 kg painaville nuorille, jotka eivät tarvitse lisähapetta, annetaan yhtenä infuusiona laskimoon tai injektiona ihon alle (ks. taulukot 1 ja 4). Ks. kohta 4.4.

COVID-19-taudin hoito aikuisilla ja nuorilla vähintään 40 kg painavilla potilailla, jotka tarvitsevat lisähapetta

Annostussuositus on 4 000 mg kasirivimabia ja 4 000 mg imdevimabia laskimoon annettuna kertainfuusiona (ks. Ronapreve-valmisteen valmisteyhteenvedon taulukko 2).

Taulukko 2: Annostussuositukset kasirivimabi- ja imdevimabihoitoon aikuisille ja vähintään 40 kg painaville nuorille potilaille, jotka tarvitsevat lisähapetta

Käyttöaihe	Vasta-aineannos	Esitäytetyn 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloriditai 50 mg/ml (5 %) dekstroosi-infuusiopussin koko	Tilavuus, joka vedetään kustakin injektiopullosta ja laimennetaan ennen antoa (ks. kohta 6.6)	Kokonaistilavuus/kertaannos	Laskimoinfuusion kesto
Hoito (lisähapetta saavat potilaat)	4 000 mg kasirivimabia ja 4 000 mg imdevimabia	250 ml*	Yhteensä 33,3 ml kasirivimabia 1332 mg:n moniannosinjektiopullosta Yhteensä 33,3 ml imdevimabia 1332 mg:n moniannosinjektiopullosta	66,6 ml	1 tunti

*Vedä infuusiopussista 66,6 ml natriumkloridia (9 mg/ml, 0,9 %) tai 50 mg/ml (5 %) dekstroosia ja hävitä se ennen kuin lisäät kasirivimabia ja imdevimabia.

COVID-19-taudin estohoito aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla ja vähintään 40 kg painavilla nuorilla potilailla

Altistuksen jälkeinen profylaksi

Suositusannos on 600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia yhtenä infuusiona laskimoon tai injektiona ihon alle (ks. taulukot 3 ja 4). Kasirivimabin ja imdevimabin yhdistelmä pitää antaa mahdollisimman pian COVID-19-kontaktin jälkeen.

Altistusta edeltävä profylaksi

Aloitussuositusannos on 600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia yhtenä infuusiona laskimoon tai injektiona ihon alle (ks. taulukot 3 ja 4). 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.

Taulukko 3: Annostussuositukset kasirivimabi- ja imdevimabiestohoitoon aikuisille ja vähintään 40 kg painaville nuorille potilaille

Käyttöaihe	Vasta- aineannos	Esitäytetyn 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi- tai 50 mg/ml (5 %) dekstroosi- infuusiopussin koko	Tilavuus, joka vedetään kustakin injektiopullosta ja laimennetaan ennen antoa (ks. kohta 6.6)	Kokonaistilavuus/kerta- annos	Laskimoinfuusion kesto
Altistuksen jälkeinen profylaksi (kerta-annos) Altistusta edeltävä profylaksi (aloitusannos)	600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia	50 ml, 100 ml, 150 ml 250 ml	5 ml yhdestä kasirivimabin 1332 mg:n moniannosinjektiopullosta 5 ml yhdestä imdevimabin 1332 mg:n moniannosinjektiopullosta	10 ml	20 tai 30 minuuttia (laimennuksen tilavuudesta riippuen, ks. kohta 6.6)
Altistusta edeltävä profylaksi (toistuva annos)	300 mg kasirivimabia ja 300 mg imdevimabia	50 ml, 100 ml, 150 ml 250 ml	2,5 ml yhdestä kasirivimabin 1332 mg:n moniannosinjektiopullosta 2,5 ml yhdestä imdevimabin 1332 mg:n moniannosinjektiopullosta	5 ml	20 tai 30 minuuttia (laimennuksen tilavuudesta riippuen, ks. kohta 6.6)

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 65-vuotiaille tai sitä vanhemmille potilaille (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Kasirivimabin ja imdevimabin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu seuraavissa potilasryhmissä, koska tietoja ei ole saatavilla:

- alle 2-vuotiaille ja alle 10 kg painaville lapsille, jotka eivät tarvitse lisähappea COVID-19-taudin hoitoon
- alle 12-vuotiaille ja alle 40 kg painaville lapsille, jotka saavat lisähappea COVID-19-taudin hoitoon
- alle 12-vuotiaille ja alle 40 kg painaville lapsille COVID-19-taudin ehkäisyyn.

Antotapa

Ronapreve on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon tai ihon alle. Jokainen injektiopullo on moniannoskäyttöön.

Infuusio laskimoon

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet tämän lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja antamisesta.

