

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ronapreve 300 mg + 300 mg šķīdums injekcijām/infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

300 mg vienreizējas lietošanas flakoni kopējā iepakojumā

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

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

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

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katrs kazirivimaba flakons satur 2,5 mg polisorbāta 80.

Katrs imdevimaba flakons satur 2,5 mg polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām/infūzijām.

Dzidrs līdz nedaudz opalescējošs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums, kura pH ir aptuveni 6,0 un kazirivimaba osmolalitāte ir diapazonā no 279 līdz 418 mmol/kg, un imdevimaba osmolalitāte ir no 283 līdz 425 mmol/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ronapreve ir indicēts:

- COVID-19 ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 2 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 10 kg, kuriem nav nepieciešama papildu skābekļa terapija un kuriem ir paaugstināts smaga COVID-19 attīstības risks;
- COVID-19 ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuri saņem papildu skābekļa terapiju un kuriem ir negatīvs SARS-CoV-2 antivielu testa rezultāts;
- COVID-19 profilaksei pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, ar ķermeņa masu vismaz 40 kg.

Ronapreve lieto saskaņā ar oficiālajām rekomendācijām, ja tās ir pieejamas, un pamatojoties uz informāciju par kazirivimaba un imdevimaba aktivitāti pret pašreiz cirkulējošiem vīrusu variantiem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Devas

Ronapreve var ievadīt intravenozi vai subkutāni atkarībā no pacienta vecuma un ķermeņa masas, kā arī atkarībā no paredzētās lietošanas (t.i., COVID-19 ārstēšanai vai profilaksei).

COVID-19 ārstēšana pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 2 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 10 kg, kuriem nav nepieciešama papildu skābekļa terapija

Ieteicamās devas ir norādītas 1. tabulā. Šiem pacientiem ārstēšana ar kazirivimabu un imdevimabu jāuzsāk 7 dienu laikā pēc COVID-19 simptomu rašanās.

1. tabula. Ieteicamās kazirivimaba un imdevimaba devas pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 2 gadu vecuma, kuriem nav nepieciešama papildu skābekļa terapija

Pacienta ķermeņa masa	Antivielu deva	9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes infūzijas maisa izmērs	Tilpums, kas jāievelk no katra flakona un pirms lietošanas jāatšķaida (skatīt 6.6. apakšpunktu)	Kopējais vienas devas tilpums	Intravenozās infūzijas ilgums
No 10 kg līdz mazāk par 20 kg	155 mg kazirivimaba 155 mg imdevimaba	50 ml, 100 ml, 150 ml	1,3 ml no viena 300 mg kazirivimaba flakona 1,3 ml no viena 300 mg imdevimaba flakona	2,6 ml	2 stundas
No 20 kg līdz mazāk par 40 kg	270 mg kazirivimaba 270 mg imdevimaba	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	pavisam 2,3 ml no 300 mg kazirivimaba vienreizējās lietošanas flakoniem pavisam 2,3 ml no 300 mg imdevimaba vienreizējās lietošanas flakoniem	4,6 ml	2 stundas
Vismaz 40 kg	600 mg kazirivimaba 600 mg imdevimaba	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	2,5 ml no diviem 300 mg kazirivimaba flakoniem 2,5 ml no diviem 300 mg imdevimaba flakoniem	10 ml	20 vai 30 minūtes atkarībā no infūzijas tilpuma, skatīt 6.6. apakšpunktu

Bērniem vecumā no 2 līdz 11 gadiem un visiem pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg, kazirivimabu un imdevimabu ievada kopā vienas intravenozas infūzijas veidā, izmantojot tikai infūzijas sūkni vai pilienu sistēmu (skatīt 1. tabulu).

Pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kazirivimabu un imdevimabu ievada ar vienu intravenozu infūziju vai ar subkutānu injekciju (skatīt 1. un 4. tabulu). Skatīt 4.4. apakšpunktu.

COVID-19 ārstēšana pieaugušajiem un pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuri saņem papildu skābekļa terapiju

Ieteicamā deva ir 4000 mg kazirivimaba un 4000 mg imdevimaba, ko ievada vienas intravenozas infūzijas veidā (skatīt Ronapreve zāļu apraksta 2. tabulu).

2. tabula. Ieteicamās kazirivimaba un imdevimaba devas pieaugušajiem un pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuriem nepieciešama papildu skābekļa terapija

Indikācija	Antivielu deva	9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes infūzijas maisa izmērs	Tilpums, kas jāievelk no katra flakona un pirms lietošanas jāatšķaida (skatīt 6.6. apakšpunktu)	Kopējais vienas devas tilpums	Intravenozās infūzijas ilgums
Ārstēšana (pacienti, kuri saņem papildu skābekļa terapiju)	4000 mg kazirivimaba un 4000 mg imdevimaba	250 ml*	pavisam 33,3 ml no 300 mg kazirivimaba vienreizējās lietošanas flakoniem pavisam 33,3 ml no 300 mg imdevimaba vienreizējās lietošanas flakoniem <i>Skatīt arī Ronapreve 1332 mg + 1332 mg šķīduma injekcijām/infūzijām zāļu aprakstu</i>	66,6 ml	1 stunda

*Pirms kazirivimaba un imdevimaba pievienošanas no infūzijas maisa izvelciet un izmetiet 66,6 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes

COVID-19 profilakse pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg

Profilakse pēc saskares ar COVID-19

Ieteicamā deva ir 600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba, kas tiek ievadīta ar vienu intravenozu infūziju vai ar subkutānu injekciju (skatīt 3. un 4. tabulu). Pēc saskares ar COVID-19 gadījumu kazirivimaba un imdevimaba kombinācija ir jāievada, cik drīz vien iespējams.

Profilakse pirms saskares ar COVID-19

Sākumdeva ir 600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba, kas tiek ievadīta ar vienu intravenozu infūziju vai ar subkutānu injekciju (skatīt 3. un 4. tabulu). Turpmākās devas - 300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba var ievadīt ik pēc 4 nedēļām ar vienu intravenozu infūziju vai subkutānas injekcijas veidā līdz brīdim, kad profilakse vairs nav nepieciešama. Dati par atkārtotu dozēšanu ilgāk par 24 nedēļām (6 devām) nav pieejami.

3. tabula. Ieteicamās kazirivimaba un imdevimaba devas profilaksei pieaugušajiem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg

Indikācija	Antivielu deva	9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes infūzijas maisa izmērs	Tilpums, kas jāievelk no katra flakona un pirms lietošanas jāatšķaida (skatīt 6.6. apakšpunktu)	Kopējais vienas devas tilpums	Intravenozās infūzijas ilgums
Profilakse pēc saskares ar vīrusu (viena deva) Pirmskontakta profilakse (sākotnējā deva)	600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba	50 ml, 100 ml, 150 ml 250 ml	2,5 ml no diviem 300 mg kazirivimaba flakoniem 2,5 ml no diviem 300 mg imdevimaba flakoniem	10 ml	20 vai 30 minūtes (atkarībā no atšķaidīšanas tilpuma, skatīt 6.6. apakšpunktu)
Pirmskontakta profilakse (atkārtota deva)	300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba	50 ml, 100 ml, 150 ml 250 ml	2,5 ml no viena 300 mg kazirivimaba flakona 2,5 ml no viena 300 mg imdevimaba flakona	5 ml	20 vai 30 minūtes (atkarībā no atšķaidīšanas tilpuma, skatīt 6.6. apakšpunktu)

Izlaista deva

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

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem no 65 gadu vecuma deva nav īpaši jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Deva nav īpaši jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Deva nav īpaši jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Tā kā nav pieejami dati, kazirivimaba un imdevimaba drošums un efektivitāte šādās grupās nav pierādīta:

- bērniem < 2 gadu vecumam un ar ķermeņa masu < 10 kg, kuriem COVID-19 ārstēšanai nav nepieciešama papildu skābekļa terapija;
- bērniem < 12 gadu vecumam un ar ķermeņa masu < 40 kg, kuri COVID-19 ārstēšanai saņem papildu skābekļa terapiju;
- bērniem vecumā < 12 gadiem un ar ķermeņa masu < 40 kg COVID-19 profilaksei.

Lietošanas veids

Ronapreve ir paredzēts lietošanai tikai intravenozi vai subkutāni. Katrs flakons ir paredzēts vienreizējai lietošanai.

Intravenoza infūzija

Sīkākus norādījumus par šo zāļu sagatavošanu lietošanai un ievadīšanu skatīt 6.6. apakšpunktā. Ja pacientam rodas jebkādas ar infūziju saistītas komplikācijas vai citas nevēlamas blakusparādības pazīmes, var samazināt infūzijas ātrumu, infūziju pārtraukt uz laiku vai to pilnīgi pārtraukt (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Subkutāna injekcija

Sīkākus norādījumus par šo zāļu sagatavošanu lietošanai un ievadīšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

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

4. tabula. 600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba vai 300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba devas sagatavošana subkutānai injekcijai

Indikācija	Ronapreve deva	Kopējais tilpums vienai devai	Tilpums, kāds jāatvelk no katra attiecīgā flakona, lai sagatavotu 4 šļircēs
Terapija (pacientiem no 12 gadu vecuma un ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuri nesaņem papildu skabekļa terapiju), profilakse pēc saskares ar COVID-19 (viena deva), profilakse pirms saskares ar COVID-19 (sākmdeva)	600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba	10 ml	Pa 2,5 ml no diviem kazirivimaba 300 mg vienreizējas lietošanas flakoniem Pa 2,5 ml no diviem imdevimaba 300 mg vienreizējas lietošanas flakoniem
Indikācija	Ronapreve deva	Kopējais tilpums vienai devai	Tilpums, kāds jāatvelk no katra attiecīgā flakona, lai sagatavotu 2 šļircēs
Profilakse pirms saskares ar COVID-19 (atkārtota deva)	300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba	5 ml	2,5 ml no viena kazirivimaba 300 mg vienreizējas lietošanas flakona 2,5 ml no viena imdevimaba 300 mg vienreizējas lietošanas flakona

4.3. Kontrindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

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

Rezistence pret vīrusiem

Pirms omikrona variantu parādīšanās kazirivimabs un imdevimabs bija efektīvi pret SARS-CoV-2. *In vitro* neitralizējošās aktivitātes samazināšanās dēļ nav paredzams, ka kazirivimabs un imdevimabs nodrošinās aizsardzību pret infekciju ar vīrusu variantiem, kuriem ir mutācijas omikronu variantiem raksturīgajā pīķa proteīnā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

Pacienti, kuri saņem Ronapreve profilaksei, jāinformē par iespējamu infekcijas uzliesmojumu. Ja parādās COVID-19 pazīmes vai simptomi (visbiežāk sastopamie simptomi ir drudzis, drebuļi, sāpošs kakls, klepus, nogurums un jauns garšas vai ožas zudums; visnopietnākie simptomi ir apgrūtināta elpošana vai elpas trūkums, runas vai mobilitātes zudums vai apjukums un sāpes krūtīs), personām jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību.

Subkutāna ievadīšana COVID-19 ārstēšanai

Ronapreve klīniskā efektivitāte, ievadot subkutāni, COVID-19 ārstēšanai nav izvērtēta klīniskajos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu). Kazirivimaba un imdevimaba farmakokinētika pirmajās 48 stundās pēc 600 mg katras monoklonālās antivielas subkutānas ievadīšanas liecina par mazāku iedarbību serumā, salīdzinot ar tādas pašas devas ievadīšanu intravenozi. Nav zināms, vai sākotnējās sistēmiskās iedarbības atšķirības izraisa atšķirības klīniskajā iedarbībā. Subkutāna ievadīšana ir ieteicama tikai gadījumos, ja intravenoza ievadīšana nav iespējama un tādēļ tiktu kavēta ārstēšana.

Paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā anafilakse

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

Pēc intravenozas un subkutānas ievadīšanas ir novēroti konvulsīvās sinkopes gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Konvulsīvā sinkope ir jādiferencē no krampjiem un jāārstē atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Ar infūziju saistītas reakcijas

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

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

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

Polisorbāts

Šīs zāles satur 2,5 mg polisorbāta 80 katrā 300 mg/2,5 ml kazirivimaba un 300 mg/2,5 ml imdevimaba flakonā, kas ir līdzvērtīgi 1 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Jāņem vērā pacienta zināmās alerģijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par kazirivimaba un imdevimaba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Dati no klīniskajiem pētījumiem, reģistrā balstītās kohortas un pēcreģistrācijas uzraudzības par grūtniecēm, kuras lietojušas kazirivimabu un imdevimabu, kopumā 364 iedarbībai pakļautas grūtnieces, neliecina par nevēlamu kazirivimaba un imdevimaba ietekmi uz grūtniecību vai augļa attīstību. Reproductīvās toksicitātes pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti. Ir zināms, ka cilvēka G1 imūnglobulīns (IgG1) šķērso placentu. Nav zināms, vai kazirivimaba un imdevimaba iespējamā nonākšana augļa asinīs nodrošina terapeitisku ieguvumu vai rada risku auglim. Taču, ņemot vērā to, ka kazirivimabs un imdevimabs nepastarpināti un specifiski piesaistās pie SARS-CoV-2 pīķa proteīna un ka pētījumos par krustenisko reaktivitāti pret audiem netika novērota šo antivielu krusteniska piesaistīšanās pie reproductīvās sistēmas vai augļa audiem, negatīva ietekme uz augļa attīstību nav gaidāma. Grūtniecības laikā Ronapreve drīkst lietot tikai tad, ja, ņemot vērā visus saistītos veselības faktorus, iespējamais ieguvums attaisno iespējamo risku mātei un auglim. Ja šo zāļu lietošanas laikā sievietei iestājas grūtniecība, viņa jāinformē par to, ka iespējamie riski auglim nav zināmi.

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumi nav veikti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Kopumā klīniskajos pētījumos terapiju ar kazirivimabu un imdevimabu saņēma 8 796 pētījumu dalībnieki (6 373 pacienti – ar intravenozu infūziju un 2 423 pacienti – ar subkutānu injekciju).

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības 5. tabulā ir uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un rašanās biežumam. Izmantotas šādas biežuma kategorijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$), retāk ($\text{no } \geq 1/1\,000 \text{ līdz } < 1/100$), reti ($\text{no } \geq 1/10\,000 \text{ līdz } < 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$).

5. tabula. Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā novēroto nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Orgānu sistēmu klase	Nevēlamā blakusparādība	Biežuma kategorija
Intravenoza ievadīšana		
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilakse	Reti
	Paaugstināta jutība	Reti
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis* Konvulsīvā sinkope	Retāk Nav zināms
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Pietvīkums*	Retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Tahipnoja*	Retāk
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša*	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze*	Retāk
	Izsitumi*	Retāk
	Nātrene*	Reti
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Drebuļi*	Retāk
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Ar infūziju saistītas reakcijas	Retāk
Subkutāna ievadīšana		
Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi	Limfadenopātija	Retāk
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze ^{1*}	Reti
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reakcijas injekcijas vietā ¹	Bieži

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

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

Pediatriskā populācija

Intravenoza ievadīšana

Pētījumā COV-2067 terapiju ar kazirivimabu un imdevimabu saņēma 98 pusaudži vecumā no ≥ 12 līdz < 18 gadiem un 102 bērni vecumā no ≥ 2 līdz < 12 gadiem. Pētījumā RECOVERY terapiju ar kazirivimabu un imdevimabu saņēma 4 pusaudži vecumā no ≥ 12 līdz < 18 gadiem. Šajos pētījumos novērotais drošuma profils bija līdzīgs pieaugušiem pacientiem.

Subkutāna ievadīšana

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos pacientiem ievadīja devas līdz 4 000 mg kazirivimaba un 4 000 mg imdevimaba. Dati par devām, kas pārsniedz šo daudzumu, nav pieejami.

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Imūnserumi un imūnglobulīni, pretvīrusu monoklonālās antivielas.
ATĶ kods: J06BD07

Darbības mehānisms

Kazirivimabs (IgG1κ) un imdevimabs (IgG1λ) ir divas rekombinantas cilvēka monoklonālās antivielas bez modifikācijām Fc reģionā. Kazirivimabs un imdevimabs piesaistās pie SARS-CoV-2 pīķa proteīna receptoru piesaistošā domēna (*receptor binding domain; RBD*) epitopiem, kas savstarpēji nepārklājas. Tas bloķē *RBD* piesaistīšanos pie cilvēka ACE2 receptora, novēršot vīrusa iekļūšanu šūnās.

Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

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

Rezistence

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

Kazirivimaba, imdevimaba un kazirivimaba un imdevimaba kombinācijas neitralizējošā aktivitāte tika noteikta pret dažādiem S proteīna variantiem, tai skaitā pret zināmajiem bažas izraisošajiem/īpašas intereses variantiem, pret vīrusa nejutības pētījumos *in vitro* atklātajiem variantiem, kā arī pret publiski pieejamo SARS-CoV-2 genomu variantiem, kas iegūti no Visu gripas datu kopīgošanas globālās iniciatīvas (*Global Initiative on Sharing All Influenza Data; GISAID*). Kazirivimaba un imdevimaba neitralizējošā aktivitāte pret bažas izraisošajiem/īpašas intereses variantiem ir norādīta 6. tabulā.

