

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

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

1. NÁZOV LIEKU

Ronapreve 300 mg + 300 mg injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

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

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

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

Pomocné látky so známym účinkom

Každá injekčná liekovka s kazirivimabom obsahuje 2,5 mg polysorbátu 80.

Každá injekčná liekovka s imdevimabom obsahuje 2,5 mg polysorbátu 80.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok.

Číry až mierne opalescenčný a bezfarebný až svetložltý roztok s pH približne 6,0 a osmolalitou v rozsahu od 279 do 418 mmol/kg pre kazirivimab a od 283 do 425 mmol/kg pre imdevimab.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ronapreve je indikovaný na:

- liečbu ochorenia COVID-19 u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 2 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 10 kg, ktorí nepotrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom a ktorí majú zvýšené riziko závažného priebehu ochorenia COVID-19.
- liečbu ochorenia COVID-19 u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg, ktorí dostávajú doplnkovú liečbu kyslíkom a ktorí majú negatívny výsledok testu na prítomnosť protilátok proti vírusu SARS-CoV-2.
- prevenciu ochorenia COVID-19 u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg.

Ronapreve sa má používať v súlade s oficiálnymi odporúčaniami, ak sú dostupné, a na základe informácií o aktivite kazirivimabu a imdevimabu voči aktuálne cirkulujúcim vírusovým variantom (pozri časti 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

Ronapreve sa môže podávať intravenózne alebo subkutánne v závislosti od veku a telesnej hmotnosti pacienta, ako aj v závislosti od určeného použitia (t. j. liečba alebo prevencia ochorenia COVID-19).

Liečba ochorenia COVID-19 u dospelých, dospelých a detí vo veku 2 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 10 kg, ktorí nepotrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom

Odporúčané dávkovanie je uvedené v tabuľke 1. U týchto pacientov sa má liečba kazirivimabom a imdevimabom začať do 7 dní od nástupu príznakov ochorenia COVID-19.

Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie kazirivimabu a imdevimabu na liečbu dospelých, dospelých a detí vo veku 2 rokov a starších, ktorí nepotrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom

Telesná hmotnosť pacienta	Dávka protilátky	Veľkosť naplneného infúzneho vaku obsahujúceho roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztok dexrózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %)	Objem, ktorý sa má odobrať z každej príslušnej injekčnej liekovky na ďalšie zriedenie pred podaním (pozri časť 6.6)	Celkový objem na jednu dávku	Trvanie intravenózneho infúzie
10 kg do menej ako 20 kg	155 mg kazirivimabu 155 mg imdevimabu.	50 ml, 100 ml, 150 ml	1,3 ml z jednej 300 mg injekčnej liekovky kazirivimabu 1,3 ml z jednej 300 mg injekčnej liekovky imdevimabu	2,6 ml	2 hodiny
20 kg do menej ako 40 kg	270 mg kazirivimabu 270 mg imdevimabu.	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	celkom 2,3 ml kazirivimabu z 300 mg injekčných liekoviek na jednorazové použitie celkom 2,3 ml imdevimabu z 300 mg injekčných liekoviek na jednorazové použitie	4,6 ml	2 hodiny

Telesná hmotnosť pacienta	Dávka protilátky	Veľkosť naplneného infúzneho vaku obsahujúceho roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztok dextrózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %)	Objem, ktorý sa má odobrať z každej príslušnej injekčnej liekovky na ďalšie zriedenie pred podaním (pozri časť 6.6)	Celkový objem na jednu dávku	Trvanie intravenózneho infúzie
Aspoň 40 kg	600 mg kazirivimabu 600 mg imdevimabu.	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	2,5 ml z dvoch 300 mg injekčných liekoviek kazirivimabu 2,5 ml z dvoch 300 mg injekčných liekoviek imdevimabu	10 ml	20 alebo 30 minút v závislosti od objemu infúzie, pozri časť 6.6

U detí od 2 rokov do 11 rokov a u všetkých pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kg sa kazirivimab a imdevimab podávajú spolu vo forme jednorazovej intravenózneho infúzie, výlučne pumpou alebo pôsobením gravitácie (pozri tabuľku 1).

U dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg sa kazirivimab a imdevimab podávajú vo forme jednorazovej intravenózneho infúzie alebo subkutánnej injekcie (pozri tabuľky 1 a 4). Pozri časť 4.4.

Liečba ochorenia COVID-19 u dospelých a dospievajúcich pacientov s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg, ktorí potrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom

Odporúčané dávkovanie je 4 000 mg kazirivimabu a 4 000 mg imdevimabu podaných formou jednorazovej intravenózneho infúzie (pozri tabuľku 2 v súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC) Ronapreve).

Tabuľka 2: Odporúčané dávkovanie kazirivimabu a imdevimabu na liečbu dospelých a dospievajúcich pacientov s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg, ktorí potrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom

Indikácia	Dávka protilátky	Veľkosť naplneného infúzneho vaku obsahujúceho roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztok dexτρόzy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %)	Objem, ktorý sa má odobrať z každej príslušnej injekčnej liekovky na ďalšie zriedenie pred podaním (pozri časť 6.6)	Celkový objem na jednu dávku	Trvanie intravenózneho infúzie
Liečba (pacienti s doplnkovou liečbou kyslíkom)	4 000 mg kazirivimabu a 4 000 mg imdevimabu	250 ml*	celkom 33,3 ml kazirivimabu z 300 mg injekčných liekoviek na jednorazové použitie celkom 33,3 ml imdevimabu z 300 mg injekčných liekoviek na jednorazové použitie <i>Pozri tiež SPC lieku Ronapreve 1 332 mg + 1 332 mg injekčný/infúzny roztok</i>	66,6 ml	1 hodina

*Z infúzneho vaku odoberiete a zlikvidujete 66,6 ml roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztoku dexτρόzy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %) pred pridaním kazirivimabu a imdevimabu

Prevenencia ochorenia COVID-19 u dospelých a dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg.

Postexpozičná profylaxia

Odporúčané dávkovanie je 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu podaných formou jednorazovej intravenózneho infúzie alebo subkutánnymi injekciami (pozri tabuľky 3 a 4). Kazirivimab s imdevimabom sa majú podať čo najskôr po kontakte s ochorením COVID-19.

Preexpozičná profylaxia

Úvodná dávka je 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu podaných formou jednorazovej intravenózneho infúzie alebo subkutánnymi injekciami (pozri tabuľky 3 a 4). Následné dávky 300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu, podávané formou jednorazovej intravenózneho infúzie alebo subkutánnymi injekciami, sa môžu podávať raz za 4 týždne dovtedy, pokiaľ bude profylaxia potrebná. K dispozícii nie sú údaje o opakovanom podávaní trvajúcom dlhšie ako 24 týždňov (6 dávok).

Tabuľka 3: Odporúčané dávkovanie kazirivimabu a imdevimabu na prevenciu u dospelých a dospelievajúcich pacientov s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg

Indikácia	Dávka protilátky	Veľkosť naplneného infúzneho vaku obsahujúceho roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztok dextrózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %)	Objem, ktorý sa má odobrať z každej príslušnej injekčnej liekovky na ďalšie zriedenie pred podaním (pozri časť 6.6)	Celkový objem na jednu dávku	Trvanie intravenózneho infúzie
Postexpozičná profylaxia (jednorazová dávka)	600 mg kazirivimabu	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	2,5 ml z dvoch 300 mg injekčných liekoviek kazirivimabu	10 ml	20 alebo 30 minút (v závislosti od objemu infúzie, pozri časť 6.6)
Preexpozičná profylaxia (úvodná dávka)	600 mg imdevimabu		2,5 ml z dvoch 300 mg injekčných liekoviek imdevimabu		
Preexpozičná profylaxia (opakovaná dávka)	300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	2,5 ml z jednej 300 mg injekčnej liekovky kazirivimabu 2,5 ml z jednej 300 mg injekčnej liekovky imdevimabu	5 ml	20 alebo 30 minút (v závislosti od objemu infúzie, pozri časť 6.6)

Vynechané dávky

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

Osobitné skupiny pacientov

Starší

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť kazirivimabu a imdevimabu neboli doteraz stanovené u nasledujúcich skupín, pretože nie sú k dispozícii žiadne údaje.

- deti vo veku < 2 rokov s telesnou hmotnosťou < 10 kg, ktoré nepotrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom na liečbu ochorenia COVID-19,
- deti vo veku < 12 rokov s telesnou hmotnosťou < 40 kg, ktoré dostávajú doplnkovú liečbu kyslíkom na liečbu ochorenia COVID-19,

- deti vo veku < 12 rokov s telesnou hmotnosťou < 40 kg na prevenciu ochorenia COVID-19

Spôsob podávania

Ronapreve je určený iba na intravenózne alebo subkutánne použitie. Každá injekčná liekovka je na jednorazové použitie.

Intravenózna infúzia

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

Ak u pacienta vzniknú akékoľvek prejavy reakcií súvisiacich s infúziou alebo iné nežiaduce reakcie, infúzia sa môže spomaliť, podávanie infúzie sa môže prerušiť alebo ukončiť (pozri časť 4.4).

Subkutánne injekcie

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

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

Tabuľka 4: Príprava 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu alebo 300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu) na subkutánnu injekciu

Indikácia	Dávka lieku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, ktorý sa má odobrať z príslušných injekčných liekoviek na prípravu 4 injekčných striekačiek
Liečba (pacienti vo veku 12 rokov a starší s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg, bez doplnkovej liečby kyslíkom), postexpozičná profylaxia (jednorazová dávka), preexpozičná profylaxia (úvodná dávka)	600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu	10 ml	2,5 ml z dvoch injekčných liekoviek na jednorazové použitie, obe obsahujú 300 mg kazirivimabu 2,5 ml z dvoch injekčných liekoviek na jednorazové použitie, obe obsahujú 300 mg imdevimabu
Indikácia	Dávka lieku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, ktorý sa má odobrať z príslušných injekčných liekoviek na prípravu 2 injekčných striekačiek
Preexpozičná profylaxia (opakovaná dávka)	300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu	5 ml	2,5 ml z jednej injekčnej liekovky na jednorazové použitie, ktorá obsahuje 300 mg kazirivimabu 2,5 ml z jednej injekčnej liekovky na jednorazové použitie, ktorá obsahuje 300 mg imdevimabu

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

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

Antivírusová rezistencia

Kazirivimab a imdevimab boli vyvinuté ako účinné voči SARS-CoV-2 pred objavením sa variantov omikron. Vzhľadom na zníženie neutralizačnej aktivity *in vitro* sa nepredpokladá, že by kazirivimab a imdevimab poskytovali ochranu proti infekcii vírusovými variantmi, ktoré vykazujú mutácie „spike“ proteínu charakteristické pre varianty omikron (pozri časť 5.1).

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

Pacienti, ktorí dostávajú Ronapreve na profylaxiu, musia byť informovaní o možnosti vzniku prelomových infekcií. Ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky ochorenia COVID-19 (medzi najčastejšie príznaky patrí horúčka, zimnica, bolesť hrdla, kašeľ, únava a nová strata chuti alebo čuchu, k najzávažnejším príznakom patria ťažkosti s dýchaním alebo dýchavičnosť, strata schopnosti hovoriť alebo strata mobility alebo zmätenosť a bolesť na hrudníku), upozornite pacientov, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc.

Subkutánne podávanie na liečbu ochorenia COVID-19

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

Reakcie z precitlivosti vrátane anafylaxie

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

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

Reakcie súvisiace s infúziou

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

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

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

Polysorbát

Tento liek obsahuje 2,5 mg polysorbátu 80 v každej injekčnej liekovke s 300 mg/2,5 ml kazirivimabu a 300 mg/2,5 ml imdevimabu, čo zodpovedá 1 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Musí sa to zväžiť u pacientov so známymi alergiami.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie liekových interakcií. Kazirivimab a imdevimab sú monoklonálne protilátky, ktoré nie sú vylučované obličkami ani metabolizované enzýmami cytochrómu P450; preto nie sú pravdepodobné interakcie so súbežne podávanými liekmi, ktoré sú vylučované obličkami alebo ktoré sú substrátmi, induktormi alebo inhibítormi enzýmov cytochrómu P450.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o použití kazirivimabu a imdevimabu u gravidných žien. Údaje od gravidných žien vystavených kazirivimabu a imdevimabu z klinických štúdií, kohorty založenej na registri a sledovania po uvedení lieku na trh zahŕňajúce celkovo 364 gravidných žien vystavených účinku kazirivimabu a imdevimabu, nezistili nežiaduce účinky spojené s užívaním kazirivimabu a imdevimabu na graviditu alebo na zdravie vyvíjajúceho sa plodu. Štúdie reprodukčnej toxicity na zvieratách sa neuskutočnili. Je známe, že ľudské protilátky podtriedy imunoglobulín G1 (IgG1) prechádzajú placentou. Nie je známe, či tento potenciálny prechod kazirivimabu a imdevimabu predstavuje prínos alebo riziko liečby pre vyvíjajúci sa plod. Avšak keďže kazirivimab a imdevimab sú priamo ciele na „spike“ proteín vírusu SARS-CoV-2 a vzhľadom na to, že v štúdii skríženej reaktivity s tkanivami sa nezistila skrížená reaktivita s tkanivami reprodukčných orgánov alebo plodu, negatívne účinky na vyvíjajúci sa plod sa neočakávajú. Ronapreve sa má používať počas gravidity, iba ak možný prínos prevyšuje možné riziko pre matku a plod, berúc do úvahy všetky súvisiace zdravotné aspekty. Ak žena otehotnie počas liečby týmto liekom, má byť informovaná, že akékoľvek možné riziko pre plod nie je známe.

Dojčenie

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

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických skúšaniach bolo kazirivimabom a imdevimabom liečených celkovo 8 796 osôb (6 373 osôb intravenóznym podávaním a 2 423 osôb subkutánnym podávaním).

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

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie v tabuľke 5 sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Tabuľka 5: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií identifikovaných v klinických skúšaníach a po uvedení lieku na trh:

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

¹ ISR zahŕňajú erytém, pruritus, ekchymózu, edém, bolesť, citlivosť, urtikáriu a konvulzívnu synkopu

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

Pediatrická populácia

Intravenózne podávanie

V štúdií COV-2067 dostávalo liečbu kazirivimabom a imdevimabom 98 dospelých vo veku ≥ 12 a < 18 rokov a 102 detí vo veku ≥ 2 a < 12 rokov. V štúdií RECOVERY dostávali liečbu kazirivimabom a imdevimabom 4 dospelí vo veku ≥ 12 a < 18 rokov. Bezpečnostný profil pozorovaný v týchto štúdiách bol podobný profilu u dospelých pacientov.

Subkutánne podávanie

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaní boli podávané dávky až do 4 000 mg kazirivimabu a 4 000 mg imdevimabu. K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa dávky vyššej ako je táto dávka.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunoséra a imunoglobulíny, antivírusové monoklonálne protilátky.
ATC kód: J06BD07

Mechanizmus účinku

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

Antivírusová aktivita v podmienkach *in vitro*

V teste neutralizácie vírusu SARS-CoV-2 vykonanom na bunkách Vero-E6, kazirivimab, imdevimab a kombinácia kazirivimabu a imdevimabu neutralizovali vírus SARS-CoV-2 (izolát USA-WA1/2020) pri hodnotách EC₅₀ 37,4 pmol/l (0,006 µg/ml), 42,1 pmol/l (0,006 µg/ml) a 31,0 pmol/l (0,005 µg/ml) v uvedenom poradí.

Rezistencia

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

Neutralizačná aktivita kazirivimabu, imdevimabu a kombinácie kazirivimabu a imdevimabu bola hodnotená voči variantom S proteínu, ktoré zahŕňali známe varianty vzbudzujúce obavy („Variants of Concern“)/varianty záujmu („Variants of Interest“), varianty identifikované v *in vitro* štúdiách zameraných na tzv. únikové („escape“) varianty a varianty známe z verejne dostupných údajov o genóme SARS-CoV-2 z databázy GISAID (*Global Initiative on Sharing All Influenza Data*). Neutralizačná aktivita kazirivimabu a imdevimabu voči variantom vzbudzujúcim obavy/variantom záujmu je uvedená v tabuľke 6.