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

Injektio ihon alle

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet tämän lääkevalmisteen 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 4: 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 (vähintään 12-vuotiaat, vähintään 40 kg painavat potilaat, jotka eivät saa lisähappyä), 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 annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Antiviraalinen resistenssi

Kasirivimabi ja imdevimabi kehitettiin tehoamaan SARS-CoV-2:een ennen omikronvarianttien ilmaantumista. Koska *in vitro* -neutraloiva vaikutus on vähentynyt, kasirivimabin ja imdevimabin ei odoteta suojaavan infektiolta, joiden aiheuttajana ovat virusvariantit, joilla on omikronvarianteille tyypillisiä mutaatioita piikkiproteiinissa (ks. kohta 5.1).

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.

Potilaille, jotka saavat Ronapreve-valmistetta estohoitona, on kerrottava mahdollisesta läpilyönti-infektioiden riskistä. Jos COVID-19-taudin oireita tai löydöksiä ilmenee (yleisimpiä oireita ovat kuume, vilunväristykset, kurkkukipu, yskä, väsymys ja uusi maku- tai hajuaistin menetys; vakavimpia oireita ovat hengitysvaikeudet tai hengenahdistus, puheen tai liikuntakyvyn menetys tai sekavuus ja rintakipu), kehota henkilöä hakeutumaan viipymättä lääkärin hoitoon.

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.

Yliherkkyyshäkiot mukaan lukien anafylaksia

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

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

Infuusioon liittävät häkiot

Infuusioon liittyviä häkiot on havaittu, kun kasirivimabia ja imdevimabia on annettu laskimoon.

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

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

Polysorbaatti

Tämä lääkevalmiste sisältää 11,1 mg polysorbaatti 80:tä per 1 332 mg/11,1 ml kasirivimabia ja 1 332 mg/11,1 ml imdevimabia sisältävä injektioipullo, joka vastaa 1 mg/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia häkiotia.

Potilaan todetut allergiat on otettava huomioon.

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, indusoidijien 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 8 796 tutkittavaa (6 373 laskimoon ja 2 423 ihon alle).

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset ovat yliherkkyyssreaktiot, joihin kuuluvat infuusioon liittyvät reaktiot ja injektiokohdan reaktiot.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset taulukossa 5 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 5: 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	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

Tutkimukseen COV-2067 osallistui 98 iältään yli 12-vuotiaasta mutta alle 18-vuotiaasta nuorta sekä 102 iältään vähintään 2-vuotiaasta mutta alle 12-vuotiaasta lasta, jotka saivat kasirivimabi- ja imdevimabihoitoa. RECOVERY-tutkimuksessa neljä iältään vähintään 12-vuotiaasta mutta alle 18-vuotiaasta nuorta sai kasirivimabi- ja imdevimabihoitoa. Näissä tutkimuksissa havaittu turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin aikuisilla potilailla.

Anto ihon alle

Tutkimuksessa COV-2069 kasirivimabi- ja imdevimabihoitoa sai 66 iältään ≥ 12 – < 18 -vuotiaasta 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 antidootia. 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-virusia (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 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 6.

Taulukko 6. Tiedot kasirivimabin, imdevimabin sekä kasirivimabin ja imdevimabin yhdistelmän neutralointikyvystä pseudotyyppisiä 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 kasirivimabilille	Heikentynyt herkkyys pelkälle imdevimabilille
B.1.1.7 (Alfa)	Koko S-proteiini ^a	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e
B.1.351 Beeta)	Koko S-proteiini ^b	ei muutosta ^e	45-kertainen	ei muutosta ^e
P.1 (Gamma)	Koko S-proteiini ^c	ei muutosta ^e	418-kertainen	ei muutosta ^e
B.1.617.2 (Delta)	Koko S-proteiini ^g	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e
B.1.617.2/ AY.3 (Delta)	L452R+T478K	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e
AY.1/AY.2 (Delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	ei muutosta ^e	9-kertainen	ei muutosta ^e
AY 4.2 (Delta)	Y145H+A222V+L452R+T478K	ei muutosta	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e
B.1.427/B.1.429 (Epsilon)	L452R	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e
B.1.526 (Iota) ^f	E484K	ei muutosta ^e	25-kertainen	ei muutosta ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (Kappa)	L452R + E484Q	ei muutosta ^e	7-kertainen	ei muutosta ^e
B.1.621/B.1.621.1 (Myy)	R346K, E484K, N501Y	ei muutosta ^e	23-v	ei muutosta ^e
C.37 (Lambda)	L452Q + F490S	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e	ei muutosta ^e
B.1.1.529/BA.1 (Omicron)	Koko S-proteiini ^h	> 1 013-kertainen	> 1 732-kertainen	> 754-kertainen
BA.1.1 (Omicron)	Koko S-proteiini ⁱ	>1 461-kertainen	>1 336-kertainen	>1 109-kertainen
BA.2 (Omicron) ^j	Koko S-proteiini ^k	325-kertainen	>1 369-kertainen	264-kertainen
BA.2.12.1 (Omicron) ^j	Koko S-proteiini ^l	275-kertainen	>702-kertainen	138-kertainen
BA.2.75 (Omicron) ^j	Koko S-proteiini ^m	881-kertainen	289-kertainen	>1148-kertainen
BA.3 (Omicron)	Koko S-proteiini ⁿ	>1 457-kertainen	>1 259-kertainen	>900-kertainen
BA.4/BA.5 (Omicron) ^j	Koko S-proteiini ^o	201-kertainen	>653-kertainen	54- kertainen
BA.4.6 (Omicron) ^j	Koko S-proteiini ^p	>1 611-kertainen	>687-kertainen	>1 148-kertainen
BQ.1 (Omicron) ^j	Koko S-proteiini ^q	>1 913-kertainen	>1 329-kertainen	>1 615-kertainen
BQ.1.1 (Omicron) ^j	Koko S-proteiini ^r	>1 368 kertainen	>1 171-kertainen	>1 377-kertainen
XBB (Omicron) ^j	Koko S-proteiini ^s	>1 368-kertainen	>1 171-kertainen	>1 377-kertainen

