

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Ronapreve 300 mg + 300 mg otopina za injekciju/infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Zajedno pakirane bočice od 300 mg za jednokratnu uporabu

Jedna bočica kasirivimaba sadrži 300 mg kasirivimaba u 2,5 ml (120 mg/ml).

Jedna bočica imdevimaba sadrži 300 mg imdevimaba u 2,5 ml (120 mg/ml).

Kasirivimab i imdevimab dva su IgG1 rekombinantna ljudska monoklonska protutijela proizvedena tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama jajnika kineskog hrčka.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Bistra do blago opalescentna i bezbojna do blijedo žuta otopina, pH vrijednosti 6,0.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Ronapreve je indiciran za:

- liječenje bolesti COVID-19 u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg kojima nije potrebna nadomjesna terapija kisikom i koji imaju povećan rizik od progresije do teškog oblika bolesti COVID-19.
- liječenje bolesti COVID-19 u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg koji primaju nadomjesnu terapiju kisikom i koji imaju negativan nalaz testa na protutijela protiv virusa SARS-CoV-2
- prevenciju bolesti COVID-19 u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg.

Prilikom primjene lijeka Ronapreve potrebno je uzeti u obzir informacije o aktivnosti lijeka Ronapreve protiv virusnih varijanti koje izazivaju zabrinutost. Vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Primjena se mora provoditi u uvjetima u kojima je moguće zbrinjavanje teških reakcija preosjetljivosti, poput anafilaksije. Osobe treba nadzirati nakon primjene lijeka u skladu s lokalnom medicinskom praksom.

## Doziranje

### *Liječenje*

Doza za bolesnike kojima nije potrebna nadomjesna terapija kisikom iznosi 600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba primijenjenih u jednoj intravenskoj infuziji ili supkutanim injekcijama (vidjeti Tablice 1 i 3). Vidjeti dijelove 4.4 i 5.1. Samo u tih bolesnika kasirivimab i imdevimab treba primijeniti unutar 7 dana od nastupa simptoma bolesti COVID-19.

Doza za bolesnike kojima je potrebna nadomjesna terapija kisikom (uključujući visokoprotodne i niskoprotodne sustave, mehaničku ventilaciju ili izvantjelesnu membransku oksigenaciju (engl. *extracorporeal membrane oxygenation, ECMO*)) iznosi 4000 mg kasirivimaba i 4000 mg imdevimaba primijenjenih u jednoj intravenskoj infuziji (vidjeti Tablicu 2 u sažetku opisa svojstava lijeka za Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml). Vidjeti dio 5.1.

### *Prevenција*

#### Profilaksa nakon izlaganja virusu

Doza za odrasle bolesnike i adolescente u dobi od 12 ili više godina koji teže najmanje 40 kg iznosi 600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba primijenjenih u jednoj intravenskoj infuziji ili supkutanim injekcijama (vidjeti Tablice 1 i 3).

Kasirivimab i imdevimab treba primijeniti što je prije moguće nakon kontakta s osobom oboljelom od bolesti COVID-19.

#### Profilaksa prije izlaganja virusu

Početna doza za odrasle bolesnike i adolescente u dobi od 12 ili više godina koji teže najmanje 40 kg iznosi 600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba primijenjenih u jednoj intravenskoj infuziji ili supkutanim injekcijama (vidjeti Tablice 1 i 3). Sljedeće doze od 300 mg kasirivimaba i 300 mg imdevimaba primijenjenih u jednoj intravenskoj infuziji ili supkutanim injekcijama mogu se primjenjivati svaka 4 tjedna sve dok profilaksa više nije potrebna. Nema podataka o ponovljenom doziranju duljem od 24 tjedna (6 doza).

### *Propuštena doza*

Kod primjene ponovljenih doza za profilaksu prije izlaganja virusu, ako se doza lijeka Ronapreve propusti, treba je primijeniti što je prije moguće. Nakon toga raspored primjene treba prilagoditi tako da se održi odgovarajući interval između doza.

## Posebne populacije

### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

### *Oštećenje jetrene funkcije*

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost kasirivimaba i imdevimaba u djece mlađe od 12 godina još nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

## Način primjene

Ronapreve je namijenjen samo za intravensku ili supkutanu primjenu.

### *Intravenska infuzija*

Za detaljne upute o pripremi i primjeni lijeka Ronapreve vidjeti dio 6.6.

**Tablica 1: Upute za preporučeno razrjeđivanje i intravensku infuziju 600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba ili 300 mg kasirivimaba i 300 mg imdevimaba**

<b>Indikacija</b>	<b>Veličina infuzijske vrećice napunjene otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom glukoze od 50 mg/ml (5%)</b>	<b>Doza lijeka Ronapreve</b>	<b>Ukupan volumen za 1 dozu</b>	<b>Volumen koji je potrebno izvući iz svake bočice i ubrizgati u jednu infuzijsku vrećicu volumena 50-250 ml napunjenu otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom glukoze od 50 mg/ml (5%), za istodobnu primjenu</b>	<b>Minimalno trajanje infuzije</b>
Liječenje (bolesnici koji ne primaju nadomjesnu terapiju kisikom), profilaksa nakon izlaganja (jednokratna doza), profilaksa prije izlaganja (početna doza)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba	10 ml	po 2,5 ml iz dviju bočica kasirivimaba za jednokratnu uporabu od 300 mg	20 minuta
	250 ml			po 2,5 ml iz dviju bočica imdevimaba za jednokratnu uporabu od 300 mg	30 minuta
Profilaksa prije izlaganja (ponovljene doze)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg kasirivimaba i 300 mg imdevimaba	5 ml	2,5 ml iz jedne bočice kasirivimaba za jednokratnu uporabu od 300 mg	20 minuta
	250 ml			2,5 ml iz jedne bočice imdevimaba za jednokratnu uporabu od 300 mg	30 minuta

**Tablica 2: Upute za preporučeno razrjeđivanje i intravensku infuziju 4000 mg kasirivimaba i 4000 mg imdevimaba**

Indikacija	Veličina infuzijske vrećice napunjene otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom glukoze od 50 mg/ml (5%)	Doza lijeka Ronapreve	Ukupan volumen za 1 dozu	Volumen koji je potrebno izvući iz svake bočice i ubrizgati u jednu infuzijsku vrećicu volumena 50-250 ml napunjenu otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom glukoze od 50 mg/ml (5%), za istodobnu primjenu	Minimalno trajanje infuzije
Liječenje (bolesnici koji primaju nadomjesnu terapiju kisikom)	250 ml*	4000 mg kasirivimaba i 4000 mg imdevimaba	66,6 ml	<p>Ukupno 33,3 ml kasirivimaba iz bočice za jednokratnu uporabu od 300 mg</p> <p>Ukupno 33,3 ml imdevimaba iz bočice za jednokratnu uporabu od 300 mg</p> <p><i>Pročitati i sažetak opisa svojstava lijeka za Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml</i></p>	60 minuta

\* Prije dodavanja kasirivimaba i imdevimaba, iz infuzijske vrećice treba izvući i baciti 66,6 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopine glukoze od 50 mg/ml (5%).

Brzina infuzije može se smanjiti, infuzija se može privremeno prekinuti ili trajno obustaviti ako se u bolesnika razviju bilo kakvi znakovi događaja povezanih s infuzijom ili drugih nuspojava (vidjeti dio 4.4).

#### *Supkutana injekcija*

Za detaljne upute o pripremi i primjeni lijeka Ronapreve vidjeti dio 6.6.

Supkutane injekcije kasirivimaba i imdevimaba treba primijeniti jednu za drugom na različitim mjestima na tijelu (u gornji dio bedra, vanjski dio nadlaktice ili abdomen, osim područja 5 cm oko pupka i područja struka).

**Tablica 3: Priprema 600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba ili 300 mg kasirivimaba i 300 mg imdevimaba za supkutanu injekciju**

<b>Indikacija</b>	<b>Doza lijeka Ronapreve</b>	<b>Ukupan volumen za 1 dozu</b>	<b>Volumen koji treba izvući iz svake bočice za pripremu 4 štrcaljke</b>
Liječenje (bolesnici koji ne primaju nadomjesnu terapiju kisikom), profilaksa nakon izlaganja (jednokratna doza), profilaksa prije izlaganja (početna doza)	600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba	10 ml	po 2,5 ml iz dviju bočica kasirivimaba za jednokratnu uporabu od 300 mg po 2,5 ml iz dviju bočica imdevimaba za jednokratnu uporabu od 300 mg
<b>Indikacija</b>	<b>Doza lijeka Ronapreve</b>	<b>Ukupan volumen za 1 dozu</b>	<b>Volumen koji treba izvući iz svake bočice za pripremu 2 štrcaljke</b>
Profilaksa prije izlaganja (ponovljene doze)	300 mg kasirivimaba i 300 mg imdevimaba	5 ml	2,5 ml iz jedne bočice kasirivimaba za jednokratnu uporabu od 300 mg 2,5 ml iz jedne bočice imdevimaba za jednokratnu uporabu od 300 mg

#### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

##### Aktivnost protiv varijanti virusa SARS-CoV-2

Prilikom donošenja odluka o primjeni lijeka Ronapreve za liječenje ili profilaksu potrebno je razmotriti poznate činjenice o značajkama cirkulirajućih varijanti virusa SARS-CoV-2, uključujući regionalne ili geografske različitosti, i dostupne informacije o obrascima osjetljivosti na lijek Ronapreve. Vidjeti dio 5.1.

Ako su dostupni nalazi molekularnog testiranja ili sekvenciranja, treba ih uzeti u obzir kod odabira protuvirusne terapije kako bi se isključile varijante virusa SARS-CoV-2 koje su se pokazale manje osjetljivima na lijek Ronapreve.

## Supkutana primjena za liječenje bolesti COVID-19

Klinička djelotvornost lijeka Ronapreve primijenjenog supkutanim putem za liječenje bolesti COVID-19 nije se ocjenjivala u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 5.1). Farmakokinetika kasirivimaba i imdevimaba u prvih 48 sati nakon supkutane primjene 600 mg svakog monoklonskog protutijela ukazuje na niže razine serumske izloženosti nego kod intravenske primjene iste doze. Nije poznato uzrokuju li razlike u početnoj sistemskoj izloženosti posljedične razlike u kliničkoj djelotvornosti. Preporučuje se da se supkutani put primjene koristi samo ako intravenska primjena nije moguća i ako bi ona dovela do odgode liječenja.

### Reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju

Kod primjene kasirivimaba i imdevimaba prijavljene su reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju (vidjeti dio 4.8). U slučaju pojave znakova ili simptoma klinički značajne reakcije preosjetljivosti ili anafilaksije potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka i uvesti odgovarajuću terapiju i/ili potporno liječenje.

Slučajevi konvulzivne sinkope primijećeni su nakon intravenske i supkutane primjene (vidjeti dio 4.8). Konvulzivnu sinkopu treba razlikovati od napadaja i liječiti prema kliničkoj indikaciji.

### Reakcije na infuziju

Kod intravenske primjene kasirivimaba i imdevimaba opažene su reakcije na infuziju.

Reakcije na infuziju opažene u kliničkim ispitivanjima većinom su bile umjerene težine i obično su se javile tijekom ili unutar 24 sata od primjene infuzije. Često prijavljeni znakovi i simptomi tih reakcija uključivali su mučninu, zimicu, omaglicu (ili sinkopu), osip, urtikariju, pruritus, tahipneju i navale crvenila. Međutim, reakcije na infuziju mogu se manifestirati kao teški i po život opasni događaji te mogu uključivati druge znakove i simptome.

U slučaju pojave reakcije na infuziju treba privremeno prekinuti, usporiti ili trajno obustaviti infuziju.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija s drugim lijekovima. Kasirivimab i imdevimab su monoklonska protutijela, koja se ne izlučuju putem bubrega niti se metaboliziraju posredstvom enzima citokroma P450; stoga nisu vjerojatne interakcije s istodobno primijenjenim lijekovima koji se izlučuju putem bubrega ili koji su supstrati, induktori ili inhibitori enzima citokroma P450.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni kasirivimaba i imdevimaba u trudnica ograničeni. Nisu provedena ispitivanja na životinjama u kojima se procjenjivala reproduktivna toksičnost. Poznato je da ljudska imunoglobulinska G1 (IgG1) protutijela prolaze kroz placentu. Nije poznato predstavlja li potencijalni placentalni prijenos kasirivimaba i imdevimaba bilo kakvu terapijsku korist ili rizik za plod u razvoju. Međutim, budući da kasirivimab i imdevimab izravno ciljano djeluju na protein šiljka virusa SARS-CoV-2 te s obzirom na izostanak križne reaktivnosti s tkivima reproduktivnih organa i fetusa u ispitivanjima tkivne križne reaktivnosti, ne očekuju se negativni učinci na plod u razvoju. Ronapreve se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako moguća korist opravdava mogući rizik za majku i plod, uzevši u obzir sve povezane zdravstvene čimbenike. Ako žena zatrudni dok se liječi ovim lijekom, treba je upozoriti da nisu poznati bilo koji mogući rizici za plod.

## Dojenje

Nije poznato izlučuju li se kasirivimab i imdevimab u majčino mlijeko, no poznato je da se majčina IgG protutijela prenose u mlijeko u prvih nekoliko dana nakon poroda. Budući da kasirivimab i imdevimab izravno ciljano djeluju na protein šiljka virusa SARS-CoV-2 te s obzirom na malu sistemsku apsorpciju nakon peroralnog unosa protutijela, može se razmotriti primjena lijeka Ronapreve tijekom dojenja kad je to klinički indicirano.

## Plodnost

Nisu provedena ispitivanja plodnosti.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Ronapreve ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **4.8 Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Sveukupno je 8596 ispitanika (6173 intravenskom primjenom i 2423 supkutanom primjenom) liječeno kasirivimabom i imdevimabom u kliničkim ispitivanjima.

Najčešće prijavljene nuspojave lijeka su reakcije preosjetljivosti, koje uključuju reakcije na infuziju i reakcije na mjestu injiciranja.

#### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave u Tablici 4 razvrstane su prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja. Učestalost je definirana kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ) i vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ).



**Tablica 4: Tablični prikaz nuspojava utvrđenih u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet:**

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Kategorija učestalosti
<b>Intravenska primjena</b>		
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaksija	rijetko
	preosjetljivost	rijetko
Poremećaji živčanog sustava	omaglica* konvulzivna sinkopa	manje često nepoznato
Krvožilni poremećaji	navale crvenila*	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	tahipneja*	manje često
Poremećaji probavnog sustava	mučnina*	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus*	manje često
	osip*	manje često
	urtikarija*	rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	zimica*	manje često
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	reakcije na infuziju	manje često
<b>Supkutana primjena</b>		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	limfadenopatija	manje često
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus <sup>1*</sup>	rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcije na mjestu injiciranja <sup>1</sup>	često

<sup>1</sup> Reakcije na mjestu injiciranja uključuju eritem, pruritus, ekhimozu, edem, bol, osjetljivost na dodir, urtikariju i konvulzivnu sinkopu.

\* U nekim su slučajevima simptomi reakcija na infuziju i reakcija na mjestu injiciranja prijavljeni kao pojedinačne nuspojave.

#### Pedijatrijska populacija

##### Intravenska primjena

U ispitivanju RECOVERY liječenje kasirivimabom i imdevimabom primila su 4 adolescenta u dobi od  $\geq 12$  i  $< 18$  godina. Sigurnosni profil u toj ograničenoj populaciji bio je sličan onomu opaženom u odraslih bolesnika.

##### Supkutana primjena

U ispitivanju COV-2069 liječenje kasirivimabom i imdevimabom primilo je 66 adolescenata u dobi od  $\geq 12$  i  $< 18$  godina. Sigurnosni profil bio je sličan onomu opaženom u odraslih bolesnika.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima primjenjivale su se doze do 4000 mg kasirivimaba i 4000 mg imdevimaba. Nema dostupnih podataka za doze veće od navedenih.

Nema poznatog specifičnog protulijeka za predoziranje kasirivimabom i imdevimabom. Liječenje predoziranja treba obuhvatiti opće potporne mjere, uključujući praćenje vitalnih znakova i kliničkog statusa bolesnika.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunoserumi i imunoglobulini, antivirusna monoklonska protutijela.  
ATK oznaka: J06BD07

#### Mehanizam djelovanja

Kasirivimab (IgG1 $\kappa$ ) i imdevimab (IgG1 $\lambda$ ) dva su rekombinantna ljudska monoklonska protutijela s nepromijenjenim Fc regijama. Kasirivimab i imdevimab vezuju se za nepreklapajuće epitope na receptor-vezujućoj domeni (engl. *receptor-binding domain*, RBD) proteina šiljka virusa SARS-CoV-2. To onemogućuje vezivanje RBD-a za ljudski receptor ACE2 i na taj način sprječava ulazak virusa u stanicu.

#### Protuvirusna aktivnost *in vitro*

U testu neutralizacije virusa SARS-CoV-2 na Vero-E6 stanicama kasirivimab, imdevimab te kombinacija kasirivimaba i imdevimaba neutralizirali su SARS-CoV-2 (izolat USA-WA1/2020), uz vrijednosti EC<sub>50</sub> od 37,4 pM (0,006  $\mu$ g/ml), 42,1 pM (0,006  $\mu$ g/ml) odnosno 31,0 pM (0,005  $\mu$ g/ml).

#### Rezistencija

Postoji mogući rizik od terapijskog neuspjeha zbog razvoja virusnih varijanti rezistentnih na kasirivimab i imdevimab primijenjene u kombinaciji.

Neutralizacijska aktivnost kasirivimaba, imdevimaba te kombinacije kasirivimaba i imdevimaba ocjenjivala se u odnosu na različite varijante S-proteina, uključujući poznate varijante koje izazivaju zabrinutost/varijante od interesa, varijante utvrđene u *in vitro* ispitivanjima izbjegavanja učinka lijeka i varijante iz javno dostupnih podataka o genomu virusa SARS-CoV-2 preuzetih iz baze podataka *Global Initiative on Sharing All Influenza Data* (GISAID). Podaci o neutralizacijskoj aktivnosti kasirivimaba i imdevimaba protiv varijanti koje izazivaju zabrinutost/varijanti od interesa navedeni su u Tablici 5.

**Tablica 5: Podaci o neutralizaciji pseudotipiziranih virusu sličnih čestica (engl. *virus-like particle*, VLP) za cijelu sekvencu ili ključne supstitucije u varijantama S-proteina virusa SARS-CoV-2 za varijante koje izazivaju zabrinutost/varijante od interesa\* kod primjene kasirivimaba i imdevimaba samostalno ili u kombinaciji**

Linija sa supstitucijama u S-proteinu	Ispitivane ključne supstitucije	Smanjena osjetljivost na kasirivimab i imdevimab u kombinaciji	Smanjena osjetljivost na kasirivimab primijenjen samostalno	Smanjena osjetljivost na imdevimab primijenjen samostalno
B.1.1.7 (porijeklo: UK/alfa)	cjeloviti S-protein <sup>a</sup>	bez promjene <sup>e</sup>	bez promjene <sup>e</sup>	bez promjene <sup>e</sup>
B.1.351 (porijeklo: Južna Afrika/beta)	cjeloviti S-protein <sup>b</sup>	bez promjene <sup>e</sup>	45 puta	bez promjene <sup>e</sup>
P.1 (porijeklo: Brazil/gama)	cjeloviti S-protein <sup>c</sup>	bez promjene <sup>e</sup>	418 puta	bez promjene <sup>e</sup>
B.1.427/B.1.429 (porijeklo: Kalifornija/epsilon)	L452R	bez promjene <sup>e</sup>	bez promjene <sup>e</sup>	bez promjene <sup>e</sup>
B.1.526 (porijeklo: New York/jota) <sup>f</sup>	E484K	bez promjene <sup>e</sup>	25 puta	bez promjene <sup>e</sup>
B.1.617.1/B.1.617.3 (porijeklo: Indija/kapa)	L452R+E484Q	bez promjene <sup>e</sup>	7 puta	bez promjene <sup>e</sup>
B.1.617.2/AY.3 (porijeklo: Indija/delta)	L452R+T478K	bez promjene <sup>e</sup>	bez promjene <sup>e</sup>	bez promjene <sup>e</sup>
AY.1/AY.2 <sup>g</sup> (porijeklo: Indija/delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K <sup>d</sup>	bez promjene <sup>e</sup>	9 puta	bez promjene <sup>e</sup>
B.1.621/B.1.621.1 (porijeklo: Kolumbija/mi)	R346K, E484K, N501Y	bez promjene <sup>e</sup>	23 puta	bez promjene <sup>e</sup>
C.37 (porijeklo: Peru/lambda)	L452Q+F490S	bez promjene <sup>e</sup>	bez promjene <sup>e</sup>	bez promjene <sup>e</sup>
B.1.1.529/BA.1 (omikron)	cjeloviti S protein <sup>h</sup>	> 1013 puta	> 1732 puta	> 754 puta

<sup>a</sup> Ispitivan je pseudotipizirani VLP koji eksplicira cjeloviti S-protein ove varijante. Utvrđene su sljedeće promjene u odnosu na divlji tip S-proteina: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

<sup>b</sup> Ispitivan je pseudotipizirani VLP koji eksplicira cjeloviti S-protein ove varijante. Utvrđene su sljedeće promjene u odnosu na divlji tip S-proteina: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

<sup>c</sup> Ispitivan je pseudotipizirani VLP koji eksplicira cjeloviti S-protein ove varijante. Utvrđene su sljedeće promjene u odnosu na divlji tip S-proteina: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F.