Tabuľka 6: Údaje z neutralizačných testov so pseudotypizovanými vírusu podobnými časticami týkajúce sa úplných sekvencií S proteínu alebo kľúčových substitúcií v S proteíne variantov SARS-CoV-2 patriacich medzi varianty vzbudzujúce obavy /varianty záujmu* pri použití samotného kazirivimabu, samotného imdevimabu a kombinácie kazirivimabu a imdevimabu

Línia so substitúciami v „spike“ proteíne	Kľúčové skúmané substitúcie	Znížená citlivosť na kombináciu kazirivimabu a imdevimabu	Znížená citlivosť na samotný kazirivimab	Znížená citlivosť na samotný imdevimab
B.1.1.7 (alfa)	S proteín v plnej dĺžke ^a	žiadna zmena ^e	žiadna zmena ^e	žiadna zmena ^e
B.1.351 (beta)	S proteín v plnej dĺžke ^b	žiadna zmena ^e	45-násobne	žiadna zmena ^e
P.1 (gama)	S proteín v plnej dĺžke ^c	žiadna zmena ^e	418-násobne	žiadna zmena ^e
B.1.617.2 (delta)	S proteín v plnej dĺžke ^g	žiadna zmena ^e	žiadna zmena ^e	žiadna zmena ^e
B.1.617.2/ AY.3 (delta)	L452R+T478K	žiadna zmena ^e	žiadna zmena ^e	žiadna zmena ^e
AY.1/AY.2 (delta [+K417N])	K417N+L452R+ T478K ^d	žiadna zmena ^e	9-násobne	žiadna zmena ^e
AY 4.2 (delta)	Y145H+A222V+ L452R+T478K	žiadna zmena ^e	žiadna zmena ^e	žiadna zmena ^e
B.1.427/B.1.429 (epsilon)	L452R	žiadna zmena ^e	žiadna zmena ^e	žiadna zmena ^e
B.1.526 (iota) ^f	E484K	žiadna zmena ^e	25-násobne	žiadna zmena ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (kapa)	L452R+E484Q	žiadna zmena ^e	7-násobne	žiadna zmena ^e
B.1.621/B.1.621.1 (mi)	R346K, E484K, N501Y	žiadna zmena ^e	23-násobne	žiadna zmena ^e
C.37 (lambda)	L452Q+F490S	žiadna zmena ^e	žiadna zmena ^e	žiadna zmena ^e
B.1.1.529/BA.1 (omikron)	S proteín v plnej dĺžke ^h	>1013-násobne	>1732-násobne	>754-násobne
BA.1.1 (omikron)	S proteín v plnej dĺžke ⁱ	>1 461-násobne	>1 336-násobne	>1 109-násobne
BA.2 (omikron) ^j	S proteín v plnej dĺžke ^k	325-násobne	>1 369-násobne	264-násobne
BA.2.12.1 (omikron) ^j	S proteín v plnej dĺžke ^l	275-násobne	>702-násobne	138-násobne
BA.2.75 (omikron) ^j	S proteín v plnej dĺžke ^m	881-násobne	289-násobne	>1 148-násobne
BA.3 (omikron)	S proteín v plnej dĺžke ⁿ	>1 457-násobne	>1 259-násobne	>900-násobne
BA.4/BA.5 (omikron) ^j	S proteín v plnej dĺžke ^o	201-násobne	>653-násobne	54-násobne
BA.4.6 (omikron) ^j	S proteín v plnej dĺžke ^p	>1 611-násobne	>687-násobne	>1 148-násobne
BQ.1 (omikron) ^j	S proteín v plnej dĺžke ^q	>1 913-násobne	>1 329-násobne	>1 615-násobne

Línia so substitúciami v „spike“ proteíne	Kľúčové skúmané substitúcie	Znížená citlivosť na kombináciu kazirivimabu a imdevimabu	Znížená citlivosť na samotný kazirivimab	Znížená citlivosť na samotný imdevimab
BQ.1.1 (omikron) ^j	S proteín v plnej dĺžke ^r	>1 368- násobne	>1 171- násobne	>1 377- násobne
XBB (omikron) ^j	S proteín v plnej dĺžke ^s	>1 368- násobne	>1 171- násobne	>1 377- násobne

^a Testované boli pseudotypizované častice podobné vírusu (virus-like particle, VLP) exprimujúce „spike“ proteín variantu B.1.1.7 (alfa) v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu B.1.351 (beta) v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu P.1 (gamma) v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F.

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

^e Žiadna zmena: ≤ 5-násobné zníženie citlivosti.

^f Nie všetky izoláty z línie iota obsahujú substitúciu E484K (podľa údajov k februáru 2021).

^g Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu B.1.617.2 (delta) v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: T19R, G142D, E156G, F157del, R158del, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N.

^h Testované boli pseudotypizované častice podobné vírusu (virus-like particle, VLP) exprimujúce „spike“ proteín variantu B.1.1.529/BA.1 (omikron) v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F.

ⁱ Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu BA.1.1 (omikron) v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, 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 Uvedené hodnoty predstavujú geometrický priemer z najmenej z 3 paralelných skúšok.

^k Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu BA.2 (omikron) v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: 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 Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu BA.2.12.1 (omikron) v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: T19T, 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 Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu BA.2.75 (omikron) v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: 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 Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu BA.3 (omikron) v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: 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 Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu BA.4/BA.5 (omikron) v plnej dĺžke. BA.4 a BA.5 majú rovnaké sekvencie S proteínu. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: 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 Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu BA.4.6 (omikron) v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: 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 Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu BQ.1 (omikron) v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: T 19I, 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 Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu BQ.1.1 (omikron) v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: 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 Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu XBB (omikron) v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: 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.

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

Pozri tabuľku 7 pre podrobný zoznam variantov vzbudzujúcich obavy/variantov záujmu autentického vírusu SARS-CoV-2, u ktorých sa hodnotila citlivosť na samotný kazirivimab, samotný imdevimab a na kombináciu kazirivimabu a imdevimabu.

Tabuľka 7: Údaje z neutralizačných testov týkajúce sa variantov vzbudzujúcich obavy/variantov záujmu autentického vírusu SARS-CoV-2 pri použití samotného kazirivimabu, samotného imdevimabu a kombinácie kazirivimabu a imdevimabu

Línia so substitúciou v „spike“ proteíne	Znížená citlivosť na kombináciu kazirivimabu a imdevimabu	Znížená citlivosť na samotný kazirivimab	Znížená citlivosť na samotný imdevimab
B.1.1.7 (alfa)	žiadna zmena ^a	žiadna zmena ^a	žiadna zmena ^a
B.1.351 (beta)	žiadna zmena ^a	5-násobne	žiadna zmena ^a
P.1 (gama)	žiadna zmena ^a	371-násobne	žiadna zmena ^a
AY.1 (delta)	žiadna zmena ^a	žiadna zmena ^a	žiadna zmena ^a
B.1.617.1 (kapa)	žiadna zmena ^a	6-násobne	žiadna zmena ^a
B.1.617.2 (delta)	žiadna zmena ^a	žiadna zmena ^a	žiadna zmena ^a
C.37 (lambda)	žiadna zmena ^a	žiadna zmena ^a	žiadna zmena ^a
B.1.621 (mí)	žiadna zmena ^a	žiadna zmena ^a	žiadna zmena ^a
BA.2 (omikron)	513-násobne	>531-násobne	1 028-násobne
BA.2.12.1 (omikron)	239-násobne	>531-násobne	1 081-násobne
BA.4 (omikron)	617-násobne	>1191-násobne	473-násobne

^a Žiadna zmena: ≤ 5-násobné zníženie citlivosti.

Klinická účinnosť

Liečba ochorenia COVID-19

COV-2067 – kohorta dospelých (vek ≥ 18 rokov)

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

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

Osoby v kohorte 1 z fázy 3 mali aspoň jeden protokolom stanovený rizikový faktor pre vznik závažnej formy ochorenia COVID-19 (rizikové faktory zahŕňali vek > 50 rokov, obezitu definovanú ako BMI ≥ 30 kg/m², kardiovaskulárne ochorenie vrátane hypertenzie, chronické ochorenie pľúc vrátane astmy, diabetes mellitus 1. typu a 2. typu, chronické ochorenie obličiek vrátane potreby dialyzačnej liečby, chronické ochorenie pečene, graviditu a stavy spojené s imunosupresiou).

Medián veku bol 50 rokov (pričom 13,1 % osôb bolo vo veku 65 rokov alebo starších) a 51,4 % osôb bolo žien. Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku štúdie boli medzi liečebnými skupinami s kazirivimabom a imdevimabom a s placebom dobre vyvážené.

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

Tabuľka 8: Súhrn výsledkov týkajúcich sa primárneho cieľového ukazovateľa z fázy 3 štúdie COV-2067

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

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

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

COV-2067 - pediatriká kohorta (vek < 18 rokov)

V kohorte 2 tohto skúšania bolo 206 osôb vo veku menej ako 18 rokov s aspoň jedným rizikovým faktorom pre závažné ochorenie COVID-19 randomizovaných na jednorazovú intravenóznú infúziu kazirivimabu a imdevimabu v dávke 1 200 mg (alebo v dávke zodpovedajúcej telesnej hmotnosti $n = 129$), kazirivimabu a imdevimabu v dávke 2 400 mg (alebo v dávke zodpovedajúcej telesnej hmotnosti $n = 75$) alebo placebo ($n = 2$). Po vopred špecifikovanej priebežnej analýze u dospelých pacientov sa odstránila skupina s placebom.

Medián veku bol 11 rokov (pričom 50 % osôb bolo mladších ako 12 rokov).

Cieľové ukazovatele účinnosti boli popisné a boli hodnotené u osôb s pozitívnym výsledkom RT-qPCR na SAR-CoV-2 získaným z NP steru pri randomizácii. V pediatrickej kohorte nedošlo k žiadnym úmrtiam ani hospitalizáciám súvisiacim s ochorením COVID-19.

RECOVERY

RECOVERY je prebiehajúca multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná, otvorená platformová štúdia hodnotiaca účinnosť a bezpečnosť potenciálnych liečob u hospitalizovaných osôb s ochorením COVID-19. Do štúdie RECOVERY boli zaradené hospitalizované osoby, ktoré nedostávali liečbu kyslíkom, ktoré dostávali liečbu nízkoprietokovým alebo vysokoprietokovým kyslíkom, ktoré potrebovali neinvazívnu alebo invazívnu ventiláciu a ECMO. V tomto skúšaní v Spojenom kráľovstve (UK) bolo 9 785 osôb randomizovaných na jednorazovú i.v. infúziu 4 000 mg kazirivimabu a 4 000 mg imdevimabu plus zvyčajnú starostlivosť (n = 4 839), alebo na samotnú zvyčajnú štandardnú starostlivosť (n = 4 946; ďalej uvádzanú ako samotná zvyčajná starostlivosť). Osoby mohli dostávať 0 až 4 liečby navyše k zvyčajnej štandardnej starostlivosti.

Osoby mali klinicky suspektnú alebo laboratórne potvrdenú infekciu vírusom SARS-CoV-2 a boli zaradené bez ohľadu na potrebnú respiračnú podporu. Na definovanie populácií pre analýzy boli použité výsledky sérologických vyšetrení pri zaradení do štúdie.

Na začiatku štúdie bol priemerný vek 62 rokov (pričom 30 % osôb bolo vo veku 70 rokov alebo starších a zaradených bolo 11 dospelých vo veku ≥ 12 a < 18 rokov) a 63 % osôb tvorili muži. Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku štúdie boli medzi liečebnou skupinou s kazirivimabom a imdevimabom plus zvyčajnou starostlivosťou a liečebnou skupinou so samotnou zvyčajnou starostlivosťou dobre vyvážené. Osoby boli zaradené do štúdie v čase, keď bol variant B.1.1.7 (alfa) dominantným variantom v UK. Osoby dostávali nasledovnú respiračnú podporu: 7 % osôb nedostávalo žiadnu doplnkovú liečbu kyslíkom, 61 % osôb dostávalo kyslík prostredníctvom jednoduchých pomôcok, 26 % osôb potrebovalo neinvazívnu ventiláciu a 6 % osôb potrebovalo invazívnu ventiláciu (vrátane 17 pacientov, ktorí potrebovali ECMO). Medzi osobami, ktoré boli séronegatívne pri zaradení do štúdie, 10 % osôb nedostávalo žiadnu doplnkovú liečbu kyslíkom pri zaradení do štúdie, 66 % osôb dostávalo kyslík prostredníctvom jednoduchých pomôcok, 21 % osôb potrebovalo neinvazívnu ventiláciu a 2 % osôb potrebovali invazívnu ventiláciu (vrátane jednej osoby, ktorá potrebovala ECMO). Približne 94 % zo všetkých randomizovaných osôb dostávalo kortikosteroidy v rámci základnej štandardnej starostlivosti.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola úmrtnosť z akejkoľvek príčiny do 28. dňa u všetkých randomizovaných osôb, ktoré boli séronegatívne pri zaradení do štúdie. Výsledky sú uvedené v tabuľke 9.

Tabuľka 9: Súhrn výsledkov týkajúcich sa primárneho cieľového ukazovateľa zo štúdie RECOVERY

	4 000 mg kazirivimabu a 4 000 mg imdevimabu (intravenózne) plus zvyčajná starostlivosť	Samotná zvyčajná starostlivosť
	n = 1 633	n = 1 520
Úmrtnosť z akejkoľvek príčiny do 28. dňa u séronegatívnych osôb		
Počet osôb, u ktorých došlo k úmrtiu z akejkoľvek príčiny (%)	396 (24 %)	452 (30 %)
Pomer výskytu (95 % IS)	0,79 (0,69; 0,91) (p = 0,0009)	

U séropozitívnych osôb bola úmrtnosť z akejkoľvek príčiny do 28. dňa 16 % (410/2 636) v skupine s kazirivimabom + imdevimabom a 15 % (384/2 636) v skupine so samotnou zvyčajnou starostlivosťou (pomer výskytu 1,09 [95 % IS: 0,94; 1,25]).

U séronegatívnych osôb vo veku ≥ 80 rokov bola úmrtnosť z akejkoľvek príčiny do 28. dňa 54,5 % (126/231) v skupine s kazirivimabom + imdevimabom a 57,5 % (134/233) v skupine so samotnou zvyčajnou starostlivosťou (pomer výskytu 0,97 [95 % IS: 0,76; 1,25]).

Štatistické testovanie sekundárneho cieľového ukazovateľa bolo vykonané mimo rámec hierarchie, a preto sa považuje za deskriptívne.

Sekundárny cieľový ukazovateľ, ktorým bolo prepustenie preživších z nemocnice do 28 dní, bol častejší v populácii všetkých randomizovaných séronegatívnych osôb liečených kazirivimabom a imdevimabom v porovnaní s osobami, ktoré dostali samotnú zvyčajnú starostlivosť (64 % vs 58 %; pomer výskytu 1,19 [95 % IS: 1,09; 1,31]), pričom medián trvania hospitalizácie bol o 4 dni kratší (13 dní vs 17 dní).

V populácii všetkých randomizovaných séronegatívnych osôb, ktoré pri zaradení do štúdie nepotrebovali invazívnu mechanickú ventiláciu, sa liečba kazirivimabom a imdevimabom spájala s nižším rizikom, že u nich dôjde k potrebe invazívnej mechanickej ventilácie alebo k úmrtiu, ktoré tvorili kombinovaný cieľový ukazovateľ (31 % vs 37 %, pomer rizík 0,83 [95 % IS: 0,75; 0,92]).