^a Testattavana oli B.1.1.7 (Alpha) -muunnoksen koko piikkiproteiinia ilmentävät pseudotyyppiset viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikkiproteiiniin nähden: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Testattavana oli B.1.351 (Beta) -muunnoksen koko piikkiproteiinia ilmentävät pseudotyyppiset viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikkiproteiiniin nähden: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Testattavana oli P.1 (Gamma) -muunnoksen koko piikkiproteiinia ilmentävät pseudotyyppiset 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 pseudotyyppiset 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 Iota-kannan isolaateissa ei ole E484K-substituutiota (helmikuusta 2021 lähtien).

^g Testattavana oli B.1.617.2 (Delta) -muunnoksen koko piikki proteiinia ilmentävät pseudotyyppiset viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikki proteiiniin nähden: T19R, G142D, E156G, F157del, R158del, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N.

^h Testattavana oli B.1.1.529/BA.1 (Omicron) -muunnoksen koko piikki proteiinia ilmentävät pseudotyyppiset viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikki proteiiniin 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.

ⁱ Testattavana oli BA.1.1 (Omicron) -muunnoksen koko piikki proteiinia ilmentävät pseudotyyppiset viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikki proteiiniin 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.

^j Mainitut arvot ovat geometrisen keskiarvo vähintään kolmesta toistetusta määrittämisestä.

^k Testattavana oli BA.2 (Omicron) -muunnoksen koko piikki proteiinia ilmentävät pseudotyyppiset viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikki proteiiniin nähden: T19I, del24-26, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

^l Testattavana oli BA.2.12.1 (Omicron) -muunnoksen koko piikki proteiinia ilmentävät pseudotyyppiset viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikki proteiiniin nähden: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452Q, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, S704L, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

^m Testattavana oli BA.2.75 (Omicron) -muunnoksen koko piikki proteiinia ilmentävät pseudotyyppiset viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikki proteiiniin nähden: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, G142D, K147E, W152R, F157L, I210V, V213G, G257S, G339H, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, G446S, N460K, S477N, T478K, E484A, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

ⁿ Testattavana oli BA.3 (Omicron) -muunnoksen koko piikki proteiinia ilmentävät pseudotyyppiset viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikki proteiiniin nähden: A67V, H69del, V70del, T95I, G142D, V143del, Y144del, Y145del, N211del, L212I, G339D, S371F, S373P, S375F, D405N, K417N, N440K, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

^o Testattavana oli BA.4/BA.5 (Omicron) -muunnoksen koko piikki proteiinia ilmentävät pseudotyyppiset viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikki proteiiniin nähden: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452R, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

^p Testattavana oli BA.4.6 (Omicron) -muunnoksen koko piikki proteiinia ilmentävät pseudotyyppiset viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikki proteiiniin nähden: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, R346T, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452R, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

^q Testattavana oli BQ.1 (Omicron) -muunnoksen koko piikki proteiinia ilmentävät pseudotyyppiset viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikki proteiiniin nähden: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, K444T, L452R, N460K, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

^r Testattavana oli BQ.1.1 (Omicron) -muunnoksen koko piikki proteiinia ilmentävät pseudotyyppiset viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikki proteiiniin nähden: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, R346T, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, K444T, L452R, N460K, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

^s Testattavana oli XBB (Omicron) -muunnoksen koko piikki proteiinia ilmentävät pseudotyyppiset viruksen kaltaiset partikkelit. Muunnoksessa on löydetty seuraavat muutokset alkuperäiseen piikki proteiiniin nähden: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, V83A, G142D, Y144-, H146Q, Q183E, V213E, G339H, R346T, L368I, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, V445P, G446S, N460K, S477N, T478K, E484A, F486S, F490S, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

*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 7.