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

Celms ar substitūcijām pīķa proteīnā	Galvenās pārbaudītās substitūcijas	Samazināta jutība pret kazirivimaba un imdevimaba kombināciju	Samazināta jutība pret kazirivimabu	Samazināta jutība pret imdevimabu
B.1.1.7 (Alfa)	Viss S proteīns ^a	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e
B.1.351 (Bēta)	Viss S proteīns ^b	bez izmaiņām ^e	45 reizes	bez izmaiņām ^e
P.1 (Gamma)	Viss S proteīns ^c	bez izmaiņām ^e	418 reizes	bez izmaiņām ^e
B.1.617.2 (Delta)	Viss S proteīns ^g	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e
B.1.617.2/ AY.3 (Delta)	L452R+T478K	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e
AY.1/AY.2 (Delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	bez izmaiņām ^e	9 reizes	bez izmaiņām ^e
AY 4.2 (Delta)	Y145H+A222V+L452R+T478K	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e
B.1.427/B.1.429 (Epsilon)	L452R	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e
B.1.526 (Jota) ^f	E484K	bez izmaiņām ^e	25 reizes	bez izmaiņām ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (Kappa)	L452R+E484Q	bez izmaiņām ^e	7 reizes	bez izmaiņām ^e
B.1.621/B.1.621.1 (Mī)	R346K, E484K, N501Y	bez izmaiņām ^e	23 reizes ^e	bez izmaiņām ^e
C.37 (Lambda)	L452Q+F490S	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e
B.1.1.529/BA.1 (Omikrons)	Viss S proteīns ^h	> 1 013 reizes	> 1 732 reizes	> 754 reizes
BA.1.1 (Omikrons)	Viss S proteīns ⁱ	> 1 461 reize	> 1 336 reizes	> 1 109 reizes
BA.2 (Omikrons) ^j	Viss S proteīns ^k	325 reizes	> 1 369 reizes	264 reizes
BA.2.12.1. (Omikrons) ^j	Viss S proteīns ^l	275 reizes	> 702 reizes	138 reizes
BA.2.75 (Omikrons) ^j	Viss S proteīns ^m	881 reize	289 reizes	> 1 148 reizes
BA.3 (Omikrons)	Viss S proteīns ⁿ	> 1 457 reizes	> 1 259 reizes	> 900 reizes
BA.4/BA.5 (Omikrons) ^j	Viss S proteīns ^o	201 reize	> 653 reizes	54 reizes
BA.4.6 (Omikrons) ^j	Viss S proteīns ^p	> 1 611 reizes	> 687 reizes	> 1 148 reizes
BQ.1 (Omikrons) ^j	Viss S proteīns ^q	> 1 913 reizes	> 1 329 reizes	> 1 615 reizes
BQ.1.1 (Omikrons) ^j	Viss S proteīns ^r	> 1 368 reizes	> 1 171 reize	> 1 377 reizes
XBB (Omikrons) ^j	Viss S proteīns ^s	> 1 368 reizes	> 1 171 reize	> 1 377 reizes

^a Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga pīķa proteīna varianta B.1.1.7 (Alfa) ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar pīķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga pīķa proteīna varianta B.1.351 (Bēta) ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar pīķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga pīķa proteīna varianta P.1 (Gamma) ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar pīķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F.

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

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

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

^g Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga pīķa proteīna varianta B.1.617.2 (Delta) ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar pīķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: T19R, G142D, E156G, F157del, R158del, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N

^h Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga piķa proteīna varianta B.1.1.529/BA.1 (Omikrons) ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar piķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F.

ⁱ Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga piķa proteīna varianta BA.1.1 (Omikrons) ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar piķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, R346K, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F.

^j Norādītās vērtības ir ģeometriskais vidējais no vismaz 3 atkārtotiem testiem

^k Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga piķa proteīna varianta BA.2 (Omikrons) ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar piķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: 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 Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga piķa proteīna varianta BA.2.12.1 (Omikrons) ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar piķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: 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 Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga piķa proteīna varianta BA.2.75 (Omikrons) ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar piķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: 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 Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga piķa proteīna varianta BA.3 (Omikrons) ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar piķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: 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 Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga piķa proteīna varianta BA.4/BA.5 (Omikrons) ekspresija. BA.4 un BA.5 ir identiskas S proteīna sekvences. Šajā variantā salīdzinājumā ar piķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: 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 Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga piķa proteīna varianta BA.4.6 (Omikrons) ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar piķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: 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 Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga piķa proteīna varianta BQ.1 (Omikrons) ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar piķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: 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 Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga piķa proteīna varianta BQ.1.1 (Omikrons) ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar piķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: 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 Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga piķa proteīna varianta XBB (Omikrons) ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar piķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: 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.

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

Pilnīgu sarakstu ar autentiskiem bažas izraisošajiem/īpašas intereses SARS-CoV-2 variantiem, kuru gadījumā noteikta jutība pret kazirivimabu, imdevimabu un abu antivielu kombināciju, skatīt 7. tabulā.

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

Celms ar substitūcijām pīķa proteīnā	Samazināta jutība pret kazirivimaba un imdevimaba kombināciju	Samazināta jutība pret kazirivimabu	Samazināta jutība pret imdevimabu
B.1.1.7 (Alfa)	bez izmaiņām ^a	bez izmaiņām ^a	bez izmaiņām ^a
B.1.351 (Bēta)	bez izmaiņām ^a	5 reizes	bez izmaiņām ^a
P.1 (Gamma)	bez izmaiņām ^a	371 reize	bez izmaiņām ^a
AY.1 (Delta)	bez izmaiņām ^a	bez izmaiņām ^a	bez izmaiņām ^a
B.1.617.1 (Kappa)	bez izmaiņām ^a	6 reizes	bez izmaiņām ^a
B.1.617.2 (Delta)	bez izmaiņām ^a	bez izmaiņām ^a	bez izmaiņām ^a
C.37 (Lambda)	bez izmaiņām ^a	bez izmaiņām ^a	bez izmaiņām ^a
B.1.621 (Mī)	bez izmaiņām ^a	bez izmaiņām ^a	bez izmaiņām ^a
BA.2 (Omikrons)	513 reizes	> 531 reize	1 028 reizes
BA.2.12.1 (Omikrons)	239 reizes	> 531 reize	1 081 reize
BA.4 (Omikrons)	617 reizes	> 1 191 reize	473 reizes

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

Klīniskā efektivitāte

COVID-19 ārstēšana

COV-2067 – pieaugušo kohorta (≥ 18 gadus veci)

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

Šī klīniskā pētījuma 3. fāzes 1. kohortas dalībnieki, kuri iepriekš nebija vakcinēti pret SARS-CoV-2, 7 dienu laikā pēc simptomu sākuma tika randomizēti iedalīti grupās terapijai ar vienu, intravenozi ievadītu 600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba devu ($n=1\ 347$), 1 200 mg kazirivimaba un 1 200 mg imdevimaba devu ($n=2\ 036$) vai placebo ($n=2\ 009$).

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

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

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

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

	1 200 mg i.v. n=1 192	Placebo n=1 193	2 400 mg i.v. n=1 812	Placebo n=1 790
mFAS pacienti, kuriem laikā līdz 29. dienai bija ≥ 1 ar COVID-19 saistīta hospitalizācijas epizode vai iestājās nāve				
Riska samazinājums	72,5% ($p<0,0001$)		70,9% ($p<0,0001$)	
Pacientu ar notikumu, skaits	11 (0,9%)	40 (3,4%)	23 (1,3%)	78 (4,4%)

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

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

COV-2067 - pediatrikā kohorta (< 18 gadus veci)

Šī pētījuma 2. kohortā 206 dalībnieki, kas jaunāki par 18 gadiem, ar vismaz vienu smagu COVID-19 riska faktoru, tika randomizēti vienai intravenozai kazirivimaba un imdevimaba infūzijai 1 200 mg devā (vai ķermeņa masai atbilstošā devā; $n=129$), vienai intravenozai kazirivimaba un imdevimaba infūzijai 2 400 mg devā (vai ķermeņa masai atbilstošā devā; $n=75$) vai placebo ($n=2$). Pēc starpanalīzes veikšanas pieaugušajiem pacientiem placebo grupa tika noņemta.

Vecuma mediāna bija 11 gadi (50% dalībnieku bija vecumā līdz 12 gadiem).

Efektivitātes mērķa kritēriji bija aprakstoši un vērtēti dalībniekiem ar pozitīvu SARS-CoV-2 atradi RT-qPCR testā nazofaringeālās iztriepes paraugos randomizācijas laikā. Pediatrikā kohortā nebija nāves gadījumu vai ar COVID-19 saistītu hospitalizāciju.

RECOVERY

RECOVERY ir vēl arvien notiekošs, daudzcentru, randomizēts, kontrolēts, atklātas platformas pētījums, kurā hospitalizētiem COVID-19 pacientiem tika noteikta potenciālo terapijas līdzekļu efektivitāte un drošums. RECOVERY tika iesaistītas hospitalizētas pētāmās personas, kurām netika veikta skābekļa terapija, tika veikta zemas vai augstas plūsmas skābekļa terapija, neinvazīva vai invazīva plaušu ventilācija vai ECMO. Šajā pētījumā Apvienotajā Karalistē 9 785 dalībnieki tika randomizēti iedalīti grupās terapijai ar vienu intravenozu 4 000 mg kazirivimaba un 4 000 mg imdevimaba infūziju kombinācijā ar parasto aprūpi ($n=4 839$) vai terapijai tikai ar parasto aprūpi ($n=4 946$; turpmāk tekstā "tikai parastā aprūpe"). Papildus parastajai standarta aprūpei pētāmās personas varēja saņemt vēl 0-4 terapijas līdzekļus.

Pētāmām personām bija klīniski aizdomas vai laboratoriski apstiprināta SARS-CoV-2 infekcija, un tika iekļauti pētījumā neatkarīgi no tā, vai viņiem bija nepieciešami papildu atbalstoši pasākumi elpošanas uzturēšanai. Analīzes populācija tika definēta, balstoties uz seroloģiskā izmeklējuma rezultātiem pirms terapijas.

Pirms terapijas vidējais vecums bija 62 gadi (30% dalībnieku bija 70 gadus veci vai vecāki, bija iekļauti 11 pusaudži vecumā no ≥ 12 līdz < 18 gadiem) un 63% dalībnieku bija vīrieši. Sākotnējais demogrāfiskais un klīniskais raksturojums starp kazirivimaba un imdevimaba kombinācijas un tikai parastās aprūpes terapijas grupām bija labi līdzsvarots. Dalībnieki tika iesaistīti pētījumā laikā, kad Apvienotajā Karalistē dominējošais variants bija B.1.1.7 (alfa). Atbalsta pasākumi elpošanas uzturēšanai bija šādi: 7% dalībnieku netika veikta skābekļa terapija, 61% dalībnieku saņēma vienkāršu skābekļa terapiju, 26% dalībnieku tika veikta neinvazīva plaušu ventilācija, bet 6% dalībnieku – invazīva plaušu ventilācija (tai skaitā 17 pētāmās personas, kurām tika veikta ECMO). No pētījuma dalībniekiem, kuri ārstēšanas sākumā bija seronegatīvi, 10% ārstēšanas sākumā nesaņēma papildu

skābekli, 66% dalībnieku tika vienkārši pievadīts skābeklis, 21% dalībnieku tika veikta neinvazīva plaušu ventilācija, un 2% dalībnieku tika veikta invazīva plaušu ventilācija (tai skaitā 1 pētāmai personai tika veikta ECMO). Aptuveni 94% visu randomizēto dalībnieku standarta fona aprūpes ietvaros saņēma kortikosteroīdus.

Primārais mērķa kritērijs bija jebkāda cēloņa izraisītā mirstība 28 dienu laikā starp visām randomizētajām, pirms terapijas seronegatīvajām pētāmām personām. Rezultāti ir atspoguļoti 9. tabulā.

9. tabula. Kopsavilkums par primārā mērķa kritērija rezultātiem pētījumā RECOVERY

	4 000 mg kazirivimaba un 4 000 mg imdevimaba (intravenozi) kombinācijā ar parasto aprūpi	Tikai parastā aprūpe
	n=1 633	n=1 520
Jebkāda cēloņa izraisītā mirstība 28 dienu laikā starp seronegatīvām pētāmām personām		
Pētāmo personu skaits ar jebkāda cēloņa izraisītu nāvi (%)	396 (24%)	452 (30%)
Rādītāju attiecība (95% TI)	0,79 (0,69–0,91) (p=0,0009)	

Starp seropozitīvajiem pētījuma dalībniekiem 28 dienu laikā jebkuru cēloņu izraisītā mirstība bija 16% (410/2 636) kazirivimaba un imdevimaba kombinācijas grupā un 15% (384/2 636) tikai parastās aprūpes grupā (rādītāju attiecība 1,09 [95% TI: 0,94; 1,25]).

Starp seronegatīvajiem ≥ 80 gadus vecajiem pētījuma dalībniekiem 28 dienu laikā visu cēloņu izraisītā mirstība bija 54,5% (126/231) kazirivimaba un imdevimaba kombinācijas grupā un 57,5% (134/233) tikai parastās aprūpes grupā (rādītāju attiecība 0,97 [95% TI: 0,76; 1,25]).

Sekundārā mērķa kritērija analizē statistiskie testi tika veikti, neņemot vērā hierarhiju, tādēļ tie ir jāuzskata tikai par aprakstošiem.

Sekundārais mērķa kritērijs – dzīva pacienta izrakstīšana no slimnīcas 28 dienu laikā – visā randomizētajā seronegatīvajā populācijā starp kazirivimaba un imdevimaba terapiju saņēmušajiem pacientiem bija sastopama biežāk nekā parastās aprūpes grupā (64% salīdzinot ar 58%; rādītāju attiecība 1,19 [95% TI: 1,09; 1,31]), un hospitalizācijas ilguma mediāna šajā grupā bija par 4 dienām mazāka (13 dienas salīdzinot ar 17 dienām).

Visā, grupās randomizēti iedalītajā seronegatīvajā populācijā, kam pētījuma sākumā netika veikta invazīva plaušu mehāniskā ventilācija, terapija ar kazirivimabu un imdevimabu bija saistīta ar zemāku risku, ka slimība progresēs līdz saliktajam mērķa kritērijam, proti, invazīvai plaušu mehāniskai ventilācijai vai nāvi (attiecīgi 31% un 37%, riska attiecība 0,83 [95% TI: 0,75; 0,92]).

COV-2066

COV-2066 bija randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts klīniskais pētījums, kurā izvērtēja kazirivimaba un imdevimaba lietošanu hospitalizētu COVID-19 pacientu ārstēšanā, kuri saņēma zemas plūsmas skābekļa terapiju (piemēram, ar sejas masku vai intranazālu kanulu) vai nesaņēma papildu skābekļa terapiju. Šajā 2./3. fāzes klīniskajā pētījumā 1197 pētījuma dalībniekiem ārstēšanas sākumā bija pozitīvs SARS-CoV-2 RT-qPCR rezultāts, un viņi attiecībā 1:1:1 tika randomizēti iedalīti grupās terapijai ar vienu intravenozu 1 200 mg kazirivimaba un 1 200 mg imdevimaba (n=406), 4 000 mg kazirivimaba un 4 000 mg imdevimaba (n=398) vai placebo (n=393) infūziju; visi pētījuma dalībnieki kazirivimabu un imdevimabu vai placebo saņēma papildus parastajai COVID-19 aprūpei. Kopējais paraugkopas lielums bija mazāks, nekā tika plānots sākotnēji, jo pēc vairākiem mēnešiem, kad pacientu atlases intensitāte bija zema, pētījums tika agrīni pārtraukts. Kazirivimaba un imdevimaba 2 400 mg devas, kā arī kazirivimaba un imdevimaba 8 000 mg devas ietekme uz pacientiem, kuri nesaņēma skābekļa terapiju vai saņēma zemas plūsmas skābekļa terapiju, kopumā

bija līdzīga, un tas liecina, ka šajā populācijā devas efekts nav novērojams. Lai veiktu salīdzinājumu ar placebo grupu, efektivitātes analīzē šīs devu grupas tika apvienotas.

Pirms terapijas vecuma mediāna bija 62 gadi (44% pētījuma dalībnieku bija vecumā no 65 gadiem), 54% dalībnieku bija vīrieši, 43% dalībnieku bija seronegatīvi, 48% dalībnieku bija seropozitīvi, bet 9% dalībnieku seroloģiskais statuss nebija zināms. Atbalsta pasākumi elpošanas uzturēšanai pirms terapijas bija šādi: 44% dalībnieku nesaņēma papildu skābekļa terapiju, bet 56% dalībnieku saņēma zemas plūsmas skābekļa terapiju. Pirms randomizēšanas parastās fona terapijas ietvaros remdesivīru saņēma aptuveni 33%, bet sistēmiskus kortikosteroīdus – 50% dalībnieku. Demogrāfiskais un klīniskais raksturojums pirms terapijas starp kazirivimaba un imdevimaba un placebo terapijas grupām bija labi līdzsvarots.