COV-2066

COV-2066 bolo randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované klinické skúšanie hodnotiace kazirivimab a imdevimab na liečbu hospitalizovaných osôb s ochorením COVID-19, ktoré dostávali nízkoprietokový kyslík prostredníctvom pomôcok (napr. pomocou tvárovej masky alebo nosovej kanyly [tzv. kyslíkových okuliarov]), alebo ktoré nedostávali žiadnu doplnkovú liečbu kyslíkom. V tomto klinickom skúšaní fázy 2/3 malo 1 197 osôb pozitívny výsledok RT-qPCR testu na prítomnosť SARS-CoV-2 pri zaradení do štúdie a bolo randomizovaných v pomere 1:1:1 na podanie jednorazovej intravenózne infúzie 1 200 mg kazirivimabu a 1 200 mg imdevimabu (n = 406), 4 000 mg kazirivimabu a 4 000 mg imdevimabu (n = 398), alebo placebo (n = 393), pričom všetky osoby dostali kazirivimab a imdevimab, alebo placebo navyše k zvyčajnej štandardnej starostlivosti poskytovanej pri COVID-19. Celková veľkosť vzorky bola menšia než sa predpokladalo z dôvodu skorého ukončenia štúdie po niekoľkých mesiacoch nábore nízkeho počtu osôb. U pacientov, ktorí nedostávali doplnkovú liečbu kyslíkom alebo ktorí dostávali nízkoprietokový kyslík prostredníctvom pomôcok, boli celkovo pozorované podobné účinky pri 2 400 mg dávke kazirivimabu a imdevimabu a pri 8 000 mg dávke kazirivimabu a imdevimabu, čo svedčí o neprítomnosti vplyvu veľkosti dávky v tejto populácii. Tieto dávkové skupiny boli skombinované pri porovnaní so skupinou s placebo pre analýzu účinnosti.

Na začiatku štúdie bol medián veku 62 rokov (pričom 44 % osôb bolo vo veku 65 rokov alebo starších) a 54 % osôb tvorili muži, 43 % osôb bolo séronegatívnych, 48 % osôb bolo séropozitívnych a u 9 % bol sérologický stav neznámy. Pri zaradení do štúdie dostávali osoby nasledovnú respiračnú podporu: 44 % nedostávalo žiadnu doplnkovú liečbu kyslíkom a 56 % osôb dostávalo nízkoprietokový kyslík prostredníctvom pomôcok. Pred randomizáciou približne 33 % osôb dostávalo remdezivir a 50 % dostávalo systémové kortikosteroidy v rámci základnej zvyčajnej starostlivosti. Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku štúdie boli medzi liečebnými skupinami s kazirivimabom a imdevimabom a s placebo dobre vyvážené.

Primárnym virologickým cieľovým ukazovateľom účinnosti bola časovo vážená priemerná (*time weighted average*, TWA) denná zmena vírusovej záťaže ($\log_{10}$ kópií/ml) až do 7. dňa v porovnaní s hodnotou pri zaradení do štúdie, meranej vo vzorkách z výteru z nazofaryngu (NF) pomocou RT-qPCR, u osôb, ktoré boli pri zaradení do štúdie séronegatívne a mali pozitívny výsledok RT-qPCR testu na prítomnosť SARS-CoV-2. Liečba kazirivimabom a imdevimabom v kombinovanej dávkovej skupine viedla k štatisticky významnému zníženiu metódou najmenších štvorcov (*least squares*, LS)

vypočítanej priemernej vírusovej záťaže ($\log_{10}$ kópií/ml) v porovnaní s placebom ($-0,28 \log_{10}$ kópií/ml/deň pri kazirivimabe a imdevimabe; $p = 0,0172$).

Primárnym klinickým cieľovým ukazovateľom bol podiel osôb, ktoré zomreli alebo prešli na mechanickú ventiláciu, u osôb, ktoré mali pozitívny výsledok RT-qPCR testu na prítomnosť SARS-CoV-2.

Liečba kazirivimabom a imdevimabom v kombinovanej dávkovej skupine viedla k zníženému podielu osôb s vysokou vírusovou záťažou, ktoré zomreli alebo prešli na mechanickú ventiláciu od 6. dňa do 29. dňa, ale tento cieľový ukazovateľ nedosiahol štatistickú významnosť (zníženie relatívneho rizika [*relative risk reduction*, RRR] 25,5 % [95 % IS: -16,2 %, 52,2 %]; $p = 0,2048$).

Liečba kazirivimabom a imdevimabom v kombinovanej dávkovej skupine viedla k 47,1 % RRR (95 % IS: 10,2 %, 68,8 %) u podielu séronegatívnych osôb, ktoré zomreli alebo prešli na mechanickú ventiláciu od 6. dňa do 29. dňa.

V *post hoc* analýze všetkých randomizovaných séronegatívnych osôb vo veku ≥ 80 rokov bola úmrtnosť z akejkoľvek príčiny od 1. dňa do 29. dňa 18,1 % (19/105 osôb) v skupine s kazirivimabom + imdevimabom (kombinovaná dávková skupina) a 30,0 % (18/60 osôb) v skupine s placebom (pomer rizík 0,60 [95 % IS: 0,34; 1,06]).

Prevenčia ochorenia COVID-19

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

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

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

Kohorta A

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

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

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

Tabuľka 10: Primárna analýza zo štúdie COV-2069, kohorta A

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

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

Kohorta B

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

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

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

Tabuľka 11: Primárna analýza zo štúdie COV-2069, kohorta B

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

V režime s intravenóznou dávkou 8 000 mg (4 000 mg každej z monoklonálnych protilátok) u pacientov, ktorí potrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom boli hodnoty priemernej maximálnej koncentrácie (C_{max}), plochy pod krivkou od 0. do 28. dňa (AUC_{0-28}) a koncentrácie po 28 dňoch od podania (C_{28}) stanovené pre kazirivimab a imdevimab, po podaní jednorazovej intravenózne dávky, 1 046 mg/l, 9 280 mg.deň/l, 165,2 mg/l, v uvedenom poradí, pre kazirivimab a 1 132 mg/l, 8 789 mg.deň/l, 136,2 mg/l, v uvedenom poradí, pre imdevimab.

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

Absorpcia

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

Distribúcia

Celkový distribučný objem odhadnutý pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy bol 7,072 l pre kazirivimab a 7,183 l pre imdevimab.

Biotransformácia

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

Eliminácia

Priemerný (5., 95. percentil) polčas eliminácie zo séra po podaní 600 mg dávky kazirivimabu a 600 mg dávky imdevimabu bol 29,8 (16,4; 43,1) dňa a 26,2 (16,9; 35,6) dňa v uvedenom poradí. Priemerný (5., 95. percentil) klírens pre kazirivimab bol 0,188 (0,11, 0,30) a pre imdevimab 0,227 (0,15, 0,35).

Pre pacientov ktorí potrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom priemerný (5., 95. percentil) polčas eliminácie zo séra po podaní 4000 mg dávky kazirivimabu a 4000 mg dávky imdevimabu bol 21,9 (12,4; 36,9) dňa a 18,8 (11,7; 29,4) dňa v uvedenom poradí. Priemerný (5., 95. percentil) klírens pre kazirivimab bol 0,303 (0,156, 0,514) a pre imdevimab 0,347 (0,188, 0,566).

Starší

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

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

Farmakokinetika kazirivimabu a imdevimabu po intravenóznom alebo subkutánnom podaní sa skúmali v pediatrickej populácii vo vekovom rozsahu od narodenia do < 18 rokov, u neinfikovaných osôb, u nehospitalizovaných pacientov infikovaných SARS-CoV-2 alebo osôb v kontakte s jedincami infikovanými SARS-CoV-2 v jednej domácnosti a hospitalizovaných pacientov infikovaných SARS-CoV-2, použitím populačnej farmakokinetiky. Farmakokinetické vlastnosti kazirivimabu a imdevimabu u dospievajúcich a detí, ktorí nepotrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom, sú uvedené v tabuľke 12.

Tabuľka 12: Farmakokinetické vlastnosti kazirivimabu a imdevimabu u dospievajúcich a detí, ktorí nepotrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom.

Parameter	Kazirivimab	Imdevimab
Biologická dostupnosť po subkutánnom podaní (%)	~89	~86
Priemerný terminálny polčas (dni) (90 IS)	35,5 (14; 57)	29,1 (16; 42,1)
Priemerný klírens (l/deň) (5., 95. percentil)	0,125 (0,04; 0,23)	0,157 (0,06; 0,28)

Očakáva sa, že intravenózne dávky na základe telesnej hmotnosti odporúčané v tabuľke 1 pre pacientov, ktorí nepotrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom, poskytnú u dospievajúcich a detí expozíciu porovnateľnú s expozíciou u dospelých, ktorí dostávajú 1 200 mg intravenózne dávku Ronapreve (600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu).

Predpokladaná systémová expozícia (C_{28} , C_{max} a AUC_{d28}) po intravenóznom podaní kazirivimabu a imdevimabu v odporúčaných dávkach u dospievajúcich a detí vo veku 2 rokov s telesnou hmotnosťou aspoň 10 kg, ktorí nepotrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom, je uvedená v tabuľke 13.

Tabuľka 13: Predpokladaná systémová expozícia kazirivimabu a imdevimabu u dospievajúcich a detí vo veku 2 rokov a starších s telesnou hmotnosťou ≥ 10 kg, ktorí nepotrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom.

Populácia	i.v. dávka (na mAb)	Metrika expozície	Kazirivimab (priemer $\pm$ SD)	Imdevimab (priemer $\pm$ SD)
Dospelí ≥ 40 kg	600 mg i.v.	AUC _{d28} (mg*deň/l)	1 664,0 $\pm$ 451,2	1 518,7 $\pm$ 410,6
		C ₂₈ (mg/l)	33,8 $\pm$ 12,2	27,5 $\pm$ 10,7
		C _{max} (mg/l)	166,2 $\pm$ 64,9	167,7 $\pm$ 64,5
Pediatrickí pacienti ≥ 20 až < 40 kg	270 mg i.v.	AUC _{d28} (mg*deň/l)	1 657,5 $\pm$ 303,4	1 512,5 $\pm$ 271,5
		C ₂₈ (mg/l)	38,5 $\pm$ 8,2	31,6 $\pm$ 7,6
		C _{max} (mg/l)	151,4 $\pm$ 52,4	151,5 $\pm$ 51,8
Pediatrickí pacienti ≥ 10 až < 20 kg	155 mg i.v.	AUC _{d28} (mg*deň/l)	1 502,9 $\pm$ 251,3	1 371,7 $\pm$ 224,4
		C ₂₈ (mg/l)	37,0 $\pm$ 6,7	30,6 $\pm$ 6,3
		C _{max} (mg/l)	133,4 $\pm$ 44,4	132,8 $\pm$ 43,6

AUC₀₋₂₈ = plocha pod krivkou času a koncentrácie pre 28-dňový interval po podaní, C₂₈ = koncentrácia v 28. deň po jednorazovej dávke, C_{max} = maximálna (vrcholová) koncentrácia počas 28-dňového intervalu po podaní dávky, i.v. = intravenózne, mAb = monoklonálna protilátka, SD = štandardná odchýlka.

Farmakokinetika kazirivimabu a imdevimabu u pediatrických pacientov, ktorí potrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom, nebola doteraz stanovená.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

L-histidín
L-histidínium-chlorid, monohydrát
polysorbát 80 (E 433)
sacharóza
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka: 2 roky

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

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

Zriedený roztok na intravenózne podanie

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

Uchovávanie injekčných striekačiek na subkutánne podanie

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajú sa v mrazničke.

Injekčnými liekovkami netraste.

Injekčné liekovky uchovávajú sa v pôvodnej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

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

Každá škatuľka obsahuje 1 injekčnú liekovku pre každú protilátku.

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

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava na intravenóznú infúziu

Ronapreve má pripraviť zdravotnícky pracovník za použitia aseptickej techniky:

1. Vyberte injekčnú liekovku s kazirivimabom a injekčnú liekovku s imdevimabom z chladničky, kde sa uchovávajú, a pred prípravou ich nechajte počas približne 20 minút dosiahnuť izbovú teplotu.

- Nevystavujte ich priamemu teplu.
 - Injekčnými liekovkami netraste.
2. Injekčnú liekovku s kazirivimabom a injekčnú liekovku s imdevimabom pred použitím zrakom skontrolujte, či roztoky neobsahujú tuhé častice alebo nemajú zmenenú farbu. Ak spozorujete tuhé častice alebo zmenu farby, injekčnú liekovku musíte zlikvidovať a nahradiť ju novou injekčnou liekovkou.
 - Roztok v každej injekčnej liekovke má byť číry až mierne opalescenčný, bezfarebný až svetložltý.
 3. Zaoštarajte si naplnený infúzny vak (vyrobený z polyvinylchloridu [PVC]) alebo polyolefínu [PO]), ktorý obsahuje buď 50 ml, 100 ml, 150 ml alebo 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčného roztoku dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %).
 4. Pomocou sterilnej injekčnej striekačky a injekčnej ihly odoberte potrebný objem kazirivimabu a imdevimabu z príslušných injekčných liekoviek a vstreknite ho do naplneného infúzneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčný roztok dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %) (pozri časť 4.2, tabuľky 1, 2 a 3).
 5. Obsah infúzneho vaku jemne premiešajte tak, že ho prevrátite. Netraste ním.
 6. Ronapreve neobsahuje žiadne konzervačné látky, a preto sa má zriedený infúzny roztok podať okamžite.

Podávanie intravenóznou infúziou

- Nachystajte si odporúčané pomôcky potrebné pre infúziu:
 - infúznú súpravu vyrobenú z polyvinylchloridu (PVC), PVC potiahnutého polyetylénom (PE) alebo z polyuretánu (PU),
 - zabudovaný (*in-line*) alebo prídavný (*add-on*) 0,2 µm až 5 µm polyétersulfónový, polysulfónový alebo polyamidový filter na intravenózne podávanie.
- Pripojte infúznú súpravu k infúznemu vaku.
- Predplňte („prime“) infúznú súpravu.
- Podajte celý infúzny roztok vo vaku pumpou alebo pôsobením gravitácie cez intravenóznu hadičku, ktorá obsahuje sterilný zabudovaný (*in-line*) alebo prídavný (*add-on*) 0,2 µm až 5 µm polyétersulfónový, polysulfónový alebo polyamidový filter na intravenózne podávanie.
- Pripravený infúzny roztok sa nemá podávať súbežne so žiadnym iným liekom. Kompatibilita infúzneho roztoku kazirivimabu a imdevimabu s intravenóznymi roztokmi a liekmi inými než injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčný roztok dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %) nie je známa.
- Po skončení podávania infúzie prepláchnite infúznú súpravu injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčným roztokom dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %), aby sa zaistilo podanie potrebnej dávky.
- Po podaní intravenózne infúzie majú byť osoby sledované v súlade so štandardnými medicínskymi postupmi.

Príprava na subkutánne injekcie

Vyberte injekčnú liekovku s kazirivimabom a injekčnú liekovku s imdevimabom z chladničky, kde sa uchovávali a pred prípravou ich nechajte počas približne 20 minút dosiahnuť izbovú teplotu.

Nevystavujte ich priamemu teplu.

Injekčnými liekovkami netraste.

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

1. Ronapreve sa má pripraviť pomocou vhodného počtu injekčných striekačiek (pozri časť 4.2, tabuľku 4). Zaobstarajte si 3 ml alebo 5 ml polypropylénové injekčné striekačky s hrotom typu luer a prenosové ihly veľkosti 21G.
2. Pomocou sterilnej injekčnej striekačky a injekčnej ihly odoberte potrebný objem kazirivimabu a imdevimabu z príslušných injekčných liekoviek do každej injekčnej striekačky (pozri časť 4.2, tabuľku 4); potrebné sú 4 injekčné striekačky na prípravu celkovej kombinovanej 1 200 mg dávky a 2 injekčné striekačky na prípravu celkovej kombinovanej 600 mg dávky. Všetok zvyšný liek uchovávajte podľa pokynov v časti 6.3.
3. Vymeňte prenosovú ihlu s veľkosťou 21G za ihlu s veľkosťou 25G alebo 27G vhodnú na subkutánnu injekciu.
4. Tento liek neobsahuje žiadne konzervačné látky, a preto sa majú pripravené injekčné striekačky použiť okamžite. Ak okamžité podanie nie je možné, uchovávajte pripravené injekčné striekačky s kazirivimabom a imdevimabom pri teplote 2 °C až 8 °C najviac 72 hodín a pri izbovej teplote do 25 °C najviac 24 hodín. Ak sa injekčné striekačky uchovávajú v chladničke, pred podaním lieku ich počas približne 10 – 15 minút nechajte dosiahnuť izbovú teplotu.