Taulukko 7: 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 (Alfa)	ei muutosta ^a	ei muutosta ^a	ei muutosta ^a
B.1.351 (Beeta)	ei muutosta ^a	5-kertainen	ei muutosta ^a
P.1 (Gamma)	ei muutosta ^a	>371-kertainen	ei muutosta ^a
AY.1 (Delta)	ei muutosta	ei muutosta	ei muutosta
B.1.617.1 Kappa)	ei muutosta ^a	6-kertainen	ei muutosta ^a
B.1.617.2 (Delta)	ei muutosta ^a	ei muutosta ^a	ei muutosta ^a
C.37 (Lambda)	ei muutosta ^a	ei muutosta ^a	ei muutosta ^a
B.1.621 (Myy)	ei muutosta ^a	ei muutosta ^a	ei muutosta ^a
BA.2 (Omicron)	513-kertainen	>531-kertainen	1 028-kertainen
BA.2.12.1 (Omicron)	239-kertainen	>531-kertainen	1 081-kertainen
BA.4 (Omicron)	617-kertainen	>1191-kertainen	473-kertainen

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

Kliininen teho

COVID-19-taudin hoito

COV-2067 – Aikuiskohortti (vähintään 18-vuotiaat)

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 tarvinneet lisähappea 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 8: Tiivistelmä COV-2067-tutkimuksen vaiheen 3 tulosten ensisijaisista päätetapahtumista

	1 200 mg i.v. n = 1 192	Lumelääke n = 1 193	2 400 mg i.v. n = 1 812	Lumelääke n = 1 790
mFAS-aineiston potilaita, joilla $\geq$ 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-määrittelyn 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).

COV-2067 – Pediatrinen kohortti (alle 18-vuotiaat)

Tämän tutkimuksen kohortissa 2 oli 206 alle 18-vuotiaasta tutkittavaa, joilla oli vähintään yksi vaikean COVID-19-sairauman riskitekijä. Heidät satunnaistettiin saamaan laskimoon yhtenä infuusiona 1 200 mg (tai painoa vastaava annos; n = 129) kasirivimabia ja imdevimabia, 2 400 mg kasirivimabia ja imdevimabia (tai painoa vastaava annos; n = 75) tai lumelääkettä (n = 2). Aikuispotilailla tehdyn etukäteen määritellyn välialalyysin jälkeen lumelääkeryhmä poistettiin.

Mediaani-ikä oli 11 vuotta (50 % tutkittavista oli alle 12-vuotiaita).

Tehon päätetapahtumat olivat deskriptiivisiä ja niitä arvioitiin tutkittavilta, joiden nenänielunäytteen SARS-CoV-2 RT-qPCR -tulos oli positiivinen satunnaistamisvaiheessa. Pediatrisessa kohortissa ei esiintynyt kuolemia tai COVID-19:ään liittyviä sairaalahoidojaksoja.

RECOVERY

RECOVERY on parhaillaan käynnissä oleva satunnaistettu, kontrolloitu, avoin monikeskusalustutkimus, 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 $\geq$ 12- – < 18-vuotiaasta 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 lisähappea, 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

lisähappea, 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 9.

Taulukko 9: 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 sairaalahoitossa olevien COVID-19-tautia sairastavien potilaiden hoitoon, kun potilailla oli käytössä pienivirtauksisia happilaitteita (esim. happinaamari tai happiviikset) tai potilas ei saanut lisähappea. 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), 4000mg 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 potilasrekrytinnin jälkeen. Havaitut vaikutukset potilailla, jotka eivät saaneet lisähappea tai joilla oli käytössä pienivirtauksisia happilaitteita, olivat yleisesti samankaltaisia 2400 mg:n kasirivimabi- ja imdevimabiannoksia ja 8000 mg:n kasirivimabi- ja imdevimabiannoksia saaneilla potilailla, mikä osoittaa sen, ettei annoksella ollut tässä potilasjoukossa vaikutusta. Tehon analyysissä nämä annosryhmät yhdistettiin vertailtaessa niitä lumeryhmään.

Iän 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 remdesiviiriä 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 lähtötilanteesta positiivinen SARS-CoV-2-infektion RT-qPCR-testitulokset, viruskuorma mitattiin nenänielusta otetusta pyyhkäisyäyttestä 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-)testitulos.

Satunnaistetut tutkittavat, joiden SARS-CoV-2 RT-qPCR -testitulos oli lähtötilanteessa negatiivinen, liitettiin kohorttiin A, ja ne, joiden SARS-CoV-2 RT-qPCR -testitulos oli positiivinen, 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 %, kasirivimabi- ja imdevimabi 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 10: 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 11: 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 (150–4000 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 lisäannoksia 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 imdevimabialoitussuorituksen (latausannoksen) sekä sen jälkeisen hoito-ohjelman kuukausittaisen 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).

Lisähapetta 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).

Iäkkäät potilaat

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä iän (18–96 vuotta) ei todettu olevan merkittävä kasirivimabin ja imdevimabin farmakokinetiikan kovariaatti.