<sup>d</sup> Za AY.1: Ispitivan je pseudotipizirani VLP koji eksplicira cjeloviti S-protein ove varijante. Utvrđene su sljedeće promjene u odnosu na divlji tip S-proteina: T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N.

<sup>e</sup> Bez promjene: smanjenje osjetljivosti za ≤ 5 puta.

<sup>f</sup> Ne sadržavaju svi izolati njujorške linije supstituciju E484K (podaci iz veljače 2021.).

<sup>g</sup> Poznat kao „delta plus“.

<sup>h</sup> Ispitivan je pseudotipizirani VLP koji eksplicira cjeloviti S-protein ove varijante. Utvrđene su sljedeće promjene u odnosu na divlji tip S-proteina: 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.

\* Varijante koje izazivaju zabrinutost/varijante od interesa definirane su prema američkom Centru za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC, 2021.) {<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}.

Vidjeti Tablicu 6 za sveobuhvatan popis autentičnih varijanti virusa SARS-CoV-2 koje izazivaju zabrinutost/koje su od interesa i za koje se ocjenjivala osjetljivost na kasirivimab i imdevimab primijenjene samostalno i u kombinaciji.

**Tablica 6: Podaci o neutralizaciji autentičnih varijanti virusa SARS-CoV-2 koje izazivaju zabrinutost/koje su od interesa kod primjene kasirivimaba i imdevimaba samostalno ili u kombinaciji**

Linija sa supstitucijom u S-proteinu	Smanjena osjetljivost na kasirivimab i imdevimab u kombinaciji	Smanjena osjetljivost na kasirivimab primijenjen samostalno	Smanjena osjetljivost na imdevimab primijenjen samostalno
B.1.1.7 (porijeklo: UK/alfa)	bez promjene <sup>a</sup>	bez promjene <sup>a</sup>	bez promjene <sup>a</sup>
B.1.351 (porijeklo: Južna Afrika/beta)	bez promjene <sup>a</sup>	5 puta	bez promjene <sup>a</sup>
P.1 (porijeklo: Brazil/gama)	bez promjene <sup>a</sup>	371 put	bez promjene <sup>a</sup>
B.1.617.1 (porijeklo: Indija/kapa)	bez promjene <sup>a</sup>	6 puta	bez promjene <sup>a</sup>
B.1.617.2 (porijeklo: Indija/delta)	bez promjene <sup>a</sup>	bez promjene <sup>a</sup>	bez promjene <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Bez promjene: smanjenje osjetljivosti za  $\leq 5$  puta.

### Klinička djelotvornost

#### *Liječenje bolesti COVID-19*

#### COV-2067

Ispitivanje COV-2067 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje u kojem su se kasirivimab i imdevimab ocjenjivali u liječenju ispitanika s bolešću COVID-19 (simptomatskih, kojima je SARS-CoV-2 utvrđen kvantitativnom lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju [RT-qPCR]) kojima nije bila potrebna nadomjesna terapija kisikom i koji su imali povećan rizik od progresije do teškog oblika bolesti.

U kohorti 1 u fazi 3 ovog ispitivanja ispitanici koji prethodno nisu bili cijepljeni protiv virusa SARS-CoV-2 randomizirani su unutar 7 dana od nastupa simptoma u skupinu koja je primila jednu intravensku infuziju u dozi od 600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba (n = 1347), 1200 mg kasirivimaba i 1200 mg imdevimaba (n = 2036) ili placebo (n = 2009).

Ispitanici u kohorti 1 u fazi 3 ispitivanja imali su najmanje jedan u planu ispitivanja naveden faktor rizika za razvoj teškog oblika bolesti COVID-19 (oni su uključivali dob > 50 godina, pretilost koja se definirala kao ITM  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, kardiovaskularnu bolest uključujući hipertenziju, kroničnu plućnu bolest uključujući astmu, šećernu bolest tipa 1 ili tipa 2, kroničnu bubrežnu bolest uključujući osobe na dijalizi, kroničnu jetrenu bolest, trudnoću i imunosupresiju).

Medijan dobi iznosio je 50 godina (uz 13,1% ispitanika u dobi od 65 ili više godina), a 51,4% ispitanika bile su žene. Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su dobro ujednačene među skupinama koje su primale kasirivimab i imdevimab odnosno placebo.

Primarna mjera ishoda bio je udio ispitanika s  $\geq 1$  hospitalizacijom povezanom s bolešću COVID-19 ili smrti zbog bilo kojeg uzroka do 29. dana.

**Tablica 7: Sažetak rezultata za primarnu mjeru ishoda u fazi 3 ispitivanja COV-2067**

	<b>1200 mg i.v.</b>	<b>Placebo</b>	<b>2400 mg i.v.</b>	<b>Placebo</b>
	n = 1192	n = 1193	n = 1812	n = 1790
<b>Bolesnici u mFAS populaciji s <math>\geq 1</math> hospitalizacijom povezanom s bolešću COVID-19 ili smrtnim ishodom do 29. dana</b>				
Smanjenje rizika	72,5% (p < 0,0001)		70,9% (p < 0,0001)	
Broj bolesnika s događajima	11 (0,9%)	40 (3,4%)	23 (1,3%)	78 (4,4%)

mFAS: modificirani potpuni skup podataka za analizu uključivao je ispitanike s pozitivnim rezultatom RT-qPCR testa na SARS-CoV-2 u obrisku nazofarinksa u trenutku randomizacije te najmanje jednim faktorom rizika za težak oblik bolesti COVID-19.

Medijan vremena do povlačenja simptoma, prema zapisima u dnevniku simptoma specifičnom za ovo ispitivanje, smanjio se s 13 dana kod primjene placeba na 10 dana uz obje doze kasirivimaba i imdevimaba (p < 0,0001).

### RECOVERY

RECOVERY je multicentrično, randomizirano, kontrolirano, otvoreno, platformno ispitivanje koje je u tijeku i u kojem se ocjenjuju djelotvornost i sigurnost potencijalnih terapija u hospitaliziranih ispitanika s bolešću COVID-19. U ispitivanje RECOVERY uključeni su hospitalizirani ispitanici koji ne primaju nadomjesnu terapiju kisikom i ispitanici koji primaju kisik putem niskoprotčnih ili visokoprotčnih sustava, neinvazivne ili invazivne mehaničke ventilacije te izvantjelesne membranske oksigenacije. U ovom je ispitivanju 9785 ispitanika u Ujedinjenom Kraljevstvu (UK) randomizirano za primanje jednokratne i.v. infuzije u dozi od 4000 mg kasirivimaba i 4000 mg imdevimaba uz uobičajeno liječenje (n=4839) ili za primanje samo uobičajenog standardnog liječenja (n=4946; u daljnjem tekstu: uobičajeno liječenje). Ispitanici su mogli primiti 0 - 4 terapije dodatno uz uobičajeno standardno liječenje.

Ispitanici su imali klinički suspektnu ili laboratorijski potvrđenu infekciju virusom SARS-CoV-2, a uključeni su u ispitivanje neovisno o potrebi za respiratornom potporom. Populacije za analizu definirale su se na temelju nalaza početnih seroloških testova.

Srednja vrijednost dobi na početku ispitivanja iznosila je 62 godine (uz 30% ispitanika u dobi od 70 ili više godina, a uključeno je i 11 adolescenata u dobi od  $\geq 12$  i < 18 godina), a 63% ispitanika bili su muškarci. Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su dobro ujednačene između skupine liječene kasirivimabom i imdevimabom i one koja je primila samo uobičajeno liječenje. Uključivanje ispitanika u ispitivanje provodilo se dok je dominantna varijanta u UK-u bila varijanta B.1.1.7 (alfa). Što se tiče respiratorne potpore koju su ispitanici primali, 7% ispitanika nije primalo nadomjesnu terapiju kisikom, 61% njih primalo je jednostavnu nadomjesnu terapiju kisikom, 26% njih bilo je na neinvazivnoj ventilaciji, a 6% na invazivnoj ventilaciji (uključujući 17 bolesnika koji su primali kisik putem izvantjelesne membranske oksigenacije). U ispitanika koji su na početku ispitivanja bili seronegativni, 10% njih na početku ispitivanja nije primalo nikakav oblik nadomjesne terapije kisikom, 66% njih primalo je jednostavnu nadomjesnu terapiju kisikom, 21% njih bilo je na neinvazivnoj ventilaciji, a 2% na invazivnoj ventilaciji (uključujući jednog ispitanika koji je primao kisik putem izvantjelesne membranske oksigenacije). Približno 94% svih randomiziranih ispitanika je u sklopu osnovnog standardnog liječenja primalo kortikosteroide.

Primarna mjera ishoda bila je 28-dnevna stopa smrti zbog bilo kojeg uzroka u svih randomiziranih ispitanika koji su na početku ispitivanja bili seronegativni. Rezultati su prikazani u Tablici 8.

**Tablica 8: Sažetak rezultata za primarnu mjeru ishoda u ispitivanju RECOVERY**

	<b>4000 mg kasirivimaba i 4000 mg imdevimaba (intravenski) u kombinaciji s uobičajenim liječenjem</b>	<b>Samo uobičajeno liječenje</b>
	n=1633	n=1520
<b>28-dnevna stopa smrti zbog bilo kojeg uzroka u seronegativnih ispitanika</b>		
Broj ispitanika kod kojih je zabilježena smrt zbog bilo kojeg uzroka (%)	396 (24%)	452 (30%)
Omjer stopa (95% CI)	0,79 (0,69 – 0,91) (p=0,0009)	

U seropozitivnih ispitanika 28-dnevna stopa smrti zbog bilo kojeg uzroka iznosila je 16% (410/2636) u skupini koja je primala kasirivimab + imdevimab odnosno 15% (384/2636) u skupini koja je primala samo uobičajeno liječenje (omjer stopa: 1,09 [95% CI: 0,94 - 1,25]).

U seronegativnih ispitanika u dobi od  $\geq 80$  godina 28-dnevna stopa smrti zbog bilo kojeg uzroka iznosila je 54,5% (126/231) u skupini koja je primala kasirivimab + imdevimab odnosno 57,5% (134/233) u skupini koja je primala samo uobičajeno liječenje (omjer stopa: 0,97 [95% CI: 0,76 - 1,25]).

Statističko testiranje sekundarne mjere ishoda provedeno je izvan hijerarhijskog testiranja i stoga se smatra deskriptivnim.

Otpust živih ispitanika iz bolnice unutar 28 dana, što je bila sekundarna mjera ishoda, zabilježen je češće u populaciji svih randomiziranih seronegativnih ispitanika liječenih kasirivimabom i imdevimabom nego u onih koji su primili samo uobičajeno liječenje (64% naspram 58%; omjer stopa: 1,19 [95% CI: 1,09 - 1,31]), pri čemu je medijan trajanja hospitalizacije bio kraći za 4 dana (13 dana naspram 17 dana).

U populaciji svih randomiziranih seronegativnih ispitanika koji na početku ispitivanja nisu bili na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji, liječenje kasirivimabom i imdevimabom bilo je povezano s nižim rizikom od progresije do kompozitne mjere ishoda koja je uključivala invazivnu mehaničku ventilaciju ili smrt (31% naspram 37%; omjer rizika: 0,83 [95% CI: 0,75 - 0,92]).

### COV-2066

COV-2066 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje u kojem su se kasirivimab i imdevimab ocjenjivali u liječenju hospitaliziranih ispitanika s bolešću COVID-19 koji su primali kisik putem niskoprotočnih sustava (npr. maske za kisik ili nosne kanile) ili koji nisu primali nadomjesnu terapiju kisikom. U tom ispitivanju faze 2/3, 1197 ispitanika je na početku ispitivanja imalo pozitivan rezultat RT-qPCR testa na SARS-CoV-2 te su bili randomizirani u omjeru 1:1:1 za primanje jedne intravenske infuzije u dozi od 1200 mg kasirivimaba i 1200 mg imdevimaba (n=406), 4000 mg kasirivimaba i 4000 mg imdevimaba (n=398) ili placebo (n=393), pri čemu su svi ispitanici kasirivimab i imdevimab odnosno placebo primili kao dodatak uobičajenom standardnom liječenju bolesti COVID-19. Sveukupna veličina uzorka bila je manja od predviđene zbog prijevremenog prekida ispitivanja nakon što su nekoliko mjeseci stope uključivanja u ispitivanje bile niske. Sveukupno su u bolesnika koji nisu primali nadomjesnu terapiju kisikom ili su primali kisik putem niskoprotočnih sustava opaženi slični učinci kod primjene doze od 2400 mg kasirivimaba i imdevimaba odnosno 8000 mg kasirivimaba i imdevimaba, što ukazuje na izostanak učinka doze u toj populaciji. U analizi djelotvornosti te su dozne skupine objedinjene kad se provodila usporedba sa skupinom koja je primila placebo.

Na početku ispitivanja medijan dobi iznosio je 62 godine (uz 44% ispitanika u dobi od 65 ili više godina), 54% ispitanika bili su muškarci, 43% njih bilo je seronegativno, 48% seropozitivno, dok je za 9% njih serološki status bio nepoznat. Što se tiče respiratorne potpore koju su ispitanici primali na početku ispitivanja, 44% njih nije primalo nadomjesnu terapiju kisikom, a 56% je primalo kisik putem niskoprotočnih sustava. Prije randomizacije približno 33% ispitanika je u sklopu osnovnog uobičajenog liječenja primalo remdesivir, a njih 50% sistemske kortikosteroide. Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su dobro ujednačene između skupine liječene kasirivimabom i imdevimabom i one koja je primila placebo.

Primarna mjera ishoda za virološku djelotvornost bila je vremenski ponderirana prosječna (engl. *time weighted average*, TWA) dnevna promjena virusnog opterećenja ( $\log_{10}$  kopija/ml) od početka ispitivanja do 7. dana, mjereno RT-qPCR testom na obrisku nazofarinksa, u ispitanika koji su na početku ispitivanja bili seronegativni i imali pozitivan rezultat RT-qPCR testa na SARS-CoV-2. Liječenje kasirivimabom i imdevimabom u objedinjenim doznim skupinama dovelo je do statistički značajnog smanjenja srednje vrijednosti virusnog opterećenja prema metodi najmanjih kvadrata ( $\log_{10}$  kopija/ml) u odnosu na placebo (-0,28  $\log_{10}$  kopija/ml/dan uz kasirivimab i imdevimab;  $p=0,0172$ ).

Primarna klinička mjera ishoda bio je udio ispitanika koji su umrli ili su stavljeni na mehaničku ventilaciju među onima s pozitivnim rezultatom RT-qPCR testa na SARS-CoV-2.

Liječenje kasirivimabom i imdevimabom u objedinjenim doznim skupinama dovelo je do smanjenja udjela ispitanika s velikim virusnim opterećenjem koji su umrli ili su stavljeni na mehaničku ventilaciju od 6. do 29. dana, no ta mjera ishoda nije postigla statističku značajnost (smanjenje relativnog rizika [engl. *relative risk reduction*, RRR]: 25,5% [95% CI: -16,2%; 52,2%];  $p=0,2048$ ).

Liječenje kasirivimabom i imdevimabom u objedinjenim doznim skupinama dovelo je do smanjenja relativnog rizika za 47,1% (95% CI: 10,2%; 68,8%) s obzirom na udio seronegativnih ispitanika koji su umrli ili su stavljeni na mehaničku ventilaciju od 6. do 29. dana.

U *post-hoc* analizi svih randomiziranih seronegativnih ispitanika u dobi od  $\geq 80$  godina stopa smrtni zbog bilo kojeg uzroka od 1. do 29. dana iznosila je 18,1% (19/105 ispitanika) u skupini koja je primala kasirivimab + imdevimab (objedinjene doze) odnosno 30,0% (18/60 ispitanika) u skupini koja je primala placebo (omjer rizika: 0,60 [95% CI: 0,34; 1,06]).

### *Prevenција bolesti COVID-19*

Ispitivanje COV-2069 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje u kojem su se uspoređivale supkutano primijenjene doze od 600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba u odnosu na placebo za prevenciju bolesti COVID-19 među asimptomatskim kućnim kontaktima simptomatskih osoba zaraženih virusom SARS-CoV-2 (indeksni slučajevi). Ispitanici prethodno nisu bili cijepljeni protiv virusa SARS-CoV-2.

Ispitanici su bili randomizirani u omjeru 1:1 za primanje kasirivimaba i imdevimaba ili placeba unutar 96 sati od prikupljanja prvog uzorka indeksnog slučaja koji je bio pozitivan na SARS-CoV-2 (RT-qPCR).

Randomizirani ispitanici s negativnim rezultatom RT-qPCR testa na SARS-CoV-2 na početku ispitivanja uključeni su u kohortu A, a oni s pozitivnim rezultatom RT-qPCR testa na SARS-CoV-2 uključeni su u kohortu B.

#### *Kohorta A*

Populacija za primarnu analizu uključivala je ispitanike koji su na početku ispitivanja imali negativan nalaz RT-qPCR testa na SARS-CoV-2 i bili seronegativni. U primarnu analizu djelotvornosti nisu bili uključeni ispitanici koji su na početku ispitivanja bili seropozitivni ili čiji su nalazi seroloških testova bili neutvrđeni ili su nedostajali.

U populaciji za primarnu analizu na početku ispitivanja medijan dobi iznosio je 44 godine (uz 9% ispitanika u dobi od 65 ili više godina), a 54% ispitanika bile su žene. Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su dobro ujednačene među skupinama koje su primale kasirivimab i imdevimab odnosno placebo.

Primarna mjera ishoda bio je udio ispitanika u kojih se do 29. dana razvila simptomatska bolest COVID-19 potvrđena RT-qPCR testom. Došlo je do statistički značajnog smanjenja rizika od razvoja bolesti COVID-19 za 81% uz liječenje kasirivimabom i imdevimabom u odnosu na placebo. U analizi osjetljivosti koja je obuhvatila sve ispitanike s negativnim nalazom RT-qPCR testa na početku ispitivanja, neovisno o početnom serološkom statusu, zabilježeno je statistički značajno smanjenje rizika od razvoja bolesti COVID-19 za 82% uz liječenje kasirivimabom i imdevimabom u odnosu na placebo.