Podávanie subkutánnou injekciou

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

Likvidácia

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

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

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/21/1601/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. novembra 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

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

1. NÁZOV LIEKU

Ronapreve 1 332 mg + 1 332 mg injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

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

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

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

Pomocné látky so známym účinkom

Každá injekčná liekovka s kazirivimabom obsahuje 11,1 mg polysorbátu 80.

Každá injekčná liekovka s imdevimabom obsahuje 11,1 mg polysorbátu 80.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok.

Číry až mierne opalescenčný a bezfarebný až svetložltý roztok s pH približne 6,0 a osmolalitou v rozsahu 279 do 418 mmol/kg pre kazirivimab a od 283 do 425 mmol/kg pre imdevimab.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ronapreve je indikovaný na:

- liečbu ochorenia COVID-19 u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 2 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 10 kg, ktorí nepotrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom a ktorí majú zvýšené riziko závažného priebehu ochorenia COVID-19.
- liečbu ochorenia COVID-19 u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg, ktorí dostávajú doplnkovú liečbu kyslíkom a ktorí majú negatívny výsledok testu na prítomnosť protilátok proti vírusu SARS-CoV-2.
- prevenciu ochorenia COVID-19 u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg.

Ronapreve sa má používať v súlade s oficiálnymi odporúčaniami, ak sú dostupné, a na základe informácií o aktivite kazirivimabu a imdevimabu voči aktuálne cirkulujúcim vírusovým variantom (pozri časti 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

Ronapreve sa môže podávať intravenózne alebo subkutánne v závislosti od veku a telesnej hmotnosti pacienta, ako aj v závislosti od určeného použitia (t. j. liečba alebo prevencia ochorenia COVID-19).

Liečba ochorenia COVID-19 u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 2 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 10 kg, ktorí nepotrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom

Odporúčané dávkovanie je uvedené v tabuľke 1. U týchto pacientov sa má liečba kazirivimabom a imdevimabom začať do 7 dní od nástupu príznakov ochorenia COVID-19.

Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie kazirivimabu a imdevimabu na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 2 rokov a starších, ktorí nepotrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom

Telesná hmotnosť pacienta	Dávka protilátky	Veľkosť naplneného infúzneho vaku obsahujúceho roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztok dexτρόzy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %)	Objem, ktorý sa má odobrať z každej príslušnej injekčnej liekovky na ďalšie zriedenie pred podaním (pozri časť 6.6)	Celkový objem na jednu dávku	Trvanie intravenózneho infúzie
10 kg do menej ako 20 kg	155 mg kazirivimabu 155 mg imdevimabu.	50 ml, 100 ml, 150 ml	1,3 ml z jednej 1 332 mg viacdávkovej injekčnej liekovky kazirivimabu 1,3 ml z jednej 1 332 mg viacdávkovej injekčnej liekovky imdevimabu	2,6 ml	2 hodiny
20 kg do menej ako 40 kg	270 mg kazirivimabu 270 mg imdevimabu.	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	2,3 ml z jednej 1 332 mg viacdávkovej injekčnej liekovky kazirivimabu 2,3 ml z jednej 1 332 mg viacdávkovej injekčnej liekovky imdevimabu	4,6 ml	2 hodiny

Telesná hmotnosť pacienta	Dávka protilátky	Veľkosť naplneného infúzneho vaku obsahujúceho roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztok dextrózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %)	Objem, ktorý sa má odobrať z každej príslušnej injekčnej liekovky na ďalšie zriedenie pred podaním (pozri časť 6.6)	Celkový objem na jednu dávku	Trvanie intravenózneho infúzie
Aspoň 40 kg	600 mg kazirivimabu 600 mg imdevimabu.	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	5 ml z jednej 1 332 mg viacdávkovej injekčnej liekovky kazirivimabu 5 ml z jednej 1 332 mg viacdávkovej injekčnej liekovky imdevimabu	10 ml	20 alebo 30 minút v závislosti od objemu infúzie, pozri časť 6.6

U detí od 2 rokov do 11 rokov a u všetkých pacientov s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kg sa kazirivimab a imdevimab podávajú spolu vo forme jednorazovej intravenózneho infúzie, výlučne pumpou alebo pôsobením gravitácie (pozri tabuľku 1).

U dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg sa kazirivimab a imdevimab podávajú vo forme jednorazovej intravenózneho infúzie alebo subkutánnej injekcie (pozri tabuľky 1 a 4). Pozri časť 4.4.

Liečba ochorenia COVID-19 u dospelých a dospievajúcich s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg, ktorí potrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom

Odporúčané dávkovanie je 4 000 mg kazirivimabu a 4 000 mg imdevimabu podaných formou jednorazovej intravenózneho infúzie (pozri tabuľku 2 v súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC)) Ronapreve).

Tabuľka 2: Odporúčané dávkovanie kazirivimabu a imdevimabu na liečbu dospelých a dospievajúcich pacientov s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg, ktorí potrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom

Indikácia	Dávka protilátky	Veľkosť naplneného infúzneho vaku obsahujúceho roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztok dextrózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %)	Objem, ktorý sa má odobrať z každej príslušnej injekčnej liekovky na ďalšie zriedenie pred podaním (pozri časť 6.6)	Celkový objem na jednu dávku	Trvanie intravenózneho infúzie
Liečba (pacienti na doplnkovej liečbe kyslíkom)	4 000 mg kazirivimabu a 4 000 mg imdevimabu	250 ml*	celkom 33,3 ml z 1 332 mg viacdávkových injekčných liekoviek kazirivimabu celkom 33,3 ml z 1 332 mg viacdávkových injekčných liekoviek imdevimabu	66,6 ml	1 hodina

*Z infúzneho vaku odoberiete a zlikvidujete 66,6 ml roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztoku dextrózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %) pred pridaním kazirivimabu a imdevimabu

Prevenencia ochorenia COVID-19 u dospelých a dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg.

Postexpozičná profylaxia

Odporúčané dávkovanie je 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu podaných formou jednorazovej intravenózneho infúzie alebo subkutánnymi injekciami (pozri tabuľky 3 a 4).

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

Preexpozičná profylaxia

Úvodná dávka je 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu podaných formou jednorazovej intravenózneho infúzie alebo subkutánnymi injekciami (pozri tabuľky 3 a 4). Následné dávky 300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu, podávané formou jednorazovej intravenózneho infúzie alebo subkutánnymi injekciami, sa môžu podávať raz za 4 týždne dovtedy, pokiaľ bude profylaxia potrebná. K dispozícii nie sú údaje o opakovanom podávaní trvajúcom dlhšie ako 24 týždňov (6 dávok).

Tabuľka 3: Odporúčané dávkovanie kazirivimabu a imdevimabu na prevenciu u dospelých a dospievajúcich pacientov s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg

Indikácia	Dávka protilátky	Veľkosť naplneného infúzneho vaku obsahujúceho roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztok dextrózy s koncentráciou 50 mg/ml (5 %)	Objem, ktorý sa má odobrať z každej príslušnej injekčnej liekovky na ďalšie zriedenie pred podaním (pozri časť 6.6)	Celkový objem na jednu dávku	Trvanie intravenózneho infúzie
Postexpozičná profylaxia (jednorazová dávka)	600 mg kazirivimabu	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	5 ml z jednej 1 332 mg viacdávkovej injekčnej liekovky kazirivimabu	10 ml	20 alebo 30 minút (v závislosti od objemu infúzie, pozri časť 6.6)
Preexpozičná profylaxia (úvodná dávka)	600 mg imdevimabu		5 ml z jednej 1 332 mg viacdávkovej injekčnej liekovky imdevimabu		
Preexpozičná profylaxia (opakovaná dávka)	300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	2,5 ml z jednej 1 332 mg viacdávkovej injekčnej liekovky kazirivimabu 2,5 ml z jednej 1 332 mg viacdávkovej injekčnej liekovky imdevimabu	5 ml	20 alebo 30 minút (v závislosti od objemu infúzie, pozri časť 6.6)

Vynechané dávky

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

Osobitné skupiny pacientov

Starší

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť kazirivimabu a imdevimabu neboli doteraz stanovené u nasledujúcich skupín, pretože nie sú k dispozícii žiadne údaje.

- deti vo veku < 2 rokov s telesnou hmotnosťou < 10 kg, ktoré nepotrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom na liečbu ochorenia COVID-19,
- deti vo veku < 12 rokov s telesnou hmotnosťou < 40 kg, ktoré dostávajú doplnkovú liečbu kyslíkom na liečbu ochorenia COVID-19,
- deti vo veku < 12 rokov s telesnou hmotnosťou < 40 kg na prevenciu ochorenia COVID-19.

Spôsob podávania

Ronapreve je určený iba na intravenózne alebo subkutánne použitie. Každá injekčná liekovka je na viacdávkové použitie.

Intravenózna infúzia

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

Ak u pacienta vzniknú akékoľvek prejavy reakcií súvisiacich s infúziou alebo iné nežiaduce reakcie, infúzia sa môže spomaliť, podávanie infúzie sa môže prerušiť alebo ukončiť (pozri časť 4.4).

Subkutánne injekcie

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

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

Tabuľka 4: Príprava 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu alebo 300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu na subkutánnu injekciu

Indikácia	Dávka lieku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, ktorý sa má odobrať z príslušných injekčných liekoviek na prípravu 4 injekčných striekačiek
Liečba (pacienti vo veku 12 rokov a starší s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg, bez doplnkovej liečby kyslíkom), postexpozícia profylaxia (jednorazová dávka), preexpozícia profylaxia (úvodná dávka)	600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu	10 ml	5 ml (2x) z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg kazirivimabu 5 ml (2x) z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg imdevimabu
Indikácia	Dávka lieku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, ktorý sa má odobrať z príslušných injekčných liekoviek na prípravu 2 injekčných striekačiek
Preexpozícia profylaxia (opakovaná dávka)	300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu	5 ml	2,5 ml z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg kazirivimabu 2,5 ml z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg imdevimabu

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

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

Antivírusová rezistencia

Kazirivimab a imdevimab boli vyvinuté ako účinné voči SARS-CoV-2 pred objavením sa variantov omikron. Vzhľadom na zníženie neutralizačnej aktivity *in vitro* sa nepredpokladá, že by kazirivimab a imdevimab poskytovali ochranu proti infekcii vírusovými variantmi, ktoré vykazujú mutácie „spike“ proteínu charakteristické pre varianty omikron (pozri časť 5.1).

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

Pacienti, ktorí dostávajú Ronapreve na profylaxiu, musia byť informovaní o možnosti vzniku prelomových infekcií. Ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky ochorenia COVID-19 (medzi najčastejšie príznaky patrí horúčka, zimnica, bolesť hrdla, kašeľ, únava a nová strata chuti alebo čuchu, k najzávažnejším príznakom patria ťažkosti s dýchaním alebo dýchavičnosť, strata schopnosti hovoriť alebo mobility alebo zmätenosť a bolesť na hrudníku), upozornite pacientov, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc.

Subkutánne podávanie na liečbu ochorenia COVID-19

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

Reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie

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

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

Reakcie súvisiace s infúziou

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

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

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

Polysorbát

Tento liek obsahuje 11,1 mg polysorbátu 80 v každej injekčnej liekovke s 1 332 mg/11,1 ml kazirivimabu a 1 332 mg/11,1 ml imdevimabu, čo zodpovedá 1 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

Musí sa to zväžiť u pacientov so známymi alergiami.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie liekových interakcií. Kazirivimab a imdevimab sú monoklonálne protilátky, ktoré nie sú vylučované obličkami ani metabolizované enzýmami cytochrómu P450; preto nie sú pravdepodobné interakcie so súbežne podávanými liekmi, ktoré sú vylučované obličkami alebo ktoré sú substrátmi, induktormi alebo inhibítormi enzýmov cytochrómu P450.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii je obmedzené množstvo údajov o použití kazirivimabu a imdevimabu u gravidných žien. Údaje od gravidných žien vystavených kazirivimabu a imdevimabu z klinických štúdií, kohorty založenej na registri a sledovania po uvedení lieku na trh zahŕňajúce celkovo 364 gravidných žien vystavených účinku kazirivimabu a imdevimabu nezistili nežiaduce účinky spojené s užívaním kazirivimabu a imdevimabu na graviditu alebo na zdravie vyvíjajúceho sa plodu. Štúdie reprodukčnej toxicity na zvieratách sa neuskutočnili. Je známe, že ľudské protilátky podtriedy imunoglobulín G1 (IgG1) prechádzajú placentou. Nie je známe, či tento potenciálny prechod kazirivimabu a imdevimabu predstavuje prínos alebo riziko liečby pre vyvíjajúci sa plod. Avšak keďže kazirivimab a imdevimab sú priamo zacielené na „spike“ proteín vírusu SARS-CoV-2 a vzhľadom na to, že v štúdiu skríženej reaktivity s tkanivami sa nezistila skrížená reaktivita s tkanivami reprodukčných orgánov alebo plodu, negatívne účinky na vyvíjajúci sa plod sa neočakávajú. Ronapreve sa má používať počas gravidity, iba ak možný prínos prevyšuje možné riziko pre matku a plod, berúc do úvahy všetky súvisiace zdravotné aspekty. Ak žena otehotnie počas liečby týmto liekom, má byť informovaná, že akékoľvek možné riziko pre plod nie je známe.

Dojčenie

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

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických skúšaní bolo kazirivimabom a imdevimabom liečených celkovo 8 796 osôb (6 373 osôb intravenóznym podávaním a 2 423 osôb subkutánnym podávaním).

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

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie v tabuľke 5 sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Tabuľka 5: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií identifikovaných v klinických skúšaníach a po uvedení lieku na trh:

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

¹ ISR zahŕňajú erytém, pruritus, ekchymózu, edém, bolesť, citlivosť, urtikáriu a konvulzívnu synkopu

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

Pediatrická populácia

Intravenózne podávanie

V štúdií COV-2067 dostávalo liečbu kazirivimabom a imdevimabom 98 dospelých vo veku ≥ 12 a < 18 rokov a 102 detí vo veku ≥ 2 a < 12 rokov. V štúdií RECOVERY dostávali liečbu kazirivimabom a imdevimabom 4 dospelí vo veku ≥ 12 a < 18 rokov. Bezpečnostný profil pozorovaný v týchto štúdiách bol podobný profilu u dospelých pacientov.

Subkutánne podávanie

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaní boli podávané dávky až do 4 000 mg kazirivimabu a 4 000 mg imdevimabu. K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa dávky vyššej ako je táto dávka.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunoséra a imunoglobulíny, antivírusové monoklonálne protilátky.
ATC kód: J06BD07

Mechanizmus účinku

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

Antivírusová aktivita v podmienkach *in vitro*

V teste neutralizácie vírusu SARS-CoV-2 vykonanom na bunkách Vero-E6, kazirivimab, imdevimab a kombinácia kazirivimabu a imdevimabu neutralizovali vírus SARS-CoV-2 (izolát USA-WA1/2020) pri hodnotách EC₅₀ 37,4 pmol/l (0,006 µg/ml), 42,1 pmol/l (0,006 µg/ml) a 31,0 pmol/l (0,005 µg/ml) v uvedenom poradí.

Rezistencia

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

Neutralizačná aktivita kazirivimabu, imdevimabu a kombinácie kazirivimabu a imdevimabu bola hodnotená voči variantom S proteínu, ktoré zahŕňali známe varianty vzbudzujúce obavy („Variants of Concern“)/varianty záujmu („Variants of Interest“), varianty identifikované v *in vitro* štúdiách zameraných na tzv. únikové („escape“) varianty a varianty známe z verejne dostupných údajov o genóme SARS-CoV-2 z databázy GISAID (*Global Initiative on Sharing All Influenza Data*). Neutralizačná aktivita kazirivimabu a imdevimabu voči variantom vzbudzujúcim obavy/variantom záujmu je uvedená v tabuľke 6.