Munuaisten vajaatoiminta

Kasirivimabin ja imdevimabin ei odoteta eliminoituvan merkittävässä määrin munuaisten kautta niiden molekyylipainon (> 69 kDa) vuoksi.

Maksan vajaatoiminta

Kasirivimabin ja imdevimabin ei odoteta eliminoituvan merkittävässä määrin maksan kautta.

Pediatriset potilaat

Laskimoon tai ihon alle annetun kasirivimabin ja imdevimabin farmakokinetiikkaa on tutkittu populaatiofarmakokinetiikan avulla pediatrisessa populaatiossa vastasyntyneistä alle 18 vuoden ikäisiin. Populaatio koostui infektoitumattomista potilaista, SARS-CoV-2-potilaista, jotka eivät olleet sairaalahoitossa tai olivat kotioloissa kosketuksissa SARS-CoV-2-infektion saaneisiin henkilöihin, sekä sairaalahoitossa olevista SARS-CoV-2-potilaista. Taulukossa 12 on esitetty kasirivimabin ja imdevimabin farmakokineettiset ominaisuudet nuorilla ja lapsilla, jotka eivät tarvitse lisähapetta.

Taulukko 12: Kasirivimabin ja imdevimabin farmakokineettiset ominaisuudet nuorilla ja lapsilla, jotka eivät tarvitse lisähapetta.

Parametri	Kasirivimabi	Imdevimabi
Hyötyosuus ihon alle annettuna (%)	~89	~86
Keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika (vrk) (90 % CI)	35,5 (14; 57)	29,1 (16; 42,1)
Keskimääräinen puhdistuma (l/vrk) (5., 95. persentiili)	0,125 (0,04; 0,23)	0,157 (0,06; 0,28)

Taulukossa 1 suositeltujen laskimoon annettavien painoon perustuvien annosten odotetaan saavan potilaille, jotka eivät tarvitse lisähapetta, aikaan samankaltaisen altistuksen nuorilla ja lapsilla kuin aikuisilla, jotka saavat Ronaprevea 1 200 mg:n annoksena laskimoon (600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia).

Taulukossa 13 on esitetty ennustettu systeeminen altistus (C_{28} , C_{max} ja AUC_{d28}) kasirivimabin ja imdevimabin suositelluilla annoksilla laskimoon annon jälkeen nuorilla ja 2 vuotta täyttäneillä ja vähintään 10 kg painavilla lapsilla, jotka eivät tarvitse lisähapetta.

Taulukko 13: Ennustettu systeeminen kasirivimabi- ja imdevimabialtistus nuorilla ja 2 vuotta täyttäneillä ja vähintään 10 kg painavilla lapsilla, jotka eivät tarvitse lisähapetta.

Populaatio	Laskimoon annettu annos (per monoklonaalinen vasta-aine)	Altistuksen mittarit	Kasirivimabi (keskiarvo $\pm$ SD)	Imdevimabi (keskiarvo $\pm$ SD)
Aikuiset ≥ 40 kg	600 mg laskimoon	AUC_{d28} (mg*vrk/l)	1 664,0 $\pm$ 451,2	1 518,7 $\pm$ 410,6
		C_{28} (mg/l)	33,8 $\pm$ 12,2	27,5 $\pm$ 10,7
		C_{max} (mg/l)	166,2 $\pm$ 64,9	167,7 $\pm$ 64,5
Pediatriiset potilaat $\geq 20 - < 40$ kg	270 mg laskimoon	AUC_{d28} (mg*vrk/l)	1 657,5 $\pm$ 303,4	1 512,5 $\pm$ 271,5
		C_{28} (mg/l)	38,5 $\pm$ 8,2	31,6 $\pm$ 7,6
		C_{max} (mg/l)	151,4 $\pm$ 52,4	151,5 $\pm$ 51,8
Pediatriiset potilaat $\geq 10 - < 20$ kg	155 mg laskimoon	AUC_{d28} (mg*vrk/l)	1 502,9 $\pm$ 251,3	1 371,7 $\pm$ 224,4
		C_{28} (mg/l)	37,0 $\pm$ 6,7	30,6 $\pm$ 6,3
		C_{max} (mg/l)	133,4 $\pm$ 44,4	132,8 $\pm$ 43,6

AUC_{d28} = pitoisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala 28 vuorokauden ajan annostelun jälkeen; C_{28} = pitoisuus 28. vuorokautena kerta-annoksen jälkeen; C_{max} = enimmäis(huippu)pitoisuus 28 vuorokauden aikavälillä annostelun jälkeen; SD = keskihajonta.

Kasirivimabin ja imdevimabin farmakokinetiikkaa pediatriisilla potilailla, jotka tarvitsevat lisähapetta, ei ole varmistettu.