Primārais virusoloģiskās efektivitātes mērķa kritērijs bija pēc laika izsvērtās vidējās (*time weighted average* - TWA) vīrusa slodzes ($\log_{10}$ kopijas/ml) ikdienas pārmaiņas laikā līdz 7. dienai starp dalībniekiem, kuri bija seronegatīvi un kuriem pirms terapijas bija pozitīvs SARS-CoV-2 RT-qPCR testa rezultāts; vīrusa slodze tika noteikta ar RT-qPCR metodi nazofaringeālās iztriepes paraugos. Kazirivimaba un imdevimaba devu apvienotajā grupā tika novērots statistiski ticams MK vidējās vīrusa slodzes ($\log_{10}$ kopijas/ml) samazinājums, salīdzinājumā ar placebo grupu ($-0,28 \log_{10}$ kopijas/ml/dienā kazirivimaba un imdevimaba grupā; $p=0,0172$).

Primārais klīniskais mērķa kritērijs bija to dalībnieku īpatsvars starp pētāmām personām ar pozitīvu atradi SARS-CoV-2 RT-qPCR testā, kuriem iestājās nāve, vai tika uzsākta plaušu mehāniskā ventilācija.

Kazirivimaba un imdevimaba devu apvienotajā grupā samazinājās to dalībnieku īpatsvars, kuriem pirms terapijas bija augsta vīrusa slodze un kuriem laikā no 6. līdz 29. dienai iestājās nāve vai bija nepieciešama plaušu mehāniskā ventilācija, taču šis mērķa kritērijs nesasniedza statistisku nozīmību (relatīvais riska samazinājums [RRM] 25,5% [95% TI: -16,2%; 52,2%]; $p=0,2048$).

Kazirivimaba un imdevimaba devu apvienotajā grupā to seronegatīvo dalībnieku īpatsvars, kuriem laikā no 6. līdz 29. dienai iestājās nāve, vai tika sākta plaušu mehāniskā ventilācija, RRM bija 47,1% (95% TI: 10,2%; 68,8%).

Saskaņā ar *post hoc* analīzes rezultātiem par visiem randomizētajiem ≥ 80 gadus vecajiem pētījuma dalībniekiem no 1. līdz 29. dienai jebkāda cēloņa mirstība bija 18,1% (19/105 pētījuma dalībniekiem) kazirivimaba un imdevimaba (kombinēto devu) grupā un 30,0% (18/60 pētījuma dalībniekiem) placebo grupā (riska attiecība 0,60 [95% TI: 0,34; 1,06]).

COVID-19 profilakse

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

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

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

A kohorta

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

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

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

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

	kazirivimabs un imdevimabs (viena 1 200 mg deva)	Placebo
Primārās analīzes populācija: seronegativitāte terapijas sākumā	n = 753	n = 752
COVID-19 risks		
Līdz 29. dienai (primārais mērķa kritērijs)		
Nekoriģēts riska samazinājums (Koriģēta izredžu attiecība, p vērtība)	81% (0,17; p<0,0001)	
Personu ar notikumiem, skaits	11 (1,5%)	59 (7,8%)

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

B kohorta

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

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

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

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

	kazirivimabs un imdevimabs (viena 1 200 mg deva)	Placebo
Primārās analīzes populācija: seronegativitāte terapijas sākumā	n = 100	n = 104
COVID-19 risks		
Kopējais riska samazinājums laikā līdz 29. dienai (primārais mērķa kritērijs)		
Nekoriģēts riska samazinājums (Koriģēta izredžu attiecība, p vērtība)	31% (0,54; p=0,0380)	
Personu ar notikumiem, skaits	29 (29%)	44 (42,3%)

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Klīniskajos pētījumos gan kazirivimabam, gan imdevimabam lineāra un devai proporcionāla FK bija raksturīga visā pētītajā intravenozi (no 150 līdz 4 000 mg katras monoklonālās antivielas) un subkutāni (300 un 600 mg katras monoklonālās antivielas) ievadīto devu diapazonā.

Kazirivimaba un imdevimaba vidējā maksimālā koncentrācija (C_{max}), zemlīknes laukums no 0. līdz 28. dienai (AUC_{0-28}) un koncentrācija 28. dienā pēc devas ievadīšanas (C_{28}), ievadot vienu 1 200 mg devu (600 mg katras monoklonālās antivielas) intravenozi (kazirivimabu attiecīgi 182,7 mg/l, 1 754,9 mg/dienā/l, 37,9 mg/l, un imdevimabu attiecīgi 181,7 mg/l, 1 600,8 mg/dienā/l, 27,3 mg/l), vai vienu 1 200 mg devu (600 mg katras monoklonālās antivielas) subkutāni (kazirivimabu attiecīgi 52,5 mg/l, 1 121,7 mg/dienā/l, 30,5 mg/l, un imdevimabu attiecīgi 49,2 mg/l, 1 016,9 mg/dienā/l, 25,9 mg/l), bija līdzīga.

Pacienti, kuriem nepieciešama papildu skābekļa terapija, ievadot 8 000 mg devas (pa 4 000 mg katras monoklonālās antivielas) intravenozo shēmu, pēc vienas intravenozas devas vidējā maksimālā koncentrācija (C_{max}), zemlīknes laukums laikā no 0. līdz 28. dienai (AUC_{0-28}) un koncentrācija 28. dienā pēc devas ievadīšanas (C_{28}) kazirivimabam bija attiecīgi 1 046 mg/l, 9 280 mg dienā/l un 165,2 mg/l, bet imdevimabam – attiecīgi 1 132 mg/l, 8 789 mg dienā/l un 136,2 mg/l.

Tad, ja profilaksei pirms saskares ar COVID-2019 kazirivimabs un imdevimabs saskaņā ar intravenozas vai subkutānas lietošanas shēmu tika lietots pa 300 mg katras antivielas mēnesī pēc sākotnējās (piesātinošās) devas 600 mg katras antivielas, kazirivimaba un imdevimaba mediānā prognozētā minimālā koncentrācija serumā līdzsvara stāvoklī bija līdzīga vidējai koncentrācijai serumā, kas tika noteikta 29. dienā pēc vienas subkutāni ievadītas kazirivimaba un imdevimaba 1 200 mg (600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba) devas.

Uzsūkšanās

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

Izkliede

Populācijas farmakokinētikas analīzē aprēķinātais kazirivimaba un imdevimaba kopējais izkļedes tilpums bija attiecīgi 7,072 l un 7,183 l.

Biotransformācija

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

Eliminācija

Vidējais (5. procentile; 95. procentile) eliminācijas pusperiods serumā pēc katras monoklonālās antivielas 600 mg devas ievadīšanas kazirivimabam un imdevimabam bija attiecīgi 29,8 (16,4; 43,1) dienas un 26,2 (16,9; 35,6) dienas. Vidējais (5. procentile; 95. procentile) klīrenss kazirivimabam un imdevimabam bija attiecīgi 0,188 (0,11; 0,30) un 0,227 (0,15; 0,35).

Pacientiem, kuriem bija nepieciešama papildu skābekļa terapija, vidējais (5. procentile; 95. procentile) eliminācijas pusperiods serumā pēc katras monoklonālās antivielas 4 000 mg devas ievadīšanas kazirivimabam un imdevimabam bija attiecīgi 21,9 (12,4; 36,9) dienas un 18,8 (11,7; 29,4) dienas. Vidējais (5. procentile; 95. procentile) klīrenss kazirivimabam un imdevimabam bija attiecīgi 0,303 (0,156; 0,514) un 0,347 (0,188; 0,566).

Gados vecāki cilvēki

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

Nieru darbības traucējumi

Nav sagaidāms, ka kazirivimabs un imdevimabs tiks lielā mērā izvadīti caur nierēm to molekulārās masas dēļ (> 69 kDa).

Aknu darbības traucējumi

Nav paredzams, ka kazirivimabs un imdevimabs nozīmīgā daudzumā tiks izvadīti caur aknām.

Pediatriskā populācija

Izmantojot populācijas farmakokinētiku, kazirivimaba un imdevimaba farmakokinētika pēc intravenozas vai subkutānas ievadīšanas tika pētīta pediatriskajā populācijā vecumā no dzimšanas līdz < 18 gadiem neinficētiem dalībniekiem, ar SARS-CoV-2 inficētiem nehospitalizētiem pacientiem, ar SARS-CoV-2 inficētu personu sadzīves kontaktpersonām un ar SARS-CoV-2 inficētiem hospitalizētiem pacientiem. Kazirivimaba un imdevimaba farmakokinētiskās īpašības pusaudžiem un bērniem, kuriem nav nepieciešama papildu skābekļa terapija, ir norādītas 12. tabulā.

12. tabula: Kazirivimaba un imdevimaba farmakokinētiskās īpašības pusaudžiem un bērniem, kuriem nav nepieciešama papildu skābekļa terapija.

Rādītājs	Kazirivimabs	Imdevimabs
Subkutāni ievadītas devas biopieejamība (%)	~89	~86
Vidējais terminālais eliminācijas pusperiods (dienas) (90% TI)	35,5 (14; 57)	29,1 (16; 42,1)
Vidējais klīrenss (l/dienā) (5. 95. procentile)	0,125 (0,04; 0,23)	0,157 (0,06; 0,28)

Sagaidāms, ka 1. tabulā ieteiktās intravenozās devas atbilstoši ķermeņu masai pacientiem, kuriem nav nepieciešama papildu skābekļa terapija, pusaudžiem un bērniem nodrošinās iedarbību, kas ir salīdzināma ar iedarbību pieaugušajiem, kuri intravenozi saņem 1 200 mg Ronapreve devu (600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba).

Paredzamā sistēmiskā iedarbība (C_{28} , $C_{\max}$ un AUC_{d28}) pēc intravenozas kazirivimaba un imdevimaba ievadīšanas ieteicamajās devās pusaudžiem un bērniem no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 10 kg un kuriem nav nepieciešama papildu skābekļa terapija, ir parādīta 13. tabulā.

13. tabula: Paredzamā kazirivimaba un imdevimaba sistēmiskā iedarbība pusaudžiem un bērniem no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir ≥ 10 kg un kuriem nav nepieciešama papildu skābekļa terapija.

Populācija	i.v. deva (uz mAb)	Iedarbības rādītāji	Kazirivimabs (vidēji $\pm$ SN)	Imdevimabs (vidēji $\pm$ SN)
Pieaugušie ar ķermeņa masu ≥ 40 kg	600 mg i.v.	AUC_{d28} (mg*dienā/l)	1664,0 $\pm$ 451,2	1518,7 $\pm$ 410,6
		C_{28} (mg/l)	33,8 $\pm$ 12,2	27,5 $\pm$ 10,7
		$C_{\max}$ (mg/l)	166,2 $\pm$ 64,9	167,7 $\pm$ 64,5
Bērni ≥ 20 līdz < 40 kg	270 mg i.v.	AUC_{d28} (mg*dienā/l)	1657,5 $\pm$ 303,4	1512,5 $\pm$ 271,5
		C_{28} (mg/l)	38,5 $\pm$ 8,2	31,6 $\pm$ 7,6
		$C_{\max}$ (mg/l)	151,4 $\pm$ 52,4	151,5 $\pm$ 51,8
Bērni ≥ 10 līdz < 20 kg	155 mg i.v.	AUC_{d28} (mg*dienā/l)	1502,9 $\pm$ 251,3	1371,7 $\pm$ 224,4
		C_{28} (mg/l)	37,0 $\pm$ 6,7	30,6 $\pm$ 6,3
		$C_{\max}$ (mg/l)	133,4 $\pm$ 44,4	132,8 $\pm$ 43,6

AUC_{0-28} = laukums zem koncentrācijas un laika līknes 28 dienu intervālā pēc devas ievadīšanas; C_{28} = koncentrācija 28. dienā pēc vienreizējas devas; $C_{\max}$ = maksimālā koncentrācija 28 dienu intervālā pēc devas ievadīšanas; i.v. = intravenozi; mAb = monoklonāla antivielu; SN = standartnovirze.

Kazirivimaba un imdevimaba farmakokinētika pediatrijas pacientiem, kuriem ir nepieciešama papildu skābekļa terapija, nav noskaidrota.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns
L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts
Polisorbāts 80 (E 433)
Saharoze
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons: 2 gadi

300 mg vienreizējas lietošanas flakoni kopējā iepakojumā

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

Intravenozai lietošanai sagatavots šķīdums

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

Subkutānai ievadīšanai sagatavoto šļirču uzglabāšana

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

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C-8 °C).
Nesasaldēt.
Nekratīt.
Uzglabāt flakonus oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

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

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

Katrā kastītē ir pa vienam flakonam no katras aktīvas vielas:

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

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Sagatavošana intravenozai infūzijai

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

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

Ievadīšana ar intravenozu infūziju

- Paņemiet infūzijas veikšanai nepieciešamos piederumus:
 - Infūziju sistēmu no polivinilhlorīda (PVH), PVH, kas izklāts ar polietilēnu (PE), vai poliuretāna (PU).
 - Intravenozo infūziju sistēmā ievietojamu vai tai pievienojamu 0,2-5 µm filtru no poliētersulfona, polisulfona vai poliamīda.
- Pievienojiet infūzijas sistēmu intravenozo infūziju maisam.
- Sagatavojiet sistēmu ievadīšanai.
- Visu maisā esošo šķīdumu infūzijām ar sūkni vai pilienu sistēmu ievadiet pacientam caur intravenozu līniju, kas satur sterilu, ievietojamu vai pievienojamu 0,2-5 µm filtru no poliētersulfona, polisulfona vai poliamīda intravenozai ievadīšanai.
- Lietošanai sagatavoto šķīdumu infūzijai pacientam nedrīkst ievadīt vienlaikus ar citām zālēm. Kazirivimaba un imdevimaba šķīduma saderība ar intravenozi lietojamiem šķīdumiem un zālēm, kas nav 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums injekcijām, nav zināma.
- Pēc infūzijas pabeigšanas izskalojiet sistēmu ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām, lai visa nepieciešamā deva nonāktu pacienta asinīs.
- Pēc intravenozās infūzijas jānodrošina pacienta uzraudzība atbilstoši vietējai klīniskajai praksei.

Sagatavošana subkutānai injekcijai

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

Nepakļaujiet tiešai karstuma iedarbībai.

Flakonus nekratīt.

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

1. Ronapreve jāsagatavo lietošanai, izmantojot atbilstošu skaitu šļircu (skatīt 4. tabulu 4.2. apakšpunktā). Sagatavojiet polipropilēna 3 ml vai 5 ml šļirces ar *Luer* tipa savienojumu un 21G izmēra šķīdumu pārneses adatas.
2. Izmantojot sterilu adatu un šļirci no katra atbilstošā flakona katrā šļircē atvelciet atbilstošu kazirivimaba un imdevimaba koncentrāta tilpumu (skatīt 4. tabulu 4.2. apakšpunktā). Ja kombinētā kopējā deva ir 1 200 mg, jābūt sagatavotām pavisam 4 šļircēm; ja kombinētā kopējā deva ir 600 mg - pavisam 2 šļircēm. Atlikušo koncentrātu uzglabāiet tā, kā norādīts 6.3. apakšpunktā.
3. 21G izmēra šķīdumu pārneses adatu aizstājiet ar 25G vai 27G izmēra adatu subkutānai injekcijai.
4. Šīs zāles nesatur konservantus, tādēļ lietošanai sagatavotās šļirces ir jāizlieto nekavējoties. Ja zāles ievadīt uzreiz nav iespējams, lietošanai sagatavotās kazirivimaba un imdevimaba šļirces var uzglabāt ne ilgāk par 72 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C ne ilgāk par 72 stundām, vai istabas temperatūrā līdz 25 °C - ne ilgāk par 24 stundām. Glabājot ledusskapī, pirms ievadīšanas ļaujiet šļircēm aptuveni 10-15 minūšu laikā sasilt līdz istabas temperatūrai.

Ievadīšana ar subkutānu injekciju

- Ronapreve 1 200 mg devas (600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba) subkutānai ievadīšanai sameklējiet un sagatavojiet 4 šļirces (skatīt 4. tabulu 4.2. apakšpunktā).
- Ronapreve 600 mg devas (300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba) subkutānai ievadīšanai sameklējiet un sagatavojiet 2 šļirces (skatīt 4. tabulu 4.2. apakšpunktā).
- Tilpuma dēļ, subkutānās injekcijas ievadiet secīgi, katru citā ķermeņa vietā (augšstilbā, augšdelmu ārējā virsmā vai vēderā, izvairoties no 5 cm rādiusa ap nabu un vidukļa zonas).

Atkritumu likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

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

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

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/21/1601/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 12. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ronapreve 1332 mg + 1332 mg šķīdums injekcijām/infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1332 mg daudzdevu flakoni kopējā iepakojumā

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

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

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

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katrs kazirivimaba flakons satur 11,1 mg polisorbāta 80.

Katrs imdevimaba flakons satur 11,1 mg polisorbāta 80.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām/infūzijām.

Dzidrs līdz nedaudz opalescējošs un bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums, kura pH ir aptuveni 6,0 un kazirivimaba osmolalitāte ir diapazonā no 279 līdz 418 mmol/kg, un imdevimaba osmolalitāte ir no 283 līdz 425 mmol/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ronapreve ir indicēts:

- COVID-19 ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 2 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 10 kg, kuriem nav nepieciešama papildu skābekļa terapija un kuriem ir paaugstināts smaga COVID-19 attīstības risks;
- COVID-19 ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuri saņem papildu skābekļa terapiju un kuriem ir negatīvs SARS-CoV-2 antivielu testa rezultāts;
- COVID-19 profilaksei pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, ar ķermeņa masu vismaz 40 kg.