Tabuľka 6: Údaje z neutralizačných testov so pseudotypizovanými vírusu podobnými časticami týkajúce sa úplných sekvencií S proteínu alebo kľúčových substitúcií v S proteíne variantov SARS-CoV-2 patriacich medzi varianty vzbudzujúce obavy/varianty záujmu* pri použití samotného kazirivimabu, samotného imdevimabu a kombinácie kazirivimabu a imdevimabu

Línia so substitúciami v „spike“ proteíne	Kľúčové skúmané substitúcie	Znížená citlivosť na kombináciu kazirivimabu a imdevimabu	Znížená citlivosť na samotný kazirivimab	Znížená citlivosť na samotný imdevimab
B.1.1.7 (alfa)	S proteín v plnej dĺžke ^a	žiadna zmena ^e	žiadna zmena ^e	žiadna zmena ^e
B.1.351 (beta)	S proteín v plnej dĺžke ^b	žiadna zmena ^e	45-násobne	žiadna zmena ^e
P.1 (gama)	S proteín v plnej dĺžke ^c	žiadna zmena ^e	418-násobne	žiadna zmena ^e
B.1.617.2 (delta)	S proteín v plnej dĺžke ^g	žiadna zmena ^e	žiadna zmena ^e	žiadna zmena ^e
B.1.617.2/ AY.3 (delta)	L452R+T478K	žiadna zmena ^e	žiadna zmena ^e	žiadna zmena ^e
AY.1/AY.2 ^g (delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	žiadna zmena ^e	9-násobne	žiadna zmena ^e
AY 4.2 (delta)	Y145H+A222V+L452R+T478K	žiadna zmena ^e	žiadna zmena ^e	žiadna zmena ^e
B.1.427/B.1.429 (epsilon)	L452R	žiadna zmena ^e	žiadna zmena ^e	žiadna zmena ^e
B.1.526 (iota) ^f	E484K	žiadna zmena ^e	25-násobne	žiadna zmena ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (kapa)	L452R+E484Q	žiadna zmena ^e	7-násobne	žiadna zmena ^e
B.1.621/B.1.621.1 (mí)	R346K, E484K, N501Y	žiadna zmena ^e	23-násobne	žiadna zmena ^e
C.37 (lambda)	L452Q+F490S	žiadna zmena ^e	žiadna zmena ^e	žiadna zmena ^e
B.1.1.529/BA.1 (omikron)	S proteín v plnej dĺžke ^h	>1 013-násobne	>1 732-násobne	>754-násobne
BA.1.1 (omikron)	S proteín v plnej dĺžke ⁱ	>1 461-násobne	>1 336-násobne	>1 109-násobne
BA.2 (omikron) ^j	S proteín v plnej dĺžke ^k	325-násobne	>1 369-násobne	264-násobne
BA.2.12.1 (omikron) ^j	S proteín v plnej dĺžke ^l	275-násobne	>702-násobne	138-násobne
BA.2.75 (omikron) ^j	S proteín v plnej dĺžke ^m	881-násobne	289-násobne	>1 148-násobne
BA.3 (omikron)	S proteín v plnej dĺžke ⁿ	>1 457-násobne	>1 259-násobne	>900-násobne
BA.4/BA.5 (omikron) ^j	S proteín v plnej dĺžke ^o	201-násobne	> 653-násobne	54-násobne
BA.4.6 (omikron) ^j	S proteín v plnej dĺžke ^p	>1 611-násobne	> 687-násobne	>1 148-násobne
BQ.1 (omikron) ^j	S proteín v plnej dĺžke ^q	>1 913-násobne	>1 329-násobne	>1 615-násobne
BQ.1.1 (omikron) ^j	S proteín v plnej dĺžke ^r	>1 368-násobne	>1 171-násobne	>1 377-násobne
XBB (omikron) ^j	S proteín v plnej dĺžke ^s	>1 368-násobne	>1 171-násobne	>1 377-násobne

^a Testované boli pseudotypizované častice podobné vírusu (virus-like particle, VLP) exprimujúce „spike“ proteín variantu B.1.1.7 (alfa) v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu B.1.351 (beta) v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu P.1 (gama) v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F.

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

^e Žiadna zmena: ≤ 5 -násobné zníženie citlivosti.

^f Nie všetky izoláty z línie iota obsahujú substitúciu E484K (podľa údajov k februáru 2021).

^g Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu B.1.617.2 (delta) v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: T19R, G142D, E156G, F157del, R158del, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N.

^h Testované boli pseudotypizované častice podobné vírusu (virus-like particle, VLP) exprimujúce „spike“ proteín variantu B.1.1.529/BA.1 (Omikron) v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F.

ⁱ Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu BA.1.1 (omikron) v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, 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 Uvedené hodnoty predstavujú geometrický priemer z najmenej z 3 paralelných skúšok

^k Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu BA.2 (omikron) v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: 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 Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu BA.2.12.1 (omikron) v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: 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, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

^m Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu BA.2.75 (omikron) v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: 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 Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu BA.3 (omikron) v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: 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 Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu BA.4/BA.5 (omikron) v plnej dĺžke. BA.4 a BA.5 majú rovnaké sekvencie S proteínu. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: 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 Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu BA.4.6 (omikron) v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: 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 Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu BQ.1 (omikron) v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: T 19I, 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 Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu BQ.1.1 (omikron) v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: 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 Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu XBB (omikron) v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: 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.

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

Pozri tabuľku 7 pre podrobný zoznam variantov vzbudzujúcich obavy/variantov záujmu autentického vírusu SARS-CoV-2, u ktorých sa hodnotila citlivosť na samotný kazirivimab, samotný imdevimab a na kombináciu kazirivimabu a imdevimabu.

Tabuľka 7: Údaje z neutralizačných testov týkajúce sa variantov vzbudzujúcich obavy/variantov záujmu autentického vírusu SARS-CoV-2 pri použití samotného kazirivimabu, samotného imdevimabu a kombinácie kazirivimabu a imdevimabu

Línia so substitúciou v „spike“ proteíne	Znížená citlivosť na kombináciu kazirivimabu a imdevimabu	Znížená citlivosť na samotný kazirivimab	Znížená citlivosť na samotný imdevimab
B.1.1.7 (alfa)	žiadna zmena ^a	žiadna zmena ^a	žiadna zmena ^a
B.1.351 (beta)	žiadna zmena ^a	5-násobne	žiadna zmena ^a
P.1 (gama)	žiadna zmena ^a	371-násobne	žiadna zmena ^a
AY.1 (delta)	žiadna zmena ^a	žiadna zmena ^a	žiadna zmena ^a
B.1.617.1 (kapa)	žiadna zmena ^a	6-násobne	žiadna zmena ^a
B.1.617.2 (delta)	žiadna zmena ^a	žiadna zmena ^a	žiadna zmena ^a
C.37 (lambda)	žiadna zmena ^a	žiadna zmena ^a	žiadna zmena ^a
B.1.621 (mí)	žiadna zmena ^a	žiadna zmena ^a	žiadna zmena ^a
BA.2 (omikron)	513-násobne	>531-násobne	1 028-násobne
BA.2.12.1 (omikron)	239-násobne	>531-násobne	1 081-násobne
BA.4 (omikron)	617-násobne	>1191-násobne	473-násobne

^a Žiadna zmena: ≤ 5-násobné zníženie citlivosti.

Klinická účinnosť

Liečba ochorenia COVID-19

COV-2067 – kohorta dospelých (vek ≥ 18 rokov)

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

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

Osoby v kohorte 1 z fázy 3 mali aspoň jeden protokolom stanovený rizikový faktor pre vznik závažnej formy ochorenia COVID-19 (rizikové faktory zahŕňali vek > 50 rokov, obezitu definovanú ako BMI ≥ 30 kg/m², kardiovaskulárne ochorenie vrátane hypertenzie, chronické ochorenie pľúc vrátane astmy, diabetes mellitus 1. typu a 2. typu, chronické ochorenie obličiek vrátane potreby dialyzačnej liečby, chronické ochorenie pečene, graviditu a stavy spojené s imunosupresiou).

Medián veku bol 50 rokov (pričom 13,1 % osôb bolo vo veku 65 rokov alebo starších) a 51,4 % osôb bolo žien. Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku štúdie boli medzi liečebnými skupinami s kazirivimabom a imdevimabom a s placebo dobre vyvážené.

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

Tabuľka 8: Súhrn výsledkov týkajúcich sa primárneho cieľového ukazovateľa z fázy 3 štúdie COV-2067

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

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

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

COV-2067 - pediatrická kohorta (vek < 18 rokov)

V kohorte 2 tohto skúšania bolo 206 osôb vo veku menej ako 18 rokov s aspoň jedným rizikovým faktorom pre závažné ochorenie COVID-19 randomizovaných na jednorazovú intravenóznú infúziu kazirivimabu a imdevimabu v dávke 1 200 mg (alebo v dávke zodpovedajúcej telesnej hmotnosti n = 129), kazirivimabu a imdevimabu v dávke 2 400 mg (alebo v dávke zodpovedajúcej telesnej hmotnosti n = 75) alebo placebo (n = 2). Po vopred špecifikovanej priebežnej analýze u dospelých pacientov sa odstránila skupina s placebo.

Medián veku bol 11 rokov (pričom 50 % osôb bolo mladších ako 12 rokov).

Cieľové ukazovatele účinnosti boli popisné a boli hodnotené u osôb s pozitívnym výsledkom RT-qPCR na SARS-CoV-2 získaným z NP steru pri randomizácii. V pediatickej kohorte nedošlo k žiadnym úmrtiam ani hospitalizáciám súvisiacim s ochorením COVID-19.

RECOVERY

RECOVERY je prebiehajúca multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná, otvorená platformová štúdia hodnotiaca účinnosť a bezpečnosť potenciálnych liečob u hospitalizovaných osôb s ochorením COVID-19. Do štúdie RECOVERY boli zaradené hospitalizované osoby, ktoré nedostávali liečbu kyslíkom, ktoré dostávali liečbu nízkoprietokovým alebo vysokoprietokovým kyslíkom, ktorí potrebovali neinvazívnu alebo invazívnu ventiláciu a ECMO. V tomto skúšaní v Spojenom kráľovstve (UK) bolo 9 785 osôb randomizovaných na jednorazovú i.v. infúziu 4 000 mg kazirivimabu a 4 000 mg imdevimabu plus zvyčajnú starostlivosť (n = 4 839), alebo na samotnú zvyčajnú štandardnú starostlivosť (n = 4 946; ďalej uvádzanú ako samotná zvyčajná starostlivosť). Osoby mohli dostávať 0 až 4 liečby navyše k zvyčajnej štandardnej starostlivosti.

Osoby mali klinicky suspektnú alebo laboratórne potvrdenú infekciu vírusom SARS-CoV-2 a boli zaradené bez ohľadu na potrebnú respiračnú podporu. Na definovanie populácií pre analýzy boli použité výsledky sérologických vyšetrení pri zaradení do štúdie.

Na začiatku štúdie bol priemerný vek 62 rokov (pričom 30 % osôb bolo vo veku 70 rokov alebo starších a zaradených bolo 11 dospelých vo veku ≥ 12 a < 18 rokov) a 63 % osôb tvorili muži. Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku štúdie boli medzi liečebnou skupinou s kazirivimabom a imdevimabom plus zvyčajnou starostlivosťou a liečebnou skupinou so samotnou zvyčajnou starostlivosťou dobre vyvážené. Osoby boli zaradené do štúdie v čase, keď bol variant B.1.1.7 (alfa) dominantným variantom v UK. Osoby dostávali nasledovnú respiračnú podporu: 7 % osôb nedostávalo žiadnu doplnkovú liečbu kyslíkom, 61 % osôb dostávalo kyslík prostredníctvom jednoduchých pomôcok, 26 % osôb potrebovalo neinvazívnu ventiláciu a 6 % osôb potrebovalo invazívnu ventiláciu (vrátane 17 osôb, ktoré potrebovali ECMO). Medzi osobami, ktoré boli séronegatívne pri zaradení do štúdie, 10 % osôb nedostávalo žiadnu doplnkovú liečbu kyslíkom pri zaradení do štúdie, 66 % osôb dostávalo kyslík prostredníctvom jednoduchých pomôcok, 21 % osôb potrebovalo neinvazívnu ventiláciu a 2 % osôb potrebovali invazívnu ventiláciu (vrátane jednej osoby, ktorá potrebovala ECMO). Približne 94 % zo všetkých randomizovaných osôb dostávalo kortikosteroidy v rámci základnej štandardnej starostlivosti.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola úmrtnosť z akejkoľvek príčiny do 28. dňa u všetkých randomizovaných osôb, ktoré boli séronegatívne pri zaradení do štúdie. Výsledky sú uvedené v tabuľke 9.

Tabuľka 9: Súhrn výsledkov týkajúcich sa primárneho cieľového ukazovateľa zo štúdie RECOVERY

	4 000 mg kazirivimabu a 4 000 mg imdevimabu (intravenózne) plus zvyčajná starostlivosť	Samotná zvyčajná starostlivosť
	n = 1 633	n = 1 520
Úmrtnosť z akejkoľvek príčiny do 28. dňa u séronegatívnych osôb		
Počet osôb, u ktorých došlo k úmrtiu z akejkoľvek príčiny (%)	396 (24 %)	452 (30 %)
Pomer výskytu (95 % IS)	0,79 (0,69; 0,91) (p = 0,0009)	

U séropozitívnych osôb bola úmrtnosť z akejkoľvek príčiny do 28. dňa 16 % (410/2 636) v skupine s kazirivimabom + imdevimabom a 15 % (384/2 636) v skupine so samotnou zvyčajnou starostlivosťou (pomer výskytu 1,09 [95 % IS: 0,94; 1,25]).

U séronegatívnych osôb vo veku ≥ 80 rokov bola úmrtnosť z akejkoľvek príčiny do 28. dňa 54,5 % (126/231) v skupine s kazirivimabom + imdevimabom a 57,5 % (134/233) v skupine so samotnou zvyčajnou starostlivosťou (pomer výskytu 0,97 [95 % IS: 0,76; 1,25]).

Štatistické testovanie sekundárneho cieľového ukazovateľa bolo vykonané mimo rámec hierarchie, a preto sa považuje za deskriptívne.

Sekundárny cieľový ukazovateľ, ktorým bolo prepustenie preživších z nemocnice do 28 dní, bol častejší v populácii všetkých randomizovaných séronegatívnych osôb liečených kazirivimabom a imdevimabom v porovnaní s osobami, ktoré dostali samotnú zvyčajnú starostlivosť (64 % vs 58 %; pomer výskytu 1,19 [95 % IS: 1,09; 1,31]), pričom medián trvania hospitalizácie bol o 4 dni kratší (13 dní vs 17 dní).

V populácii všetkých randomizovaných séronegatívnych osôb, ktoré pri zaradení do štúdie nepotrebovali invazívnu mechanickú ventiláciu, sa liečba kazirivimabom a imdevimabom spájala s nižším rizikom, že u nich dôjde k potrebe invazívnej mechanickej ventilácie alebo k úmrtiu, ktoré tvorili kombinovaný cieľový ukazovateľ (31 % vs 37 %, pomer rizík 0,83 [95 % IS: 0,75; 0,92]).

COV-2066

COV-2066 bolo randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie hodnotiace kazirivimab a imdevimab na liečbu hospitalizovaných osôb s ochorením COVID-19, ktoré dostávali nízkoprietokový kyslík prostredníctvom pomôcok (napr. pomocou tvárovej masky alebo nosovej kanyly [tzv. kyslíkových okuliarov]), alebo ktoré nedostávali žiadnu doplnkovú liečbu kyslíkom. V tomto klinickom skúšaní fázy 2/3 malo 1 197 osôb pozitívny výsledok RT-qPCR testu na prítomnosť SARS-CoV-2 pri zaradení do štúdie a bolo randomizovaných v pomere 1:1:1 na podanie jednorazovej intravenózne infúzie 1 200 mg kazirivimabu a 1 200 mg imdevimabu ($n = 406$), 4 000 mg kazirivimabu a 4 000 mg imdevimabu ($n = 398$), alebo placebo ($n = 393$), pričom všetky osoby dostali kazirivimab a imdevimab, alebo placebo navyše k zvyčajnej štandardnej starostlivosti poskytovanej pri COVID-19. Celková veľkosť vzorky bola menšia než sa predpokladalo z dôvodu skorého ukončenia štúdie po niekoľkých mesiacoch náboru nízkeho počtu osôb. U pacientov, ktorí nedostávali doplnkovú liečbu kyslíkom alebo ktorí dostávali nízkoprietokový kyslík prostredníctvom pomôcok, boli celkovo pozorované podobné účinky pri 2 400 mg dávke kazirivimabu a imdevimabu a pri 8 000 mg dávke kazirivimabu a imdevimabu, čo svedčí o neprítomnosti vplyvu veľkosti dávky v tejto populácii. Tieto dávkové skupiny boli skombinované pri porovnaní so skupinou s placebom pre analýzu účinnosti.