**Tablica 9: Primarna analiza u ispitivanju COV-2069, kohorta A**

	<b>Kasirivimab i imdevimab</b> (jednokratna doza od 1200 mg)	<b>Placebo</b>
<b>Populacija za primarnu analizu: seronegativni na početku ispitivanja</b>	n = 753	n = 752
<b>Rizik od bolesti COVID-19</b>		
<b>Do 29. dana (primarna mjera ishoda)</b>		
Neprilagođeno smanjenje rizika (Prilagođeni omjer izgleda, p-vrijednost) <sup>1</sup>	81% (0,17; p < 0,0001)	
Broj osoba s događajima	11 (1,5%)	59 (7,8%)

<sup>1</sup> Interval pouzdanosti (CI) za p-vrijednost temelji se na omjeru izgleda (skupina koja je primala kasirivimab i imdevimab naspram skupine koja je primala placebo) prema logističkom regresijskom modelu s fiksnim učincima u kategoričkim varijablama: liječena skupina, dobna skupina ( $\geq 12$  do  $< 50$  te  $\geq 50$  godina) i geografska regija (SAD naspram izvan SAD-a).

#### *Kohorta B*

Populacija za primarnu analizu obuhvaćala je asimptomatske ispitanike koji su na početku ispitivanja imali pozitivan nalaz RT-qPCR testa na SARS-CoV-2 i bili seronegativni.

U populaciji za primarnu analizu na početku ispitivanja medijan dobi iznosio je 40 godina (uz 11% ispitanika u dobi od 65 ili više godina), a 55% ispitanika bile su žene. Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su dobro ujednačene među skupinama koje su primale kasirivimab i imdevimab odnosno placebo.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je udio ispitanika koji su do 29. dana razvili COVID-19 potvrđen nalazom RT-qPCR testa. Zabilježeno je smanjenje rizika od razvoja bolesti COVID-19 za 31% uz liječenje kasirivimabom i imdevimabom u odnosu na placebo. U analizi osjetljivosti koja je obuhvatila sve ispitanike koji su imali pozitivan nalaz RT-qPCR testa na početku ispitivanja neovisno o početnom serološkom statusu, zabilježeno je smanjenje rizika od bolesti COVID-19 potvrđene RT-qPCR testom za 35% uz liječenje kasirivimabom i imdevimabom u odnosu na placebo.



**Tablica 10: Primarna analiza u ispitivanju COV-2069, kohorta B**

	<b>Kasirivimab i imdevimab</b> (jednokratna doza od 1200 mg)	<b>Placebo</b>
<b>Populacija za primarnu analizu: seronegativni na početku ispitivanja</b>	n = 100	n = 104
<b>Rizik od bolesti COVID-19</b>		
<b>Ukupno smanjenje rizika do 29. dana (primarna mjera ishoda)</b>		
Neprilagođeno smanjenje rizika (Prilagođeni omjer izgleda, p-vrijednost) <sup>1</sup>	31% (0,54; p = 0,0380)	
Broj osoba s događajima	29 (29%)	44 (42,3%)

<sup>1</sup> Interval pouzdanosti (CI) za p-vrijednost temelji se na omjeru izgleda (skupina koja je primala kasirivimab i imdevimab naspram skupine koja je primala placebo) prema logističkom regresijskom modelu s fiksnim učincima u kategoričkim varijablama: liječena skupina, dobna skupina ( $\geq 12$  do  $< 50$  te  $\geq 50$  godina) i geografska regija (SAD naspram izvan SAD-a).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

I kasirivimab i imdevimab pokazali su linearnu farmakokinetiku proporcionalnu dozi u rasponu intravenskih (150 mg do 4000 mg svakog monoklonskog protutijela) i supkutanih (300 mg i 600 mg svakog monoklonskog protutijela) doza koje su se ispitivale u kliničkim ispitivanjima.

Srednje vrijednosti vršne koncentracije ( $C_{max}$ ), područja ispod krivulje koncentracije kroz vrijeme od 0. do 28. dana ( $AUC_{0-28}$ ) i koncentracije 28 dana nakon primjene doze ( $C_{28}$ ) kasirivimaba i imdevimaba bile su usporedive nakon primjene jedne intravenske doze od 1200 mg (600 mg svakog monoklonskog protutijela) (182,7 mg/l, 1754,9 mg.dan/l odnosno 37,9 mg/l za kasirivimab te 181,7 mg/l, 1600,8 mg.dan/l odnosno 27,3 mg/l za imdevimab), i jedne supkutane doze od 1200 mg (600 mg svakog monoklonskog protutijela) (52,5 mg/l, 1121,7 mg.dan/l odnosno 30,5 mg/l za kasirivimab te 49,2 mg/l, 1016,9 mg.dan/l odnosno 25,9 mg/l za imdevimab).

Nakon primjene jedne intravenske doze od 8000 mg (po 4000 mg svakog monoklonskog protutijela) u bolesnika kojima je potrebna nadomjesna terapija kisikom, srednje vrijednosti vršne koncentracije ( $C_{max}$ ), područja ispod krivulje koncentracije kroz vrijeme od 0. do 28. dana ( $AUC_{0-28}$ ) i koncentracije 28 dana nakon primjene doze ( $C_{28}$ ) kasirivimaba i imdevimaba iznosile su 1046 mg/l, 9280 mg.dan/l odnosno 165,2 mg/l za kasirivimab te 1132 mg/l, 8789 mg.dan/l odnosno 136,2 mg/l za imdevimab.

Kod primjene za profilaksu prije izlaganja virusu, nakon intravenske i supkutane mjesečne primjene u dozi od 300 mg kasirivimaba i 300 mg imdevimaba nakon početne (udarne) doze od 600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba, medijani predviđenih najnižih serumskih koncentracija kasirivimaba i imdevimaba u stanju dinamičke ravnoteže slični su opaženim srednjim vrijednostima serumskih koncentracija 29. dana nakon primjene jedne supkutane doze kasirivimaba i imdevimaba od 1200 mg (600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba).

### Apsorpcija

Nakon primjene jedne intravenske doze kasirivimab i imdevimab postižu vršnu koncentraciju u serumu na kraju infuzije. Procijenjeni medijan (raspon) vremena do postizanja maksimalnih serumskih koncentracija kasirivimaba i imdevimaba ( $T_{max}$ ) nakon primjene jedne supkutane doze od 600 mg svakog monoklonskog protutijela iznosi 6,7 (raspon: 3,4 – 13,6) dana za kasirivimab te 6,6 (raspon: 3,4 – 13,6) dana za imdevimab. Nakon jedne supkutane doze od 600 mg svakog monoklonskog protutijela procijenjena bioraspoloživost kasirivimaba iznosila je 71,8%, a imdevimaba 71,7%.

### Distribucija

Ukupan volumen distribucije procijenjen populacijskom farmakokinetičkom analizom iznosio je 7,072 l za kasirivimab te 7,183 l za imdevimab.

## Biotransformacija

Budući da su kasirivimab i imdevimab ljudska monoklonska IgG1 protutijela, očekuje se da će se kataboličkim putovima razgraditi na male peptide i aminokiseline na isti način kao i endogeni IgG.

## Eliminacija

Srednje vrijednosti (5.; 95. percentil) poluvijeka eliminacije iz seruma nakon primjene doze od 600 mg svakog monoklonskog protutijela bile su 29,8 (16,4; 43,1) dana za kasirivimab i 26,2 (16,9; 35,6) dana za imdevimab. Srednje vrijednosti (5.; 95. percentil) klirensa bile su 0,188 (0,11; 0,30) za kasirivimab i 0,227 (0,15;0,35) za imdevimab.

U bolesnika kojima je potrebna nadomjesna terapija kisikom, srednje vrijednosti (5.; 95. percentil) poluvremena eliminacije iz seruma nakon primjene doze od 4000 mg svakog monoklonskog protutijela iznosile su 21,9 (12,4; 36,9) dana za kasirivimab i 18,8 (11,7; 29,4) dana za imdevimab. Srednje vrijednosti (5.; 95. percentil) klirensa bile su 0,303 (0,156; 0,514) za kasirivimab i 0,347 (0,188;0,566) za imdevimab.

### *Pedijatrijska populacija*

Kod adolescentnih bolesnika s bolešću COVID-19 (12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg u ispitivanju COV-2067) koji su primili jednokratnu intravensku dozu od 1200 mg, srednja vrijednost koncentracije  $\pm$  SD na kraju infuzije i 28 dana nakon primjene doze iznosila je  $172 \pm 96,9$  mg/l odnosno  $54,3 \pm 17,7$  mg/l za kasirivimab te  $183 \pm 101$  mg/l odnosno  $45,3 \pm 13,1$  mg/l za imdevimab.

Kod adolescenata koji nisu bili zaraženi virusom SARS-CoV-2 (12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg u ispitivanju COV-2069) i koji su primili jednokratnu supkutanu dozu od 1200 mg, srednja vrijednost koncentracije  $\pm$  SD 28 dana nakon primjene doze iznosila je  $44,9 \pm 14,7$  mg/l za kasirivimab te  $36,5 \pm 13,2$  mg/l za imdevimab.

Farmakokinetika kasirivimaba i imdevimaba u djece mlađe od 12 godina još nije ustanovljena.

Farmakokinetika kasirivimaba i imdevimaba u djece mlađe od 18 godina koja trebaju primati nadomjesnu terapiju kisikom još nije ustanovljena.

### *Starije osobe*

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi dob (od 18 do 96 godina) nije utvrđena kao značajna kovarijata koja utječe na farmakokinetiku kasirivimaba ni imdevimaba.

### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Ne očekuje se da će se kasirivimab i imdevimab u značajnoj mjeri izlučivati bubrežnim putem zbog svoje molekularne težine ( $> 69$  kDa).

### *Oštećenje jetrene funkcije*

Ne očekuje se da će se kasirivimab i imdevimab u značajnoj mjeri eliminirati jetrenim putem.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti, genotoksičnosti ni reproduktivne toksičnosti kasirivimaba i imdevimaba. Ne očekuje se da protutijela kao što su kasirivimab i imdevimab imaju genotoksičan ili kancerogeni potencijal. U ispitivanjima tkivne križne reaktivnosti kasirivimaba i imdevimaba na tkivima odraslih ljudi i majmuna te na tkivima ljudskog fetusa nije opaženo vezivanje.

U toksikološkom ispitivanju na makaki majmunima opaženi su učinci na jetru koji nisu bili štetni (blaga prolazna povećanja vrijednosti AST-a i ALT-a).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

L-histidin  
L-histidinklorid hidrat  
polisorbat 80  
saharoza  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

Neotvorena bočica: 2 godine

Zajedno pakirane bočice od 300 mg za jednokratnu uporabu

Nakon prvog uvođenja igle: lijek treba odmah upotrijebiti, a sav lijek koji preostane treba baciti.

#### Razrijeđena otopina za intravensku primjenu

Otopinu u bočici potrebno je razrijediti prije primjene. Pripremljena otopina za infuziju predviđena je za primjenu bez odgode. Dokazana je kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni tijekom 20 sati na sobnoj temperaturi (do 25°C) odnosno tijekom 72 sata na temperaturi od 2°C do 8°C. S mikrobiološkog stajališta pripremljenu infuziju treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika. Pripremljeni lijek ne bi se smio čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima. Ako se vrećica za intravensku infuziju čuva u hladnjaku, prije primjene treba pričekati približno 30 minuta da dosegne sobnu temperaturu.

#### Čuvanje štrcaljki za supkutanu primjenu

Pripremljene štrcaljke treba odmah primijeniti. Dokazana je kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni tijekom 24 sata na sobnoj temperaturi (do 25°C) te tijekom 72 sata na temperaturi od 2°C do 8°C. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika te ne bi smjeli premašiti 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako je priprema provedena u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima. Ako se štrcaljke čuvaju u hladnjaku, prije primjene treba pričekati približno 10 – 15 minuta da dosegnu sobnu temperaturu.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Ne tresti.

Bočice čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Ronapreve dolazi u bočicama od prozirnog stakla tipa I, volumena 6 ml.

## Ronapreve 300 mg + 300 mg otopina za injekciju/infuziju, bočice za jednokratnu uporabu

Jedna kutija sadrži 1 bočicu svakog protutijela.

Pakiranje od 2 bočice volumena 6 ml, od prozirnog stakla tipa I, sa čepom od butilne gume, sadrži jednu bočicu s 2,5 ml otopine s 300 mg kasirivimaba i jednu bočicu s 2,5 ml otopine s 300 mg imdevimaba.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

#### Priprema lijeka Ronapreve za intravensku infuziju

Ronapreve mora pripremiti zdravstveni radnik primjenom aseptične tehnike:

1. Izvadite bočice kasirivimaba i imdevimaba iz hladnjaka i pričekajte približno 20 minuta prije pripreme da dosegnu sobnu temperaturu,
  - Nemojte izlagati bočice izravnoj toplini.
  - Nemojte tresti bočice.
2. Bočice kasirivimaba i imdevimaba treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrže li vidljive čestice i jesu li promijenile boju. Ako se primijeti bilo što od toga, bočica se mora baciti i zamijeniti novom.
  - Otopina u svakoj bočici mora biti bistra do blago opalescentna te bezbojna do blijedo žuta.
3. Uzmite napunjenu vrećicu za intravensku infuziju (od polivinilklorida [PVC] ili poliolefina [PO]) koja sadrži 50 ml, 100 ml, 150 ml ili 250 ml otopine natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopine glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%).
4. Koristeći sterilnu štrcaljku i iglu, izvucite odgovarajući volumen kasirivimaba i imdevimaba iz njihovih bočica i ubrizgajte ga u napunjenu infuzijsku vrećicu koja sadrži otopinu natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) za injekciju ili otopinu glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%) (vidjeti dio 4.2, Tablicu 1).
5. Lagano promiješajte preokrećući infuzijsku vrećicu. Nemojte je tresti.
6. Ronapreve ne sadrži konzervanse i stoga razrijeđenu otopinu za infuziju treba odmah primijeniti.

#### Primjena lijeka Ronapreve intravenskom infuzijom

- Prikupite preporučeni pribor za infuziju:
  - Infuzijski komplet od polivinilklorida (PVC), polietilenom (PE) obloženog PVC-a ili poliuretana (PU)
  - Ugrađeni ili pričvrtni filter za intravensku primjenu od polietersulfona, polisulfona ili poliamida, veličine pora od 0,2 µm – 5 µm
- Spojite infuzijski komplet na vrećicu za intravensku infuziju
- Provjerite protočnost infuzijskog kompleta
- Primijenite cjelokupnu otopinu za infuziju u vrećici uz pomoć pumpe ili gravitacijskom metodom kroz intravensku liniju koja ima sterilni, ugrađeni ili pričvrtni filter za intravensku primjenu od polietersulfona, polisulfona ili poliamida, veličine pora od 0,2 µm - 5 µm.
- Pripremljena otopina za infuziju ne smije se primijeniti istodobno s bilo kojim drugim lijekom. Nije utvrđena kompatibilnost injekcije kasirivimaba i imdevimaba s drugim intravenskim otopinama i lijekovima osim s otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%).
- Nakon završetka infuzije isperite cjevčice otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%) kako bi se osigurala primjena cjelokupne doze.
- Osobe treba nadzirati nakon intravenske infuzije u skladu s lokalnom medicinskom praksom.

## Priprema lijeka Ronapreve za supkutanu injekciju

Izvadite bočice kasirivimaba i imdevimaba iz hladnjaka i pričekajte približno 20 minuta prije pripreme da dosegnu sobnu temperaturu.

Nemojte izlagati bočice izravnoj toplini.

Nemojte tresti bočice.

Bočice kasirivimaba i imdevimaba treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrže li vidljive čestice i jesu li promijenile boju. Ako se primijeti bilo što od toga, bočica se mora baciti i zamijeniti novom. Otopina u svakoj bočici mora biti bistra do blago opalescentna te bezbojna do blijedo žuta.

1. Ronapreve treba pripremiti koristeći odgovarajući broj štrcaljki (vidjeti dio 4.2, Tablicu 3). Nabavite polipropilenske štrcaljke od 3 ml ili 5 ml s Luer priključkom i igle za prijenos veličine 21G.
2. Koristeći sterilnu štrcaljku i iglu, izvucite odgovarajući volumen kasirivimaba i imdevimaba iz njihovih bočica u svaku štrcaljku (vidjeti dio 4.2, Tablicu 3) – potrebne su ukupno 4 štrcaljke za ukupnu kombiniranu dozu od 1200 mg te ukupno 2 štrcaljke za ukupnu kombiniranu dozu od 600 mg. Sav preostali lijek pohranite prema uputama navedenima u dijelu 6.3.
3. Zamijenite iglu za prijenos veličine 21G iglom za supkutanu injekciju veličine 25G ili 27G.
4. Ovaj lijek ne sadrži konzervanse i stoga pripremljene štrcaljke treba odmah primijeniti. Ako nije moguće odmah primijeniti lijek, čuvajte pripremljene štrcaljke s kasirivimabom i imdevimabom na temperaturi od 2°C do 8°C najviše 72 sata odnosno na sobnoj temperaturi do 25°C najviše 24 sata. Ako se štrcaljke čuvaju u hladnjaku, prije primjene treba pričekati približno 10 – 15 minuta da dosegnu sobnu temperaturu.

## Primjena lijeka Ronapreve supkutanom injekcijom

- Za primjenu lijeka Ronapreve u dozi od 1200 mg (600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba) uzmite 4 štrcaljke (vidjeti dio 4.2, Tablicu 3) i pripremite ih za supkutane injekcije.
- Za primjenu lijeka Ronapreve u dozi od 600 mg (300 mg kasirivimaba i 300 mg imdevimaba) uzmite 2 štrcaljke (vidjeti dio 4.2, Tablicu 3) i pripremite ih za supkutane injekcije.
- Zbog njihova volumena supkutane injekcije treba primijeniti jednu za drugom na različitim mjestima na tijelu (u gornji dio bedra, vanjski dio nadlaktice ili abdomen, osim područja 5 cm oko pupka i područja struka).

## Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Treba se strogo pridržavati sljedećih uputa za uporabu i odlaganje štrcaljki i drugih medicinskih oštih predmeta:

- Igle i štrcaljke nikada se ne smiju ponovno upotrijebiti.
- Odložite sve upotrijebljene igle i štrcaljke u spremnik za oštre predmete (neprobojan spremnik).

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1601/001

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 12. studenog 2021.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Zajedno pakirane višedozne bočice od 1332 mg

Jedna višedozna bočica kasirivimaba sadrži 1332 mg kasirivimaba u 11,1 ml (120 mg/ml).

Jedna višedozna bočica imdevimaba sadrži 1332 mg imdevimaba u 11,1 ml (120 mg/ml).

Kasirivimab i imdevimab dva su IgG1 rekombinantna ljudska monoklonska protutijela proizvedena tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama jajnika kineskog hrčka.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Bistra do blago opalescentna i bezbojna do blijedo žuta otopina, pH vrijednosti 6,0.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Ronapreve je indiciran za:

- liječenje bolesti COVID-19 u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg kojima nije potrebna nadomjesna terapija kisikom i koji imaju povećan rizik od progresije do teškog oblika bolesti COVID-19.
- liječenje bolesti COVID-19 u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg koji primaju nadomjesnu terapiju kisikom i koji imaju negativan nalaz testa na protutijela protiv virusa SARS-CoV-2.
- prevenciju bolesti COVID-19 u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg.

Prilikom primjene lijeka Ronapreve potrebno je uzeti u obzir informacije o aktivnosti lijeka Ronapreve protiv virusnih varijanti koje izazivaju zabrinutost. Vidjeti dijelove 4.4 i 5.1.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Primjena se mora provoditi u uvjetima u kojima je moguće zbrinjavanje teških reakcija preosjetljivosti, poput anafilaksije. Osobe treba nadzirati nakon primjene lijeka u skladu s lokalnom medicinskom praksom.

## Doziranje

### *Liječenje*

Doza za bolesnike kojima nije potrebna nadomjesna terapija kisikom iznosi 600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba primijenjenih u jednoj intravenskoj infuziji ili supkutanim injekcijama (vidjeti Tablice 1 i 3). Vidjeti dijelove 4.4 i 5.1. Samo u tih bolesnika kasirivimab i imdevimab treba primijeniti unutar 7 dana od nastupa simptoma bolesti COVID-19.