Ronapreve lieto saskaņā ar oficiālajām rekomendācijām, ja tās ir pieejamas, un pamatojoties uz informāciju par kazirivimaba un imdevimaba aktivitāti pret pašreiz cirkulējošiem vīrusu variantiem (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Devas

Ronapreve var ievadīt intravenozi vai subkutāni atkarībā no pacienta vecuma un ķermeņa masas, kā arī atkarībā no paredzētās lietošanas (t.i., COVID-19 ārstēšanai vai profilaksei).

COVID-19 ārstēšana pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 2 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 10 kg, kuriem nav nepieciešams papildu skābekļa terapija

Ieteicamās devas ir norādītas 1. tabulā. Šiem pacientiem ārstēšana ar kazirivimabu un imdevimabu jāuzsāk 7 dienu laikā pēc COVID-19 simptomu rašanās.

1. tabula: Ieteicamās kazirivimaba un imdevimaba devas pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 2 gadu vecuma, kuriem nav nepieciešama papildu skābekļa terapija

Pacienta ķermeņa masa	Antivielu deva	9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes infūzijas maisa izmērs	Tilpums, kas jāievelk no katra flakona un pirms lietošanas jāatšķaida (skatīt 6.6. apakšpunktu)	Kopējais vienas devas tilpums	Intravenozās infūzijas ilgums
No 10 kg līdz mazāk par 20 kg	155 mg kazirivimaba 155 mg imdevimaba	50 ml, 100 ml, 150 ml	1,3 ml no viena 1 332 mg kazirivimaba daudzdevu flakona 1,3 ml no viena 1 332 mg imdevimaba daudzdevu flakona	2,6 ml	2 stundas
No 20 kg līdz mazāk par 40 kg	270 mg kazirivimaba 270 mg imdevimaba	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	pavisam 2,3 ml no viena 1 332 mg kazirivimaba daudzdevu flakona pavisam 2,3 ml no viena 1 332 mg imdevimaba daudzdevu flakona	4,6 ml	2 stundas
Vismaz 40 kg	600 mg kazirivimaba 600 mg imdevimaba	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	5 ml no viena 1 332 mg kazirivimaba daudzdevu flakona 5 ml no viena 1 332 mg imdevimaba daudzdevu flakona	10 ml	20 vai 30 minūtes atkarībā no infūzijas tilpuma, skatīt 6.6. apakšpunktu

Bērniem vecumā no 2 līdz 11 gadiem un visiem pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 40 kg, kazirivimabu un imdevimabu ievada kopā vienas intravenozas infūzijas veidā, izmantojot tikai infūzijas sūkni vai pilienu sistēmu (skatīt 1. tabulu).

Pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kazirivimabu un imdevimabu ievada ar vienu intravenozu infūziju vai ar subkutānu injekciju (skatīt 1. un 4. tabulu). Skatīt 4.4. apakšpunktu.

COVID-19 ārstēšana pieaugušajiem un pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuriem nepieciešama papildu skābekļa terapija

Ieteicamā deva ir 4000 mg kazirivimaba un 4000 mg imdevimaba, ko ievada vienas intravenozas infūzijas veidā (skatīt Ronapreve zāļu apraksta 2. tabulu).

2. tabula. Ieteicamās kazirivimaba un imdevimaba devas pieaugušajiem un pusaudžiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuriem nepieciešama papildu skābekļa terapija

Indikācija	Antivielu deva	9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes infūzijas maisa izmērs	Tilpums, kas jāievelk no katra flakona un pirms lietošanas jāatšķaida (skatīt 6.6. apakšpunktu)	Kopējais vienas devas tilpums	Intravenozās infūzijas ilgums
Ārstēšana (pacienti, kuri saņem papildu skābekli)	4000 mg kazirivimaba un 4000 mg imdevimaba	250 ml*	pavisam 33,3 ml no 1 332 mg kazirivimaba daudzdevu flakoniem pavisam 33,3 ml no 1 332 mg imdevimaba daudzdevu flakoniem	66,6 ml	1 stunda

*Pirms kazirivimaba un imdevimaba pievienošanas no infūzijas maisa izvelciet un izmetiet 66,6 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes

COVID-19 profilakse pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg

Profilakse pēc saskares ar COVID-19

Ieteicamā deva ir 600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba, kas tiek ievadīta ar vienu intravenozu infūziju vai ar subkutānu injekciju (skatīt 3. un 4. tabulu).

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

Profilakse pirms saskares ar COVID-19

Sākumdeva ir 600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba, kas tiek ievadīta ar vienu intravenozu infūziju vai ar subkutānu injekciju (skatīt 3. un 4. tabulu). Turpmākās devas - 300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba var ievadīt ik pēc 4 nedēļām ar vienu intravenozu infūziju vai subkutānas injekcijas veidā līdz brīdim, kad profilakse vairs nav nepieciešama. Dati par atkārtotu dozēšanu ilgāk par 24 nedēļām (6 devām) nav pieejami.

3. tabula. Ieteicamās kazirivimaba un imdevimaba devas profilaksei pieaugušajiem un pusaudžiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 40 kg

Indikācija	Antivielu deva	9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes infūzijas maisa izmērs	Tilpums, kas jāievelk no katra flakona un pirms lietošanas jāatšķaida (skatīt 6.6. apakšpunktu)	Kopējais vienas devas tilpums	Intravenozās infūzijas ilgums
Profilakse pēc saskares ar vīrusu (viena deva) Pirmskontakta profilakse (sākotnējā deva)	600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba	50 ml, 100 ml, 150 ml 250 ml	5 ml no viena 1 332 mg kazirivimaba daudzdevu flakona 5 ml no viena 1 332 mg imdevimaba daudzdevu flakona	10 ml	20 vai 30 minūtes (atkarībā no atšķaidīšanas tilpuma, skatīt 6.6. apakšpunktu)
Pirmskontakta profilakse (atkārtota deva)	300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba	50 ml, 100 ml, 150 ml 250 ml	2,5 ml no viena 1 332 mg kazirivimaba daudzdevu flakona 2,5 ml no viena 1 332 mg imdevimaba daudzdevu flakona	5 ml	20 vai 30 minūtes (atkarībā no atšķaidīšanas tilpuma, skatīt 6.6. apakšpunktu)

Izlaista deva

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

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem no 65 gadu vecuma deva nav īpaši jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Deva nav īpaši jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Deva nav īpaši jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Tā kā nav pieejami dati, kazirivimaba un imdevimaba drošums un efektivitāte šādās grupās nav pierādīta:

- bērniem < 2 gadu vecumam un ar ķermeņa masu < 10 kg, kuriem COVID-19 ārstēšanai nav nepieciešama papildu skābekļa terapija;
- bērniem < 12 gadu vecumam un ar ķermeņa masu < 40 kg, kuri COVID-19 ārstēšanai saņem papildu skābekļa terapiju;
- bērniem vecumā < 12 gadiem un ar ķermeņa masu < 40 kg COVID-19 profilaksei.

Lietošanas veids

Ronapreve ir paredzēts lietošanai tikai intravenozi vai subkutāni. Katrs flakons ir paredzēts daudzdevu lietošanai.

Intravenoza infūzija

Sīkākus norādījumus par šo zāļu sagatavošanu lietošanai un ievadīšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

Ja pacientam rodas jebkādas ar infūziju saistītas komplikācijas vai citas nevēlamas blakusparādības pazīmes, var samazināt infūzijas ātrumu, infūziju pārtraukt uz laiku vai to pilnīgi pārtraukt (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Subkutāna injekcija

Sīkākus norādījumus par šo zāļu sagatavošanu lietošanai un ievadīšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

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

4. tabula. 600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba vai 300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba devas sagatavošana subkutānai injekcijai

Indikācija	Ronapreve deva	Kopējais tilpums vienai devai	Tilpums, kāds jāatvelk no katra attiecīgā flakona, lai sagatavotu 4 šļirces
Terapija (pacienti no 12 gadu vecuma un ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuri nesāņem papildu skabekļa terapiju), profilakse pēc saskares ar COVID-19 (viena deva), profilakse pirms saskares ar COVID-19 (sākumdeva)	600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba	10 ml	2,5 ml (2x) no viena kazirivimaba 1332 mg daudzdevu flakona 2,5 ml (2x) no viena imdevimaba 1332 mg daudzdevu flakona
Indikācija	Ronapreve deva	Kopējais tilpums vienai devai	Tilpums, kāds jāatvelk no katra attiecīgā flakona, lai sagatavotu 2 šļirces
Profilakse pirms saskares ar COVID-19 (atkārtota deva)	300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba	5 ml	2,5 ml no viena kazirivimaba 1332 mg daudzdevu flakona 2,5 ml no viena imdevimaba 1332 mg daudzdevu flakona

4.3. Kontrindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

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

Rezistence pret vīrusiem

Pirms omikrona variantu parādīšanās kazirivimabs un imdevimabs bija efektīvi pret SARS-CoV-2. *In vitro* neitralizējošās aktivitātes samazināšanās dēļ nav paredzams, ka kazirivimabs un imdevimabs

nodrošinās aizsardzību pret infekciju ar vīrusu variantiem, kuriem ir mutācijas omikronu variantiem raksturīgajā piķa proteīnā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

Pacienti, kuri saņem Ronapreve profilaksei, jāinformē par iespējamu infekcijas uzliesmojumu. Ja parādās COVID-19 pazīmes vai simptomi (visbiežāk sastopamie simptomi ir drudzis, drebuļi, sāpošs kakls, klepus, nogurums un jauns garšas vai ožas zudums; visnopietnākie simptomi ir apgrūtināta elpošana vai elpas trūkums, runas vai mobilitātes zudums vai apjukums un sāpes krūtīs), personai jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību.

Subkutāna ievadīšana COVID-19 ārstēšanai

Ronapreve klīniskā efektivitāte, ievadot subkutāni, COVID-19 ārstēšanai nav izvērtēta klīniskajos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu). Kazirivimaba un imdevimaba farmakokinētika pirmās 48 stundās pēc 600 mg katras monoklonālās antivielas subkutānas ievadīšanas liecina par mazāku iedarbību serumā, salīdzinot ar tādas pašas devas ievadīšanu intravenozi. Nav zināms, vai sākotnējās sistēmiskās iedarbības atšķirības izraisa atšķirības klīniskajā iedarbībā. Subkutāna ievadīšana ir ieteicama tikai gadījumos, ja intravenoza ievadīšana nav iespējama un tādēļ tiktu kavēta ārstēšana.

Paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā anafilakse

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

Pēc intravenozas un subkutānas ievadīšanas ir novēroti konvulsīvās sinkopes gadījumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Konvulsīvā sinkope ir jādiferencē no krampjiem un jāārstē atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Ar infūziju saistītas reakcijas

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

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

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

Polisorbāts

Šīs zāles satur 11,1 mg polisorbāta 80 katrā 1332 mg/11,1 ml kazirivimaba un 1332 mg/11,1 ml imdevimaba flakonā, kas ir līdzvērtīgi 1 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Jāņem vērā pacienta zināmās alerģijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Formāli pētījumi par mijiedarbību ar citām zālēm nav veikti. Kazirivimabs un imdevimabs ir monoklonālās antivielas, kas netiek izvadītas caur nierēm vai metabolizētas citohroma P450 enzīmu

sistēmā; tādēļ mijiedarbība ar vienlaikus lietotām zālēm, kas tiek izvadītas caur nierēm vai ir citohroma P450 enzīmu substrāti, inducētāji vai inhibitori, ir maz ticama.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par kazirivimaba un imdevimaba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Dati no klīniskajiem pētījumiem, reģistrā balstītās kohortas un pēcreģistrācijas uzraudzības par grūtniecēm, kuras lietojušas kazirivimabu un imdevimabu, kopumā 364 iedarbībai pakļautas grūtnieces, neliecina par nevēlamu kazirivimaba un imdevimaba ietekmi uz grūtniecību vai augļa attīstību. Reproductīvās toksicitātes pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti. Ir zināms, ka cilvēka G1 imūnglobulīns (IgG1) šķērso placentu. Nav zināms, vai kazirivimaba un imdevimaba iespējamā nonāksana augļa asinīs nodrošina terapeitisku ieguvumu vai rada risku auglim. Taču, ņemot vērā to, ka kazirivimabs un imdevimabs nepastarpināti un specifiski piesaistās pie SARS-CoV-2 pīķa proteīna un ka pētījumos par krustenisko reaktivitāti pret audiem netika novērota šo antivielu krusteniska piesaistīšanās pie reproductīvās sistēmas vai augļa audiem, negatīva ietekme uz augļa attīstību nav gaidāma. Grūtniecības laikā Ronapreve drīkst lietot tikai tad, ja, ņemot vērā visus saistītos veselības faktorus, iespējamais ieguvums attaisno iespējamo risku mātei un auglim. Ja šo zāļu lietošanas laikā sievietei iestājas grūtniecība, viņa jāinformē par to, ka iespējamie riski auglim nav zināmi.

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumi nav veikti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Kopumā klīniskajos pētījumos terapiju ar kazirivimabu un imdevimabu saņēma 8 796 pētījumu dalībnieki (6 373 pacienti - ar intravenozu infūziju un 2 423 pacienti - ar subkutānu injekciju).

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības 5. tabulā ir uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un rašanās biežumam. Izmantotas šādas biežuma kategorijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\text{no } \geq 1/100 \text{ līdz } < 1/10$), retāk ($\text{no } \geq 1/1\,000 \text{ līdz } < 1/100$), reti ($\text{no } \geq 1/10\,000 \text{ līdz } < 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$).

5. tabula. Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā novēroto nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

Orgānu sistēmu klase	Nevēlamā blakusparādība	Biežuma kategorija
Intravenoza ievadīšana		
Imūnās sistēmas traucējumi	Anafilakse	Reti
	Paaugstināta jutība	Reti
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis* Konvulsīvā sinkope	Retāk Nav zināms
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Pietvīkums*	Retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Tahipnoja*	Retāk
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša*	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze*	Retāk
	Izsitumi*	Retāk
	Nātrene*	Reti
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Drebuļi*	Retāk
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Ar infūziju saistītas reakcijas	Retāk
Subkutāna ievadīšana		
Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi	Limfadenopātija	Retāk
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	Nieze ^{1*}	Reti
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reakcijas injekcijas vietā ¹	Bieži

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

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

Pediatriskā populācija

Intravenoza ievadīšana

Pētījumā COV-2067 terapiju ar kazirivimabu un imdevimabu saņēma 98 pusaudži vecumā no ≥ 12 līdz < 18 gadiem un 102 bērni vecumā no ≥ 2 līdz < 12 gadiem. Pētījumā RECOVERY terapiju ar kazirivimabu un imdevimabu saņēma 4 pusaudži vecumā no ≥ 12 līdz < 18 gadiem. Šajos pētījumos novērotais drošuma profils bija līdzīgs pieaugušiem pacientiem.

Subkutāna ievadīšana

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos pacientiem ievadīja devas līdz 4 000 mg kazirivimaba un 4 000 mg imdevimaba. Dati par devām, kas pārsniedz šo daudzumu, nav pieejami.

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Imūnserumi un imūnglobulīni, pretvīrusu monoklonālās antivielas.
ATĶ kods: J06BD07

Darbības mehānisms

Kazirivimabs (IgG1κ) un imdevimabs (IgG1λ) ir divas rekombinantas cilvēka monoklonālās antivielas bez modifikācijām Fc reģionā. Kazirivimabs un imdevimabs piesaistās pie SARS-CoV-2 pīķa proteīna receptoru piesaistošā domēna (*receptor binding domain; RBD*) epitopiem, kas savstarpēji nepārklājas. Tas bloķē *RBD* piesaistīšanos pie cilvēka ACE2 receptora, novēršot vīrusa iekļūšanu šūnās.

Pretvīrusu aktivitāte *in vitro*

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

Rezistence

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

Kazirivimaba, imdevimaba un kazirivimaba un imdevimaba kombinācijas neitralizējošā aktivitāte tika noteikta pret dažādiem S proteīna variantiem, tai skaitā pret zināmajiem bažas izraisošajiem/īpašas intereses variantiem, pret vīrusa nejutības pētījumos *in vitro* atklātajiem variantiem, kā arī pret publiski pieejamo SARS-CoV-2 genomu variantiem, kas iegūti no Visu gripas datu kopīgošanas globālās iniciatīvas (*Global Initiative on Sharing All Influenza Data; GISAID*). Kazirivimaba un imdevimaba neitralizējošā aktivitāte pret bažas izraisošajiem/īpašas intereses variantiem ir norādīta 6. tabulā.