Na začiatku štúdie bol medián veku 62 rokov (pričom 44 % osôb bolo vo veku 65 rokov alebo starších) a 54 % osôb tvorili muži, 43 % osôb bolo séronegatívnych, 48 % osôb bolo séropozitívnych a u 9 % bol sérologický stav neznámy. Pri zaradení do štúdie dostávali osoby nasledovnú respiračnú podporu: 44 % nedostávalo žiadnu doplnkovú liečbu kyslíkom a 56 % osôb dostávalo nízkoprietokový kyslík prostredníctvom pomôcok. Pred randomizáciou približne 33 % osôb dostávalo remdezivir a 50 % dostávalo systémové kortikosteroidy v rámci základnej zvyčajnej starostlivosti. Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku štúdie boli medzi liečebnými skupinami s kazirivimabom a imdevimabom a s placebom dobre vyvážené.

Primárnym virologickým cieľovým ukazovateľom účinnosti bola časovo vážená priemerná (*time weighted average*, TWA) denná zmena vírusovej záťaže ($\log_{10}$ kópií/ml) až do 7. dňa v porovnaní s hodnotou pri zaradení do štúdie, meranej vo vzorkách z výteru z nazofaryngu (NF) pomocou RT-qPCR, u osôb, ktoré boli pri zaradení do štúdie séronegatívne a mali pozitívny výsledok RT-qPCR testu na prítomnosť SARS-CoV-2. Liečba kazirivimabom a imdevimabom v kombinovanej dávkovej skupine viedla k štatisticky významnému zníženiu metódou najmenších štvorcov (*least squares*, LS) vypočítanej priemernej vírusovej záťaže ($\log_{10}$ kópií/ml) v porovnaní s placebom ($-0,28 \log_{10}$ kópií/ml/deň pri kazirivimabe a imdevimabe; $p = 0,0172$).

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol podiel osôb, ktoré zomreli alebo prešli na mechanickú ventiláciu, u osôb, ktoré mali pozitívny výsledok RT-qPCR testu na prítomnosť SARS-CoV-2.

Liečba kazirivimabom a imdevimabom v kombinovanej dávkovej skupine viedla k zníženému podielu osôb s vysokou vírusovou záťažou, ktoré zomreli alebo prešli na mechanickú ventiláciu od 6. dňa do 29. dňa, ale tento cieľový ukazovateľ nedosiahol štatistickú významnosť (zníženie relatívneho rizika [*relative risk reduction*, RRR] 25,5 % [95 % IS: -16,2 %, 52,2 %]; $p = 0,2048$).

Liečba kazirivimabom a imdevimabom v kombinovanej dávkovej skupine viedla k 47,1 % RRR (95 % IS: 10,2 %, 68,8 %) u podielu séronegatívnych osôb, ktoré zomreli alebo prešli na mechanickú ventiláciu od 6. dňa do 29. dňa.

V *post hoc* analýze všetkých randomizovaných séronegatívnych osôb vo veku ≥ 80 rokov bola úmrtnosť z akejkoľvek príčiny od 1. dňa do 29. dňa 18,1 % (19/105 osôb) v skupine s kazirivimabom + imdevimabom (kombinovaná dávková skupina) a 30,0 % (18/60 osôb) v skupine s placebom (pomer rizík 0,60 [95 % IS: 0,34; 1,06]).

Prevenencia ochorenia COVID-19

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

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

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

Kohorta A

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

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

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

Tabuľka 10: Primárna analýza zo štúdie COV-2069, kohorta A

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

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

Kohorta B

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

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

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

Tabuľka 11: Primárna analýza zo štúdie COV-2069, kohorta B

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

V režime s intravenóznou dávkou 8 000 mg (4 000 mg každej z monoklonálnych protilátok) u pacientov, ktorí potrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom boli hodnoty priemernej maximálnej koncentrácie (C_{max}), plochy pod krivkou od 0. do 28. dňa (AUC_{0-28}) a koncentrácie po 28 dňoch od podania (C_{28}) stanovené pre kazirivimab a imdevimab, po podaní jednorazovej intravenózne dávky, 1 046 mg/l, 9 280 mg.deň/l, 165,2 mg/l, v uvedenom poradí, pre kazirivimab a 1 132 mg/l, 8 789 mg.deň/l, 136,2 mg/l, v uvedenom poradí, pre imdevimab.

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

Absorpcia

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

Distribúcia

Celkový distribučný objem odhadnutý pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy bol 7,072 l pre kazirivimab a 7,183 l pre imdevimab.

Biotransformácia

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

Eliminácia

Priemerný (5., 95. percentil) polčas eliminácie zo séra po podaní 600 mg dávky kazirivimabu a 600 mg dávky imdevimabu bol 29,8 (16,4; 43,1) dňa a 26,2 (16,9; 35,6) dňa v uvedenom poradí. Priemerný (5., 95. percentil) klírens pre kazirivimab bol 0,188 (0,11, 0,30) a pre imdevimab 0,227 (0,15, 0,35).

Pre pacientov ktorí potrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom priemerný (5., 95. percentil) polčas eliminácie zo séra po podaní 4000 mg dávky kazirivimabu a 4000 mg dávky imdevimabu bol 21,9 (12,4; 36,9) dňa a 18,8 (11,7; 29,4) dňa v uvedenom poradí. Priemerný (5., 95. percentil) klírens pre kazirivimab bol 0,303 (0,156, 0,514) a pre imdevimab 0,347 (0,188, 0,566).

Starší

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

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

Farmakokinetika kazirivimabu a imdevimabu po intravenóznom alebo subkutánnom podaní sa skúmali v pediatrickej populácii vo vekovom rozsahu od narodenia do < 18 rokov, u neinfikovaných osôb, u nehospitalizovaných pacientov infikovaných SARS-CoV-2 alebo osôb v kontakte s jedincami infikovanými SARS-CoV-2 v jednej domácnosti a hospitalizovaných pacientov infikovaných SARS-CoV-2, použitím populačnej farmakokinetiky. Farmakokinetické vlastnosti kazirivimabu a imdevimabu u dospievajúcich a detí, ktorí nepotrebujú doplnkový kyslík, sú uvedené v tabuľke 12.

Tabuľka 12: Farmakokinetické vlastnosti kazirivimabu a imdevimabu u dospievajúcich a detí, ktorí nepotrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom.

Parameter	Kazirivimab	Imdevimab
Biologická dostupnosť po subkutánnom podaní (%)	~89	~86
Priemerný terminálny polčas (dni) (90 % IS)	35,5 (14; 57)	29,1 (16; 42,1)
Priemerný klírens (l/deň) (5., 95. percentil)	0,125 (0,04; 0,23)	0,157 (0,06; 0,28)

Očakáva sa, že intravenózne dávky na základe telesnej hmotnosti odporúčané v tabuľke 1 pre pacientov, ktorí nepotrebujú doplnkový kyslík, poskytnú u dospievajúcich a detí expozíciu porovnateľnú s expozíciou u dospelých, ktorí dostávajú 1 200 mg intravenózne dávku Ronaprevu (600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu).

Predpokladaná systémová expozícia (C_{28} , C_{max} a AUC_{d28}) po intravenóznom podaní kazirivimabu a imdevimabu v odporúčaných dávkach u dospievajúcich a detí vo veku 2 rokov s telesnou hmotnosťou aspoň 10 kg, ktorí nepotrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom, je uvedená v tabuľke 13.

Tabuľka 13: Predpokladaná systémová expozícia kazirivimabu a imdevimabu u dospievajúcich a detí vo veku 2 rokov a starších s telesnou hmotnosťou ≥ 10 kg, ktorí nepotrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom.

Populácia	i.v. dávka (na mAb)	Metrika expozície	Kazirivimab (priemer $\pm$ SD)	Imdevimab (priemer $\pm$ SD)
Dospelí ≥ 40 kg	600 mg i.v.	AUC _{d28} (mg*deň/l)	1 664,0 $\pm$ 451,2	1 518,7 $\pm$ 410,6
		C ₂₈ (mg/l)	33,8 $\pm$ 12,2	27,5 $\pm$ 10,7
		C _{max} (mg/l)	166,2 $\pm$ 64,9	167,7 $\pm$ 64,5
Pediatrickí pacienti ≥ 20 až < 40 kg	270 mg i.v.	AUC _{d28} (mg*deň/l)	1 657,5 $\pm$ 303,4	1 512,5 $\pm$ 271,5
		C ₂₈ (mg/l)	38,5 $\pm$ 8,2	31,6 $\pm$ 7,6
		C _{max} (mg/l)	151,4 $\pm$ 52,4	151,5 $\pm$ 51,8
Pediatrickí pacienti ≥ 10 až < 20 kg	155 mg i.v.	AUC _{d28} (mg*deň/l)	1 502,9 $\pm$ 251,3	1 371,7 $\pm$ 224,4
		C ₂₈ (mg/l)	37,0 $\pm$ 6,7	30,6 $\pm$ 6,3
		C _{max} (mg/l)	133,4 $\pm$ 44,4	132,8 $\pm$ 43,6

AUC₀₋₂₈ = plocha pod krivkou času a koncentrácie pre 28-dňový interval po podaní, C₂₈ = koncentrácia v 28. deň po jednorazovej dávke, C_{max} = maximálna (vrcholová) koncentrácia počas 28-dňového intervalu po podaní dávky, i.v. = intravenózne, mAb = monoklonálna protilátka, SD = štandardná odchýlka.

Farmakokinetika kazirivimabu a imdevimabu u pediatrických pacientov, ktorí potrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom, nebola stanovená.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

L-histidín
L-histidínium-chlorid, monohydrát
polysorbát 80 (E 433)
sacharóza
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka: 2 roky

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

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

Zriedený roztok na intravenózne podanie

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

Uchovávanie injekčných striekačiek na subkutánne podanie

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčnými liekovkami netraste.

Injekčné liekovky uchovávajúte v pôvodnej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Ronapreve 1 332 mg + 1 332 mg injekčný/infúzny roztok, viacdávkové injekčné liekovky

Každá škatuľka obsahuje 1 injekčnú liekovku pre každú protilátku.

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

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava na intravenóznou infúziu

Ronapreve má pripraviť zdravotnícky pracovník za použitia aseptickkej techniky:

1. Vyberte injekčnú liekovku s kazirivimabom a injekčnú liekovku s imdevimabom z chladničky, kde sa uchovávajú, a pred prípravou ich nechajte počas približne 20 minút dosiahnuť izbovú teplotu.
 - Nevystavujte ich priamemu teplu.
 - Injekčnými liekovkami netraste.
2. Injekčnú liekovku s kazirivimabom a injekčnú liekovku s imdevimabom pred použitím zrakom skontrolujte, či roztoky neobsahujú tuhé častice alebo nemajú zmenenú farbu. Ak spozorujete tuhé častice alebo zmenu farby, injekčnú liekovku musíte zlikvidovať a nahradiť ju novou injekčnou liekovkou.
 - Roztok v každej injekčnej liekovke má byť číry až mierne opalescenčný, bezfarebný až svetložltý.
3. Zaobstarajte si naplnený infúzny vak (vyrobený z polyvinylchloridu [PVC] alebo polyolefinu [PO]), ktorý obsahuje buď 50 ml, 100 ml, 150 ml alebo 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčného roztoku dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %).
4. Pomocou sterilnej injekčnej striekačky a injekčnej ihly odoberte potrebný objem kazirivimabu a imdevimabu z príslušných injekčných liekoviek a vstreknite ho do naplneného infúzneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčný roztok dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %) (pozri časť 4.2, tabuľky 1, 2 a 3).
5. Obsah infúzneho vaku jemne premiešajte tak, že ho prevráтите. Netraste ním.
6. Ronapreve neobsahuje žiadne konzervačné látky, a preto sa má zriedený infúzny roztok podať okamžite.

Podávanie intravenóznou infúziou

- Nachystajte si odporúčané pomôcky potrebné pre infúziu:
 - infúznú súpravu vyrobenú z polyvinylchloridu (PVC), PVC potiahnutého polyetylénom (PE) alebo z polyuretánu (PU),
 - zabudovaný (*in-line*) alebo prídavný (*add-on*) 0,2 µm až 5 µm polyétersulfónový, polysulfónový alebo polyamidový filter na intravenózne podávanie.
- Pripojte infúznú súpravu k infúznemu vaku.
- Predplňte („prime“) infúznú súpravu.
- Podajte celý infúzny roztok vo vaku pumpou alebo pôsobením gravitácie cez intravenóznou hadičku, ktorá obsahujúce sterilný zabudovaný (*in-line*) alebo prídavný (*add-on*) 0,2 µm až 5 µm polyétersulfónový, polysulfónový alebo polyamidový filter na intravenózne podávanie.
- Pripravený infúzny roztok sa nemá podávať súbežne so žiadnym iným liekom. Kompatibilita infúzneho roztoku kazirivimabu a imdevimabu s intravenóznymi roztokmi a liekmi inými než injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčný roztok dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %) nie je známa.
- Po skončení podávania infúzie prepláchnite infúznú súpravu injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčným roztokom dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %), aby sa zaistilo podanie potrebnej dávky.
- Po podaní intravenózne infúzie majú byť osoby sledované v súlade so štandardnými medicínskymi postupmi.

Príprava na subkutánne injekcie

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

Injekčnými liekovkami netraste.

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

1. Ronapreve sa má pripraviť pomocou vhodného počtu injekčných striekačiek (pozri časť 4.2, tabuľku 4). Zaobstarajte si 3 ml alebo 5 ml polypropylénové injekčné striekačky s hrotom typu luer a prenosové ihly veľkosti 21G.
2. Pomocou sterilnej injekčnej striekačky a injekčnej ihly odoberte potrebný objem kazirivimabu a imdevimabu z príslušných injekčných liekoviek do každej injekčnej striekačky (pozri časť 4.2, tabuľku 4); potrebné sú 4 injekčné striekačky na prípravu celkovej kombinovanej 1 200 mg dávky a 2 injekčné striekačky na prípravu celkovej kombinovanej 600 mg dávky. Všetok zvyšný liek uchovávajte podľa pokynov v časti 6.3.
3. Vymeňte prenosovú ihlu s veľkosťou 21G za ihlu s veľkosťou 25G alebo 27G vhodnú na subkutánnu injekciu.
4. Tento liek neobsahuje žiadne konzervačné látky, a preto sa majú pripravené injekčné striekačky použiť okamžite. Ak okamžité podanie nie je možné, uchovávajte pripravené injekčné striekačky s kazirivimabom a imdevimabom pri teplote 2 °C až 8 °C najviac 72 hodín a pri izbovej teplote do 25 °C najviac 24 hodín. Ak sa injekčné striekačky uchovávajú v chladničke, pred podaním lieku ich počas približne 10 – 15 minút nechajte dosiahnuť izbovú teplotu.