Doza za bolesnike kojima je potrebna nadomjesna terapija kisikom (uključujući niskoprotočne i visokooprotočne sustave, mehaničku ventilaciju ili izvantjelesnu membransku oksigenaciju (engl. *extracorporeal membrane oxygenation, ECMO*)) iznosi 4000 mg kasirivimaba i 4000 mg imdevimaba primijenjenih u jednoj intravenskoj infuziji (vidjeti Tablicu 2 u sažetku opisa svojstava lijeka za Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml). Vidjeti dio 5.1.

### *Prevenција*

#### *Profilaksa nakon izlaganja virusu*

Doza za odrasle bolesnike i adolescente u dobi od 12 ili više godina koji teže najmanje 40 kg iznosi 600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba primijenjenih u jednoj intravenskoj infuziji ili supkutanim injekcijama (vidjeti Tablice 1 i 3).

Kasirivimab i imdevimab treba primijeniti što je prije moguće nakon kontakta s osobom oboljelom od bolesti COVID-19.

#### *Profilaksa prije izlaganja virusu*

Početna doza za odrasle bolesnike i adolescente u dobi od 12 ili više godina koji teže najmanje 40 kg iznosi 600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba primijenjenih u jednoj intravenskoj infuziji ili supkutanim injekcijama (vidjeti Tablice 1 i 3). Sljedeće doze od 300 mg kasirivimaba i 300 mg imdevimaba primijenjenih u jednoj intravenskoj infuziji ili supkutanim injekcijama mogu se primjenjivati svaka 4 tjedna sve dok profilaksa više nije potrebna. Nema podataka o ponovljenom doziranju duljem od 24 tjedna (6 doza).

### *Propuštena doza*

Kod primjene ponovljenih doza za profilaksu prije izlaganja virusu, ako se doza lijeka Ronapreve propusti, treba je primijeniti što je prije moguće. Nakon toga raspored primjene treba prilagoditi tako da se održi odgovarajući interval između doza.

## Posebne populacije

### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

### *Oštećenje jetrene funkcije*

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).



### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost kasirivimaba i imdevimaba u djece mlađe od 12 godina još nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Ronapreve je namijenjen samo za intravensku ili supkutanu primjenu.

#### *Intravenska infuzija*

Za detaljne upute o pripremi i primjeni lijeka Ronapreve vidjeti dio 6.6.

**Tablica 1: Upute za preporučeno razrjeđivanje i intravensku infuziju 600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba ili 300 mg kasirivimaba i 300 mg imdevimaba**

<b>Indikacija</b>	<b>Veličina infuzijske vrećice napunjene otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom glukoze od 50 mg/ml (5%)</b>	<b>Doza lijeka Ronapreve</b>	<b>Ukupan volumen za 1 dozu</b>	<b>Volumen koji je potrebno izvući iz svake bočice i ubrizgati u jednu infuzijsku vrećicu volumena 50-250 ml napunjenu otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom glukoze od 50 mg/ml (5%), za istodobnu primjenu</b>	<b>Minimalno trajanje infuzije</b>
Liječenje (bolesnici koji ne primaju nadomjesnu terapiju kisikom), profilaksa nakon izlaganja (jednokratna doza), profilaksa prije izlaganja (početna doza)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba	10 ml	5 ml iz jedne višedozne bočice kasirivimaba od 1332 mg 5 ml iz jedne višedozne bočice imdevimaba od 1332 mg	20 minuta
	250 ml				30 minuta
Profilaksa prije izlaganja (ponovljene doze)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg kasirivimaba i 300 mg imdevimaba	5 ml	2,5 ml iz jedne višedozne bočice kasirivimaba od 1332 mg 2,5 ml iz jedne višedozne bočice imdevimaba od 1332 mg	20 minuta
	250 ml				30 minuta

**Tablica 2: Upute za preporučeno razrjeđivanje i intravensku infuziju 4000 mg kasirivimaba i 4000 mg imdevimaba**

Indikacija	Veličina infuzijske vrećice napunjene otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom glukoze od 50 mg/ml (5%)	Doza lijeka Ronapreve	Ukupan volumen za 1 dozu	Volumen koji je potrebno izvući iz svake bočice i ubrizgati u jednu infuzijsku vrećicu volumena 50-250 ml napunjenu otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom glukoze od 50 mg/ml (5%), za istodobnu primjenu	Minimalno trajanje infuzije
Liječenje (bolesnici koji primaju nadomjesnu terapiju kisikom)	250 ml*	4000 mg kasirivimaba i 4000 mg imdevimaba	66,6 ml	po 11,1 ml iz tri višedozne bočice kasirivimaba od 1332 mg po 11,1 ml iz tri višedozne bočice imdevimaba od 1332 mg	60 minuta

\* Prije dodavanja kasirivimaba i imdevimaba, iz infuzijske vrećice treba izvući i baciti 66,6 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopine glukoze od 50 mg/ml (5%).

Brzina infuzije može se smanjiti, infuzija se može privremeno prekinuti ili trajno obustaviti ako se u bolesnika razviju bilo kakvi znakovi događaja povezanih s infuzijom ili drugih nuspojava (vidjeti dio 4.4).

#### *Supkutana injekcija*

Za detaljne upute o pripremi i primjeni lijeka Ronapreve vidjeti dio 6.6.

Supkutane injekcije kasirivimaba i imdevimaba treba primijeniti jednu za drugom na različitim mjestima na tijelu (u gornji dio bedra, vanjski dio nadlaktice ili abdomen, osim područja 5 cm oko pupka i područja struka).

**Tablica 3: Priprema 600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba ili 300 mg kasirivimaba i 300 mg imdevimaba za supkutanu injekciju**

<b>Indikacija</b>	<b>Doza lijeka Ronapreve</b>	<b>Ukupan volumen za 1 dozu</b>	<b>Volumen koji treba izvući iz svake bočice za pripremu 4 štrcaljke</b>
Liječenje (bolesnici koji ne primaju nadomjesnu terapiju kisikom), profilaksa nakon izlaganja (jednokratna doza), profilaksa prije izlaganja (početna doza)	600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba	10 ml	2,5 ml (2x) iz jedne višedozne bočice kasirivimaba od 1332 mg 2,5 ml (2x) iz jedne višedozne bočice imdevimaba od 1332 mg
<b>Indikacija</b>	<b>Doza lijeka Ronapreve</b>	<b>Ukupan volumen za 1 dozu</b>	<b>Volumen koji treba izvući iz svake bočice za pripremu 2 štrcaljke</b>
Profilaksa prije izlaganja (ponovljene doze)	300 mg kasirivimaba i 300 mg imdevimaba	5 ml	2,5 ml iz jedne višedozne bočice kasirivimaba od 1332 mg 2,5 ml iz jedne višedozne bočice imdevimaba od 1332 mg

#### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

##### Aktivnost protiv varijanti virusa SARS-CoV-2

Prilikom donošenja odluka o primjeni lijeka Ronapreve za liječenje ili profilaksu potrebno je razmotriti poznate činjenice o značajkama cirkulirajućih varijanti virusa SARS-CoV-2, uključujući regionalne ili geografske različitosti, i dostupne informacije o obrascima osjetljivosti na lijek Ronapreve. Vidjeti dio 5.1.

Ako su dostupni nalazi molekularnog testiranja ili sekvenciranja, treba ih uzeti u obzir kod odabira protivirusne terapije kako bi se isključile varijante virusa SARS-CoV-2 koje su se pokazale manje osjetljivima na lijek Ronapreve.

##### Supkutana primjena za liječenje bolesti COVID-19

Klinička djelotvornost lijeka Ronapreve primijenjenog supkutanim putem za liječenje bolesti COVID-19 nije se ocjenjivala u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 5.1). Farmakokinetika kasirivimaba i imdevimaba u prvih 48 sati nakon supkutane primjene 600 mg svakog monoklonskog protutijela ukazuje na niže razine serumske izloženosti nego kod intravenske primjene iste doze. Nije poznato uzrokuju li razlike u početnoj sistemskoj izloženosti posljedične razlike u kliničkoj djelotvornosti. Preporučuje se da se supkutani put primjene koristi samo ako intravenska primjena nije moguća i ako bi ona dovela do odgode liječenja.

## Reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju

Kod primjene kasirivimaba i imdevimaba prijavljene su reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju (vidjeti dio 4.8). U slučaju pojave znakova ili simptoma klinički značajne reakcije preosjetljivosti ili anafilaksije potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka i uvesti odgovarajuću terapiju i/ili potporno liječenje.

Slučajevi konvulzivne sinkope primijećeni su nakon intravenske i supkutane primjene (vidjeti dio 4.8). Konvulzivnu sinkopu treba razlikovati od napadaja i liječiti prema kliničkoj indikaciji.

## Reakcije na infuziju

Kod intravenske primjene kasirivimaba i imdevimaba opažene su reakcije na infuziju.

Reakcije na infuziju opažene u kliničkim ispitivanjima većinom su bile umjerene težine i obično su se javile tijekom ili unutar 24 sata od primjene infuzije. Često prijavljeni znakovi i simptomi tih reakcija uključivali su mučninu, zimicu, omaglicu (ili sinkopu), osip, urtikariju, pruritus, tahipneju i navale crvenila. Međutim, reakcije na infuziju mogu se manifestirati kao teški i po život opasni događaji te mogu uključivati druge znakove i simptome.

U slučaju pojave reakcije na infuziju treba privremeno prekinuti, usporiti ili trajno obustaviti infuziju.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena formalna ispitivanja interakcija s drugim lijekovima. Kasirivimab i imdevimab su monoklonska protutijela, koja se ne izlučuju putem bubrega niti se metaboliziraju posredstvom enzima citokroma P450; stoga nisu vjerojatne interakcije s istodobno primijenjenim lijekovima koji se izlučuju putem bubrega ili koji su supstrati, induktori ili inhibitori enzima citokroma P450.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni kasirivimaba i imdevimaba u trudnica ograničeni. Nisu provedena ispitivanja na životinjama u kojima se procjenjivala reproduktivna toksičnost. Poznato je da ljudska imunoglobulinska G1 (IgG1) protutijela prolaze kroz placentu. Nije poznato predstavlja li potencijalni placentalni prijenos kasirivimaba i imdevimaba bilo kakvu terapijsku korist ili rizik za plod u razvoju. Međutim, budući da kasirivimab i imdevimab izravno ciljano djeluju na protein šiljka virusa SARS-CoV-2 te s obzirom na izostanak križne reaktivnosti s tkivima reproduktivnih organa i fetusa u ispitivanjima tkivne križne reaktivnosti, ne očekuju se negativni učinci na plod u razvoju. Ronapreve se tijekom trudnoće smije primjenjivati samo ako moguća korist opravdava mogući rizik za majku i plod, uzevši u obzir sve povezane zdravstvene čimbenike. Ako žena zatrudni dok se liječi ovim lijekom, treba je upozoriti da nisu poznati bilo koji mogući rizici za plod.

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se kasirivimab i imdevimab u majčino mlijeko, no poznato je da se majčina IgG protutijela prenose u mlijeko u prvih nekoliko dana nakon poroda. Budući da kasirivimab i imdevimab izravno ciljano djeluju na protein šiljka virusa SARS-CoV-2 te s obzirom na malu sistemsku apsorpciju nakon peroralnog unosa protutijela, može se razmotriti primjena lijeka Ronapreve tijekom dojenja kad je to klinički indicirano.

### Plodnost

Nisu provedena ispitivanja plodnosti.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ronapreve ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Sveukupno je 8596 ispitanika (6173 intravenskom primjenom i 2423 supkutanom primjenom) liječeno kasirivimabom i imdevimabom u kliničkim ispitivanjima.

Najčešće prijavljene nuspojave lijeka su reakcije preosjetljivosti, koje uključuju reakcije na infuziju i reakcije na mjestu injiciranja.

##### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave u Tablici 4 razvrstane su prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja. Učestalost je definirana kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ) i vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tablica 4: Tablični prikaz nuspojava utvrđenih u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet:**

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Kategorija učestalosti
<b>Intravenska primjena</b>		
Poremećaji imunološkog sustava	anafilaksija	rijetko
	preosjetljivost	rijetko
Poremećaji živčanog sustava	omaglica* konvulzivna sinkopa	manje često nepoznato
Krvožilni poremećaji	navale crvenila*	manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	tahipneja*	manje često
Poremećaji probavnog sustava	mučnina*	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus*	manje često
	osip*	manje često
	urtikarija*	rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	zimica*	manje često
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	reakcije na infuziju	manje često
<b>Supkutana primjena</b>		
Poremećaji krvi i limfnog sustava	limfadenopatija	manje često
Poremećaji živčanog sustava	omaglica	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	pruritus <sup>1*</sup>	rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcije na mjestu injiciranja <sup>1</sup>	često

<sup>1</sup> Reakcije na mjestu injiciranja uključuju eritem, pruritus, ekhimozu, edem, bol, osjetljivost na dodir, urtikariju i konvulzivnu sinkopu.

\* U nekim su slučajevima simptomi reakcija na infuziju i reakcija na mjestu injiciranja prijavljeni kao pojedinačne nuspojave.

## Pedijatrijska populacija

### Intravenska primjena

U ispitivanju RECOVERY liječenje kasirivimabom i imdevimabom primila su 4 adolescenta u dobi od  $\geq 12$  i  $< 18$  godina. Sigurnosni profil u toj ograničenoj populaciji bio je sličan onomu opaženom u odraslih bolesnika.

### Supkutana primjena

U ispitivanju COV-2069 liječenje kasirivimabom i imdevimabom primilo je 66 adolescenata u dobi od  $\geq 12$  i  $< 18$  godina. Sigurnosni profil bio je sličan onomu opaženom u odraslih bolesnika.

## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

U kliničkim ispitivanjima primjenjivale su se doze do 4000 mg kasirivimaba i 4000 mg imdevimaba. Nema dostupnih podataka za doze veće od navedenih.

Nema poznatog specifičnog protulijeka za predoziranje kasirivimabom i imdevimabom. Liječenje predoziranja treba obuhvatiti opće potporne mjere, uključujući praćenje vitalnih znakova i kliničkog statusa bolesnika.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Imunoserumi i imunoglobulini, antivirusna monoklonska protutijela.  
ATK oznaka: J06BD07

### Mehanizam djelovanja

Kasirivimab (IgG1 $\kappa$ ) i imdevimab (IgG1 $\lambda$ ) dva su rekombinantna ljudska monoklonska protutijela s nepromijenjenim Fc regijama. Kasirivimab i imdevimab vezuju se za nepreklapajuće epitope na receptor-vezujućoj domeni (engl. *receptor-binding domain*, RBD) proteina šiljka virusa SARS-CoV-2. To onemogućuje vezivanje RBD-a za ljudski receptor ACE2 i na taj način sprječava ulazak virusa u stanicu.

### Protuvirusna aktivnost *in vitro*

U testu neutralizacije virusa SARS-CoV-2 na Vero-E6 stanicama kasirivimab, imdevimab te kombinacija kasirivimaba i imdevimaba neutralizirali su SARS-CoV-2 (izolat USA-WA1/2020), uz vrijednosti EC<sub>50</sub> od 37,4 pM (0,006  $\mu$ g/ml), 42,1 pM (0,006  $\mu$ g/ml) odnosno 31,0 pM (0,005  $\mu$ g/ml).

### Rezistencija

Postoji mogući rizik od terapijskog neuspjeha zbog razvoja virusnih varijanti rezistentnih na kasirivimab i imdevimab primijenjene u kombinaciji.

Neutralizacijska aktivnost kasirivimaba, imdevimaba te kombinacije kasirivimaba i imdevimaba ocjenjivala se u odnosu na različite varijante S-proteina, uključujući poznate varijante koje izazivaju zabrinutost/varijante od interesa, varijante utvrđene u *in vitro* ispitivanjima izbjegavanja učinka lijeka i

varijante iz javno dostupnih podataka o genomu virusa SARS-CoV-2 preuzetih iz baze podataka *Global Initiative on Sharing All Influenza Data* (GISAID). Podaci o neutralizacijskoj aktivnosti kasirivimaba i imdevimaba protiv varijanti koje izazivaju zabrinutost/varijanti od interesa navedeni su u Tablici 5.

**Tablica 5: Podaci o neutralizaciji pseudotipiziranih virusu sličnih čestica (engl. *virus-like particle*, VLP) za cijelu sekvencu ili ključne supstitucije u varijantama S-proteina virusa SARS-CoV-2 za varijante koje izazivaju zabrinutost/varijante od interesa\* kod primjene kasirivimaba i imdevimaba samostalno ili u kombinaciji**

Linija sa supstitucijama u S-proteinu	Ispitivane ključne supstitucije	Smanjena osjetljivost na kasirivimab i imdevimab u kombinaciji	Smanjena osjetljivost na kasirivimab primijenjen samostalno	Smanjena osjetljivost na imdevimab primijenjen samostalno
B.1.1.7 (porijeklo: UK/alfa)	cjeloviti S-protein <sup>a</sup>	bez promjene <sup>e</sup>	bez promjene <sup>e</sup>	bez promjene <sup>e</sup>
B.1.351 (porijeklo: Južna Afrika/beta)	cjeloviti S-protein <sup>b</sup>	bez promjene <sup>e</sup>	45 puta	bez promjene <sup>e</sup>
P.1 (porijeklo: Brazil/gama)	cjeloviti S-protein <sup>c</sup>	bez promjene <sup>e</sup>	418 puta	bez promjene <sup>e</sup>
B.1.427/B.1.429 (porijeklo: Kalifornija/epsilon)	L452R	bez promjene <sup>e</sup>	bez promjene <sup>e</sup>	bez promjene <sup>e</sup>
B.1.526 (porijeklo: New York/jota) <sup>f</sup>	E484K	bez promjene <sup>e</sup>	25 puta	bez promjene <sup>e</sup>
B.1.617.1/B.1.617.3 (porijeklo: Indija/kapa)	L452R+E484Q	bez promjene <sup>e</sup>	7 puta	bez promjene <sup>e</sup>
B.1.617.2/AY.3 (porijeklo: Indija/delta)	L452R+T478K	bez promjene <sup>e</sup>	bez promjene <sup>e</sup>	bez promjene <sup>e</sup>
AY.1/AY.2 <sup>g</sup> (porijeklo: Indija/delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K <sup>d</sup>	bez promjene <sup>e</sup>	9 puta	bez promjene <sup>e</sup>
B.1.621/B.1.621.1 (porijeklo: Kolumbija/mi)	R346K, E484K, N501Y	bez promjene <sup>e</sup>	23 puta	bez promjene <sup>e</sup>
C.37 (porijeklo: Peru/lambda)	L452Q+F490S	bez promjene <sup>e</sup>	bez promjene <sup>e</sup>	bez promjene <sup>e</sup>
B.1.1.529/BA.1 (omikron)	cjeloviti S protein <sup>h</sup>	> 1013 puta	> 1732 puta	> 754 puta

<sup>a</sup> Ispitivan je pseudotipizirani VLP koji eksprimira cjeloviti S-protein ove varijante. Utvrđene su sljedeće promjene u odnosu na divlji tip S-proteina: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

<sup>b</sup> Ispitivan je pseudotipizirani VLP koji eksprimira cjeloviti S-protein ove varijante. Utvrđene su sljedeće promjene u odnosu na divlji tip S-proteina: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

<sup>c</sup> Ispitivan je pseudotipizirani VLP koji eksprimira cjeloviti S-protein ove varijante. Utvrđene su sljedeće promjene u odnosu na divlji tip S-proteina: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F.

<sup>d</sup> Za AY.1: Ispitivan je pseudotipizirani VLP koji eksprimira cjeloviti S-protein ove varijante. Utvrđene su sljedeće promjene u odnosu na divlji tip S-proteina: T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N.

<sup>e</sup> Bez promjene: smanjenje osjetljivosti za  $\leq 5$  puta.

<sup>f</sup> Ne sadržavaju svi izolati njujorske linije supstituciju E484K (podaci iz veljače 2021.).

<sup>g</sup> Poznat kao „delta plus“.

<sup>h</sup> Ispitivan je pseudotipizirani VLP koji eksprimira cjeloviti S-protein ove varijante. Utvrđene su sljedeće promjene u odnosu na divlji tip S-proteina: 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.