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

Celms ar substitūcijām pīķa proteīnā	Galvenās pārbaudītās substitūcijas	Samazināta jutība pret kazirivimaba un imdevimaba kombināciju	Samazināta jutība pret kazirivimabu	Samazināta jutība pret imdevimabu
B.1.1.7 (Alfa)	Viss S proteīns ^a	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e
B.1.351 (Bēta)	Viss S proteīns ^b	bez izmaiņām ^e	45 reizes	bez izmaiņām ^e
P.1 (Gamma)	Viss S proteīns ^c	bez izmaiņām ^e	418 reizes	bez izmaiņām ^e
B.1.617.2 (Delta)	Viss S proteīns ^g	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e
B.1.617.2/ AY.3 (Delta)	L452R+T478K	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e
AY.1/AY.2 (Delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	bez izmaiņām ^e	9 reizes	bez izmaiņām ^e
AY 4.2 (Delta)	Y145H+A222V+L452R+T478K	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e
B.1.427/B.1.429 (Epsilon)	L452R	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e
B.1.526 (Jota) ^f	E484K	bez izmaiņām ^e	25 reizes	bez izmaiņām ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (Kappa)	L452R+E484Q	bez izmaiņām ^e	7 reizes	bez izmaiņām ^e
B.1.621/B.1.621.1 (Mī)	R346K, E484K, N501Y	bez izmaiņām ^e	23 reizes ^e	bez izmaiņām ^e
C.37 (Lambda)	L452Q+F490S	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e	bez izmaiņām ^e
B.1.1.529/BA.1 (Omikrons)	Viss S proteīns ^h	>1 013 reizes	>1 732 reizes	>754 reizes
BA.1.1 (Omikrons)	Viss S proteīns ⁱ	> 1 461 reize	> 1 336 reizes	> 1 109 reizes
BA.2 (Omikrons) ^j	Viss S proteīns ^k	325 reizes	> 1 369 reizes	264 reizes
BA.2.12.1 (Omikrons) ^j	Viss S proteīns ^l	275 reizes	> 702 reizes	138 reizes
BA.2.75 (Omikrons) ^j	Viss S proteīns ^m	881 reize	289 reizes	> 1 148 reizes
BA.3 (Omikrons)	Viss S proteīns ⁿ	> 1 457 reizes	> 1 259 reizes	> 900 reizes
BA.4/BA.5 (Omikrons) ^j	Viss S proteīns ^o	201 reize	> 653 reizes	54 reizes
BA.4.6 (Omikrons) ^j	Viss S proteīns ^p	> 1 611 reizes	> 687 reizes	> 1 148 reizes
BQ.1 (Omikrons) ^j	Viss S proteīns ^q	> 1 913 reizes	> 1 329 reizes	> 1 615 reizes
BQ.1.1 (Omikrons) ^j	Viss S proteīns ^r	> 1 368 reizes	> 1 171 reize	> 1 377 reizes
XBB (Omikrons) ^j	Viss S proteīns ^s	> 1 368 reizes	> 1 171 reize	> 1 377 reizes

^a Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga pīķa proteīna varianta B.1.1.7 (Alfa) ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar pīķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga pīķa proteīna varianta B.1.351 (Bēta) ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar pīķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga pīķa proteīna varianta P.1 (Gamma) ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar pīķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F.

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

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

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

^g Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga pīķa proteīna varianta B.1.617.2 (Delta) ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar pīķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: T19R, G142D, E156G, F157del, R158del, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N

^h Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga piķa proteīna varianta B.1.1.529/BA.1 (Omikrons) ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar piķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F.

ⁱ Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga piķa proteīna varianta BA.1.1 (Omikrons) ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar piķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, R346K, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F.

^j Norādītās vērtības ir ģeometriskais vidējais no vismaz 3 atkārtotiem testiem

^k Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga piķa proteīna varianta BA.2 (Omikrons) ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar piķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: 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 Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga piķa proteīna varianta BA.2.12.1 (Omikrons) ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar piķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: 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 Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga piķa proteīna varianta BA.2.75 (Omikrons) ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar piķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: 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 Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga piķa proteīna varianta BA.3 (Omikrons) ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar piķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: 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 Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga piķa proteīna varianta BA.4/BA.5 (Omikrons) ekspresija. BA.4 un BA.5 ir identiskas S proteīna sekvences. Šajā variantā salīdzinājumā ar piķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: 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 Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga piķa proteīna varianta BA.4.6 (Omikrons) ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar piķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: 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 Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga piķa proteīna varianta BQ.1 (Omikrons) ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar piķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: 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 Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga piķa proteīna varianta BQ.1.1 (Omikrons) ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar piķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: 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 Tika pārbaudītas pseidotipētas VLD, uz kurām bija panākta pilnīga piķa proteīna varianta XBB (Omikrons) ekspresija. Šajā variantā salīdzinājumā ar piķa proteīnu bez mutācijām ir atklātas turpmāk norādītās izmaiņas: 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.

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

Pilnīgu sarakstu ar autentiskiem bažas izraisošajiem/īpašas intereses SARS-CoV-2 variantiem, kuru gadījumā noteikta jutība pret kazirivimabu, imdevimabu un abu antivielu kombināciju, skatīt 7. tabulā.

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

Celms ar substitūcijām pīķa proteīnā	Samazināta jutība pret kazirivimaba un imdevimaba kombināciju	Samazināta jutība pret kazirivimabu	Samazināta jutība pret imdevimabu
B.1.1.7 (Alfa)	bez izmaiņām ^a	bez izmaiņām ^a	bez izmaiņām ^a
B.1.351 (Bēta)	bez izmaiņām ^a	5 reizes	bez izmaiņām ^a
P.1 (Gamma)	bez izmaiņām ^a	371 reize	bez izmaiņām ^a
AY.1 (Delta)	bez izmaiņām ^a	bez izmaiņām ^a	bez izmaiņām ^a
B.1.617.1 (Kappa)	bez izmaiņām ^a	6 reizes	bez izmaiņām ^a
B.1.617.2 (Delta)	bez izmaiņām ^a	bez izmaiņām ^a	bez izmaiņām ^a
C.37 (Lambda)	bez izmaiņām ^a	bez izmaiņām ^a	bez izmaiņām ^a
B.1.621 (Mī)	bez izmaiņām ^a	bez izmaiņām ^a	bez izmaiņām ^a
BA.2 (Omikrons)	513 reizes	> 531 reizes	1 028 reizes
BA.2.12.1 (Omikrons)	239 reizes	> 531 reizes	1 081 reizes
BA.4 (Omikrons)	617 reizes	> 1 191 reizes	473 reizes

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

Klīniskā efektivitāte

COVID-19 ārstēšana

COV-2067- pieaugušo kohorta (≥ 18 gadus veci)

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

Šī klīniskā pētījuma 3. fāzes 1. kohortas dalībnieki, kuri iepriekš nebija vakcinēti pret SARS-CoV-2, 7 dienu laikā pēc simptomu sākuma tika randomizēti iedalīti grupās terapijai ar vienu, intravenozi ievadītu 600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba devu ($n=1\ 347$), 1 200 mg kazirivimaba un 1 200 mg imdevimaba devu ($n=2\ 036$) vai placebo ($n=2\ 009$).

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

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

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

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

	1 200 mg i.v. n=1 192	Placebo n=1 193	2 400 mg i.v. n=1 812	Placebo n=1 790
mFAS pacienti, kuriem laikā līdz 29. dienai bija ≥ 1 ar COVID-19 saistīta hospitalizācijas epizode vai iestājās nāve				
Riska samazinājums	72,5% ($p<0,0001$)		70,9% ($p<0,0001$)	
Pacientu ar notikumu, skaits	11 (0,9%)	40 (3,4%)	23 (1,3%)	78 (4,4%)

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

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

COV-2067 - pediatrikā kohorta (< 18 gadus veci)

Šī pētījuma 2. kohortā 206 dalībnieki, kas jaunāki par 18 gadiem, ar vismaz vienu smagu COVID-19 riska faktoru, tika randomizēti vienai intravenozai kazirivimaba un imdevimaba infūzijai 1 200 mg devā (vai ķermeņa masai atbilstošā devā; $n=129$), vienai intravenozai kazirivimaba un imdevimaba infūzijai 2 400 mg devā (vai ķermeņa masai atbilstošā devā; $n=75$) vai placebo ($n=2$). Pēc starpanalīzes veikšanas pieaugušajiem pacientiem placebo grupa tika noņemta.

Vecuma mediāna bija 11 gadi (50% dalībnieku bija vecumā līdz 12 gadiem).

Efektivitātes mērķa kritēriji bija aprakstoši un vērtēti dalībniekiem ar pozitīvu SARS-CoV-2 atradi RT-qPCR testā nazofaringeālās iztriepes paraugos randomizācijas laikā. Pediatrikā kohortā nebija nāves gadījumu vai ar COVID-19 saistītu hospitalizāciju.

RECOVERY

RECOVERY ir vēl arvien notiekošs, daudzcentru, randomizēts, kontrolēts, atklātas platformas pētījums, kurā hospitalizētiem COVID-19 pacientiem tika noteikta potenciālo terapijas līdzekļu efektivitāte un drošums. RECOVERY tika iesaistītas hospitalizētas pētāmās personas, kurām netika veikta skābekļa terapija, tika veikta zemas vai augstas plūsmas skābekļa terapija, neinvazīva vai invazīva plaušu ventilācija vai ECMO. Šajā pētījumā Apvienotajā Karalistē 9 785 dalībnieki tika randomizēti iedalīti grupās terapijai ar vienu intravenozu 4 000 mg kazirivimaba un 4 000 mg imdevimaba infūziju kombinācijā ar parasto aprūpi ($n=4 839$) vai terapijai tikai ar parasto aprūpi ($n=4 946$; turpmāk tekstā "tikai parastā aprūpe"). Papildus parastajai standarta aprūpei pētāmās personas varēja saņemt vēl 0-4 terapijas līdzekļus.

Pētāmām personām bija klīniski aizdomas vai laboratoriski apstiprināta SARS-CoV-2 infekcija, un tika iekļauti pētījumā neatkarīgi no tā, vai viņiem bija nepieciešami papildu atbalstoši pasākumi elpošanas uzturēšanai. Analīzes populācija tika definēta, balstoties uz seroloģiskā izmeklējuma rezultātiem pirms terapijas.

Pirms terapijas vidējais vecums bija 62 gadi (30% dalībnieku bija 70 gadus veci vai vecāki, bija iekļauti 11 pusaudži vecumā no ≥ 12 līdz < 18 gadiem) un 63% dalībnieku bija vīrieši. Sākotnējais demogrāfiskais un klīniskais raksturojums starp kazirivimaba un imdevimaba kombinācijas un tikai parastās aprūpes terapijas grupām bija labi līdzsvarots. Dalībnieki tika iesaistīti pētījumā laikā, kad Apvienotajā Karalistē dominējošais variants bija B.1.1.7 (alfa). Atbalsta pasākumi elpošanas uzturēšanai bija šādi: 7% dalībnieku netika veikta skābekļa terapija, 61% dalībnieku saņēma vienkāršu skābekļa terapiju, 26% dalībnieku tika veikta neinvazīva plaušu ventilācija, bet 6% dalībnieku – invazīva plaušu ventilācija (tai skaitā 17 pētāmās personas, kurām tika veikta ECMO). No pētījuma dalībniekiem, kuri ārstēšanas sākumā bija seronegatīvi, 10% ārstēšanas sākumā nesaņēma papildu

skābekli, 66% dalībnieku tika vienkārši pievadīts skābeklis, 21% dalībnieku tika veikta neinvazīva plaušu ventilācija, un 2% dalībnieku tika veikta invazīva plaušu ventilācija (tai skaitā 1 pētāmai personai tika veikta ECMO). Aptuveni 94% visu randomizēto dalībnieku standarta fona aprūpes ietvaros saņēma kortikosteroīdus.

Primārais mērķa kritērijs bija jebkāda cēloņa izraisītā mirstība 28 dienu laikā starp visām randomizētajām, pirms terapijas seronegatīvajām pētāmām personām. Rezultāti ir atspoguļoti 9. tabulā.

9. tabula. Kopsavilkums par primārā mērķa kritērija rezultātiem pētījumā RECOVERY

	4 000 mg kazirivimaba un 4 000 mg imdevimaba (intravenozi) kombinācijā ar parasto aprūpi	Tikai parastā aprūpe
	n=1 633	n=1 520
Jebkāda cēloņa izraisītā mirstība 28 dienu laikā starp seronegatīvām pētāmām personām		
Pētāmo personu skaits ar jebkāda cēloņa izraisītu nāvi (%)	396 (24%)	452 (30%)
Rādītāju attiecība (95% TI)	0,79 (0,69–0,91) (p=0,0009)	

Starp seropozitīvajiem pētījuma dalībniekiem 28 dienu laikā jebkuru cēloņu izraisītā mirstība bija 16% (410/2 636) kazirivimaba un imdevimaba kombinācijas grupā un 15% (384/2 636) tikai parastās aprūpes grupā (rādītāju attiecība 1,09 [95% TI: 0,94; 1,25]).

Starp seronegatīvajiem ≥ 80 gadus vecajiem pētījuma dalībniekiem 28 dienu laikā visu cēloņu izraisītā mirstība bija 54,5% (126/231) kazirivimaba un imdevimaba kombinācijas grupā un 57,5% (134/233) tikai parastās aprūpes grupā (rādītāju attiecība 0,97 [95% TI: 0,76; 1,25]).

Sekundārā mērķa kritērija analizē statistiskie testi tika veikti, neņemot vērā hierarhiju, tādēļ tie ir jāuzskata tikai par aprakstošiem.

Sekundārais mērķa kritērijs – dzīva pacienta izrakstīšana no slimnīcas 28 dienu laikā – visā randomizētajā seronegatīvajā populācijā starp kazirivimaba un imdevimaba terapiju saņēmušajiem pacientiem bija sastopama biežāk nekā parastās aprūpes grupā (64% salīdzinot ar 58%; rādītāju attiecība 1,19 [95% TI: 1,09; 1,31]), un hospitalizācijas ilguma mediāna šajā grupā bija par 4 dienām mazāka (13 dienas salīdzinot ar 17 dienām).

Visā, grupās randomizēti iedalītajā seronegatīvajā populācijā, kam pētījuma sākumā netika veikta invazīva plaušu mehāniskā ventilācija, terapija ar kazirivimabu un imdevimabu bija saistīta ar zemāku risku, ka slimība progresēs līdz saliktajam mērķa kritērijam, proti, invazīvai plaušu mehāniskai ventilācijai vai nāvi (attiecīgi 31% un 37%, riska attiecība 0,83 [95% TI: 0,75; 0,92]).

COV-2066

COV-2066 bija randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts klīniskais pētījums, kurā izvērtēja kazirivimaba un imdevimaba lietošanu hospitalizētu COVID-19 pacientu ārstēšanā, kuri saņēma zemas plūsmas skābekļa terapiju (piemēram, ar sejas masku vai intranazālu kanulu) vai nesaņēma papildu skābekļa terapiju. Šajā 2./3. fāzes klīniskajā pētījumā 1 197 pētījuma dalībniekiem ārstēšanas sākumā bija pozitīvs SARS-CoV-2 RT-qPCR rezultāts, un viņi attiecībā 1:1:1 tika randomizēti iedalīti grupās terapijai ar vienu intravenozu 1 200 mg kazirivimaba un 1 200 mg imdevimaba (n=406), 4 000 mg kazirivimaba un 4 000 mg imdevimaba (n=398) vai placebo (n=393) infūziju; visi pētījuma dalībnieki kazirivimabu un imdevimabu vai placebo saņēma papildus parastajai COVID-19 aprūpei. Kopējais paraugkopas lielums bija mazāks, nekā tika plānots sākotnēji, jo pēc vairākiem mēnešiem, kad pacientu atlases intensitāte bija zema, pētījums tika agrīni pārtraukts. Kazirivimaba un imdevimaba 2 400 mg devas, kā arī kazirivimaba un imdevimaba 8 000 mg devas ietekme uz pacientiem, kuri nesaņēma skābekļa terapiju vai saņēma zemas plūsmas skābekļa terapiju, kopumā

bija līdzīga, un tas liecina, ka šajā populācijā devas efekts nav novērojams. Lai veiktu salīdzinājumu ar placebo grupu, efektivitātes analīzē šīs devu grupas tika apvienotas.

Pirms terapijas vecuma mediāna bija 62 gadi (44% pētījuma dalībnieku bija vecumā no 65 gadiem), 54% dalībnieku bija vīrieši, 43% dalībnieku bija seronegatīvi, 48% dalībnieku bija seropozitīvi, bet 9% dalībnieku seroloģiskais statuss nebija zināms. Atbalsta pasākumi elpošanas uzturēšanai pirms terapijas bija šādi: 44% dalībnieku nesaņēma papildu skābekļa terapiju, bet 56% dalībnieku saņēma zemas plūsmas skābekļa terapiju. Pirms randomizēšanas parastās fona terapijas ietvaros remdesivīru saņēma aptuveni 33%, bet sistēmiskus kortikosteroīdus – 50% dalībnieku. Demogrāfiskais un klīniskais raksturojums pirms terapijas starp kazirivimaba un imdevimaba un placebo terapijas grupām bija labi līdzsvarots.

Primārais virusoloģiskās efektivitātes mērķa kritērijs bija pēc laika izsvērtās vidējās (*time weighted average* - TWA) vīrusa slodzes ($\log_{10}$ kopijas/ml) ikdienas pārmaiņas laikā līdz 7. dienai starp dalībniekiem, kuri bija seronegatīvi un kuriem pirms terapijas bija pozitīvs SARS-CoV-2 RT-qPCR testa rezultāts; vīrusa slodze tika noteikta ar RT-qPCR metodi nazofaringeālās iztriepes paraugos. Kazirivimaba un imdevimaba devu apvienotajā grupā tika novērots statistiski ticams MK vidējās vīrusa slodzes ($\log_{10}$ kopijas/ml) samazinājums, salīdzinājumā ar placebo grupu ($-0,28 \log_{10}$ kopijas/ml/dienā kazirivimaba un imdevimaba grupā; $p=0,0172$).