Podávanie subkutánnymi injekciami

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

Likvidácia

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

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

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/21/1601/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. novembra 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÝCH LIEČIV A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologických liečiv

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
Spojené štáty

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

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

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

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

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

● **Plán riadenia rizík (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATULKA – Injekčná liekovka na jednorazové použitie

1. NÁZOV LIEKU

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

2. LIEČIVÁ

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

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

5. SPÔSOB A CESTY PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke. **Injekčnými liekovkami netraste.** Injekčné liekovky uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

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

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/21/1601/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

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

Z dôvodu neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODÁVANIA

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

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

300 mg/2,5 ml

6. INÉ

Musí sa podávať s imdevimabom

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODÁVANIA

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

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

300 mg/2,5 ml

6. INÉ

Musí sa podávať s kazirivimabom

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽKA – Viacdávková injekčná liekovka

1. NÁZOV LIEKU

Ronapreve 1 332 mg + 1 332 mg injekčný/infúzny roztok
kazirivimab/imdevimab

2. LIEČIVÁ

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný/infúzny roztok

1 332 mg/11,1 ml

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

5. SPÔSOB A CESTY PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

Na intravenózne alebo subkutánne použitie

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

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke. Injekčnými liekovkami netraste. Injekčné liekovky uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

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

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/21/1601/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

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

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE INJEKČNEJ LIEKOVKY S KAZIRIVIMABOM – Viacdávková injekčná liekovka

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODÁVANIA

Ronapreve 1 332 mg + 1 332 mg injekčný/infúzny roztok
kazirivimab
i.v./s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 332 mg/11,1 ml

6. INÉ

Musí sa podávať s imdevimabom

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

1. NÁZOV LIEKU A CESTY PODÁVANIA

Ronapreve 1 332 mg + 1 332 mg injekčný/infúzny roztok
imdevimab
i.v./s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 332 mg/11,1 ml

6. INÉ

Musí sa podávať s kazirivimabom

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

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

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

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Ronapreve a na čo sa používa

Čo je Ronapreve

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

Na čo sa Ronapreve používa

Ronapreve sa používa na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí vo veku od 2 rokov s telesnou hmotnosťou aspoň 10 kg s ochorením COVID-19, ktorí nepotrebujú kyslík na liečbu ochorenia COVID-19 a majú zvýšené riziko závažného priebehu ochorenia, na základe vyšetrenia vykonaného lekárom.

Ronapreve sa používa na liečbu ochorenia COVID-19 u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg, ktorí potrebujú kyslík na liečbu ochorenia COVID-19 a ktorí majú negatívny výsledok testu na prítomnosť protilátok (bielkovín v obrannom systéme tela) proti vírusu, ktorý spôsobuje ochorenie COVID-19.

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

Ako Ronapreve účinkuje

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

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

Ronapreve vám nesmie byť podaný

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

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

Upozornenia a opatrenia

- Tento liek môže spôsobiť alergické reakcie alebo reakcie po infúzii alebo injekcii. Prejavy týchto reakcií sú uvedené v časti 4. Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto prejavov alebo príznakov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.
- Tento liek obsahuje 2,5 mg polysorbátu 80 v každej injekčnej liekovke s 300 mg/2,5 ml kazirivimabu a 300 mg/2,5 ml imdevimabu, čo zodpovedá 1 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Informujte svojho lekára, ak máte vy alebo vaše dieťa nejaké známe alergie.

Deti a dospievajúci

- Tento liek sa nemá podať deťom mladším ako 2 roky alebo deťom s telesnou hmotnosťou nižšou ako 10 kg.
- Tento liek sa nemá podať deťom mladším ako 12 rokov alebo dospievajúcim s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg, ktorí potrebujú kyslík na liečbu ochorenia COVID-19.
- Tento liek sa nemá podať deťom mladším ako 12 rokov alebo dospievajúcim s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg na prevenciu ochorenia COVID-19.

Iné lieky a Ronapreve

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

Potom ako dostanete Ronapreve:

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

Tehotenstvo a dojčenie

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

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

Ak dojčíte, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

3. Ako vám bude Ronapreve podaný

Aké množstvo lieku sa podáva?

Odporúčaná dávka na liečbu ochorenia COVID-19 bude závisieť od vašej telesnej hmotnosti a závažnosti vášho ochorenia.

Odporúčaná dávka na liečbu ochorenia COVID-19 u dospelých, dospelievajúcich a detí, ktorí nepotrebujú liečbu kyslíkom, je:

- 155 mg kazirivimabu a 155 mg imdevimabu u jedincov s telesnou hmotnosťou 10 kg až menej ako 20 kg,
- 270 mg kazirivimabu a 270 mg imdevimabu u jedincov s telesnou hmotnosťou 20 kg až menej ako 40 kg,
- 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu u jedincov s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg.

Odporúčaná dávka na liečbu ochorenia COVID-19 u dospelých a u dospelievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg, ktorí potrebujú liečbu kyslíkom je 4 000 mg kazirivimabu a 4 000 mg imdevimabu.

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

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

Ako sa tento liek podáva?

Kazirivimab a imdevimab sa môžu podať spolu vo forme jednorazovej infúzie (po kvapkách) do žily počas 20 minút až 2 hodín. U pacientov vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg, ktorí nepotrebujú liečbu kyslíkom, sa tento liek môže podať aj vo forme injekcií, ktoré sa podajú ihneď jedna za druhou pod kožu do odlišných miest tela, ak by infúzia oddialila liečbu. Váš lekár alebo zdravotná sestra rozhodnú, ako dlho budete sledovaný po podaní tohto lieku. Je to potrebné pre prípad, že by sa u vás vyskytli akékoľvek vedľajšie účinky.

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

Reakcie po infúzii

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

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- nevoľnosť (nauzea)
- zimnica
- závrat
- návaly tepla
- svrbenie
- abnormálne rýchle dýchanie
- vyrážka

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- závažná alergická reakcia (anafylaxia)
- alergické reakcie
- svrbivá vyrážka

Ďalšie hlásené vedľajšie účinky (častot výskytu neznáma):

- mdloby, ktoré môžu sprevádzať svalové kŕče alebo zášklby

Reakcie po subkutánnej (podkožnej) injekcii

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

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

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

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- závrat
- opuch lymfatických uzlín v blízkosti miesta podania injekcie

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- svrbenie

Ďalšie hlásené vedľajšie účinky (častot výskytu neznáma):

- mdloby, ktoré môžu sprevádzať svalové kŕče alebo zášklby

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Ronapreve

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

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

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

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

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ronapreve obsahuje

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

Ako vyzerá Ronapreve a obsah balenia

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

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca:

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

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

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88.

France

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy

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

Κύπρος

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Sverige

Roche AB

Tel: +46 (0) 8 726 1200

Latvija

Roche Latvija SIA

Tel: +371 - 6 7039831

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

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

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

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

Pokyny pre zdravotníckych pracovníkov

Ronapreve 300 mg + 300 mg injekčný/infúzny roztok

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

Kazirivimab:

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

Imdevimab:

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

Súhrn týkajúci sa liečby a prevencie

Ronapreve je indikovaný na:

- liečbu ochorenia COVID-19 u dospelých, dospelievajúcich a detí vo veku 2 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 10 kg, ktorí nepotrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom a ktorí majú zvýšené riziko závažného priebehu ochorenia COVID-19.
- liečbu ochorenia COVID-19 u dospelých a dospelievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg, ktorí dostávajú doplnkovú liečbu kyslíkom a majú negatívny výsledok testu na prítomnosť protilátok proti vírusu SARS-CoV-2.
- prevenciu ochorenia COVID-19 u dospelých a dospelievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg.

V závislosti od telesnej hmotnosti a klinickej indikácie je odporúčaná dávka:

- 155 mg kazirivimabu a 155 mg imdevimabu, alebo
- 270 mg kazirivimabu a 270 mg imdevimabu, alebo
- 300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu, alebo
- 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu, alebo
- 4 000 mg kazirivimabu a 4 000 mg imdevimabu.

Príprava na podanie intravenóznou infúziou

Koncentrovaný roztok lieku Ronapreve sa musí zriediť injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčným roztokom dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %) za aseptických podmienok. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

1. Vyberte injekčnú liekovku s kazirivimabom a injekčnú liekovku s imdevimabom z chladničky, kde sa uchovávali, a pred prípravou ich nechajte počas približne 20 minút dosiahnuť izbovú teplotu. Nevystavujte ich priamemu teplu. Injekčnými liekovkami netraste.
2. Injekčnú liekovku s kazirivimabom a injekčnú liekovku s imdevimabom pred použitím zrakom skontrolujte, či roztoky neobsahujú tuhé častice alebo nemajú zmenenú farbu. Ak spozorujete tuhé častice alebo zmenu farby, injekčnú liekovku musíte zlikvidovať a nahradiť ju novou injekčnou liekovkou.
 - Roztok v každej injekčnej liekovke má byť číry až mierne opalescenčný, bezfarebný až svetložltý.
3. Zaoštarajte si naplnený infúzny vak (vyrobený z polyvinylchloridu [PVC] alebo polyolefínu [PO]), ktorý obsahuje buď 50 ml, 100 ml, 150 ml, alebo 250 ml injekčného roztoku chloridu

- sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčného roztoku dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %).
4. Pomocou sterilnej injekčnej striekačky a injekčnej ihly odoberte potrebný objem kazirivimabu a imdevimabu z príslušných injekčných liekoviek a vstreknite ho do naplneného infúzneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčný roztok dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %), (pozri tabuľky 1 a 2).
 5. Obsah infúzneho vaku jemne premiešajte tak, že ho prevrátite. Netraste ním.
 6. Tento liek neobsahuje žiadne konzervačné látky, a preto sa má zriedený infúzny roztok podať okamžite.
 - Ak okamžité podanie nie je možné, uchovávajte zriedený infúzny roztok kazirivimabu a imdevimabu pri teplote 2 °C až 8 °C najviac 72 hodín a pri izbovej teplote do 25 °C najviac 20 hodín. Ak sa infúzny roztok uchováva v chladničke, pred podaním ho počas približne 30 minút nechajte dosiahnuť izbovú teplotu.

Tabuľka 1: Pokyny na odporúčané riedenie a podávanie intravenózneho infúzie pre dávku 155 mg kazirivimabu a 155 mg imdevimabu, 270 mg kazirivimabu a 270 mg imdevimabu alebo 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu alebo pre dávku 300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu

Indikácia	Veľkosť naplneného infúzneho vaku obsahujúceho roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztok dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %)	Dávka lieku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, ktorý sa má odobrať z príslušných injekčných liekoviek a vstreknúť do jedného naplneného infúzneho vaku obsahujúceho 50 – 250 ml roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztoku dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %) pre súbežné podanie	Minimálna doba podávania infúzie
Liečba (pacienti s telesnou hmotnosťou 10 kg až menej ako 20 kg bez doplnkovej liečby kyslíkom)	50 ml, 100 ml, 150 ml	155 mg kazirivimabu a 155 mg imdevimabu	2,6 ml	1,3 ml z jednej injekčnej liekovky na jednorazové použitie, ktorá obsahuje 300 mg kazirivimabu 1,3 ml z jednej injekčnej liekovky na jednorazové použitie, ktorá obsahuje 300 mg imdevimabu	2 hodiny

Indikácia	Veľkosť naplneného infúzneho vaku obsahujúceho roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztok dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %)	Dávka lieku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, ktorý sa má odobrať z príslušných injekčných liekoviek a vstreknúť do jedného naplneného infúzneho vaku obsahujúceho 50 – 250 ml roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztoku dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %) pre súbežné podanie	Minimálna doba podávania infúzie
Liečba (pacienti s telesnou hmotnosťou 20 kg až menej ako 40 kg bez doplnkovej liečby kyslíkom)	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	270 mg kazirivimabu a 270 mg imdevimabu	4,6 ml	celkovo 2,3 ml z injekčných liekoviek na jednorazové použitie, ktoré obsahujú 300 mg kazirivimabu celkovo 2,3 ml z injekčných liekoviek na jednorazové použitie, ktoré obsahujú 300 mg imdevimabu	2 hodiny
Liečba (pacienti s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg bez doplnkovej liečby kyslíkom), postexpozičná profylaxia (jednorazová dávka), preexpozičná profylaxia (úvodná dávka)	50 ml 100 ml 150 ml	600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu	10 ml	2,5 ml z dvoch injekčných liekoviek na jednorazové použitie, obe obsahujú 300 mg kazirivimabu 2,5 ml z dvoch injekčných liekoviek na jednorazové použitie, obe obsahujú 300 mg imdevimabu	20 minút
	250 ml				30 minút
Preexpozičná profylaxia (opakovaná dávka)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu	5 ml	2,5 ml z jednej injekčnej liekovky na jednorazové použitie, ktorá obsahuje 300 mg kazirivimabu 2,5 ml z jednej injekčnej liekovky na jednorazové použitie, ktorá obsahuje 300 mg imdevimabu	20 minút
	250 ml				30 minút

Tabuľka 2: Pokyny na odporúčané riedenie a podávanie intravenózne infúzie pre dávku 4 000 mg kazirivimabu a 4 000 mg imdevimabu

Indikácia	Veľkosť naplneného infúzneho vaku obsahujúceho roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztok dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %)	Dávka lieku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, ktorý sa má odobrať z príslušných injekčných liekoviek a vstreknúť do jedného naplneného infúzneho vaku obsahujúceho 50 – 250 ml roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztoku dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %) pre súbežné podanie	Minimálna doba podávania infúzie
Liečba (pacienti s doplnkovou liečbou kyslíkom)	250 ml*	4 000 mg kazirivimabu a 4 000 mg imdevimabu	66,6 ml	Celkovo 33,3 ml kazirivimabu z injekčných liekoviek na jednorazové použitie, každá obsahuje 300 mg kazirivimabu Celkovo 33,3 ml imdevimabu z injekčných liekoviek na jednorazové použitie, každá obsahuje 300 mg imdevimabu	1 hodina

* Z infúzneho vaku odoberte a zlikvidujte 66,6 ml roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztoku dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %) pred pridaním kazirivimabu a imdevimabu

Podávanie intravenóznou infúziou

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

- Nachystajte si odporúčané pomôcky potrebné pre infúziu:
 - infúznú súpravu vyrobenú z polyvinylchloridu (PVC), PVC potiahnutého polyetylénom (PE) alebo z polyuretánu (PU).
 - zabudovaný (*in-line*) alebo prídavný (*add-on*) 0,2 µm až 5 µm polyétersulfónový, polysulfónový alebo polyamidový filter na intravenózne podávanie.
- Pripojte infúznú súpravu k infúznemu vaku.
- Predplňte („prime“) infúznú súpravu.
- Podajte celý infúzny roztok vo vaku pumpou alebo pôsobením gravitácie cez intravenóznou hadičku, ktorá obsahujúce sterilný zabudovaný (*in-line*) alebo prídavný (*add-on*) 0,2 µm až 5 µm polyétersulfónový, polysulfónový alebo polyamidový filter na intravenózne podávanie.
- Infúzia sa má podávať počas 20 minút až 2 hodín. Ak u pacienta vzniknú akékoľvek prejavy reakcií súvisiacich s infúziou alebo iné nežiaduce reakcie, rýchlosť podávania infúzie sa môže spomaliť, podávanie infúzie sa môže prerušiť alebo ukončiť.
- Pripravený infúzny roztok sa nemá podávať súbežne so žiadnym iným liekom. Kompatibilita infúzneho roztoku kazirivimabu a imdevimabu s intravenóznymi roztokmi a liekmi inými než injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčný roztok dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %) nie je známa.
- Po skončení podávania infúzie prepláchnite infúznú súpravu injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčným roztokom dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %), aby sa zaistilo podanie potrebnej dávky.