\* Varijante koje izazivaju zabrinutost/varijante od interesa definirane su prema američkom Centru za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. *Centers for Disease Control and Prevention, CDC, 2021.*) {<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}.

Vidjeti Tablicu 6 za sveobuhvatan popis autentičnih varijanti virusa SARS-CoV-2 koje izazivaju zabrinutost/koje su od interesa i za koje se ocjenjivala osjetljivost na kasirivimab i imdevimab primijenjene samostalno i u kombinaciji.

**Tablica 6: Podaci o neutralizaciji autentičnih varijanti virusa SARS-CoV-2 koje izazivaju zabrinutost/koje su od interesa kod primjene kasirivimaba i imdevimaba samostalno ili u kombinaciji**

Linija sa supstitucijom u S-proteinu	Smanjena osjetljivost na kasirivimab i imdevimab u kombinaciji	Smanjena osjetljivost na kasirivimab primijenjen samostalno	Smanjena osjetljivost na imdevimab primijenjen samostalno
B.1.1.7 (porijeklo: UK/alfa)	bez promjene <sup>a</sup>	bez promjene <sup>a</sup>	bez promjene <sup>a</sup>
B.1.351 (porijeklo: Južna Afrika/beta)	bez promjene <sup>a</sup>	5 puta	bez promjene <sup>a</sup>
P.1 (porijeklo: Brazil/gama)	bez promjene <sup>a</sup>	371 put	bez promjene <sup>a</sup>
B.1.617.1 (porijeklo: Indija/kapa)	bez promjene <sup>a</sup>	6 puta	bez promjene <sup>a</sup>
B.1.617.2 (porijeklo: Indija/delta)	bez promjene <sup>a</sup>	bez promjene <sup>a</sup>	bez promjene <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Bez promjene: smanjenje osjetljivosti za  $\leq 5$  puta.

## Klinička djelotvornost

### *Liječenje bolesti COVID-19*

#### COV-2067

Ispitivanje COV-2067 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje u kojem su se kasirivimab i imdevimab ocjenjivali u liječenju ispitanika s bolešću COVID-19 (simptomatskih, kojima je SARS-CoV-2 utvrđen kvantitativnom lančanom reakcijom polimerazom uz reverznu transkripciju [RT-qPCR]) kojima nije bila potrebna nadomjesna terapija kisikom i koji su imali povećan rizik od progresije do teškog oblika bolesti.

U kohorti 1 u fazi 3 ovog ispitivanja ispitanici koji prethodno nisu bili cijepljeni protiv virusa SARS-CoV-2 randomizirani su unutar 7 dana od nastupa simptoma u skupinu koja je primila jednu intravensku infuziju u dozi od 600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba (n = 1347), 1200 mg kasirivimaba i 1200 mg imdevimaba (n = 2036) ili placebo (n = 2009).

Ispitanici u kohorti 1 u fazi 3 ispitivanja imali su najmanje jedan u planu ispitivanja naveden faktor rizika za razvoj teškog oblika bolesti COVID-19 (oni su uključivali dob > 50 godina, pretilost koja se definirala kao ITM  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, kardiovaskularnu bolest uključujući hipertenziju, kroničnu plućnu bolest uključujući astmu, šećernu bolest tipa 1 ili tipa 2, kroničnu bubrežnu bolest uključujući osobe na dijalizi, kroničnu jetrenu bolest, trudnoću i imunosupresiju). Medijan dobi iznosio je 50 godina (uz 13,1% ispitanika u dobi od 65 ili više godina), a 51,4% ispitanika bile su žene. Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su dobro ujednačene među skupinama koje su primale kasirivimab i imdevimab odnosno placebo.

Primarna mjera ishoda bio je udio ispitanika s  $\geq 1$  hospitalizacijom povezanom s bolešću COVID-19 ili smrti zbog bilo kojeg uzroka do 29. dana.



**Tablica 7: Sažetak rezultata za primarnu mjeru ishoda u fazi 3 ispitivanja COV-2067**

	<b>1200 mg i.v.</b>	<b>Placebo</b>	<b>2400 mg i.v.</b>	<b>Placebo</b>
	n = 1192	n = 1193	n = 1812	n = 1790
<b>Bolesnici u mFAS populaciji s <math>\geq 1</math> hospitalizacijom povezanom s bolešću COVID-19 ili smrtnim ishodom do 29. dana</b>				
Smanjenje rizika	72,5% (p < 0,0001)		70,9% (p < 0,0001)	
Broj bolesnika s događajima	11 (0,9%)	40 (3,4%)	23 (1,3%)	78 (4,4%)

mFAS: modificirani potpuni skup podataka za analizu uključivao je ispitanike s pozitivnim rezultatom RT-qPCR testa na SARS-CoV-2 u obrisku nazofarinksa u trenutku randomizacije te najmanje jednim faktorom rizika za težak oblik bolesti COVID-19.

Medijan vremena do povlačenja simptoma, prema zapisima u dnevniku simptoma specifičnom za ovo ispitivanje, smanjio se s 13 dana kod primjene placeba na 10 dana uz obje doze kasirivimaba i imdevimaba (p < 0,0001).

### RECOVERY

RECOVERY je multicentrično, randomizirano, kontrolirano, otvoreno, platformno ispitivanje koje je u tijeku i u kojem se ocjenjuju djelotvornost i sigurnost potencijalnih terapija u hospitaliziranih ispitanika s bolešću COVID-19. U ispitivanje RECOVERY uključeni su hospitalizirani ispitanici koji ne primaju nadomjesnu terapiju kisikom i ispitanici koji primaju kisik putem niskoprotočnih ili visokoprotočnih sustava, neinvazivne ili invazivne mehaničke ventilacije te izvantjelesne membranske oksigenacije. U ovom je ispitivanju 9785 ispitanika u Ujedinjenom Kraljevstvu (UK) randomizirano za primanje jednokratne i.v. infuzije u dozi od 4000 mg kasirivimaba i 4000 mg imdevimaba uz uobičajeno liječenje (n=4839) ili samo uobičajenog standardnog liječenja (n=4946; u daljnjem tekstu: uobičajeno liječenje). Ispitanici su mogli primiti 0 - 4 terapije dodatno uz uobičajeno standardno liječenje.

Ispitanici su imali klinički suspektnu ili laboratorijski potvrđenu infekciju virusom SARS-CoV-2, a uključeni su u ispitivanje neovisno o potrebi za respiratornom potporom. Populacije za analizu definirale su se na temelju nalaza početnih seroloških testova.

Srednja vrijednost dobi na početku ispitivanja iznosila je 62 godine (uz 30% ispitanika u dobi od 70 ili više godina, a uključeno je i 11 adolescenata u dobi od  $\geq 12$  i < 18 godina), a 63% ispitanika bili su muškarci. Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su dobro ujednačene između skupine liječene kasirivimabom i imdevimabom i one koja je primila samo uobičajeno liječenje. Uključivanje ispitanika u ispitivanje provodilo se dok je dominantna varijanta u UK-u bila varijanta B.1.1.7 (alfa). Što se tiče respiratorne potpore koju su ispitanici primali, 7% ispitanika nije primalo nadomjesnu terapiju kisikom, 61% njih primalo je jednostavnu nadomjesnu terapiju kisikom, 26% njih bilo je na neinvazivnoj ventilaciji, a 6% na invazivnoj ventilaciji (uključujući 17 ispitanika koji su primali kisik putem izvantjelesne membranske oksigenacije). U ispitanika koji su na početku ispitivanja bili seronegativni, 10% njih na početku ispitivanja nije primalo nikakav oblik nadomjesne terapije kisikom, 66% njih primalo je jednostavnu nadomjesnu terapiju kisikom, 21% njih bilo je na neinvazivnoj ventilaciji, a 2% na invazivnoj ventilaciji (uključujući jednog ispitanika koji je primao kisik putem izvantjelesne membranske oksigenacije). Približno 94% svih randomiziranih ispitanika je u sklopu osnovnog standardnog liječenja primalo kortikosteroide.

Primarna mjera ishoda bila je 28-dnevna stopa smrti zbog bilo kojeg uzroka u svih randomiziranih ispitanika koji su na početku ispitivanja bili seronegativni. Rezultati su prikazani u Tablici 8.

**Tablica 8: Sažetak rezultata za primarnu mjeru ishoda u ispitivanju RECOVERY**

	<b>4000 mg kasirivimaba i 4000 mg imdevimaba (intravenski) u kombinaciji s uobičajenim liječenjem</b>	<b>Samo uobičajeno liječenje</b>
	n=1633	n=1520
<b>28-dnevna stopa smrti zbog bilo kojeg uzroka u seronegativnih ispitanika</b>		
Broj ispitanika kod kojih je zabilježena smrt zbog bilo kojeg uzroka (%)	396 (24%)	452 (30%)
Omjer stopa (95% CI)	0,79 (0,69 - 0,91) (p=0,0009)	

U seropozitivnih ispitanika 28-dnevna stopa smrti zbog bilo kojeg uzroka iznosila je 16% (410/2636) u skupini koja je primala kasirivimab + imdevimab odnosno 15% (384/2636) u skupini koja je primala samo uobičajeno liječenje (omjer stopa: 1,09 [95% CI: 0,94 - 1,25]).

U seronegativnih ispitanika u dobi od  $\geq 80$  godina 28-dnevna stopa smrti zbog bilo kojeg uzroka iznosila je 54,5% (126/231) u skupini koja je primala kasirivimab + imdevimab odnosno 57,5% (134/233) u skupini koja je primala samo uobičajeno liječenje (omjer stopa: 0,97 [95% CI: 0,76 - 1,25]).

Statističko testiranje sekundarne mjere ishoda provedeno je izvan hijerarhijskog testiranja i stoga se smatra deskriptivnim.

Otpust živih ispitanika iz bolnice unutar 28 dana, što je bila sekundarna mjera ishoda, zabilježen je češće u populaciji svih randomiziranih seronegativnih ispitanika liječenih kasirivimabom i imdevimabom nego u onih koji su primili samo uobičajeno liječenje (64% naspram 58%; omjer stopa: 1,19 [95% CI: 1,09 - 1,31]), pri čemu je medijan trajanja hospitalizacije bio kraći za 4 dana (13 dana naspram 17 dana).

U populaciji svih randomiziranih seronegativnih ispitanika koji na početku ispitivanja nisu bili na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji liječenje kasirivimabom i imdevimabom bilo je povezano s nižim rizikom od progresije do kompozitne mjere ishoda koja je uključivala invazivnu mehaničku ventilaciju ili smrt (31% naspram 37%; omjer rizika: 0,83 [95% CI: 0,75 - 0,92]).

### COV-2066

COV-2066 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje u kojem su se kasirivimab i imdevimab ocjenjivali u liječenju hospitaliziranih ispitanika s bolešću COVID-19 koji su primali kisik putem niskoprotočnih sustava (npr. maske za kisik ili nosne kanile) ili koji nisu primali nadomjesnu terapiju kisikom. U tom ispitivanju faze 2/3, 1197 ispitanika je na početku ispitivanja imalo pozitivan rezultat RT-qPCR testa na SARS-CoV-2 te su bili randomizirani u omjeru 1:1:1 za primanje jedne intravenske infuzije u dozi od 1200 mg kasirivimaba i 1200 mg imdevimaba (n=406), 4000 mg kasirivimaba i 4000 mg imdevimaba (n=398) ili placebo (n=393), pri čemu su svi ispitanici kasirivimab i imdevimab odnosno placebo primili kao dodatak uobičajenom standardnom liječenju bolesti COVID-19. Sveukupna veličina uzorka bila je manja od predviđene zbog prijevremenog prekida ispitivanja nakon što su nekoliko mjeseci stope uključivanja u ispitivanje bile niske. Sveukupno su u bolesnika koji nisu primali nadomjesnu terapiju kisikom ili su primali kisik putem niskoprotočnih sustava opaženi slični učinci kod primjene doze od 2400 mg kasirivimaba i imdevimaba odnosno 8000 mg kasirivimaba i imdevimaba, što ukazuje na izostanak učinka doze u toj populaciji. U analizi djelotvornosti te su dozne skupine objedinjene kad se provodila usporedba sa skupinom koja je primila placebo.

Na početku ispitivanja medijan dobi iznosio je 62 godine (uz 44% ispitanika u dobi od 65 ili više godina), 54% ispitanika bili su muškarci, 43% njih bilo je seronegativno, 48% seropozitivno, dok je za 9% njih serološki status bio nepoznat. Što se tiče respiratorne potpore koju su ispitanici primali na

početku ispitivanja, 44% njih nije primalo nadomjesnu terapiju kisikom, a 56% je primalo kisik putem niskoprotočnih sustava. Prije randomizacije približno 33% ispitanika je u sklopu osnovnog uobičajenog liječenja primalo remdesivir, a njih 50% sistemske kortikosteroide. Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su dobro ujednačene između skupine liječene kasirivimabom i imdevimabom i one koja je primila placebo.

Primarna mjera ishoda za virološku djelotvornost bila je vremenski ponderirana prosječna (engl. *time weighted average*, TWA) dnevna promjena virusnog opterećenja ( $\log_{10}$  kopija/ml) od početka ispitivanja do 7. dana, mjereno RT-qPCR testom na obrisku nazofarinksa, u ispitanika koji su na početku ispitivanja bili seronegativni i imali pozitivan rezultat RT-qPCR testa na SARS-CoV-2. Liječenje kasirivimabom i imdevimabom u objedinjenim doznim skupinama dovelo je do statistički značajnog smanjenja srednje vrijednosti virusnog opterećenja prema metodi najmanjih kvadrata ( $\log_{10}$  kopija/ml) u odnosu na placebo (-0,28  $\log_{10}$  kopija/ml/dan uz kasirivimab i imdevimab;  $p=0,0172$ ).

Primarna klinička mjera ishoda bio je udio ispitanika koji su umrli ili su stavljeni na mehaničku ventilaciju među onima s pozitivnim rezultatom RT-qPCR testa na SARS-CoV-2.

Liječenje kasirivimabom i imdevimabom u objedinjenim doznim skupinama dovelo je do smanjenja udjela ispitanika s velikim virusnim opterećenjem koji su umrli ili su stavljeni na mehaničku ventilaciju od 6. do 29. dana, no ta mjera ishoda nije postigla statističku značajnost (smanjenje relativnog rizika [engl. *relative risk reduction*, RRR]: 25,5% [95% CI: -16,2%; 52,2%];  $p=0,2048$ ).

Liječenje kasirivimabom i imdevimabom u objedinjenim doznim skupinama dovelo je do smanjenja relativnog rizika za 47,1% (95% CI: 10,2%; 68,8%) s obzirom na udio seronegativnih ispitanika koji su umrli ili su stavljeni na mehaničku ventilaciju od 6. do 29. dana.

U *post-hoc* analizi svih randomiziranih seronegativnih ispitanika u dobi od  $\geq 80$  godina stopa smrti zbog bilo kojeg uzroka od 1. do 29. dana iznosila je 18,1% (19/105 ispitanika) u skupini koja je primala kasirivimab + imdevimab (objedinjene doze) odnosno 30,0% (18/60 ispitanika) u skupini koja je primala placebo (omjer rizika: 0,60 [95% CI: 0,34; 1,06]).

### *Prevenција bolesti COVID-19*

Ispitivanje COV-2069 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje u kojem su se uspoređivale supkutano primijenjene doze od 600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba u odnosu na placebo za prevenciju bolesti COVID-19 među asimptomatskim kućnim kontaktima simptomatskih osoba zaraženih virusom SARS-CoV-2 (indeksni slučajevi). Ispitanici prethodno nisu bili cijepljeni protiv virusa SARS-CoV-2.

Ispitanici su bili randomizirani u omjeru 1:1 za primanje kasirivimaba i imdevimaba ili placeba unutar 96 sati od prikupljanja prvog uzorka indeksnog slučaja koji je bio pozitivan na SARS-CoV-2 (RT-qPCR).

Randomizirani ispitanici s negativnim rezultatom RT-qPCR testa na SARS-CoV-2 na početku ispitivanja uključeni su u kohortu A, a oni s pozitivnim rezultatom RT-qPCR testa na SARS-CoV-2 uključeni su u kohortu B.

#### *Kohorta A*

Populacija za primarnu analizu uključivala je ispitanike koji su na početku ispitivanja imali negativan nalaz RT-qPCR testa na SARS-CoV-2 i bili seronegativni. U primarnu analizu djelotvornosti nisu bili uključeni ispitanici koji su na početku ispitivanja bili seropozitivni ili čiji su nalazi seroloških testova bili neutvrđeni ili su nedostajali.

U populaciji za primarnu analizu na početku ispitivanja medijan dobi iznosio je 44 godine (uz 9% ispitanika u dobi od 65 ili više godina), a 54% ispitanika bile su žene. Početne demografske značajke i

značajke bolesti bile su dobro ujednačene među skupinama koje su primale kasirivimab i imdevimab odnosno placebo.

Primarna mjera ishoda bio je udio ispitanika u kojih se do 29. dana razvila simptomatska bolest COVID-19 potvrđena RT-qPCR testom. Došlo je do statistički značajnog smanjenja rizika od razvoja bolesti COVID-19 za 81% uz liječenje kasirivimabom i imdevimabom u odnosu na placebo. U analizi osjetljivosti koja je obuhvatila sve ispitanike s negativnim nalazom RT-qPCR testa na početku ispitivanja, neovisno o početnom serološkom statusu, zabilježeno je statistički značajno smanjenje rizika od razvoja bolesti COVID-19 za 82% uz liječenje kasirivimabom i imdevimabom u odnosu na placebo.

**Tablica 9: Primarna analiza u ispitivanju COV-2069, kohorta A**

	<b>Kasirivimab i imdevimab</b> (jednokratna doza od 1200 mg)	<b>Placebo</b>
<b>Populacija za primarnu analizu: seronegativni na početku ispitivanja</b>	n = 753	n = 752
<b>Rizik od bolesti COVID-19</b>		
<b>Do 29. dana (primarna mjera ishoda)</b>		
Neprilagođeno smanjenje rizika (Prilagođeni omjer izgleda, p-vrijednost) <sup>1</sup>	81% (0,17; p < 0,0001)	
Broj osoba s događajima	11 (1,5%)	59 (7,8%)

<sup>1</sup> Interval pouzdanosti (CI) za p-vrijednost temelji se na omjeru izgleda (skupina koja je primala kasirivimab i imdevimab naspram skupine koja je primala placebo) prema logističkom regresijskom modelu s fiksnim učincima u kategoričkim varijablama: liječena skupina, dobna skupina ( $\geq 12$  do  $< 50$  te  $\geq 50$  godina) i geografska regija (SAD naspram izvan SAD-a).

#### *Kohorta B*

Populacija za primarnu analizu obuhvaćala je asimptomatske ispitanike koji su na početku ispitivanja imali pozitivan nalaz RT-qPCR testa na SARS-CoV-2 i bili seronegativni.

U populaciji za primarnu analizu na početku ispitivanja medijan dobi iznosio je 40 godina (uz 11% ispitanika u dobi od 65 ili više godina), a 55% ispitanika bile su žene. Početne demografske značajke i značajke bolesti bile su dobro ujednačene među skupinama koje primale kasirivimab i imdevimab odnosno placebo.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je udio ispitanika koji su do 29. dana razvili COVID-19 potvrđen nalazom RT-qPCR testa. Zabilježeno je smanjenje rizika od razvoja bolesti COVID-19 za 31% uz liječenje kasirivimabom i imdevimabom u odnosu na placebo. U analizi osjetljivosti koja je obuhvatila sve ispitanike koji su imali pozitivan nalaz RT-qPCR testa na početku ispitivanja neovisno o početnom serološkom statusu, zabilježeno je smanjenje rizika od bolesti COVID-19 potvrđene RT-qPCR testom za 35% uz liječenje kasirivimabom i imdevimabom u odnosu na placebo.