Primārais klīniskais mērķa kritērijs bija to dalībnieku īpatsvars starp pētāmām personām ar pozitīvu atradi SARS-CoV-2 RT-qPCR testā, kuriem iestājās nāve, vai tika uzsākta plaušu mehāniskā ventilācija.

Kazirivimaba un imdevimaba devu apvienotajā grupā samazinājās to dalībnieku īpatsvars, kuriem pirms terapijas bija augsta vīrusa slodze un kuriem laikā no 6. līdz 29. dienai iestājās nāve vai bija nepieciešama plaušu mehāniskā ventilācija, taču šis mērķa kritērijs nesasniedza statistisku nozīmību (relatīvais riska samazinājums [RRM] 25,5% [95% TI: -16,2%; 52,2%]; $p=0,2048$).

Kazirivimaba un imdevimaba devu apvienotajā grupā to seronegatīvo dalībnieku īpatsvara, kuriem laikā no 6. līdz 29. dienai iestājās nāve, vai tika sākta plaušu mehāniskā ventilācija, RRM bija 47,1% (95% TI: 10,2%; 68,8%).

Saskaņā ar *post hoc* analīzes rezultātiem par visiem randomizētajiem ≥ 80 gadus vecajiem pētījuma dalībniekiem no 1. līdz 29. dienai jebkāda cēloņa mirstība bija 18,1% (19/105 pētījuma dalībniekiem) kazirivimaba un imdevimaba (kombinēto devu) grupā un 30,0% (18/60 pētījuma dalībniekiem) placebo grupā (riska attiecība 0,60 [95% TI: 0,34; 1,06]).

COVID-19 profilakse

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

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

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

A kohorta

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

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

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

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

	kazirivimabs un imdevimabs (viena 1 200 mg deva)	Placebo
Primārās analīzes populācija: seronegatīvāte terapijas sākumā	n = 753	n = 752
COVID-19 risks		
Līdz 29. dienai (primārais mērķa kritērijs)		
Nekoriģēts riska samazinājums (Koriģēta izredžu attiecība, p vērtība)	81% (0,17; p<0,0001)	
Personu ar notikumiem, skaits	11 (1,5%)	59 (7,8%)

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

B kohorta

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

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

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

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

	kazirivimabs un imdevimabs (viena 1 200 mg deva)	Placebo
Primārās analīzes populācija: seronegativitāte terapijas sākumā	n = 100	n = 104
COVID-19 risks		
Kopējais riska samazinājums laikā līdz 29. dienai (primārais mērķa kritērijs)		
Nekoriģēts riska samazinājums (Koriģēta izredžu attiecība, p vērtība)	31% (0,54; p=0,0380)	
Personu ar notikumiem, skaits	29 (29%)	44 (42,3%)

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Klīniskajos pētījumos gan kazirivimabam, gan imdevimabam lineāra un devai proporcionāla FK bija raksturīga visā pētītajā intravenozi (no 150 līdz 4 000 mg katras monoklonālās antivielas) un subkutāni (300 un 600 mg katras monoklonālās antivielas) ievadīto devu diapazonā.

Kazirivimaba un imdevimaba vidējā maksimālā koncentrācija (C_{max}), zemlīknes laukums no 0. līdz 28. dienai (AUC_{0-28}) un koncentrācija 28. dienā pēc devas ievadīšanas (C_{28}), ievadot vienu 1 200 mg devu (600 mg katras monoklonālās antivielas) intravenozi (kazirivimabu attiecīgi 182,7 mg/l, 1 754,9 mg/dienā/l, 37,9 mg/l, un imdevimabu attiecīgi 181,7 mg/l, 1 600,8 mg/dienā/l, 27,3 mg/l), vai vienu 1 200 mg devu (600 mg katras monoklonālās antivielas) subkutāni (kazirivimabu attiecīgi 52,5 mg/l, 1 121,7 mg/dienā/l, 30,5 mg/l, un imdevimabu attiecīgi 49,2 mg/l, 1 016,9 mg/dienā/l, 25,9 mg/l), bija līdzīga.

Pacienti, kuriem nepieciešama papildu skābekļa terapija, ievadot 8 000 mg devas (pa 4 000 mg katras monoklonālās antivielas) intravenozo shēmu, pēc vienas intravenozas devas vidējā maksimālā koncentrācija (C_{max}), zemlīknes laukums laikā no 0. līdz 28. dienai (AUC_{0-28}) un koncentrācija 28. dienā pēc devas ievadīšanas (C_{28}) kazirivimabam bija attiecīgi 1 046 mg/l, 9 280 mg dienā/l un 165,2 mg/l, bet imdevimabam – attiecīgi 1 132 mg/l, 8 789 mg dienā/l un 136,2 mg/l.

Tad, ja profilaksei pirms saskares ar COVID-2019 kazirivimabs un imdevimabs saskaņā ar intravenozas vai subkutānas lietošanas shēmu tika lietots pa 300 mg katras antivielas mēnesī pēc sākotnējās (piesātinošās) devas 600 mg katras antivielas, kazirivimaba un imdevimaba mediānā prognozētā minimālā koncentrācija serumā līdzsvara stāvoklī bija līdzīga vidējai koncentrācijai serumā, kas tika noteikta 29. dienā pēc vienas subkutāni ievadītas kazirivimaba un imdevimaba 1 200 mg (600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba) devas.

Uzsūkšanās

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

Izkliede

Populācijas farmakokinētikas analīzē aprēķinātais kazirivimaba un imdevimaba kopējais izkļedes tilpums bija attiecīgi 7,072 l un 7,183 l.

Biotransformācija

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

Eliminācija

Vidējais (5. procentile; 95. procentile) puseliminācijas periods serumā pēc katras monoklonālās antivielas 600 mg devas ievadīšanas kazirivimabam un imdevimabam bija attiecīgi 29,8 (16,4; 43,1) dienas un 26,2 (16,9; 35,6) dienas. Vidējais (5. procentile; 95. procentile) klīrenss kazirivimabam un imdevimabam bija attiecīgi 0,188 (0,11; 0,30) un 0,227 (0,15; 0,35).

Pacientiem, kuriem bija nepieciešama papildu skābekļa terapija, vidējais (5. procentile; 95. procentile) eliminācijas pusperiods serumā pēc katras monoklonālās antivielas 4 000 mg devas ievadīšanas kazirivimabam un imdevimabam bija attiecīgi 21,9 (12,4; 36,9) dienas un 18,8 (11,7; 29,4) dienas. Vidējais (5. procentile; 95. procentile) klīrenss kazirivimabam un imdevimabam bija attiecīgi 0,303 (0,156; 0,514) un 0,347 (0,188; 0,566).

Gados vecāki cilvēki

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

Nieru darbības traucējumi

Nav sagaidāms, ka kazirivimabs un imdevimabs tiks lielā mērā izvadīti caur nierēm to molekulārās masas dēļ (> 69 kDa).

Aknu darbības traucējumi

Nav paredzams, ka kazirivimabs un imdevimabs nozīmīgā daudzumā tiks izvadīti caur aknām.

Pediatriskā populācija

Izmantojot populācijas farmakokinētiku, kazirivimaba un imdevimaba farmakokinētika pēc intravenozas vai subkutānas ievadīšanas tika pētīta pediatriskajā populācijā vecumā no dzimšanas līdz < 18 gadiem neinficētiem dalībniekiem, ar SARS-CoV-2 inficētiem nehospitalizētiem pacientiem, ar SARS-CoV-2 inficētu personu sadzīves kontaktpersonām un ar SARS-CoV-2 inficētiem hospitalizētiem pacientiem. Kazirivimaba un imdevimaba farmakokinētiskās īpašības pusaudžiem un bērniem, kuriem nav nepieciešama papildu skābekļa terapija, ir norādītas 12. tabulā.

12. tabula: Kazirivimaba un imdevimaba farmakokinētiskās īpašības pusaudžiem un bērniem, kuriem nav nepieciešama papildu skābekļa terapija.

Rādītājs	Kazirivimabs	Imdevimabs
Subkutāni ievadītas devas biopieejamība (%)	~89	~86
Vidējais terminālais eliminācijas pusperiods (dienas) (90% TI)	35,5 (14; 57)	29,1 (16; 42,1)
Vidējais klīrenss (l/dienā) (5., 95. procentīle)	0,125 (0,04; 0,23)	0,157 (0,06; 0,28)

Sagaidāms, ka 1. tabulā ieteiktās intravenozās devas atbilstoši ķermeņa masai pacientiem, kuriem nav nepieciešama papildu skābekļa terapija, pusaudžiem un bērniem nodrošinās iedarbību, kas ir salīdzināma ar iedarbību pieaugušajiem, kuri intravenozi saņem 1 200 mg Ronapreve devu (600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba).

Paredzamā sistēmiskā iedarbība (C_{28} , $C_{\max}$ un AUC_{d28}) pēc intravenozas kazirivimaba un imdevimaba ievadīšanas ieteicamajās devās pusaudžiem un bērniem no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir vismaz 10 kg un kuriem nav nepieciešama papildu skābekļa terapija, ir parādīta 13. tabulā.

13. tabula: paredzamā kazirivimaba un imdevimaba sistēmiskā iedarbība pusaudžiem un bērniem no 2 gadu vecuma, kuru ķermeņa masa ir ≥ 10 kg un kuriem nav nepieciešama papildu skābekļa terapija.

Populācija	i.v. deva (uz mAb)	Iedarbības rādītāji	Kazirivimabs (vidēji $\pm$ SN)	Imdevimabs (vidēji $\pm$ SN)
Pieaugušie ar ķermeņa masu ≥ 40 kg	600 mg i.v.	AUC_{d28} (mg*dienā/l)	1664,0 $\pm$ 451,2	1518,7 $\pm$ 410,6
		C_{28} (mg/l)	33,8 $\pm$ 12,2	27,5 $\pm$ 10,7
		$C_{\max}$ (mg/l)	166,2 $\pm$ 64,9	167,7 $\pm$ 64,5
Bērni ≥ 20 līdz < 40 kg	270 mg i.v.	AUC_{d28} (mg*dienā/l)	1657,5 $\pm$ 303,4	1512,5 $\pm$ 271,5
		C_{28} (mg/l)	38,5 $\pm$ 8,2	31,6 $\pm$ 7,6
		$C_{\max}$ (mg/l)	151,4 $\pm$ 52,4	151,5 $\pm$ 51,8
Bērni ≥ 10 līdz < 20 kg	155 mg i.v.	AUC_{d28} (mg*dienā/l)	1502,9 $\pm$ 251,3	1371,7 $\pm$ 224,4
		C_{28} (mg/l)	37,0 $\pm$ 6,7	30,6 $\pm$ 6,3
		$C_{\max}$ (mg/l)	133,4 $\pm$ 44,4	132,8 $\pm$ 43,6

AUC_{0-28} = laukums zem koncentrācijas un laika līknes 28 dienu intervālā pēc devas ievadīšanas; C_{28} = koncentrācija 28. dienā pēc vienreizējas devas; $C_{\max}$ = maksimālā koncentrācija 28 dienu intervālā pēc devas ievadīšanas; i.v. = intravenozi; mAb = monoklonāla antivielas; SN = standartnovirze.

Kazirivimaba un imdevimaba farmakokinētika pediatrijas pacientiem, kuriem ir nepieciešama papildu skābekļa terapija, nav noskaidrota.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns
L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts
Polisorbāts 80 (E 433)
Saharoze
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērts flakons: 2 gadi

1332 mg daudzdevu flakoni kopējā iepakojumā

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

Intravenozai lietošanai sagatavots šķīdums

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

Subkutānai ievadīšanai sagatavoto šļirču uzglabāšana

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

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C-8 °C).

Nesasaldēt.

Nekratīt.

Uzglabāt flakonus oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

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

Ronapreve 1332 mg + 1332 mg šķīdums injekcijām/infūzijām, daudzdevu flakoni

Katrā kastītē ir pa vienam flakonam no katras aktīvielas:

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

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Sagatavošana intravenozai infūzijai

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

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

Ievadīšana ar intravenozu infūziju

- Paņemiet infūzijas veikšanai nepieciešamos piederumus:
 - Infūziju sistēmu no polivinilhlorīda (PVH), PVH, kas izklāts ar polietilēnu (PE), vai poliuretāna (PU).
 - Intravenozo infūziju sistēmā ievietojamu vai tai pievienojamu 0,2-5 µm filtru no poliētersulfona, polisulfona vai poliamīda.
- Pievienojiet infūzijas sistēmu intravenozo infūziju maisam.
- Sagatvojiet sistēmu ievadīšanai.
- Visu maisā esošo šķīdumu infūzijām ar sūkni vai pilienu sistēmu ievadiet pacientam caur intravenozu līniju, kas satur sterilu, ievietojamu vai pievienojamu 0,2-5 µm filtru no poliētersulfona, polisulfona vai poliamīda intravenozai ievadīšanai.
- Lietošanai sagatavoto šķīdumu infūzijai pacientam nedrīkst ievadīt vienlaikus ar citām zālēm. Kazirivimaba un imdevimaba šķīduma saderība ar intravenozi lietojamiem šķīdumiem un zālēm, kas nav 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums injekcijām, nav zināma.
- Pēc infūzijas pabeigšanas izskalojiet sistēmu ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām, lai visa nepieciešamā deva nonāktu pacienta asinīs.
- Pēc intravenozās infūzijas jānodrošina pacienta uzraudzība atbilstoši vietējai klīniskajai praksei.

Sagatavošana subkutānai injekcijai

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

Nepakļaujiet tiešai karstuma iedarbībai.

Flakonus nekratīt.

Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai kazirivimaba un imdevimaba flakoni nesatur daļiņas un vai nav mainījusies šķīduma krāsa. Ja tiek konstatēts kaut kas no minētā, flakons ir jāiznīcina un

tjāizmanto jauns flakons. Šķīdumam katrā flakonā ir jābūt dzidram līdz nedaudz opalescējošam, bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam.

1. Ronapreve jāsagatavo lietošanai, izmantojot atbilstošu skaitu šļircu (skatīt 4. tabulu 4.2. apakšpunktā). Sagatavojiet polipropilēna 3 ml vai 5 ml šļirces ar *Luer* tipa savienojumu un 21G izmēra šķīdumu pārneses adatas.
2. Izmantojot sterilu adatu un šļirci, no katra atbilstošā flakona katrā šļircē atvelciet atbilstošu kazirivimaba un imdevimaba koncentrāta tilpumu (skatīt 4. tabulu 4.2. apakšpunktā). Ja kombinētā kopējā deva ir 1 200 mg, jābūt sagatavotām pavisam 4 šļircēm; ja kombinētā kopējā deva ir 600 mg – pavisam 2 šļircēm. Atlikušo koncentrātu uzglabājiēt tā, kā norādīts 6.3. apakšpunktā.
3. 21G izmēra šķīdumu pārneses adatu aizstājiēt ar 25G vai 27G izmēra adatu subkutānai injekcijai.
4. Šīs zāles nesatur konservantus, tādēļ lietošanai sagatavotās šļirces ir jāizlieto nekavējioties. Ja zāles ievadīt uzreiz nav iespējams, lietošanai sagatavotās kazirivimaba un imdevimaba šļirces var uzglabāt ne ilgāk par 72 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C ne ilgāk par 72 stundām, vai istabas temperatūrā līdz 25 °C – ne ilgāk par 24 stundām. Glabājiēt ledusskapī, pirms ievadišanas ļaujiēt šļircēm aptuveni 10-15 minūšu laikā sasilt līdz istabas temperatūrai.

Ievadišana ar subkutānu injekciju

- Ronapreve 1 200 mg devas (600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba) subkutānai ievadišanai sameklējiēt un sagatavojiēt 4 šļirces (skatīt 4. tabulu 4.2. apakšpunktā).
- Ronapreve 600 mg devas (300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba) subkutānai ievadišanai sameklējiēt un sagatavojiēt 2 šļirces (skatīt 4. tabulu 4.2. apakšpunktā).
- Tilpuma dēļ, subkutānās injekcijas ievadiēt secīgi, katru citā ķermeņa vietā (augšstilbā, augšdelmu ārējā virsmā vai vēderā, izvairioties no 5 cm rādiusa ap nabu un vidukļa zonas).