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 (E 433)
Sakkaroosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo: 2 vuotta

1 332 mg:n moniannosinjektiopullot, yhteispakkaus

Ensimmäisen puhkaisun jälkeen: Jos valmistetta ei käytetä heti, injektiopulloa 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

Injektiopullossa 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 lämmetä 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 1 332 mg + 1 332 mg injektio-/infuusioneste, liuos, moniannosinjektiopullot

Yksi kotelo sisältää yhden injektiopullon kumpaakin vasta-ainetta:

Pakkaus, joka sisältää kaksi 20 ml:n tyyppin 1 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 hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Valmisteen saattaminen käyttökuntoon laskimoon annettavaa infuusiota varten

Terveystieteiden 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 injektiopullostasi 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, taulukot 1, 2 ja 3).
5. Sekoita infuusiopussia varovasti kääntelemällä. Älä ravista.
6. Ronapreve on säilytysaineeton, ja siksi laimennettu infuusioliuos pitää antaa välittömästi.

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 infuusiovälineistöä.
- 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 huuhtelet 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.

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 4). 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. kohta 4.2, taulukko 4). 1 200 mg:n kokonaisannosta varten tarvitaan yhteensä 4 ruiskua ja 600 mg:n kokonaisannosta 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.

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 4), 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 4), 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

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
<https://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

Lonza Manufacturing LLC 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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet 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 AINE

Yksi injektiopullo sisältää kasirivimabia 300 mg / 2,5 ml (120 mg/ml).
Yksi injektiopullo 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 injektiopulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

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 SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä. **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

EU/1/21/1601/001

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 – kertakäyttöinen injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Ronapreve 300 mg + 300 mg injektio-/infuusioneste, 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-INJEKTIO-PULLON ETIKETTI – kertakäyttöinen injektio-pullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Ronapreve 300 mg + 300 mg injektio-/infuusioneste, 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 1 332 mg + 1 332 mg injektio-/infuusioneste, liuos
kasirivimabi/imdevimabi

2. VAIKUTTAVA AINE

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

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 jäätyä. **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

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

Ronapreve 1 332 mg + 1 332 mg 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-INJEKTIOPULLON ETIKETTI – moniannosinjektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Ronapreve 1 332 mg + 1 332 mg 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-/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 monoklonaaliseksi vasta-aineiksi kutsuttuja proteiineja.

Mihin Ronapreve-valmistetta käytetään

Ronapreve-valmisteella hoidetaan COVID-infektiota sairastavia aikuisia, nuoria ja vähintään 2-vuotiaita, vähintään 10 kg painavia lapsia, 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.
- Tämä lääkevalmiste sisältää 2,5 mg polysorbaatti 80:tä per 300 mg/2,5 ml kasirivimabia ja 300 mg/2,5 ml imdevimabia sisältävä injektiopullo, joka vastaa 1 mg/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla tai lapsellasi on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

Lapset ja nuoret

- Tätä lääkevalmistetta ei saa antaa alle 2-vuotiaille tai alle 10 kg:n painoisille lapsille.
- Tätä lääkevalmistetta ei saa antaa alle 12-vuotiaille lapsille eikä alle 40 kg:n painoisille nuorille, jotka saavat lisähappyä koronavirustaudin (COVID-19) hoitoon.
- Tätä lääkevalmistetta ei saa antaa koronavirustaudin (COVID-19) estohoitoon alle 12-vuotiaille lapsille tai nuorille, jotka painavat alle 40 kg.

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, erittyykö 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 painostasi ja sairauden vaikeusasteesta.

Suosittelun annos koronavirustaudin (COVID-19) hoitoon aikuisille, nuorille ja lapsille, jotka eivät tarvitse happihoitoa:

- 155 mg kasirivimabia ja 155 mg imdevimabia potilaille, joiden paino on vähintään 10 kg mutta alle 20 kg.
- 270 mg kasirivimabia ja 270 mg imdevimabia potilaille, joiden paino on vähintään 20 kg mutta alle 40 kg.
- 600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia potilaille, jotka painavat vähintään 40 kg.

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 samalla kertaa infuusiona (tiputuksena) laskimoon. Infuusion kesto on 20 minuutista 2 tuntiin. 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille ja vähintään 40 kg:n painoisille 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 hättävähäikutukset (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 (injektoiden) 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 hättävähäikutukset (esiintyvyys tuntematon):

- pyörtyminen, johon voi liittyä lihaskouristuksia tai -nykinää

Hättävähäikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset hättävähäikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättävähäikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa hättävähäikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla hättävähäikutuksista 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 lämmetä 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 lämmetä 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 lämmetä 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 injektionesteisiin 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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://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 injektiopullo yhtä käyttökertaa varten sisältää kasirivimabia 300 mg / 2,5 ml (120 mg/ml) kirkkaana tai hieman opaalinhoitoisena ja värittömänä tai vaaleankeltaisena liuoksena.