Príprava na subkutánne injekcie

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

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

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

Tabuľka 3: Príprava 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu alebo 300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu na subkutánne injekcie

Indikácia	Dávka lieku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, ktorý sa má odobrať z príslušných injekčných liekoviek na prípravu 4 injekčných striekačiek
Liečba (pacienti vo veku 12 rokov a starší s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg bez doplnkovej liečby kyslíkom), postexpozičná profylaxia (jednorazová dávka), preexpozičná profylaxia (úvodná dávka)	600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu	10 ml	2,5 ml z dvoch injekčných liekoviek na jednorazové použitie, obe obsahujú 300 mg kazirivimabu 2,5 ml z dvoch injekčných liekoviek na jednorazové použitie, obe obsahujú 300 mg imdevimabu

Indikácia	Dávka lieku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, ktorý sa má odobrať z príslušných injekčných liekoviek na prípravu 2 injekčných striekačiek
Preexpozícia profylaxia (opakovaná dávka)	300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu	5 ml	2,5 ml z jednej injekčnej liekovky na jednorazové použitie, ktorá obsahuje 300 mg kazirivimabu 2,5 ml z jednej injekčnej liekovky na jednorazové použitie, ktorá obsahuje 300 mg imdevimabu

Podávanie subkutánnymi injekciami

- Na podanie dávky 1 200 mg lieku Ronapreve (600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu) si nachystajte 4 injekčné striekačky (pozri tabuľku 3) a pripravte sa na podanie subkutánných injekcií.
- Na podanie dávky 600 mg lieku Ronapreve (300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu) si nachystajte 2 injekčné striekačky (pozri tabuľku 3) a pripravte sa na podanie subkutánných injekcií.
- Z dôvodu objemu sa subkutánne injekcie kazirivimabu a imdevimabu majú podať po sebe do odlišných miest tela (do hornej časti stehien, vonkajšej strany hornej časti ramien alebo do brucha, pričom je potrebné vyhnúť sa podaniu do 5 cm v okolí oblasti pupka a oblasti pásu).

Sledujte a hláste vedľajšie účinky

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

Uchovávanie

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

Písomná informácia pre používateľa

Ronapreve 1 332 mg + 1 332 mg injekčný/infúzny roztok kazirivimab a imdevimab

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

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Ronapreve a na čo sa používa

Čo je Ronapreve

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

Na čo sa Ronapreve používa

Ronapreve sa používa na liečbu dospelých, dospievajúcich a detí vo veku od 2 rokov s telesnou hmotnosťou aspoň 10 kg s ochorením COVID-19, ktorí nepotrebujú kyslík na liečbu ochorenia COVID-19 a majú zvýšené riziko závažného priebehu ochorenia, na základe vyšetrenia vykonaného lekárom.

Ronapreve sa používa na liečbu ochorenia COVID-19 u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg, ktorí potrebujú kyslík na liečbu ochorenia COVID-19 a ktorí majú negatívny výsledok testu na prítomnosť protilátok (bielkovín v obrannom systéme tela) proti vírusu, ktorý spôsobuje ochorenie COVID-19.

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

Ako Ronapreve účinkuje

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

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

Ronapreve vám nesmie byť podaný

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

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

Upozornenia a opatrenia

- Tento liek môže spôsobiť alergické reakcie alebo reakcie po infúzii alebo injekcii. Prejavy týchto reakcií sú uvedené v časti 4. Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto prejavov alebo príznakov, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.
- Tento liek obsahuje 11,1 mg polysorbátu 80 v každej injekčnej liekovke s 1 332 mg/11,1 ml kazirivimabu a 1 332 mg/11,1 ml imdevimabu, čo zodpovedá 1 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Informujte svojho lekára, ak máte vy alebo vaše dieťa nejaké známe alergie..

Deti a dospievajúci

- Tento liek sa nemá podať deťom mladším ako 2 roky alebo deťom s telesnou hmotnosťou nižšou ako 10 kg.
- Tento liek sa nemá podať deťom mladším ako 12 rokov alebo dospievajúcim s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg, ktorí potrebujú kyslík na liečbu ochorenia COVID-19.
- Tento liek sa nemá podať deťom mladším ako 12 rokov alebo dospievajúcim s telesnou hmotnosťou nižšou ako 40 kg na prevenciu ochorenia COVID-19.

Iné lieky a Ronapreve

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

Potom ako dostanete Ronapreve:

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

Tehotenstvo a dojčenie

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

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

Ak dojčíte, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

3. Ako vám bude Ronapreve podaný

Aké množstvo lieku sa podáva?

Odporúčaná dávka na liečbu ochorenia COVID-19 bude závisieť od vašej telesnej hmotnosti a závažnosti vášho ochorenia.

Odporúčaná dávka na liečbu ochorenia COVID-19 u dospelých, dospelievajúcich a detí, ktorí nepotrebnú liečbu kyslíkom, je:

- 155 mg kazirivimabu a 155 mg imdevimabu u jedincov s telesnou hmotnosťou 10 kg až menej ako 20 kg,
- 270 mg kazirivimabu a 270 mg imdevimabu u jedincov s telesnou hmotnosťou 20 kg až menej ako 40 kg,
- 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu u jedincov s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg.

Odporúčaná dávka na liečbu ochorenia COVID-19 u dospelých a u dospelievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg, ktorí potrebujú liečbu kyslíkom je 4 000 mg kazirivimabu a 4 000 mg imdevimabu.

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

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

Ako sa tento liek podáva?

Kazirivimab a imdevimab sa môžu podať spolu vo forme jednorazovej infúzie (po kvapkách) do žily počas 20 minút až 2 hodín. U pacientov vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg, ktorí nepotrebnú liečbu kyslíkom, sa tento liek môže podať aj vo forme injekcií, ktoré sa podávajú ihneď jedna za druhou pod kožu do odlišných miest tela, ak by infúzia oddialila liečbu. Váš lekár alebo zdravotná sestra rozhodnú, ako dlho budete sledovaný po podaní tohto lieku. Je to potrebné pre prípad, že by sa u vás vyskytli akékoľvek vedľajšie účinky.

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

Reakcie po infúzii

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

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- nevoľnosť (nauzea)
- zimnica
- závrat
- návaly tepla
- svrbenie
- abnormálne rýchle dýchanie
- vyrážka

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- závažná alergická reakcia (anafylaxia)
- alergické reakcie
- svrbivá vyrážka

Ďalšie hlásené vedľajšie účinky (častot výskytu neznáma):

- mdloby, ktoré môžu sprevádzať svalové kŕče alebo zášklby

Reakcie po subkutánnej (podkožnej) injekcii

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

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

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

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- závrat
- opuch lymfatických uzlín v blízkosti miesta podania injekcie

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- svrbenie

Ďalšie hlásené vedľajšie účinky (častot výskytu neznáma):

- mdloby, ktoré môžu sprevádzať svalové kŕče alebo zášklby

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Ronapreve

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

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

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

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

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ronapreve obsahuje

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

Ako vyzerá Ronapreve a obsah balenia

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

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca:

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

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

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.

Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"

Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД

Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.

Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.

Tel: +36 1 279 4500

Danmark

Roche Pharmaceuticals A/S

Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

Roche Pharma AG

Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland

Roche Nederland B.V.

Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti

Roche Eesti OÜ

Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

Roche Norge AS

Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.

Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich

Roche Austria GmbH

Tel: +43 (0) 1 27739

España

Roche Farma S.A.

Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.

Tel: +48 - 22 345 18 88.

France

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda

Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska

Roche d.o.o.

Tel: + 385 1 47 22 333

România

Roche România S.R.L.

Tel: +40 21 206 47 01

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.

Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.

Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche Pharmaceuticals A/S

c/o Icepharma hf

Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.

Tel: +421 - 2 52638201

Italia

Roche S.p.A.

Tel: +39 - 039 2471

Suomi/Finland

Roche Oy

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

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

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

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Ďalšie zdroje informácií

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

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

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

Pokyny pre zdravotníckych pracovníkov

Ronapreve 1 332 mg + 1 332 mg injekčný/infúzny roztok

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

Kazirivimab:

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

Imdevimab:

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

Súhrn týkajúci sa liečby a prevencie

Ronapreve je indikovaný na:

- liečbu ochorenia COVID-19 u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 2 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 10 kg, ktorí nepotrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom a ktorí majú zvýšené riziko závažného priebehu ochorenia COVID-19.
- liečbu ochorenia COVID-19 u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg, ktorí dostávajú doplnkovú liečbu kyslíkom a ktorí majú zvýšené riziko závažného priebehu ochorenia COVID-19.
- prevenciu ochorenia COVID-19 u dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg.

V závislosti od telesnej hmotnosti a klinickej indikácie je odporúčaná dávka:

- 155 mg kazirivimabu a 155 mg imdevimabu, alebo
- 270 mg kazirivimabu a 270 mg imdevimabu, alebo
- 300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu, alebo
- 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu, alebo
- 4 000 mg kazirivimabu a 4 000 mg imdevimabu.

Príprava na podanie intravenóznou infúziou

Koncentrovaný roztok lieku Ronapreve sa musí zriediť injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčným roztokom dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %) za aseptických podmienok. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

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

3. Zaobstarajte si naplnený infúzny vak (vyrobený z polyvinylchloridu [PVC] alebo polyolefínu [PO]), ktorý obsahuje buď 50 ml, 100 ml, 150 ml, alebo 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčného roztoku dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %).
4. Pomocou sterilnej injekčnej striekačky a injekčnej ihly odoberte potrebný objem kazirivimabu a imdevimabu z príslušných injekčných liekoviek a vstreknite ho do naplneného infúzneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčný roztok dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %) (pozri tabuľky 1 a 2).
5. Obsah infúzneho vaku jemne premiešajte tak, že ho prevrátite. Netraste ním.
6. Tento liek neobsahuje žiadne konzervačné látky, a preto sa má zriedený infúzny roztok podať okamžite.
 - Ak okamžité podanie nie je možné, uchovávajte zriedený infúzny roztok kazirivimabu a imdevimabu pri teplote 2 °C až 8 °C najviac 72 hodín a pri izbovej teplote do 25 °C najviac 20 hodín. Ak sa infúzny roztok uchováva v chladničke, pred podaním ho počas približne 30 minút nechajte dosiahnuť izbovú teplotu.

Tabuľka 2: Pokyny na odporúčané riedenie a podávanie intravenózneho infúzie pre dávku 155 mg kazirivimabu a 155 mg imdevimabu, 270 mg kazirivimabu a 270 mg imdevimabu alebo 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu alebo pre dávku 300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu

Indikácia	Veľkosť naplneného infúzneho vaku obsahujúceho roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztok dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %)	Dávka lieku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, ktorý sa má odobrať z príslušných injekčných liekoviek a vstreknúť do jedného naplneného infúzneho vaku obsahujúceho 50 – 250 ml roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztoku dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %) pre súbežné podanie	Minimálna doba podávania infúzie
Liečba (pacienti s telesnou hmotnosťou 10 kg až menej ako 20 kg bez doplnkovej liečby kyslíkom)	50 ml, 100 ml, 150 ml	155 mg kazirivimabu a 155 mg imdevimabu	2,6 ml	1,3 ml z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg kazirivimabu 1,3 ml z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg imdevimabu	2 hodiny

Indikácia	Veľkosť naplneného infúzneho vaku obsahujúceho roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztok dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %)	Dávka lieku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, ktorý sa má odobrať z príslušných injekčných liekoviek a vstreknúť do jedného naplneného infúzneho vaku obsahujúceho 50 – 250 ml roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztoku dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %) pre súbežné podanie	Minimálna doba podávania infúzie
Liečba (pacienti s telesnou hmotnosťou 20 kg až menej ako 40 kg bez doplnkovej liečby kyslíkom)	50 ml, 100 ml, 150 ml, 250 ml	270 mg kazirivimabu a 270 mg imdevimabu	4,6 ml	2,3 ml z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg kazirivimabu 2,3 ml z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg imdevimabu	2 hodiny
Liečba (pacienti s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg bez doplnkovej liečby kyslíkom), postexpozičná profylaxia (jednorazová dávka), preexpozičná profylaxia (úvodná dávka)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu	10 ml	5 ml z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg kazirivimabu	20 minút
	250 ml			5 ml z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg imdevimabu	30 minút
Preexpozičná profylaxia (opakovaná dávka)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu	5 ml	2,5 ml z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg kazirivimabu	20 minút
	250 ml			2,5 ml z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg imdevimabu	30 minút

Tabuľka 2: Pokyny na odporúčané riedenie a podávanie intravenózneho infúzie pre dávku 4 000 mg kazirivimabu a 4 000 mg imdevimabu

Indikácia	Veľkosť naplneného infúzneho vaku obsahujúceho roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztok dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %)	Dávka lieku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, ktorý sa má odobrať z príslušných injekčných liekoviek a vstreknúť do jedného naplneného infúzneho vaku obsahujúceho 50 – 250 ml roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztoku dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %) pre súbežné podanie	Minimálna doba podávania infúzie
Liečba (pacienti s doplnkovou liečbou kyslíkom)	250 ml*	4 000 mg kazirivimabu a 4 000 mg imdevimabu	66,6 ml	11,1 ml z troch viacdávkových injekčných liekoviek, každá obsahuje 1 332 mg kazirivimabu 11,1 ml z troch viacdávkových injekčných liekoviek, každá obsahuje 1 332 mg imdevimabu	1 hodina

* Z infúzneho vaku odoberte a zlikvidujte 66,6 ml roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztoku dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %) pred pridaním kazirivimabu a imdevimabu

Podávanie intravenóznou infúziou

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

- Nachystajte si odporúčané pomôcky potrebné pre infúziu:
 - infúznú súpravu vyrobenú z polyvinylchloridu (PVC), PVC potiahnutého polyetylénom (PE) alebo z polyuretánu (PU),
 - zabudovaný (in-line) alebo prídavný (add-on) 0,2 µm až 5 µm polyétersulfónový, polysulfónový alebo polyamidový filter na intravenózne podávanie.
- Pripojte infúznú súpravu k infúznemu vaku.
- Predplňte („prime“) infúznú súpravu.
- Podajte celý infúzny roztok vo vaku pumpou alebo pôsobením gravitácie cez intravenóznou hadičku, ktorá obsahuje sterilný zabudovaný (*in-line*) alebo prídavný (*add-on*) 0,2 µm až 5 µm polyétersulfónový, polysulfónový alebo polyamidový filter na intravenózne podávanie.
- Infúzia sa má podávať počas 20 minút až 2 hodín. Ak u pacienta vzniknú akékoľvek prejavy reakcií súvisiacich s infúziou alebo iné nežiaduce reakcie, rýchlosť podávania infúzie sa môže spomaliť, podávanie infúzie sa môže prerušiť alebo ukončiť.
- Pripravený infúzny roztok sa nemá podávať súbežne so žiadnym iným liekom. Kompatibilita infúzneho roztoku kazirivimabu a imdevimabu s intravenóznymi roztokmi a liekmi inými než injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčný roztok dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %) nie je známa.
- Po skončení podávania infúzie prepláchnite infúznú súpravu injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčným roztokom dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %), aby sa zaistilo podanie potrebnej dávky.

Príprava na subkutánne injekcie

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

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

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

Tabuľka 3: Príprava 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu alebo 300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu na subkutánne injekcie

Indikácia	Dávka lieku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, ktorý sa má odobrať z príslušných injekčných liekoviek na prípravu 4 injekčných striekačiek
Liečba (pacienti vo veku 12 rokov a starší s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg bez doplnkovej liečby kyslíkom), postexpozícia profylaxia (jednorazová dávka), preexpozícia profylaxia (úvodná dávka)	600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu	10 ml	2,5 ml (2x) z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg kazirivimabu 2,5 ml (2x) z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg imdevimabu
Indikácia	Dávka lieku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, ktorý sa má odobrať z príslušných injekčných liekoviek na prípravu 2 injekčných striekačiek
Preexpozícia profylaxia (opakovaná dávka)	300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu	5 ml	2,5 ml z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg kazirivimabu 2,5 ml z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg imdevimabu

Podávanie subkutánnymi injekciami

- Na podanie dávky 1 200 mg lieku Ronapreve (600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu) si nachystajte 4 injekčné striekačky (pozri tabuľku 3) a pripravte sa na podanie subkutánných injekcií.
- Na podanie dávky 600 mg lieku Ronapreve (300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu) si nachystajte 2 injekčné striekačky (pozri tabuľku 3) a pripravte sa na podanie subkutánných injekcií.
- Z dôvodu objemu sa subkutánne injekcie kazirivimabu a imdevimabu majú podať po sebe do odlišných miest tela (do hornej časti stehien, vonkajšej strany hornej časti ramien alebo do brucha, pričom je potrebné vyhnúť sa podaniu do 5 cm v okolí oblasti pupka a oblasti pásu).

Sledujte a hláste vedľajšie účinky

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

Uchovávanie

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