Atkritumu likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietojiēt un likvidējiēt šļirces un citus asus medicīniskos piederumus, ir jāievēro šādi nosacījumi:

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

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/21/1601/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 12. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

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

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

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
ASV

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

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

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

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

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

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

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE – vienreizējai lietošanai

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

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

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMI UN DAUDZUMI

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

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

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām/infūzijām
300 mg/2,5 ml
2 flakoni ar 2,5 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDI

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju
Intravenozai vai subkutānai lietošanai
i.v. lietošanai, kazirivimabs un imdevimabs jāievada vienlaikus
s.c. lietošanai, kazirivimabs un imdevimabs jāievada secīgi
Tikai vienreizējai lietošanai

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/21/1601/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDI

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

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

300 mg/2,5 ml

6. CITA

Jālieto kopā ar imdevimabu

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDI

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

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

300 mg/2,5 ml

6. CITA

Jālieto kopā ar kazirivimabu

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE – Daudzdevu

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ronapreve 1332 mg + 1332 mg šķīdums injekcijām/infūzijām
casirivimabum/imdevimabum

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMI UN DAUDZUMI

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

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

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām/infūzijām

1332 mg/11,1 ml

2 daudzdevu flakoni ar 11,1 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDI

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju

Intravenozai vai subkutānai lietošanai

i.v. lietošanai, kazirivimabs un imdevimabs jāievada vienlaikus

s.c. lietošanai, kazirivimabs un imdevimabs jāievada secīgi

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

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

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/21/1601/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDI

Ronapreve 1332 mg + 1332 mg šķīdums injekcijām/infūzijām
casirivimabum
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1332 mg/11,1 ml

6. CITA

Jālieto kopā ar imdevimabu

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDI

Ronapreve 1332 mg + 1332 mg šķīdums injekcijām/infūzijām
imdevimabum
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1332 mg/11,1 ml

6. CITA

Jālieto kopā ar kazirivimabu

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

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

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

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Ronapreve un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Ronapreve

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

Kādam nolūkam lieto Ronapreve

Ronapreve lieto, lai ārstētu pieaugušos, pusaudžus un bērnus no 2 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 10 kg ar COVID-19 slimību, kuriem, nav nepieciešama papildu skābekļa terapija COVID-19 ārstēšanai un pamatojoties uz ārsta izvērtējumu, ir paaugstināts risks, ka slimība var kļūt smaga.

Ronapreve lieto COVID-19 ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuriem COVID-19 ārstēšanai ir nepieciešama skābekļa terapija, un kuriem ir negatīvs antivielu (organisma aizsargsistēmas olbaltumvielu) pret COVID-19 testa rezultāts.

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

Kā Ronapreve darbojas

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

2. Kas Jums jāzina pirms Ronapreve ievadīšanas

Jums nedrīkst ievadīt Ronapreve šādos gadījumos

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

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- Šīs zāles var izraisīt alerģiskas reakcijas vai reakcijas pēc infūzijas vai injekcijas saņemšanas. Šo reakciju pazīmes ir uzskaitītas 4. punktā. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas kāda no šīm pazīmēm vai simptomiem.
- Šīs zāles satur 2,5 mg polisorbāta 80 katrā 300 mg/2,5 ml kazirivimaba un 300 mg/2,5 ml imdevimaba flakonā, kas ir līdzvērtīgi 1 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir alerģija.

Bērni un pusaudži

- Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem līdz 2 gadu vecumam vai ar ķermeņa masu, kas ir mazāka par 10 kg.
- Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem līdz 12 gadu vecumam vai pusaudžiem ar ķermeņa masu līdz 40 kg, kuriem nepieciešama skābekļa terapija COVID-19 ārstēšanai.
- Šīs zāles COVID-19 profilaksei nedrīkst lietot bērniem līdz 12 gadu vecumam vai pusaudžiem, ar ķermeņa masu, kas ir mazāka par 40 kg.

Citas zāles un Ronapreve

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

Pēc Ronapreve lietošanas:

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

Grūtniecība un barošana ar krūti

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

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

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

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

3. Kā tiek ievadīts Ronapreve

Cik daudz Jums ievadīs

COVID-19 ārstēšanai ieteicamā deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas un slimības smaguma pakāpes.

Pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem, kuriem nav nepieciešama skābekļa terapija, ieteicamā deva COVID-19 ārstēšanai ir:

- 155 mg kazirivimaba un 155 mg imdevimaba pacientiem ar ķermeņa masu no 10 kg līdz mazāk nekā 20 kg.
- 270 mg kazirivimaba un 270 mg imdevimaba pacientiem ar ķermeņa masu no 20 kg līdz mazāk nekā 40 kg.
- 600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg.

Pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuriem ir nepieciešama papildu skābekļa terapija, ieteicamā deva COVID-19 ārstēšanai ir 4 000 mg kazirivimaba un 4 000 mg imdevimaba.

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

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

Kā šīs zāles tiek ievadītas

Kazirivimabu un imdevimabu kopā var ievadīt ar vienu 20 minūšu līdz 2 stundu ilgu intravenozu infūziju (pilienu sistēmu). Ja infūzijas dēļ tiktu kavēta ārstēšana, pacientiem vecumā no 12 gadiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg un kuriem nav nepieciešama skābekļa terapija, šīs zāles var ievadīt arī ar secīgi ievadītām zemādas injekcijām, kas tiek veiktas dažādās ķermeņa vietās. Ārsts vai medmāsa pieņems lēmumu par Jūsu novērošanas ilgumu pēc zāļu ievadīšanas. Tas nepieciešams, lai pārliecinātos, ka Jums nerodas blakusparādības.

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Reakcijas pēc infūzijas saņemšanas

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

Retāk: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem

- nelabuma sajūta (slikta dūša);
- drebuļi;
- reibonis;
- piesarkums;
- nieze;
- patoloģiski ātra elpošana;
- izsitumi.

Reti: var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem

- smaga alerģiska reakcija (anafilakse);
- alerģiskas reakcijas;
- niezoši izsitumi.

Citas ziņotās blakusparādības (biežums nav zināms):

- ģībonis, kas var būt kopā ar muskuļu spazmām vai raustīšanos.

Reakcijas pēc subkutānas (zemādas) injekcijas saņemšanas

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

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

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

Retāk: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem

- reibonis;
- pietūkuši limfmezgli injekcijas vietas tuvumā.

Reti: var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem

- nieze.

Citas ziņotās blakusparādības (biežums nav zināms):

- ģībonis, kas var būt kopā ar muskuļu spazmām vai raustīšanos.

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Ronapreve

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

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

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

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ronapreve satur

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

Ronapreve ārējais izskats un iepakojums

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

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs:

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

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

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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

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

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

Norādījumi veselības aprūpes speciālistiem

Ronapreve 300 mg + 300 mg šķīdums injekcijām/infūzijām

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

Kazirivimabs:

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

Imdevimabs:

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

Kopsavilkums par ārstēšanu un profilaksi

Ronapreve lietošana ir indicēta:

- COVID-19 slimības ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 2 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 10 kg, kuriem nav nepieciešama papildu skābekļa terapija un kuriem ir paaugstināts smagas COVID-19 attīstības risks;
- COVID-19 ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuri saņem papildu skābekļa terapiju un kuriem ir negatīvs SARS-CoV-2 antivielu testa rezultāts;
- COVID-19 profilaksei pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, ar ķermeņa masu vismaz 40 kg.

Atkarībā no ķermeņa masas un klīniskās indikācijas ieteicamā deva ir:

- 155 mg kazirivimaba un 155 mg imdevimaba, vai
- 270 mg kazirivimaba un 270 mg imdevimaba, vai
- 300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba, vai
- 600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba, vai
- 4 000 mg kazirivimaba un 4 000 mg imdevimaba.

Sagatavošanās intravenozas infūzijas ievadīšanai

Ronapreve šķīduma koncentrāts jāatšķaida ar 9 mg/ml nātrija hlorīda (0,9%) šķīdumu vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām, ievērojot aseptikas noteikumus. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

1. Aptuveni 20 minūtes pirms šķīduma sagatavošanas izņemiet kazirivimaba un imdevimaba flakonus no ledusskapja un ļaujiet tiem sasilt līdz istabas temperatūrai. Nepakļaujiet tieši karstuma iedarbībai. Flakonus nekratīt.
2. Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai kazirivimaba un imdevimaba flakoni nesatur daļiņas un vai nav mainījusies šķīduma krāsa. Ja tiek konstatēts kaut kas no minētā, flakons ir jāiznīcina un jāizmanto jauns flakons.
 - Šķīdumam katrā flakonā ir jābūt dzidram līdz nedaudz opalescējošam, bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam.
3. Paņemiet iepriekš uzpildītu intravenozo infūziju maisu (no polivinilhlorīda [PVH] vai poliolefīna [PO]), kas satur 50 ml, 100 ml, 150 ml vai 250 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīduma injekcijām.

4. Izmantojot sterilu šļirci un adatu no attiecīgajiem flakoniem atvelciat nepieciešamo kazirivimaba un imdevimaba koncentrāta tilpumu un injicējiet to iepriekš uzpildītajā infūzijā maisā ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām (skatīt 1. un 2. tabulu).
5. Maigi samaisiet infūziju maisa saturu, to apgrozot. Nekratiet.
6. Ronapreve nesatur konservantus, tādēļ lietošanai sagatavots šķīdums infūzijai ir jāizlieto nekavējoties.
 - Ja zāles ievadīt uzreiz nav iespējams, atšķaidīto kazirivimaba un imdevimaba šķīdumu infūzijām var uzglabāt ne ilgāk par 72 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C vai istabas temperatūrā līdz 25 °C ne ilgāk par 20 stundām. Glabājot ledusskapī, pirms ievadīšanas ļaujiet infūziju šķīdumam aptuveni 30 minūšu laikā sasilt līdz istabas temperatūrai.

1. tabula. Norādījumi par 155 mg kazirivimaba un 155 mg imdevimaba, 270 mg kazirivimaba un 270 mg imdevimaba, 600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba vai 300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba devas ieteicamo atšķaidīšanu un intravenozo infūziju

Indikācija	Iepriekš uzpildīta 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5 %) glikozes infūziju šķīduma maisa tilpums	Ronapreve deva	Kopējais tilpums vienai devai	Tilpums, kāds jāatvelk no katra attiecīgā flakona un jāievada vienā iepriekš uzpildītā 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu saturošā 50-250 ml infūziju maisā, vienlaicīgai ievadīšanai	Minimālais infūzijas ilgums
Terapija (pacientiem ar ķermeņa masu no 10 kg līdz mazāk nekā 20 kg, kuri nesaņem papildu skābekļa terapiju)	50 ml, 100 ml, 150 ml	155 mg kazirivimaba un 155 mg imdevimaba	2,6 ml	1,3 ml no viena kazirivimaba 300 mg vienreizējās lietošanas flakona 1,3 ml no viena imdevimaba 300 mg vienreizējās lietošanas flakona	2 stundas
Terapija (pacientiem ar ķermeņa masu no 20 kg līdz mazāk nekā 40 kg, kuri nesaņem papildu skābekļa terapiju)	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	270 mg kazirivimaba un 270 mg imdevimaba	4,6 ml	2,3 ml kazirivimaba no 300 mg vienreizējās lietošanas flakoniem pavisam 2,3 ml imdevimaba no 300 mg vienreizējās lietošanas flakoniem	2 stundas
Terapija (pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuri nesaņem papildu skābekļa terapiju), profilakse pēc saskares ar COVID-19 (viena deva), profilakse pirms saskares ar COVID-19 (sākumdeva)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba	10 ml	Pa 2,5 ml no diviem kazirivimaba 300 mg vienreizējās lietošanas flakoniem Pa 2,5 ml no diviem imdevimaba 300 mg vienreizējās lietošanas flakoniem	20 minūtes
	250 ml				30 minūtes
Profilakse pirms saskares ar	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg kazirivimaba un	5 ml	2,5 ml no viena kazirivimaba 300 mg vienreizējās lietošanas flakona	20 minūtes

Indikācija	Iepriekš uzpildīta 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5 %) glikozes infūziju šķīduma maisā tilpums	Ronapreve deva	Kopējais tilpums vienai devai	Tilpums, kāds jāatvelk no katra attiecīgā flakona un jāievada vienā iepriekš uzpildītā 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu saturošā 50-250 ml infūziju maisā, vienlaicīgai ievadīšanai	Minimālais infūzijas ilgums
COVID-19 (atkārtota deva)	250 ml	300 mg imdevimaba		2,5 ml no viena imdevimaba 300 mg vienreizējas lietošanas flakona	30 minūtes

2. tabula. Norādījumi par 4 000 mg kazirivimaba un 4 000 mg imdevimaba devas ieteicamo atšķaidīšanu un intravenozo infūziju

Indikācija	Iepriekš uzpildīta 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes infūziju šķīduma maisā tilpums	Ronapreve deva	Kopējais tilpums vienai devai	Tilpums, kāds jāatvelk no katra attiecīgā flakona un jāievada vienā iepriekš uzpildītā 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu saturošā 50-250 ml infūziju maisā, vienlaicīgai ievadīšanai	Minimālais infūzijas ilgums
Terapija (pacientiem, kuri saņem papildu skābekļa terapiju)	250 ml*	4 000 mg kazirivimaba un 4 000 mg imdevimaba	66,6 ml	pavisam 33,3 ml kazirivimaba no 300 mg vienreizējas lietošanas flakoniem pavisam 33,3 ml imdevimaba no 300 mg vienreizējas lietošanas flakoniem	1 stunda

* Pirms kazirivimaba un imdevimaba pievienošanas, no infūziju maisa jāatvelk un jāizlej 66,6 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīduma.

Zāļu ievadīšana ar intravenozu infūziju

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

- Paņemiet infūzijas veikšanai nepieciešamos piederumus:
 - Infūziju sistēmu no polivinilhlorīda (PVH), PVH, kas izklāts ar polietilēnu (PE), vai poliuretāna (PU).
 - Intravenozo infūziju sistēmā ievietojamu vai tai pievienojamu 0,2-5 µm filtru no poliētersulfona, polisulfona vai poliamīda.
- Pievienojiet infūzijas sistēmu intravenozo infūziju maisam.
- Sagatavojiet sistēmu ievadīšanai.
- Visu maisā esošo šķīdumu infūzijām ar sūkni vai pilienu sistēmu ievadiet pacientam caur intravenozu līniju, kas satur sterilu, ievietojamu vai pievienojamu 0,2-5 µm filtru no poliētersulfona, polisulfona vai poliamīda intravenozai ievadīšanai.
- Infūzija ir jāievada 20 minūšu līdz 2 stundu laikā. Ja pacientam rodas jebkādas ar infūziju saistītas komplikācijas vai citas nevēlamas blakusparādības pazīmes, var samazināt infūzijas ātrumu, infūziju pārtraukt uz laiku vai to pilnīgi pārtraukt.

- Lietošanai sagatavoto šķīdumu infūzijai pacientam nedrīkst ievadīt vienlaikus ar citām zālēm. Kazirivimaba un imdevimaba šķīduma saderība ar intravenozi lietojamiem šķīdumiem un zālēm, kas nav 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums injekcijām, nav zināma.
- Pēc infūzijas pabeigšanas izskalojiet sistēmu ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām, lai visa nepieciešamā deva nonāktu pacienta asinīs.

Sagatavošanās subkutānai injekcijai

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

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

1. Ronapreve jāgatavo lietošanai, izmantojot atbilstošu skaitu šļircu (skatīt 3. tabulu). Sagatvojiet polipropilēna 3 ml vai 5 ml šļirces ar *Luer* tipa savienojumu un 21G izmēra šķīdumu pārneses adatas.
2. Izmantojot sterilu šļirci un adatu no katra atbilstošā flakona katrā šļircē atvelciet atbilstošu kazirivimaba un imdevimaba koncentrāta tilpumu (skatīt 3. tabulu). Ja kombinētā kopējā deva ir 1 200 mg, jābūt sagatavotām pavisam 4 šļircēm; ja kombinētā kopējā deva ir 600 mg - pavisam 2 šļircēm. Atlikušo koncentrātu uzglabājiet tā, kā norādīts.
3. 21G izmēra šķīdumu pārneses adatu aizstājiet ar 25G vai 27G izmēra adatu subkutānai injekcijai.
4. Šīs zāles nesatur konservantus, tādēļ lietošanai sagatavotās šļirces ir jāizlieto nekavējoties. Ja zāles ievadīt uzreiz nav iespējams, lietošanai sagatavotās kazirivimaba un imdevimaba šļirces var uzglabāt ne ilgāk par 72 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C ne ilgāk par 72 stundām, vai istabas temperatūrā līdz 25 °C - ne ilgāk par 24 stundām. Glabājot ledusskapī, pirms ievadīšanas ļaujiet šļircēm aptuveni 10-15 minūšu laikā sasilt līdz istabas temperatūrai.

3. tabula. 600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba devas vai 300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba devas sagatavošana subkutānai injekcijai

Indikācija	Ronapreve deva	Kopējais tilpums vienai devai	Tilpums, kāds jāatvelk no katra attiecīgā flakona, lai sagatavotu 4 šļirci
Terapija (pacientiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuri nesaņem papildu skabekļa terapiju), profilakse pēc saskares ar COVID-19 (viena deva), profilakse pirms saskares ar COVID-19 (sākmdeva)	600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba	10 ml	Pa 2,5 ml no diviem kazirivimaba 300 mg vienreizējas lietošanas flakoniem Pa 2,5 ml no diviem imdevimaba 300 mg vienreizējas lietošanas flakoniem
Indikācija	Ronapreve deva	Kopējais tilpums vienai devai	Tilpums, kāds jāatvelk no katra attiecīgā flakona, lai sagatavotu 2 šļirci
Profilakse pirms saskares ar COVID-19 (atkārtota deva)	300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba	5 ml	2,5 ml no viena kazirivimaba 300 mg vienreizējas lietošanas flakona 2,5 ml no viena imdevimaba 300 mg vienreizējas lietošanas flakona

Subkutānās injekcijas ievadīšana

- Ronapreve 1 200 mg devas (600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba) subkutānai ievadīšanai sameklējiet un sagatavojiet 4 šļirci (skatīt 3. tabulu).
- Ronapreve 600 mg devas (300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba) subkutānai ievadīšanai sameklējiet un sagatavojiet 2 šļirci (skatīt 3. tabulu).
- Tilpuma dēļ kazirivimaba un imdevimaba subkutānās injekcijas jāievada secīgi, katru citā injekcijas vietā (augšstilbos, augšdelmu ārējās virsmās vai vēderā, izvairoties no 5 cm rādiusa ap nabu un vidukļa zonas).