**Tablica 10: Primarna analiza u ispitivanju COV-2069, kohorta B**

	<b>Kasirivimab i imdevimab</b> (jednokratna doza od 1200 mg)	<b>Placebo</b>
<b>Populacija za primarnu analizu: seronegativni na početku ispitivanja</b>	n = 100	n = 104
<b>Rizik od bolesti COVID-19</b>		
<b>Ukupno smanjenje rizika do 29. dana (primarna mjera ishoda)</b>		
Neprilagođeno smanjenje rizika (Prilagođeni omjer izgleda, p-vrijednost) <sup>1</sup>	31% (0,54; p = 0,0380)	
Broj osoba s događajima	29 (29%)	44 (42,3%)

<sup>1</sup> Interval pouzdanosti (CI) za p-vrijednost temelji se na omjeru izgleda (skupina koja je primala kasirivimab i imdevimab naspram skupine koja je primala placebo) prema logističkom regresijskom modelu s fiksnim učincima u kategoričkim varijablama: liječena skupina, dobna skupina ( $\geq 12$  do  $< 50$  te  $\geq 50$  godina) i geografska regija (SAD naspram izvan SAD-a).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

I kasirivimab i imdevimab pokazali su linearnu farmakokinetiku proporcionalnu dozi u rasponu intravenskih (150 mg do 4000 mg svakog monoklonskog protutijela) i supkutanih (300 mg i 600 mg svakog monoklonskog protutijela) doza koje su se ispitivale u kliničkim ispitivanjima.

Srednje vrijednosti vršne koncentracije ( $C_{max}$ ), područja ispod krivulje koncentracije kroz vrijeme od 0. do 28. dana ( $AUC_{0-28}$ ) i koncentracije 28 dana nakon primjene doze ( $C_{28}$ ) kasirivimaba i imdevimaba bile su usporedive nakon primjene jedne intravenske doze od 1200 mg (600 mg svakog monoklonskog protutijela) (182,7 mg/l, 1754,9 mg.dan/l odnosno 37,9 mg/l za kasirivimab te 181,7 mg/l, 1600,8 mg.dan/l odnosno 27,3 mg/l za imdevimab), i jedne supkutane doze od 1200 mg (600 mg svakog monoklonskog protutijela) (52,5 mg/l, 1121,7 mg.dan/l odnosno 30,5 mg/l za kasirivimab te 49,2 mg/l, 1016,9 mg.dan/l odnosno 25,9 mg/l za imdevimab).

Nakon primjene jedne intravenske doze od 8000 mg (po 4000 mg svakog monoklonskog protutijela) u bolesnika kojima je potrebna nadomjesna terapija kisikom, srednje vrijednosti vršne koncentracije ( $C_{max}$ ), područja ispod krivulje koncentracije kroz vrijeme od 0. do 28. dana ( $AUC_{0-28}$ ) i koncentracije 28 dana nakon primjene doze ( $C_{28}$ ) kasirivimaba i imdevimaba iznosile su 1046 mg/l, 9280 mg.dan/l odnosno 165,2 mg/l za kasirivimab te 1132 mg/l, 8789 mg.dan/l odnosno 136,2 mg/l za imdevimab.

Kod primjene za profilaksu prije izlaganja virusu, nakon intravenske i supkutane mjesečne primjene u dozi od 300 mg kasirivimaba i 300 mg imdevimaba nakon početne (udarne) doze od 600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba, medijani predviđenih najnižih serumskih koncentracija kasirivimaba i imdevimaba u stanju dinamičke ravnoteže slični su opaženim srednjim vrijednostima serumskih koncentracija 29. dana nakon primjene jedne supkutane doze kasirivimaba i imdevimaba od 1200 mg (600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba).

### Apsorpcija

Nakon primjene jedne intravenske doze, kasirivimab i imdevimab postižu vršnu koncentraciju u serumu na kraju infuzije. Procijenjeni medijan (raspon) vremena do postizanja maksimalnih serumskih koncentracija kasirivimaba i imdevimaba ( $T_{max}$ ) nakon primjene jedne supkutane doze od 600 mg svakog monoklonskog protutijela iznosi 6,7 (raspon: 3,4 – 13,6) dana za kasirivimab te 6,6 (raspon: 3,4 – 13,6) dana za imdevimab. Nakon jedne supkutane doze od 600 mg svakog monoklonskog protutijela procijenjena bioraspoloživost kasirivimaba iznosila je 71,8%, a imdevimaba 71,7%.

### Distribucija

Ukupan volumen distribucije procijenjen populacijskom farmakokinetičkom analizom iznosio je 7,072 l za kasirivimab te 7,183 l za imdevimab.

## Biotransformacija

Budući da su kasirivimab i imdevimab ljudska monoklonska IgG1 protutijela, očekuje se da će se kataboličkim putovima razgraditi na male peptide i aminokiseline na isti način kao i endogeni IgG.

## Eliminacija

Srednje vrijednosti (5.; 95. percentil) poluvijeka eliminacije iz seruma nakon primjene doze od 600 mg svakog monoklonskog protutijela bile su 29,8 (16,4; 43,1) dana za kasirivimab i 26,2 (16,9; 35,6) dana za imdevimab. Srednje vrijednosti (5.; 95. percentil) klirensa bile su 0,188 (0,11; 0,30) za kasirivimab i 0,227 (0,15; 0,35) za imdevimab.

U bolesnika kojima je potrebna nadomjesna terapija kisikom, srednje vrijednosti (5.; 95. percentil) poluvremena eliminacije iz seruma nakon primjene doze od 4000 mg svakog monoklonskog protutijela iznosile su 21,9 (12,4; 36,9) dana za kasirivimab i 18,8 (11,7; 29,4) dana za imdevimab. Srednje vrijednost (5.; 95. percentil) klirensa bile su 0,303 (0,156; 0,514) za kasirivimab i 0,347 (0,188; 0,566) za imdevimab.

### *Pedijatrijska populacija*

Kod adolescentnih bolesnika s bolešću COVID-19 (12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg u ispitivanju COV-2067) koji su primili jednokratnu intravensku dozu od 1200 mg, srednja vrijednost koncentracije  $\pm$  SD na kraju infuzije i 28 dana nakon primjene doze iznosila je  $172 \pm 96,9$  mg/l odnosno  $54,3 \pm 17,7$  mg/l za kasirivimab te  $183 \pm 101$  mg/l odnosno  $45,3 \pm 13,1$  mg/l za imdevimab.

Kod adolescenata koji nisu bili zaraženi virusom SARS-CoV-2 (12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg u ispitivanju COV-2069) i koji su primili jednokratnu supkutanu dozu od 1200 mg, srednja vrijednost koncentracije  $\pm$  SD 28 dana nakon primjene doze iznosila je  $44,9 \pm 14,7$  mg/l za kasirivimab te  $36,5 \pm 13,2$  mg/l za imdevimab.

Farmakokinetika kasirivimaba i imdevimaba u djece mlađe od 12 godina još nije ustanovljena.

Farmakokinetika kasirivimaba i imdevimaba u djece mlađe od 18 godina koja trebaju primati nadomjesnu terapiju kisikom još nije ustanovljena.

### *Starije osobe*

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi dob (od 18 do 96 godina) nije utvrđena kao značajna kovarijata koja utječe na farmakokinetiku kasirivimaba ni imdevimaba.

### *Oštećenje bubrežne funkcije*

Ne očekuje se da će se kasirivimab i imdevimab u značajnoj mjeri izlučivati bubrežnim putem zbog svoje molekularne težine (> 69 kDa).

### *Oštećenje jetrene funkcije*

Ne očekuje se da će se kasirivimab i imdevimab u značajnoj mjeri eliminirati jetrenim putem.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti, genotoksičnosti ni reproduktivne toksičnosti kasirivimaba i imdevimaba. Ne očekuje se da protutijela kao što su kasirivimab i imdevimab imaju genotoksičan ili kancerogeni potencijal. U ispitivanjima tkivne križne reaktivnosti kasirivimaba i imdevimaba na tkivima odraslih ljudi i majmuna te na tkivima ljudskog fetusa nije opaženo vezivanje.

U toksikološkom ispitivanju na makaki majmunima opaženi su učinci na jetru koji nisu bili štetni (blaga prolazna povećanja vrijednosti AST-a i ALT-a).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

L-histidin  
L-histidinklorid hidrat  
polisorbat 80  
saharoza  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

Neotvorena bočica: 2 godine

Zajedno pakirane višedozne bočice od 1332 mg

Nakon prvog uvođenja igle: ako se ne upotrijebi odmah, lijek u bočici može se čuvati 16 sati na sobnoj temperaturi do 25°C ili najviše 48 sati u hladnjaku (na temperaturi od 2°C do 8°C). Čuvanje lijeka u primjeni izvan tih razdoblja i uvjeta odgovornost je korisnika.

Razrijeđena otopina za intravensku primjenu

Otopinu u bočici potrebno je razrijediti prije primjene. Pripremljena otopina za infuziju predviđena je za primjenu bez odgode. Dokazana je kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni tijekom 20 sati na sobnoj temperaturi (do 25°C) odnosno tijekom 72 sata na temperaturi od 2°C do 8°C. S mikrobiološkog stajališta pripremljenu infuziju treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika. Pripremljeni lijek ne bi se smio čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima. Ako se vrećica za intravensku infuziju čuva u hladnjaku, prije primjene treba pričekati približno 30 minuta da dosegne sobnu temperaturu.

Čuvanje štrcaljki za supkutanu primjenu

Pripremljene štrcaljke treba odmah primijeniti. Dokazana je kemijska i fizička stabilnost lijeka u primjeni tijekom 24 sata na sobnoj temperaturi (do 25°C) te tijekom 72 sata na temperaturi od 2°C do 8°C. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika te ne bi smjeli premašiti 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako je priprema provedena u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima. Ako se štrcaljke čuvaju u hladnjaku, prije primjene treba pričekati približno 10 – 15 minuta da dosegnu sobnu temperaturu.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Ne tresti.

Bočice čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ronapreve dolazi u bočicama od prozirnog stakla tipa I, volumena 20 ml.

### Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml otopina za injekciju/infuziju, višedozne bočice

Jedna kutija sadrži 1 bočicu svakog protutijela.

Pakiranje od 2 bočice volumena 20 ml, od prozirnog stakla tipa I, sa čepom od butilne gume, sadrži jednu bočicu s 11,1 ml otopine s 1332 mg kasirivimaba i jednu bočicu s 11,1 ml otopine s 1332 mg imdevimaba.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

### Priprema lijeka Ronapreve za intravensku infuziju

Ronapreve mora pripremiti zdravstveni radnik primjenom aseptične tehnike:

1. Izvadite bočice kasirivimaba i imdevimaba iz hladnjaka i pričekajte približno 20 minuta prije pripreme da dosegnu sobnu temperaturu,
  - Nemojte izlagati bočice izravnoj toplini.
  - Nemojte tresti bočice.
2. Bočice kasirivimaba i imdevimaba treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrže li vidljive čestice i jesu li promijenile boju. Ako se primijeti bilo što od toga, bočica se mora baciti i zamijeniti novom.
  - Otopina u svakoj bočici mora biti bistra do blago opalescentna te bezbojna do blijedo žuta.
3. Uzmite napunjenu vrećicu za intravensku infuziju (od polivinilklorida [PVC] ili poliolefina [PO]) koja sadrži 50 ml, 100 ml, 150 ml ili 250 ml otopine natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopine glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%).
4. Koristeći sterilnu štrcaljku i iglu, izvucite odgovarajući volumen kasirivimaba i imdevimaba iz njihovih bočica i ubrizgajte ga u napunjenu infuzijsku vrećicu koja sadrži otopinu natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinu glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%) (vidjeti dio 4.2, Tablicu 1).
5. Lagano promiješajte preokrećući infuzijsku vrećicu. Nemojte je tresti.
6. Ronapreve ne sadrži konzervanse i stoga razrijeđenu otopinu za infuziju treba odmah primijeniti.

### Primjena lijeka Ronapreve intravenskom infuzijom

- Prikupite preporučeni pribor za infuziju:
  - Infuzijski komplet od polivinilklorida (PVC), polietilenom (PE) obloženog PVC-a ili poliuretana (PU)
  - Ugrađeni ili pričvrtni filter za intravensku primjenu od polietersulfona, polisulfona ili poliamida, veličine pora od 0,2 µm – 5 µm
- Spojite infuzijski komplet na vrećicu za intravensku infuziju
- Provjerite protočnost infuzijskog kompleta
- Primijenite cjelokupnu otopinu za infuziju u vrećici uz pomoć pumpe ili gravitacijskom metodom kroz intravensku liniju koja ima sterilni, ugrađeni ili pričvrtni filter za intravensku primjenu od polietersulfona, polisulfona ili poliamida, veličine pora od 0,2 µm - 5 µm.
- Pripremljena otopina za infuziju ne smije se primijeniti istodobno s bilo kojim drugim lijekom. Nije utvrđena kompatibilnost injekcije kasirivimaba i imdevimaba s drugim intravenskim otopinama i lijekovima osim s otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%).
- Nakon završetka infuzije isperite cjevčice otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%) kako bi se osigurala primjena cjelokupne doze.
- Osobe treba nadzirati nakon intravenske infuzije u skladu s lokalnom medicinskom praksom.



### Priprema lijeka Ronapreve za supkutanu injekciju

Izvadite bočice kasirivimaba i imdevimaba iz hladnjaka i pričekajte približno 20 minuta prije pripreme da dosegnu sobnu temperaturu.

Nemojte izlagati bočice izravnoj toplini.

Nemojte tresti bočice.

Bočice kasirivimaba i imdevimaba treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrže li vidljive čestice i jesu li promijenile boju. Ako se primijeti bilo što od toga, bočica se mora baciti i zamijeniti novom. Otopina u svakoj bočici mora biti bistra do blago opalescentna te bezbojna do blijedo žuta.

1. Ronapreve treba pripremiti koristeći odgovarajući broj štrcaljki (vidjeti dio 4.2, Tablicu 3). Nabavite polipropilenske štrcaljke od 3 ml ili 5 ml s Luer priključkom i igle za prijenos veličine 21G.
2. Koristeći sterilnu štrcaljku i iglu, izvucite odgovarajući volumen kasirivimaba i imdevimaba iz njihovih bočica u svaku štrcaljku (vidjeti dio 4.2, Tablicu 3) – potrebne su ukupno 4 štrcaljke za ukupnu kombiniranu dozu od 1200 mg te ukupno 2 štrcaljke za ukupnu kombiniranu dozu od 600 mg. Sav preostali lijek pohranite prema uputama navedenima u dijelu 6.3.
3. Zamijenite iglu za prijenos veličine 21G iglom za supkutanu injekciju veličine 25G ili 27G.
4. Ovaj lijek ne sadrži konzervanse i stoga pripremljene štrcaljke treba odmah primijeniti. Ako nije moguće odmah primijeniti lijek, čuvajte pripremljene štrcaljke s kasirivimabom i imdevimabom na temperaturi od 2°C do 8°C najviše 72 sata odnosno na sobnoj temperaturi do 25°C najviše 24 sata. Ako se štrcaljke čuvaju u hladnjaku, prije primjene treba pričekati približno 10 – 15 minuta da dosegnu sobnu temperaturu.

### Primjena lijeka Ronapreve supkutanom injekcijom

- Za primjenu lijeka Ronapreve u dozi od 1200 mg (600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba) uzmite 4 štrcaljke (vidjeti dio 4.2, Tablicu 3) i pripremite ih za supkutane injekcije.
- Za primjenu lijeka Ronapreve u dozi od 600 mg (300 mg kasirivimaba i 300 mg imdevimaba) uzmite 2 štrcaljke (vidjeti dio 4.2, Tablicu 3) i pripremite ih za supkutane injekcije.
- Zbog njihova volumena supkutane injekcije treba primijeniti jednu za drugom na različitim mjestima na tijelu (u gornji dio bedra, vanjski dio nadlaktice ili abdomen, osim područja 5 cm oko pupka i područja struka).

### Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Treba se strogo pridržavati sljedećih uputa za uporabu i odlaganje štrcaljki i drugih medicinskih oštih predmeta:

- Igle i štrcaljke nikada se ne smiju ponovno upotrijebiti.
- Odložite sve upotrijebljene igle i štrcaljke u spremnik za oštre predmete (neprobojan spremnik).

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1601/002

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 12. studenog 2021.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Genentech, Inc.  
1000 New Horizons Way  
Vacaville  
CA 95688  
Sjedinjene Američke Države

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA - bočice za jednokratnu uporabu**

**1. NAZIV LIJEKA**

Ronapreve 300 mg + 300 mg otopina za injekciju/infuziju  
kasirivimab/imdevimab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 300 mg/2,5 ml kasirivimaba (120 mg/ml).  
Jedna bočica sadrži 300 mg/2,5 ml imdevimaba (120 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbit 80, saharoza, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju/infuziju  
300 mg/2,5 ml  
2 bočice od 2,5 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku  
Za intravensku ili supkutanu primjenu  
Kod i.v. primjene kasirivimab i imdevimab moraju se primijeniti zajedno  
Kod s.c. primjene kasirivimab i imdevimab moraju se primijeniti jedan za drugim  
Samo za jednokratnu uporabu

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Ne tresti bočice. Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1601/001

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**NALJEPNICA BOČICE KASIRIVIMABA - bočica za jednokratnu uporabu**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Ronapreve 300 mg + 300 mg otopina za injekciju/infuziju  
kasirivimab  
i.v./s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

300 mg/2,5 ml

**6. DRUGO**

Mora se primijeniti s imdevimabom

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**NALJEPNICA BOČICE IMDEVIMABA - bočica za jednokratnu uporabu**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Ronapreve 300 mg + 300 mg otopina za injekciju/infuziju  
imdevimab  
i.v./s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

300 mg/2,5 ml

**6. DRUGO**

Mora se primijeniti s kasirivimabom

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA - višedozne bočice****1. NAZIV LIJEKA**

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml otopina za injekciju/infuziju  
kasirivimab/imdevimab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna višedozna bočica sadrži 1332 mg/11,1 ml kasirivimaba (120 mg/ml).  
Jedna višedozna bočica sadrži 1332 mg/11,1 ml imdevimaba (120 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbitat 80, saharoza, voda za injekcije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju/infuziju  
1332 mg/11,1 ml  
2 višedozne bočice od 11,1 ml

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku  
Za intravensku ili supkutanu primjenu  
Kod i.v. primjene kasirivimab i imdevimab moraju se primijeniti zajedno  
Kod s.c. primjene kasirivimab i imdevimab moraju se primijeniti jedan za drugim

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**Čuvati u hladnjaku.** Ne zamrzavati. **Ne tresti bočice.** Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/21/1601/002

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**NALJEPNICA BOČICE KASIRIVIMABA - višedozna bočica**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml otopina za injekciju/infuziju  
kasirivimab  
i.v./s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

1332 mg/11,1 ml

**6. DRUGO**

Mora se primijeniti s imdevimabom

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**NALJEPNICA BOČICE IMDEVIMABA - višedozna bočica**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml otopina za injekciju/infuziju  
imdevimab  
i.v./s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

1332 mg/11,1 ml

**6. DRUGO**

Mora se primijeniti s kasirivimabom

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Ronapreve 300 mg + 300 mg otopina za injekciju/infuziju kasirivimab i imdevimab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Ronapreve i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Ronapreve
3. Kako ćete primiti Ronapreve
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ronapreve
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Ronapreve i za što se koristi

##### Što je Ronapreve

Ronapreve se sastoji od djelatnih tvari kasirivimaba i imdevimaba. Kasirivimab i imdevimab su vrste proteina koji se zovu monoklonska protutijela.

##### Za što se Ronapreve koristi

Ronapreve se koristi za liječenje odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg koji imaju COVID-19, kojima nije potreban kisik za liječenje bolesti COVID-19 te koji prema ocjeni liječnika imaju povećan rizik od razvoja teškog oblika bolesti.

Ronapreve se koristi za liječenje bolesti COVID-19 u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg kojima je potreban kisik za liječenje bolesti COVID-19 i koji imaju negativan nalaz testa na protutijela (proteine u obrambenom sustavu tijela) na COVID-19.

Ronapreve se koristi za prevenciju (sprječavanje) bolesti COVID-19 u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg.