Imdevimabi:

Yksi injektiopullo 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, nuorille ja vähintään 2-vuotiaille, vähintään 10 kg painaville lapsille, jotka eivät tarvitse lisähapetta ja joilla on tavanomaista suurempi riski, että COVID-19-tauti kehittyy vaikea-asteiseksi
- COVID-19-taudin hoitoon aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille, vähintään 40 kg painaville nuorille, jotka saavat lisähapetta 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:

- 155 mg kasirivimabia ja 155 mg imdevimabia tai
- 270 mg kasirivimabia ja 270 mg imdevimabia tai
- 300 mg kasirivimabia ja 300 mg imdevimabia tai
- 600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia tai
- 4000 mg kasirivimabia ja 4000 mg imdevimabia tai

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 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 injektiopullosta 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 155 mg kasirivimabia ja 155 mg imdevimab, 270 mg kasirivimabia ja 270 mg imdevimabia, 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 (vähintään 10 kg mutta alle 20 kg painavat potilaat, jotka eivät saa lisähappea)	50 ml, 100 ml, 150 ml,	155 mg kasirivimabia ja 155 mg imdevimabia	2,6 ml	1,3 ml yhdestä yhtä käyttökertaa varten olevasta 300 mg kasirivimabia sisältävästä injektiopullosta 1,3 ml yhdestä yhtä käyttökertaa varten olevasta 300 mg imdevimabia sisältävästä injektiopullosta	2 tuntia
Hoito (vähintään 20 kg mutta alle 40 kg painavat potilaat, jotka eivät saa lisähappea)	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	270 mg kasirivimabia ja 270 mg imdevimabia	4,6 ml	Yhteensä 2,3 ml kasirivimabia yhtä käyttökertaa varten olevista 300 mg:n injektiopulloista Yhteensä 2,3 ml imdevimabia yhtä käyttökertaa varten olevista 300 mg:n injektiopulloista	2 tuntia

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 samanaikaiseen antoon 50–250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta.	Infuusion vähimmäis-kesto
Hoito (vähintään 40 kg painavat 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	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 esitäytetyn infuusiopussin koko	Ronapreve-annos	Yhden annoksen tilavuus	Kustakin injektiopullosta vedettävä tilavuus, joka ruiskutetaan yhteen esitäytettyyn 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	1 tunti

* 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.
- Infuusion keston on oltava 20 minuutista 2 tuntiin. 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 injektiota varten

Ota kasirivimabia ja imdevimabia sisältävät injektiopullot jääkaapista ja anna niiden lämmetä huoneenlämpöisiksi 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 injektiopullost 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 lämmetä 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 injektiopullost ruiskuun vedettävä tilavuus, yhteensä 4 ruiskua
Hoito (12-vuotiaat ja sitä vanhemmat, vähintään 40 kg painavat 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 injektiopullost 2,5 ml kahdesta yhtä käyttökertaa varten olevasta 300 mg imdevimabia sisältävästä injektiopullost
Käyttöaihe	Ronapreve-annos)	Yhden annoksen tilavuus	Kustakin injektiopullost 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 injektiopullost 2,5 ml yhdestä yhtä käyttökertaa varten olevasta 300 mg imdevimabia sisältävästä injektiopullost

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 välttämällä 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 infuusioon liittyviä tai muita haittatapahtumia. Jos kliinisesti merkitsevän yliherkkyyssreaktion 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 lämmetä 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 1 332 mg + 1 332 mg 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 monoklonaaliseksi vasta-aineiksi kutsuttuja proteiineja.

Mihin Ronapreve-valmistetta käytetään

Ronapreve-valmisteella hoidetaan COVID-infektiota sairastavia aikuisia, nuoria ja vähintään 2-vuotiaita, vähintään 10 kg painavia lapsia, 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.
- Tämä lääkevalmiste sisältää 11,1 mg polysorbaatti 80:tä per 1 332 mg/11,1 ml kasirivimabia ja 1 332 mg/11,1 ml imdevimabia sisältävä injektioipullo, joka vastaa 1 mg/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla tai lapsellasi on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

Lapset ja nuoret

- Tätä lääkevalmistetta ei saa antaa alle 2-vuotiaille tai alle 10 kg:n painoisille lapsille.
- Tätä lääkevalmistetta ei saa antaa alle 12-vuotiaille lapsille eikä alle 40 kg:n painoisille nuorille, jotka saavat lisähappea koronavirustaudin (COVID-19) hoitoon.
- Tätä lääkevalmistetta ei saa antaa koronavirustaudin (COVID-19) estohoitoon alle 12-vuotiaille lapsille tai nuorille, jotka painavat alle 40 kg.

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?

Suositteltu annos koronavirustaudin (COVID-19) hoitoon riippuu painostasi ja sairauden vaikeusasteesta.