Blakusparādību uzraudzība un ziņošana

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

Uzglabāšana

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

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Ronapreve 1332 mg + 1332 mg šķīdums injekcijām/infūzijām casirivimabum un imdevimabum

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

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Ronapreve un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Ronapreve

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

Kādam nolūkam lieto Ronapreve

Ronapreve lieto, lai ārstētu pieaugušos, pusaudžus un bērnus no 2 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 10 kg, ar COVID-19, kuriem COVID-19 ārstēšanai nav nepieciešama skābekļa terapija, un, pamatojoties uz ārsta izvērtējumu, ir paaugstināts risks, ka slimība var kļūt smaga.

Ronapreve lieto COVID-19 ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuriem COVID-19 ārstēšanai ir nepieciešama skābekļa terapija, un kuriem ir negatīvs antivielu (organisma aizsargsistēmas olbaltumvielu) pret COVID-19 testa rezultāts.

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

Kā Ronapreve darbojas

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

2. Kas Jums jāzina pirms Ronapreve ievadīšanas

Jums nedrīkst ievadīt Ronapreve šādos gadījumos

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

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- Šīs zāles var izraisīt alerģiskas reakcijas vai reakcijas pēc infūzijas vai injekcijas saņemšanas. Šo reakciju pazīmes ir uzskaitītas 4. punktā. Nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas kāda no šīm pazīmēm vai simptomiem.
- Šīs zāles satur 11,1 mg polisorbāta 80 katrā 1332 mg/11,1 ml kazirivimaba un 1332 mg/11,1 ml imdevimaba flakonā, kas ir līdzvērtīgi 1 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums vai Jūsu bērnam ir kāda zināma alerģija.

Bērni un pusaudži

- Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem līdz 2 gadu vecumam vai ar ķermeņa masu, kas ir mazāka par 10 kg.
- Šīs zāles nedrīkst lietot bērniem līdz 12 gadu vecumam vai pusaudžiem ar ķermeņa masu līdz 40 kg, kuriem nepieciešama skābekļa terapija COVID-19 ārstēšanai.
- Šīs zāles COVID-19 profilaksei nedrīkst lietot bērniem līdz 12 gadu vecumam vai pusaudžiem, ar ķermeņa masu, kas ir mazāka par 40 kg.

Citas zāles un Ronapreve

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

Pēc Ronapreve lietošanas:

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

Grūtniecība un barošana ar krūti

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

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

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

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

3. Kā tiek ievadīts Ronapreve

Cik daudz Jums ievadīs

COVID-19 ārstēšanai ieteicamā deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa masas un slimības smaguma pakāpes.

Pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem, kuriem nav nepieciešama skābekļa terapija, ieteicamā deva COVID-19 ārstēšanai ir:

- 155 mg kazirivimaba un 155 mg imdevimaba pacientiem ar ķermeņa masu no 10 kg līdz mazāk nekā 20 kg.
- 270 mg kazirivimaba un 270 mg imdevimaba pacientiem ar ķermeņa masu no 20 kg līdz mazāk nekā 40 kg.
- 600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg.

Pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuriem ir nepieciešama papildu skābekļa terapija, ieteicamā deva COVID-19 ārstēšanai ir 4 000 mg kazirivimaba un 4 000 mg imdevimaba.

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

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

Kā šīs zāles tiek ievadītas

Kazirivimabu un imdevimabu kopā var ievadīt ar vienu 20 minūšu līdz 2 stundu ilgu intravenozu infūziju (pilienu sistēmu). Ja infūzijas dēļ tiktu kavēta ārstēšana, pacientiem vecumā no 12 gadiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg un kuriem nav nepieciešama skābekļa terapija, šīs zāles var ievadīt arī ar secīgi ievadītām zemādas injekcijām, kas tiek veiktas dažādās ķermeņa vietās. Ārsts vai medmāsa pieņems lēmumu par Jūsu novērošanas ilgumu pēc zāļu ievadīšanas. Tas nepieciešams, lai pārlicinātos, ka Jums nerodas blakusparādības.

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Reakcijas pēc infūzijas saņemšanas

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

Retāk: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem

- nelabuma sajūta (slikta dūša);
- drebuļi;
- reibonis;
- piesarkums;
- nieze;
- patoloģiski ātra elpošana;
- izsitumi.

Reti: var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem

- smaga alerģiska reakcija (anafilakse);
- alerģiskas reakcijas;
- niezoši izsitumi.

Citas ziņotās blakusparādības (biežums nav zināms):

- ģībonis, kas var būt kopā ar muskuļu spazmām vai raustīšanos.

Reakcijas pēc subkutānas (zemādas) injekcijas saņemšanas

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

Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem

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

Retāk: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem

- reibonis;
- pietūkuši limfmezgli injekcijas vietas tuvumā.

Reti: var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem

- nieze.

Citas ziņotās blakusparādības (biežums nav zināms):

- ģībonis, kas var būt kopā ar muskuļu spazmām vai raustīšanos.

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Ronapreve

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

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

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

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ronapreve satur

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

Ronapreve ārējais izskats un iepakojums

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

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs:

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

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

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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

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

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

Norādījumi veselības aprūpes speciālistiem

Ronapreve 1332 mg + 1332 mg šķīdums injekcijām/infūzijām

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

Kazirivimabs:

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

Imdevimabs:

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

Kopsavilkums par ārstēšanu un profilaksi

Ronapreve lietošana ir indicēta:

- COVID-19 slimības ārstēšanai pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no 2 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 10 kg, kuriem nav nepieciešama papildu skābekļa terapija un kuriem ir paaugstināts smagas COVID-19 attīstības risks;
- COVID-19 ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuri saņem papildu skābekļa terapiju un kuriem ir negatīvs SARS-CoV-2 antivielu testa rezultāts;
- COVID-19 profilaksei pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma, ar ķermeņa masu vismaz 40 kg.

Atkarībā no ķermeņa masas un klīniskās indikācijas ieteicamā deva ir:

- 155 mg kazirivimaba un 155 mg imdevimaba, vai
- 270 mg kazirivimaba un 270 mg imdevimaba, vai
- 300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba, vai
- 600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba, vai
- 4 000 mg kazirivimaba un 4 000 mg imdevimaba.

Sagatavošanās intravenozas infūzijas ievadīšanai

Ronapreve šķīduma koncentrāts jāatšķaida ar 9 mg/ml nātrija hlorīda (0,9%) šķīdumu vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām, ievērojot aseptikas noteikumus. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

1. Aptuveni 20 minūtes pirms šķīduma sagatavošanas izņemiet kazirivimaba un imdevimaba flakonus no ledusskapja un ļaujiet tiem sasilt līdz istabas temperatūrai. Nepakļaujiet tiešai karstuma iedarbībai. Flakonus nekratīt.
2. Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet, vai kazirivimaba un imdevimaba flakoni nesatur daļiņas un vai nav mainījusies šķīduma krāsa. Ja tiek konstatēts kaut kas no minētā, flakons ir jāiznīcina un jāizmanto jauns flakons.
 - Šķīdumam katrā flakonā ir jābūt dzidram līdz nedaudz opalescējošam, bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam.

3. Paņemiet iepriekš uzpildītu intravenozo infūziju maisu (no polivinilhlorīda [PVH] vai poliolefīna [PO]), kas satur 50 ml, 100 ml, 150 ml vai 250 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīduma injekcijām.
4. Izmantojot sterilu šļirci un adatu no attiecīgajiem flakoniem atvelciet nepieciešamo kazirivimaba un imdevimaba koncentrāta tilpumu un injicējiet to iepriekš uzpildītajā infūzijā maisā ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām (skatīt 1. un 2. tabulu).
5. Maigi samaisiet infūziju maisa saturu, to apgrozot. Nekratiet.
6. Ronapreve nesatur konservantus, tādēļ lietošanai sagatavots šķīdums infūzijai ir jāizlieto nekavējoties.
 - Ja zāles ievadīt uzreiz nav iespējams, atšķaidīto kazirivimaba un imdevimaba šķīdumu infūzijām var uzglabāt ne ilgāk par 72 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C vai istabas temperatūrā līdz 25 °C ne ilgāk par 20 stundām. Glabājot ledusskapī, pirms ievadīšanas ļaujiet infūziju šķīdumam aptuveni 30 minūšu laikā sasilt līdz istabas temperatūrai.

1. tabula. Norādījumi par 155 mg kazirivimaba un 155 mg imdevimaba, 270 mg kazirivimaba un 270 mg imdevimaba, 600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba vai 300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba devas ieteicamo atšķaidīšanu un intravenozo infūziju

Indikācija	Iepriekš uzpildīta 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes infūziju šķīduma maisa tilpums	Ronapreve deva	Kopējais tilpums vienai devai	Tilpums, kāds jāatvelk no katra attiecīgā flakona un jāievada vienā iepriekš uzpildītā 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu saturošā 50-250 ml infūziju maisā, vienlaicīgai ievadīšanai	Minimālais infūzijas ilgums
Terapija (pacientiem ar ķermeņa masu no 10 kg līdz mazāk nekā 20 kg, kuri nesaņem papildu skābekļa terapiju)	50 ml, 100 ml, 150 ml,	155 mg kazirivimaba un 155 mg imdevimaba	2,6 ml	1,3 ml no viena 1332 mg kazirivimaba daudzdevu flakona 1,3 ml no viena imdevimaba 1332 mg daudzdevu flakona	2 stundas
Terapija (pacientiem ar ķermeņa masu no 20 kg līdz mazāk nekā 40 kg, kuri nesaņem papildu skābekļa terapiju)	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	270 mg kazirivimaba un 270 mg imdevimaba	4,6 ml	2,3 ml no viena 1332 mg kazirivimaba daudzdevu flakona 2,3 ml no viena imdevimaba 1332 mg daudzdevu flakona	2 stundas
Terapija (pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuri nesaņem papildu skābekļa terapiju), profilakse pēc saskares ar COVID-19 (viena deva), profilakse pirms saskares ar COVID-19 (sākumdeva)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba	10 ml	5 ml no viena kazirivimaba 1332 mg daudzdevu flakona 5 ml no viena imdevimaba 1332 mg daudzdevu flakona	20 minūtes
	250 ml				30 minūtes

Indikācija	Iepriekš uzpildīta 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes infūziju šķīduma maisā tilpums	Ronapreve deva	Kopējais tilpums vienai devai	Tilpums, kāds jāatvelk no katra attiecīgā flakona un jāievada vienā iepriekš uzpildītā 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu saturošā 50-250 ml infūziju maisā, vienlaicīgi ievadīšanai	Minimālais infūzijas ilgums
Profilakse pirms saskares ar COVID-19 (atkārtota deva)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba	5 ml	2,5 ml no viena kazirivimaba 1332 mg daudzdevu flakona 2,5 ml no viena imdevimaba 1332 mg daudzdevu flakona	20 minūtes
	250 ml				30 minūtes

2. tabula. Norādījumi par 4 000 mg kazirivimaba un 4 000 mg imdevimaba devas ieteicamo atšķaidīšanu un intravenozo infūziju

Indikācija	Iepriekš uzpildīta 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes infūziju šķīduma maisā tilpums	Ronapreve deva	Kopējais tilpums vienai devai	Tilpums, kāds jāatvelk no katra attiecīgā flakona un jāievada vienā iepriekš uzpildītā 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu saturošā 50-250 ml infūziju maisā, vienlaicīgi ievadīšanai	Minimālais infūzijas ilgums
Terapija (pacientiem, kuri saņem papildu skābekļa terapiju)	250 ml*	4 000 mg kazirivimaba un 4 000 mg imdevimaba	66,6 ml	Pa 11,1 ml no trim kazirivimaba 1332 mg daudzdevu flakoniem Par 11,1 ml no trim kazirivimaba 1332 mg daudzdevu flakoniem	1 stunda

* Pirms kazirivimaba un imdevimaba pievienošanas, no infūziju maisa jāatvelk un jāizlej 66,6 ml 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīduma.

Zāļu ievadīšana ar intravenozu infūziju

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

- Paņemiet infūzijas veikšanai nepieciešamos piederumus:
 - Infūziju sistēmu no polivinilhlorīda (PVH), PVH, kas izklāts ar polietilēnu (PE), vai poliuretāna (PU).
 - Intravenozo infūziju sistēmā ievietojamu vai tai pievienojamu 0,2-5 µm filtru no poliētersulfona, polisulfona vai poliamīda.
- Pievienojiet infūzijas sistēmu intravenozo infūziju maisam.
- Sagatavojiet sistēmu ievadīšanai.
- Visu maisā esošo šķīdumu infūzijām ar sūkni vai pilienu sistēmu ievadiet pacientam caur intravenozu līniju, kas satur sterilu, ievietojamu vai pievienojamu 0,2-5 µm filtru no poliētersulfona, polisulfona vai poliamīda intravenozai ievadīšanai.

- Infūzija ir jāievada 20 minūšu līdz 2 stundu laikā. Ja pacientam rodas jebkādas ar infūziju saistītas komplikācijas vai citas nevēlamas blakusparādības pazīmes, var samazināt infūzijas ātrumu, infūziju pārtraukt uz laiku vai to pilnīgi pārtraukt.
- Lietošanai sagatavoto šķīdumu infūzijai pacientam nedrīkst ievadīt vienlaikus ar citām zālēm. Kazirivimaba un imdevimaba šķīduma saderība ar intravenozi lietojamiem šķīdumiem un zālēm, kas nav 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdums injekcijām, nav zināma.
- Pēc infūzijas pabeigšanas izskalojiet sistēmu ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda vai 50 mg/ml (5%) glikozes šķīdumu injekcijām, lai visa nepieciešamā deva nonāktu pacienta asinīs.

Sagatavošanās subkutānai injekcijai

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

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

1. Ronapreve jā sagatavo lietošanai, izmantojot atbilstošu skaitu šļirču (skatīt 3. tabulu). Sagatavojiet polipropilēna 3 ml vai 5 ml šļirces ar *Luer* tipa savienojumu un 21G izmēra šķīdumu pārneses adatas.
2. Izmantojot sterilu šļirci un adatu no katra atbilstošā flakona katrā šļircē atvelciet atbilstošu kazirivimaba un imdevimaba koncentrāta tilpumu (skatīt 3. tabulu). Ja kombinētā kopējā deva ir 1 200 mg, jābūt sagatavotām pavisam 4 šļircēm; ja kombinētā kopējā deva ir 600 mg - pavisam 2 šļircēm. Atlikušo koncentrātu uzglabājiēt tā, kā norādīts.
3. 21G izmēra šķīdumu pārneses adatu aizstājiēt ar 25G vai 27G izmēra adatu subkutānai injekcijai.
4. Šīs zāles nesatur konservantus, tādēļ lietošanai sagatavotās šļirces ir jāizlieto nekavējoties. Ja zāles ievadīt uzreiz nav iespējams, lietošanai sagatavotās kazirivimaba un imdevimaba šļirces var uzglabāt ne ilgāk par 72 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C ne ilgāk par 72 stundām, vai istabas temperatūrā līdz 25 °C - ne ilgāk par 24 stundām. Glabājot ledusskapī, pirms ievadīšanas ļaujiet šļircēm aptuveni 1015 minūšu laikā sasilt līdz istabas temperatūrai.

3. tabula. 600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba devas vai 300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba devas sagatavošana subkutānai injekcijai

Indikācija	Ronapreve deva	Kopējais tilpums vienai devai	Tilpums, kāds jāatvelk no katra attiecīgā flakona, lai sagatavotu 4 šļircēs
Terapija (pacientiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuri nesāņem papildu skabekļa terapiju), profilakse pēc saskares ar COVID-19 (viena deva), profilakse pirms saskares ar COVID-19 (sākumdeva)	600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba	10 ml	2,5 ml (2x) no viena kazirivimaba 1332 mg daudzdevu flakona 2,5 ml (2x) no viena imdevimaba 1332 mg daudzdevu flakona
Indikācija	Ronapreve deva	Kopējais tilpums vienai devai	Tilpums, kāds jāatvelk no katra attiecīgā flakona, lai sagatavotu 2 šļircēs
Profilakse pirms saskares ar COVID-19 (atkārtota deva)	300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba	5 ml	2,5 ml no viena kazirivimaba 1332 mg daudzdevu flakona 2,5 ml no viena imdevimaba 1332 mg daudzdevu flakona

Subkutānās injekcijas ievadīšana

- Ronapreve 1 200 mg devas (600 mg kazirivimaba un 600 mg imdevimaba) subkutānai ievadīšanai sameklējiet un sagatavojiet 4 šļircēs (skatīt 3. tabulu).
- Ronapreve 600 mg devas (300 mg kazirivimaba un 300 mg imdevimaba) subkutānai ievadīšanai sameklējiet un sagatavojiet 2 šļircēs (skatīt 3. tabulu).
- Tilpuma dēļ kazirivimaba un imdevimaba subkutānās injekcijas jāievada secīgi, katru citā injekcijas vietā (augšstilbos, augšdelmu ārējās virsmās vai vēderā, izvairoties no 5 cm rādiusa ap nabu un vidukļa zonas).

Blakusparādību uzraudzība un ziņošana

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

Uzglabāšana

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