##### Kako Ronapreve djeluje

Ronapreve se vezuje za protein na površini koronavirusa koji se naziva „protein šiljka“. Time se zaustavlja ulazak virusa u stanice i njegovo širenje na druge stanice.



## 2. Što morate znati prije nego primite Ronapreve

### Ne smijete primiti Ronapreve

- ako ste alergični na kasirivimab, imdevimab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri što je prije moguće ako se to odnosi na Vas.

### Upozorenja i mjere opreza

- Ovaj lijek može uzrokovati alergijske reakcije ili reakcije nakon primjene infuzije ili injekcije. Znakovi tih reakcija navedeni su u dijelu 4. Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji od tih znakova ili simptoma.

### Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne smije davati djeci mlađoj od 12 godina ili adolescentima tjelesne težine manje od 40 kg.

### Drugi lijekovi i Ronapreve

**Prije** nego što primite Ronapreve, obavijestite liječnika ili medicinsku sestru koji Vam daju lijek o bilo kojim drugim lijekovima koje uzimate ili ste nedavno uzeli.

**Nakon** što primite Ronapreve:

- obavijestite liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika da ste primili ovaj lijek za liječenje ili prevenciju bolesti COVID-19
- obavijestite liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika da ste primili ovaj lijek ako trebate primiti cjepivo protiv bolesti COVID-19

### Trudnoća i dojenje

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako ste trudni ili biste mogli biti trudni.

- To je zato što nema dovoljno informacija da bi se moglo potvrditi da je primjena ovog lijeka tijekom trudnoće sigurna.
- Ovaj će se lijek primijeniti samo ako moguće koristi liječenja nadmašuju moguće rizike za majku i nerođeno dijete.

Recite liječniku ili medicinskoj sestri ako dojite.

- To je zato što još uvijek nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko i kako bi mogao utjecati na dojenče ili stvaranje mlijeka u majke.
- Liječnik će Vam pomoći da odlučite hoćete li nastaviti dojiti ili započeti liječenje ovim lijekom.

### Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da bi ovaj lijek mogao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima.

## 3. Kako ćete primiti Ronapreve

### Koliko ćete lijeka primiti?

Preporučena doza za liječenje bolesti COVID-19 ovisit će o težini bolesti.

Preporučena doza za liječenje bolesti COVID-19 u odraslih i adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg, kojima nije potrebna nadomjesna terapija kisikom, iznosi 600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba.

Preporučena doza za liječenje bolesti COVID-19 u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg, kojima je potrebna nadomjesna terapija kisikom, iznosi 4000 mg kasirivimaba i 4000 mg imdevimaba.

Preporučena doza za prevenciju bolesti COVID-19 u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg iznosi 600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba.

Preporučena doza za kontinuiranu prevenciju bolesti COVID-19 u odraslih i adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg iznosi 600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba za početnu dozu te 300 mg kasirivimaba i 300 mg imdevimaba za sljedeće doze, a primjenjuje se jedanput svaka četiri tjedna.

### **Kako se ovaj lijek primjenjuje?**

Kasirivimab i imdevimab mogu se primijeniti zajedno u obliku jedne infuzije (dripa) u venu koja traje 20 do 60 minuta. U bolesnika kojima nije potrebna nadomjesna terapija kisikom ovaj se lijek može primijeniti i u obliku injekcija koje se primjenjuju jedna za drugom pod kožu na različitim mjestima na tijelu, ako bi infuzija odgodila liječenje. Liječnik ili medicinska sestra odlučit će koliko će Vas dugo nadzirati nakon što primite lijek za slučaj da se pojave bilo koje nuspojave.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Kod primjene lijeka Ronapreve prijavljene su sljedeće nuspojave.

### **Reakcije nakon primjene infuzije**

Odmah obavijestite svog liječnika ako tijekom ili nakon primjene infuzije primijetite bilo koji od znakova alergijske reakcije ili reakcije na infuziju navedenih u nastavku. Infuzija će se možda morati usporiti, privremeno prekinuti ili trajno obustaviti, a možda će Vam biti potrebni drugi lijekovi za liječenje simptoma. Znakovi ili simptomi alergijske reakcije ili reakcije na infuziju mogu biti:

**Manje često:** mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- mučnina
- zimica
- omaglica
- navale crvenila
- svrbež
- neuobičajeno brzo disanje
- osip

**Rijetko:** mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- teška alergijska reakcija (anafilaksija)
- alergijske reakcije
- osip koji svrbi

**Ostale nuspojave koje su prijavljene** (učestalost nepoznata):

- nesvjestica koja može biti popraćena grčevima ili trzanjem mišića

### **Reakcije nakon primjene supkutane (potkožne) injekcije**

Odmah se obratite svom liječniku ako primijetite bilo koji od ovih znakova reakcije nakon primjene injekcije.

**Često:** mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- crvenilo, nastanak modrica, oticanje, bol ili osip koji svrbi na mjestu injiciranja

**Manje često:** mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- omaglica
- otečeni limfni čvorovi blizu mjesta injiciranja

**Rijetko:** mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- svrbež

**Ostale nuspojave koje su prijavljene** (učestalost nepoznata):

- nesvjestica koja može biti popraćena grčevima ili trzanjem mišića

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Ronapreve**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ronapreve će čuvati zdravstveni radnici u bolnici ili klinici pod sljedećim uvjetima:

- **Prije uporabe** čuvajte neotvorenu Ronapreve koncentriranu otopinu u hladnjaku do dana kad Vam bude potrebna. Prije razrjeđivanja pričekajte da se koncentrirana otopina ugrije na sobnu temperaturu.
- **Nakon razrjeđivanja** Ronapreve se mora odmah primijeniti. Ako je to potrebno, vrećice s razrijeđenom otopinom mogu se čuvati na temperaturi od 2°C do 8°C najviše 72 sata, a na sobnoj temperaturi do 25°C najviše 20 sati. Ako se otopina za infuziju čuva u hladnjaku, prije primjene treba pričekati približno 30 minuta da dosegne sobnu temperaturu.
- Pripremljene štrcaljke treba odmah primijeniti. Ako je to potrebno, pripremljene štrcaljke mogu se čuvati na temperaturi od 2°C do 8°C najviše 72 sata, a na sobnoj temperaturi do 25°C najviše 24 sata. Ako se štrcaljke čuvaju u hladnjaku, prije primjene treba pričekati približno 10 – 15 minuta da dosegnu sobnu temperaturu.

Nemojte primijeniti ovaj lijek ako primijetite da sadrži vidljive čestice ili je sadržaj promijenio boju.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Ronapreve sadrži**

- Djelatne tvari su kasirivimab i imdevimab. Jedna bočica za jednokratnu uporabu od 6 ml sadrži 300 mg kasirivimaba ili 300 mg imdevimaba.
- Drugi sastojci su L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbit 80, saharoza i voda za injekcije.

### **Kako Ronapreve izgleda i sadržaj pakiranja**

Ronapreve je otopina za injekciju/infuziju. To je bistra do blago zamućena i bezbojna do blijedo žuta otopina i dostupna je u kutijama koje sadrže 2 bočice po pakiranju, jednu bočicu za svaku djelatnu tvar.

## **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

### **Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **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 2 818 44 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

(See Ireland)

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

#### **España**

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

#### **Polska**

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

#### **France**

Roche  
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

#### **Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

---

**Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima.** Za dodatne informacije pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka.

## **Upute za zdravstvene radnike**

### **Ronapreve 300 mg + 300 mg otopina za injekciju/infuziju**

**Kasirivimab i imdevimab moraju se primijeniti zajedno intravenskom infuzijom (nakon razrjeđivanja) ili jedan za drugim ako se primjenjuju supkutanom injekcijom**

**Kasirivimab:**

Jedna bočica za jednokratnu uporabu sadrži 300 mg kasirivimaba u 2,5 ml (120 mg/ml) u obliku bistre do blago opalescentne i bezbojne do blijedo žute otopine.

**Imdevimab:**

Jedna bočica za jednokratnu uporabu sadrži 300 mg imdevimaba u 2,5 ml (120 mg/ml) u obliku bistre do blago opalescentne i bezbojne do blijedo žute otopine.

### **Sažetak liječenja i prevencije**

Ronapreve je indiciran za:

- liječenje bolesti COVID-19 u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg kojima nije potrebna nadomjesna terapija kisikom i koji imaju povećan rizik od progresije do teškog oblika bolesti COVID-19.
- liječenje bolesti COVID-19 u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg koji primaju nadomjesnu terapiju kisikom i koji imaju negativan nalaz testa na protutijela protiv virusa SARS-CoV-2.
- prevenciju bolesti COVID-19 u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg.

Ovisno o kliničkoj indikaciji, preporučena doza je:

- 600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba ili
- 4000 mg kasirivimaba i 4000 mg imdevimaba ili
- 300 mg kasirivimaba i 300 mg imdevimaba

### **Priprema za primjenu intravenske infuzije**

Koncentrirana otopina lijeka Ronapreve mora se razrijediti s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%) u aseptičnim uvjetima. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

1. Izvadite bočice kasirivimaba i imdevimaba iz hladnjaka i pričekajte približno 20 minuta prije pripreme da dosegnu sobnu temperaturu. Nemojte izlagati bočice izravnoj toplini. Nemojte tresti bočice.
2. Bočice kasirivimaba i imdevimaba treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrže li vidljive čestice i jesu li promijenile boju. Ako se bilo što od toga primijeti, bočica se mora baciti i zamijeniti novom.
  - Otopina u svakoj bočici mora biti bistra do blago opalescentna te bezbojna do blijedo žuta.
3. Uzmite napunjenu vrećicu za intravensku infuziju (načinjenu od polivinilklorida [PVC] ili poliolefina [PO]) koja sadrži 50 ml, 100 ml, 150 ml ili 250 ml otopine natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopine glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%).
4. Koristeći sterilnu štrcaljku i iglu, izvucite odgovarajući volumen kasirivimaba i imdevimaba iz njihovih bočica i ubrizgajte ga u napunjenu infuzijsku vrećicu koja sadrži otopinu natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinu glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%) (vidjeti Tablice 1 i 2).

5. Lagano promiješajte preokrećući infuzijsku vrećicu. Nemojte je tresti.
6. Ovaj lijek ne sadrži konzervanse i stoga razrijeđenu otopinu za infuziju treba odmah primijeniti.
  - Ako nije moguće odmah primijeniti razrijeđenu infuzijsku otopinu kasirivimaba i imdevimaba, čuvajte je na temperaturi od 2°C do 8°C najviše 72 sata, odnosno na sobnoj temperaturi do 25°C najviše 20 sati. Ako se otopina za infuziju čuva u hladnjaku, prije primjene treba pričekati približno 30 minuta da dosegne sobnu temperaturu.

**Tablica 1: Upute za preporučeno razrjeđivanje i intravensku infuziju 600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba ili 300 mg kasirivimaba i 300 mg imdevimaba**

Indikacija	Veličina infuzijske vrećice napunjene otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom glukoze od 50 mg/ml (5%)	Doza lijeka Ronapreve	Ukupan volumen za 1 dozu	Volumen koji je potrebno izvući iz svake bočice i ubrizgati u jednu infuzijsku vrećicu volumena 50-250 ml napunjenu otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom glukoze od 50 mg/ml (5%), za istodobnu primjenu	Minimalno trajanje infuzije
Liječenje (bolesnici koji ne primaju nadomjesnu terapiju kisikom), profilaksa nakon izlaganja (jednokratna doza), profilaksa prije izlaganja (početna doza)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba	10 ml	po 2,5 ml iz dviju bočica kasirivimaba za jednokratnu uporabu od 300 mg po 2,5 ml iz dviju bočica imdevimaba za jednokratnu uporabu od 300 mg	20 minuta
	250 ml				30 minuta
Profilaksa prije izlaganja (ponovljene doze)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg kasirivimaba i 300 mg imdevimaba	5 ml	2,5 ml iz jedne bočice kasirivimaba za jednokratnu uporabu od 300 mg 2,5 ml iz jedne bočice imdevimaba za jednokratnu uporabu od 300 mg	20 minuta
	250 ml				30 minuta

**Tablica 2: Upute za preporučeno razrjeđivanje i intravensku infuziju 4000 mg kasirivimaba i 4000 mg imdevimaba**

Indikacija	Veličina infuzijske vrećice napunjene otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom glukoze od 50 mg/ml (5%)	Doza lijeka Ronapreve	Ukupan volumen za 1 dozu	Volumen koji je potrebno izvući iz svake bočice i ubrizgati u jednu infuzijsku vrećicu volumena 50-250 ml napunjenu otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom glukoze od 50 mg/ml (5%), za istodobnu primjenu	Minimalno trajanje infuzije
Liječenje (bolesnici koji primaju nadomjesnu terapiju kisikom)	250 ml*	4000 mg kasirivimaba i 4000 mg imdevimaba	66,6 ml	ukupno 33,3 ml kasirivimaba iz bočica za jednokratnu uporabu od 300 mg ukupno 33,3 ml imdevimaba iz bočica za jednokratnu uporabu od 300 mg	60 minuta

\* Prije dodavanja kasirivimaba i imdevimaba, iz infuzijske vrećice treba izvući i baciti 66,6 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopine glukoze od 50 mg/ml (5%).

### **Primjena intravenskom infuzijom**

Otopinu za infuziju lijeka Ronapreve mora primijeniti kvalificirani zdravstveni radnik primjenom aseptične tehnike.

- Pripremite preporučeni pribor za infuziju:
  - Infuzijski komplet od polivinilklorida (PVC), polietilenom (PE) obloženog PVC-a ili poliuretana (PU).
  - Ugrađeni ili pričvrtni filtar za intravensku primjenu od polietersulfona, polisulfona ili poliamida, veličine pora od 0,2 µm – 5 µm
- Spojite infuzijski komplet na vrećicu za intravensku infuziju.
- Provjerite protočnost infuzijskog kompleta.
- Primijenite cjelokupnu otopinu za infuziju u vrećici uz pomoć pumpe ili gravitacijskom metodom kroz intravensku liniju koja ima sterilni, ugrađeni ili pričvrtni filtar za intravensku primjenu od polietersulfona, polisulfona ili poliamida, veličine pora od 0,2 µm - 5 µm.
- Infuziju treba primijeniti tijekom 20 - 60 minuta. Brzina infuzije može se smanjiti, infuzija se može privremeno prekinuti ili trajno obustaviti ako se u bolesnika razviju bilo kakvi znakovi događaja povezanih s infuzijom ili drugih nuspojava.
- Pripremljena otopina za infuziju ne smije se primijeniti istodobno s bilo kojim drugim lijekom. Nije utvrđena kompatibilnost injekcije kasirivimaba i imdevimaba s drugim intravenskim otopinama i lijekovima osim s otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%).
- Nakon završetka infuzije isperite cjevčice otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%) kako bi se osigurala primjena cjelokupne doze.

### **Priprema za supkutanu injekciju**

Izvadite bočice kasirivimaba i imdevimaba iz hladnjaka i pričekajte približno 20 minuta prije pripreme da dosegnu sobnu temperaturu. Nemojte izlagati bočice izravnoj toplini. Nemojte tresti bočice.



Bočice kasirivimaba i imdevimaba treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrže li vidljive čestice i jesu li promijenile boju. Ako se bilo što od toga primijeti, bočica se mora baciti i zamijeniti novom. Otopina u svakoj bočici mora biti bistra do blago opalescentna te bezbojna do blijedo žuta.

1. Ronapreve treba pripremiti koristeći odgovarajući broj štrcaljki (vidjeti Tablicu 3). Nabavite polipropilenske štrcaljke od 3 ml ili 5 ml s Luer priključkom i igle za prijenos veličine 21G.
2. Koristeći sterilnu štrcaljku i iglu, izvucite odgovarajući volumen kasirivimaba i imdevimaba iz njihovih bočica u svaku štrcaljku (vidjeti Tablicu 3) - potrebne su ukupno 4 štrcaljke za ukupnu kombiniranu dozu od 1200 mg te ukupno 2 štrcaljke za ukupnu kombiniranu dozu od 600 mg. Sav preostali lijek pohranite prema uputama.
3. Zamijenite iglu za prijenos veličine 21G iglom za supkutanu injekciju veličine 25G ili 27G.
4. Ovaj lijek ne sadrži konzervanse i stoga pripremljene štrcaljke treba odmah primijeniti. Ako nije moguće odmah primijeniti lijek, čuvajte pripremljene štrcaljke s kasirivimabom i imdevimabom na temperaturi od 2°C do 8°C najviše 72 sata, odnosno na sobnoj temperaturi do 25°C najviše 24 sata. Ako se štrcaljke čuvaju u hladnjaku, prije primjene treba pričekati približno 10 – 15 minuta da dosegnu sobnu temperaturu.

**Tablica 3: Priprema 600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba ili 300 mg kasirivimaba i 300 mg imdevimaba za supkutanu injekciju**

<b>Indikacija</b>	<b>Doza lijeka Ronapreve</b>	<b>Ukupan volumen za 1 dozu</b>	<b>Volumen koji treba izvući iz svake bočice za pripremu 4 štrcaljke</b>
Liječenje (bolesnici koji ne primaju nadomjesnu terapiju kisikom), profilaksa nakon izlaganja (jednokratna doza), profilaksa prije izlaganja (početna doza)	600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba	10 ml	po 2,5 ml iz dviju bočica kasirivimaba za jednokratnu uporabu od 300 mg po 2,5 ml iz dviju bočica imdevimaba za jednokratnu uporabu od 300 mg
<b>Indikacija</b>	<b>Doza lijeka Ronapreve</b>	<b>Ukupan volumen za 1 dozu</b>	<b>Volumen koji treba izvući iz svake bočice za pripremu 2 štrcaljke</b>
Profilaksa prije izlaganja (ponovljene doze)	300 mg kasirivimaba i 300 mg imdevimaba	5 ml	2,5 ml iz jedne bočice kasirivimaba za jednokratnu uporabu od 300 mg 2,5 ml iz jedne bočice imdevimaba za jednokratnu uporabu od 300 mg

### **Primjena supkutanom injekcijom**

- Za primjenu lijeka Ronapreve u dozi od 1200 mg (600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba) uzmite 4 štrcaljke (vidjeti Tablicu 3) i pripremite ih za supkutane injekcije.
- Za primjenu lijeka Ronapreve u dozi od 600 mg (300 mg kasirivimaba i 300 mg imdevimaba) uzmite 2 štrcaljke (vidjeti Tablicu 3) i pripremite ih za supkutane injekcije.
- Zbog njihova volumena supkutane injekcije kasirivimaba i imdevimaba treba primijeniti jednu za drugom na različitim mjestima na tijelu (u gornji dio bedra, vanjski dio nadlaktice ili abdomen, osim područja 5 cm oko pupka i područja struka).

## **Praćenje i prijavljivanje nuspojava**

- Bolesnike je potrebno nadzirati zbog mogućih nuspojava tijekom i nakon primjene infuzije ili injekcije u skladu s postojećom medicinskom praksom. Brzina infuzije može se smanjiti ili se infuzija može privremeno prekinuti ako se u bolesnika razviju bilo kakvi znakovi događaja povezanih s infuzijom ili drugih štetnih događaja. U slučaju pojave znakova ili simptoma klinički značajne reakcije preosjetljivosti ili anafilaksije potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka i uvesti odgovarajuću terapiju i/ili potpuno liječenje.
- Nuspojave možete prijaviti putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u [Dodatku V.](#)**

## **Čuvanje**

- **Prije uporabe** čuvajte bočice kasirivimaba i imdevimaba u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C dok ih ne zatrebate. Ne koristiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočicama/kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“.
- Koncentrati kasirivimaba i imdevimaba bistre su do blago opalescentne i bezbojne do blijedo žute otopine.
- **Prije razrjeđivanja** pričekajte da se kasirivimab i imdevimab ugriju na sobnu temperaturu (do 25°C)
- **Nakon prvog uvođenja igle u bočicu od 6 ml** lijek treba odmah upotrijebiti, a sav lijek koji preostane treba baciti.
- **Nakon razrjeđivanja** Ronapreve se mora odmah primijeniti. Ako je to potrebno, vrećice s razrijeđenom otopinom mogu se čuvati do 20 sati na sobnoj temperaturi (do 25°C) i do najviše 72 sata na temperaturi od 2°C do 8°C. S mikrobiološkog stajališta, pripremljenu otopinu za infuziju treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika. Pripremljeni lijek ne bi se smio čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml otopina za injekciju/infuziju kasirivimab i imdevimab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Ronapreve i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite Ronapreve
3. Kako ćete primiti Ronapreve
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ronapreve
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Ronapreve i za što se koristi

##### Što je Ronapreve

Ronapreve se sastoji od djelatnih tvari kasirivimaba i imdevimaba. Kasirivimab i imdevimab su vrste proteina koji se zovu monoklonska protutijela.