Suosittelava annos koronavirustaudin (COVID-19) hoitoon aikuisille, nuorille ja lapsille, jotka eivät saa happihoitoa, on:

- 155 mg kasirivimabia ja 155 mg imdevimabia potilaille, jotka painavat vähintään 10 kg mutta alle 20 kg.
- 270 mg kasirivimabia ja 270 mg imdevimabia potilaille, jotka painavat vähintään 20 kg mutta alle 40 kg.
- 600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia potilaille, jotka painavat vähintään 40 kg.

Aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille ja vähintään 40 kg:n painoisille nuorille, jotka saavat 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 samalla kertaa infuusiona (tiputuksena laskimoon). Infuusion kesto on 20 minuutista 2 tuntiin. Vähintään 12-vuotiaalle, vähintään 40 kg painaville 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 (injektoiden) 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 injektionesteisiin 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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0) 1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://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 1 332 mg + 1 332 mg 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 opaalinhoitoisena ja värittömänä tai vaaleankeltaisena liuoksena.

Imdevimabi:

Yksi moniannosinjektiopullo sisältää imdevimabia 1 332 mg / 11,1 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, nuorille ja vähintään 2-vuotiaille, vähintään 10 kg painaville lapsille, jotka eivät tarvitse lisähapetta ja joilla on tavanomaista suurempi riski, että COVID-19-tauti kehittyy vaikea-asteiseksi
- COVID-19-taudin hoitoon aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille, vähintään 40 kg painaville nuorille, jotka saavat lisähapetta ja joiden SARS-CoV-2-vasta-ainetestitulokset on negatiivinen
- COVID-19-taudin estohoitoon aikuisille sekä 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille, vähintään 40 kg painaville nuorille.

Suosittelut annos potilaan painosta ja kliinisestä käyttöaiheesta riippuen on:

- 155 mg kasirivimabia ja 155 mg imdevimabia tai
- 270 mg kasirivimabia ja 270 mg imdevimabia tai
- 300 mg kasirivimabia ja 300 mg imdevimabia tai
- 600 mg kasirivimabia ja 600 mg imdevimabia tai
- 4000 mg kasirivimabia ja 4000 mg imdevimabia tai

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 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 injektiopullosta 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 155 mg kasirivimabia ja 155 mg imdevimabia, 270 mg kasirivimabia ja 270 mg imdevimabia, 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 (vähintään 10 kg mutta alle 20 kg painavat potilaat, jotka eivät saa lisähappea)	50 ml, 100 ml, 150 ml	155 mg kasirivimabia ja 155 mg imdevimabia	2,6 ml	1,3 ml yhdestä 1 332 mg kasirivimabia sisältävästä moniannos-injektiopullosta 1,3 ml yhdestä 1 332 mg imdevimabia sisältävästä moniannos-injektiopullosta	2 tuntia
Hoito (vähintään 20 kg mutta alle 40 kg painavat potilaat, jotka eivät saa lisähappea)	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	270 mg kasirivimabia ja 270 mg imdevimabia	4,6 ml	2,3 ml yhdestä 1 332 mg kasirivimabia sisältävästä moniannos-injektiopullosta 2,3 ml yhdestä 1 332 mg imdevimabia sisältävästä moniannos-injektiopullosta	2 tuntia

Käyttöaihe	9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta sisältävän esitetytyn infuusiopussin koko	Ronapreve-annos	Yhden annoksen tilavuus	Kustakin injektiopullosta vedettävä tilavuus, joka ruiskutetaan yhteen esitetytyn infuusiopussiin, joka sisältää samanaikaiseen antoon 50–250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuosta.	Infuusion vähimmäiskesto
				imdevimabia sisältävästä moniannos-injektiopullosta	
Hoito (vähintään 40 kg painavat 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 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 esitäytetyn infuusiopussin koko	Ronapreve-annos	Yhden annoksen tilavuus	Kustakin injektiopullostasta vedettävä tilavuus, joka ruiskutetaan yhteen esitäytettyyn 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	11,1 ml kolmesta 1 332 mg kasirivimabia sisältävästä moniannos-injektiopullostasta 11,1 ml kolmesta 1 332 mg imdevimabia sisältävästä moniannos-injektiopullostasta	1 tunti

* 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.
- Esivalmistele 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.
- Infuusion keston on oltava 20 minuutista 2 tuntiin. Infuusionopeutta voidaan hidastaa ja infuusio voidaan keskeyttää tai lopettaa, jos potilaalle ilmaantuu infuusioon 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 huuhtelee 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 huoneenlämpöisiksi 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 injektiopullosta 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 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 lämmetä huoneenlämpöisiksi 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 (vähintään 12-vuotiaat, vähintään 40 kg painavat 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 välttämällä 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 infuusioon liittyviä tai muita haittatapahtumia. Jos kliinisesti merkitsevän yliherkkyyssreaktion tai anafylaksian merkkejä tai oireita ilmenee, antaminen keskeytetään välittömästi ja aloitetaan asianmukainen lääkitys ja/tai tukihoito.
- 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 lämmetä 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.