##### Za što se Ronapreve koristi

Ronapreve se koristi za liječenje odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg koji imaju COVID-19, kojima nije potreban kisik za liječenje bolesti COVID-19 te koji prema ocjeni liječnika imaju povećan rizik od razvoja teškog oblika bolesti.

Ronapreve se koristi za liječenje bolesti COVID-19 u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg kojima je potreban kisik za liječenje bolesti COVID-19 i koji imaju negativan nalaz testa na protutijela (proteine u obrambenom sustavu tijela) na COVID-19.

Ronapreve se koristi za prevenciju (sprječavanje) bolesti COVID-19 u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg.

##### Kako Ronapreve djeluje

Ronapreve se vezuje za protein na površini koronavirusa koji se naziva „protein šiljka“. Time se zaustavlja ulazak virusa u stanice i njegovo širenje na druge stanice.

## 2. Što morate znati prije nego primite Ronapreve

### Ne smijete primiti Ronapreve

- ako ste alergični na kasirivimab, imdevimab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri što je prije moguće ako se to odnosi na Vas.

### Upozorenja i mjere opreza

- Ovaj lijek može uzrokovati alergijske reakcije ili reakcije nakon primjene infuzije ili injekcije. Znakovi tih reakcija navedeni su u dijelu 4. Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji od tih znakova ili simptoma.

### Djeca i adolescenti

Ovaj se lijek ne smije davati djeci mlađoj od 12 godina ili adolescentima tjelesne težine manje od 40 kg.

### Drugi lijekovi i Ronapreve

**Prije** nego što primite Ronapreve, obavijestite liječnika ili medicinsku sestru koji Vam daju lijek o bilo kojim drugim lijekovima koje uzimate ili ste nedavno uzeli.

**Nakon** što primite Ronapreve:

- obavijestite liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika da ste primili ovaj lijek za liječenje ili prevenciju bolesti COVID-19
- obavijestite liječnika, medicinsku sestru ili ljekarnika da ste primili ovaj lijek ako trebate primiti cjepivo protiv bolesti COVID-19

### Trudnoća i dojenje

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako ste trudni ili biste mogli biti trudni.

- To je zato što nema dovoljno informacija da bi se moglo potvrditi da je primjena ovog lijeka tijekom trudnoće sigurna.
- Ovaj će se lijek primijeniti samo ako moguće koristi liječenja nadmašuju moguće rizike za majku i nerođeno dijete.

Recite liječniku ili medicinskoj sestri ako dojite.

- To je zato što još uvijek nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko i kako bi mogao utjecati na dojenče ili stvaranje mlijeka u majke.
- Liječnik će Vam pomoći da odlučite hoćete li nastaviti dojiti ili započeti liječenje ovim lijekom.

### Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da bi ovaj lijek mogao utjecati na sposobnost upravljanja vozilima.

## 3. Kako ćete primiti Ronapreve

### Koliko ćete lijeka primiti?

Preporučena doza za liječenje bolesti COVID-19 ovisit će o težini bolesti.

Preporučena doza za liječenje bolesti COVID-19 u odraslih i adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg, kojima nije potrebna nadomjesna terapija kisikom, iznosi 600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba.

Preporučena doza za liječenje bolesti COVID-19 u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg, kojima je potrebna nadomjesna terapija kisikom, iznosi 4000 mg kasirivimaba i 4000 mg imdevimaba.

Preporučena doza za prevenciju bolesti COVID-19 u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg iznosi 600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba.

Preporučena doza za kontinuiranu prevenciju bolesti COVID-19 u odraslih i adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg iznosi 600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba za početnu dozu te 300 mg kasirivimaba i 300 mg imdevimaba za sljedeće doze, a primjenjuje se jedanput svaka četiri tjedna.

### **Kako se ovaj lijek primjenjuje?**

Kasirivimab i imdevimab mogu se primijeniti zajedno u obliku jedne infuzije (dripa) u venu koja traje 20 do 60 minuta. U bolesnika kojima nije potrebna nadomjesna terapija kisikom ovaj se lijek može primijeniti i u obliku injekcija koje se primjenjuju jedna za drugom pod kožu na različitim mjestima na tijelu, ako bi infuzija odgodila liječenje. Liječnik ili medicinska sestra odlučit će koliko će Vas dugo nadzirati nakon što primite lijek za slučaj da se pojave bilo koje nuspojave.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Kod primjene lijeka Ronapreve prijavljene su sljedeće nuspojave.

### **Reakcije nakon primjene infuzije**

Odmah obavijestite svog liječnika ako tijekom ili nakon primjene infuzije primijetite bilo koji od znakova alergijske reakcije ili reakcije na infuziju navedenih u nastavku. Infuzija će se možda morati usporiti, privremeno prekinuti ili trajno obustaviti, a možda će Vam biti potrebni drugi lijekovi za liječenje simptoma. Znakovi ili simptomi alergijske reakcije ili reakcije na infuziju mogu biti:

**Manje često:** mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- mučnina
- zimica
- omaglica
- navale crvenila
- svrbež
- neuobičajeno brzo disanje
- osip

**Rijetko:** mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- teška alergijska reakcija (anafilaksija)
- alergijske reakcije
- osip koji svrbi

**Ostale nuspojave koje su prijavljene** (učestalost nepoznata):

- nesvjestica koja može biti popraćena grčevima ili trzanjem mišića

### **Reakcije nakon primjene supkutane (potkožne) injekcije**

Odmah se obratite svom liječniku ako primijetite bilo koji od ovih znakova reakcije nakon primjene injekcije.

**Često:** mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- crvenilo, nastanak modrica, oticanje, bol ili osip koji svrbi na mjestu injiciranja

**Manje često:** mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- omaglica
- otečeni limfni čvorovi blizu mjesta injiciranja

**Rijetko:** mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- svrbež

**Ostale nuspojave koje su prijavljene** (učestalost nepoznata):

- nesvjestica koja može biti popraćena grčevima ili trzanjem mišića

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Ronapreve**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ronapreve će čuvati zdravstveni radnici u bolnici ili klinici pod sljedećim uvjetima:

- **Prije uporabe** čuvajte neotvorenu Ronapreve koncentriranu otopinu u hladnjaku do dana kad Vam bude potrebna. Prije razrjeđivanja pričekajte da se koncentrirana otopina ugrije na sobnu temperaturu.
- **Nakon razrjeđivanja** Ronapreve se mora odmah primijeniti. Ako je to potrebno, vrećice s razrijeđenom otopinom mogu se čuvati na temperaturi od 2°C do 8°C najviše 72 sata, a na sobnoj temperaturi do 25°C najviše 20 sati. Ako se otopina za infuziju čuva u hladnjaku, prije primjene treba pričekati približno 30 minuta da dosegne sobnu temperaturu.
- Pripremljene štrcaljke treba odmah primijeniti. Ako je to potrebno, pripremljene štrcaljke mogu se čuvati na temperaturi od 2°C do 8°C najviše 72 sata, a na sobnoj temperaturi do 25°C najviše 24 sata. Ako se štrcaljke čuvaju u hladnjaku, prije primjene treba pričekati približno 10 – 15 minuta da dosegnu sobnu temperaturu.

Nemojte primijeniti ovaj lijek ako primijetite da sadrži vidljive čestice ili je sadržaj promijenio boju.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Ronapreve sadrži**

- Djelatne tvari su kasirivimab i imdevimab. Jedna višedozna bočica od 20 ml sadrži 1332 mg kasirivimaba ili 1332 mg imdevimaba.
- Drugi sastojci su L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbit 80, saharoza i voda za injekcije.

### **Kako Ronapreve izgleda i sadržaj pakiranja**

Ronapreve je otopina za injekciju/infuziju. To je bistra do blago zamućena i bezbojna do blijedo žuta otopina i dostupna je u kutijama koje sadrže 2 bočice po pakiranju, jednu bočicu za svaku djelatnu tvar.

## **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

### **Proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **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 2 818 44 44

#### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

(See Ireland)

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

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

#### **España**

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

#### **Polska**

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

#### **France**

Roche  
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

#### **Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

---



**Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima.** Za dodatne informacije pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka.

## **Upute za zdravstvene radnike**

### **Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml otopina za injekciju/infuziju**

**Kasirivimab i imdevimab moraju se primijeniti zajedno intravenskom infuzijom (nakon razrjeđivanja) ili jedan za drugim ako se primjenjuju supkutanom injekcijom**

**Kasirivimab:**

Jedna višedozna bočica sadrži 1332 mg kasirivimaba u 11,1 ml (120 mg/ml) u obliku bistre do blago opalescentne i bezbojne do blijedo žute otopine.

**Imdevimab:**

Jedna višedozna bočica sadrži 1332 mg imdevimaba u 11,1 ml (120 mg/ml) u obliku bistre do blago opalescentne i bezbojne do blijedo žute otopine.

### **Sažetak liječenja i prevencije**

Ronapreve je indiciran za:

- liječenje bolesti COVID-19 u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg kojima nije potrebna nadomjesna terapija kisikom i koji imaju povećan rizik od progresije do teškog oblika bolesti COVID-19.
- liječenje bolesti COVID-19 u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg koji primaju nadomjesnu terapiju kisikom i koji imaju negativan nalaz testa na protutijela protiv virusa SARS-CoV-2.
- prevenciju bolesti COVID-19 u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg.

Ovisno o kliničkoj indikaciji, preporučena doza je:

- 600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba ili
- 4000 mg kasirivimaba i 4000 mg imdevimaba ili
- 300 mg kasirivimaba i 300 mg imdevimaba

### **Priprema za primjenu intravenske infuzije**

Koncentrirana otopina lijeka Ronapreve mora se razrijediti s otopinom natrijeva klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%) u aseptičnim uvjetima. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

1. Izvadite bočice kasirivimaba i imdevimaba iz hladnjaka i pričekajte približno 20 minuta prije pripreme da dosegnu sobnu temperaturu. Nemojte izlagati bočice izravnoj toplini. Nemojte tresti bočice.
2. Bočice kasirivimaba i imdevimaba treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrže li vidljive čestice i jesu li promijenile boju. Ako se bilo što od toga primijeti, bočica se mora baciti i zamijeniti novom.
  - Otopina u svakoj bočici mora biti bistra do blago opalescentna te bezbojna do blijedo žuta.
3. Uzmite napunjenu vrećicu za intravensku infuziju (načinjenu od polivinilklorida [PVC] ili poliolefina [PO]) koja sadrži 50 ml, 100 ml, 150 ml ili 250 ml otopine natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopine glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%).
4. Koristeći sterilnu štrcaljku i iglu, izvucite odgovarajući volumen kasirivimaba i imdevimaba iz njihovih bočica i ubrizgajte ga u napunjenu infuzijsku vrećicu koja sadrži otopinu natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinu glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%) (vidjeti Tablice 1 i 2).

5. Lagano promiješajte preokrećući infuzijsku vrećicu. Nemojte je tresti.
6. Ovaj lijek ne sadrži konzervanse i stoga razrijeđenu otopinu za infuziju treba odmah primijeniti.
  - Ako nije moguće odmah primijeniti razrijeđenu infuzijsku otopinu kasirivimaba i imdevimaba, čuvajte je na temperaturi od 2°C do 8°C najviše 72 sata, odnosno na sobnoj temperaturi do 25°C najviše 20 sati. Ako se otopina za infuziju čuva u hladnjaku, prije primjene treba pričekati približno 30 minuta da dosegne sobnu temperaturu.

**Tablica 1: Upute za preporučeno razrjeđivanje i intravensku infuziju 600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba ili 300 mg kasirivimaba i 300 mg imdevimaba**

Indikacija	Veličina infuzijske vrećice napunjene otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom glukoze od 50 mg/ml (5%)	Doza lijeka Ronapreve	Ukupan volumen za 1 dozu	Volumen koji je potrebno izvući iz svake bočice i ubrizgati u jednu infuzijsku vrećicu volumena 50-250 ml napunjenu otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom glukoze od 50 mg/ml (5%), za istodobnu primjenu	Minimalno trajanje infuzije
Liječenje (bolesnici koji ne primaju nadomjesnu terapiju kisikom), profilaksa nakon izlaganja (jednokratna doza), profilaksa prije izlaganja (početna doza)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba	10 ml	5 ml iz jedne višedozne bočice kasirivimaba od 1332 mg 5 ml iz jedne višedozne bočice imdevimaba od 1332 mg	20 minuta
	250 ml				30 minuta
Profilaksa prije izlaganja (ponovljene doze)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg kasirivimaba i 300 mg imdevimaba	5 ml	2,5 ml iz jedne višedozne bočice kasirivimaba od 1332 mg 2,5 ml iz jedne višedozne bočice imdevimaba od 1332 mg	20 minuta
	250 ml				30 minuta

**Tablica 2: Upute za preporučeno razrjeđivanje i intravensku infuziju 4000 mg kasirivimaba i 4000 mg imdevimaba**

Indikacija	Veličina infuzijske vrećice napunjene otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom glukoze od 50 mg/ml (5%)	Doza lijeka Ronapreve	Ukupan volumen za 1 dozu	Volumen koji je potrebno izvući iz svake bočice i ubrizgati u jednu pojedinu infuzijsku vrećicu volumena 50-250 ml prethodno napunjenu otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom glukoze od 50 mg/ml (5%), za istodobnu primjenu	Minimalno trajanje infuzije
Liječenje (bolesnici koji primaju nadomjesnu terapiju kisikom)	250 ml*	4000 mg kasirivimaba i 4000 mg imdevimaba	66,6 ml	po 11,1 ml iz tri višedozne bočice kasirivimaba od 1332 mg  po 11,1 ml iz tri višedozne bočice imdevimaba od 1332 mg	60 minuta

\* Prije dodavanja kasirivimaba i imdevimaba iz infuzijske vrećice treba izvući i baciti 66,6 ml otopine natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) ili otopine glukoze od 50 mg/ml (5%).

### **Primjena intravenskom infuzijom**

Otopinu za infuziju lijeka Ronapreve mora primijeniti kvalificirani zdravstveni radnik primjenom aseptične tehnike.

- Pripremite preporučeni pribor za infuziju:
  - Infuzijski komplet od polivinilklorida (PVC), polietilenom (PE) obloženog PVC-a ili poliuretana (PU).
  - Ugrađeni ili pričvrtni filtar za intravensku primjenu od polietersulfona, polisulfona ili poliamida, veličine pora od 0,2 µm – 5 µm
- Spojite infuzijski komplet na vrećicu za intravensku infuziju.
- Provjerite protočnost infuzijskog kompleta.
- Primijenite cjelokupnu otopinu za infuziju u vrećici uz pomoć pumpe ili gravitacijskom metodom kroz intravensku liniju koja ima sterilni, ugrađeni ili pričvrtni filtar za intravensku primjenu od polietersulfona, polisulfona ili poliamida, veličine pora od 0,2 µm - 5 µm.
- Infuziju treba primijeniti tijekom 20 - 60 minuta. Brzina infuzije može se smanjiti, infuzija se može privremeno prekinuti ili trajno obustaviti ako se u bolesnika razviju bilo kakvi znakovi događaja povezanih s infuzijom ili drugih nuspojava.
- Pripremljena otopina za infuziju ne smije se primijeniti istodobno s bilo kojim drugim lijekom. Nije utvrđena kompatibilnost injekcije kasirivimaba i imdevimaba s drugim intravenskim otopinama i lijekovima osim s otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%).
- Nakon završetka infuzije isperite cjevčice otopinom natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom glukoze za injekciju od 50 mg/ml (5%) kako bi se osigurala primjena cjelokupne doze.

### Priprema za supkutanu injekciju

Izvadite bočice kasirivimaba i imdevimaba iz hladnjaka i pričekajte približno 20 minuta prije pripreme da dosegnu sobnu temperaturu. Nemojte izlagati bočice izravnoj toplini. Nemojte tresti bočice.

Bočice kasirivimaba i imdevimaba treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrže li vidljive čestice i jesu li promijenile boju. Ako se bilo što od toga primijeti, bočica se mora baciti i zamijeniti novom. Otopina u svakoj bočici mora biti bistra do blago opalescentna te bezbojna do blijedo žuta.

1. Ronapreve treba pripremiti koristeći odgovarajući broj štrcaljki (vidjeti Tablicu 3). Nabavite polipropilenske štrcaljke od 3 ml ili 5 ml s Luer priključkom i igle za prijenos veličine 21G.
2. Koristeći sterilnu štrcaljku i iglu, izvucite odgovarajući volumen kasirivimaba i imdevimaba iz njihovih bočica u svaku štrcaljku (vidjeti Tablicu 3) - potrebne su ukupno 4 štrcaljke za ukupnu kombiniranu dozu od 1200 mg te ukupno 2 štrcaljke za ukupnu kombiniranu dozu od 600 mg. Sav preostali lijek pohranite prema uputama.
3. Zamijenite iglu za prijenos veličine 21G iglom za supkutanu injekciju veličine 25G ili 27G.
4. Ovaj lijek ne sadrži konzervanse i stoga pripremljene štrcaljke treba odmah primijeniti. Ako nije moguće odmah primijeniti lijek, čuvajte pripremljene štrcaljke s kasirivimabom i imdevimabom na temperaturi od 2°C do 8°C najviše 72 sata, odnosno na sobnoj temperaturi do 25°C najviše 24 sata. Ako se štrcaljke čuvaju u hladnjaku, prije primjene treba pričekati približno 10 – 15 minuta da dosegnu sobnu temperaturu.

**Tablica 3: Priprema 600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba ili 300 mg kasirivimaba i 300 mg imdevimaba za supkutanu injekciju**

<b>Indikacija</b>	<b>Doza lijeka Ronapreve</b>	<b>Ukupan volumen za 1 dozu</b>	<b>Volumen koji treba izvući iz svake bočice za pripremu 4 štrcaljke</b>
Liječenje (bolesnici koji ne primaju nadomjesnu terapiju kisikom), profilaksa nakon izlaganja (jednokratna doza), profilaksa prije izlaganja (početna doza)	600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba	10 ml	2,5 ml (2x) iz jedne višedozne bočice kasirivimaba od 1332 mg 2,5 ml (2x) iz jedne višedozne bočice imdevimaba od 1332 mg
<b>Indikacija</b>	<b>Doza lijeka Ronapreve</b>	<b>Ukupan volumen za 1 dozu</b>	<b>Volumen koji treba izvući iz svake bočice za pripremu 2 štrcaljke</b>
Profilaksa prije izlaganja (ponovljene doze)	300 mg kasirivimaba i 300 mg imdevimaba	5 ml	2,5 ml iz jedne višedozne bočice kasirivimaba od 1332 mg 2,5 ml iz jedne višedozne bočice imdevimaba od 1332 mg

### **Primjena supkutanom injekcijom**

- Za primjenu lijeka Ronapreve u dozi od 1200 mg (600 mg kasirivimaba i 600 mg imdevimaba) uzmite 4 štrcaljke (vidjeti Tablicu 3) i pripremite ih za supkutane injekcije.
- Za primjenu lijeka Ronapreve u dozi od 600 mg (300 mg kasirivimaba i 300 mg imdevimaba) uzmite 2 štrcaljke (vidjeti Tablicu 3) i pripremite ih za supkutane injekcije.
- Zbog njihova volumena supkutane injekcije kasirivimaba i imdevimaba treba primijeniti jednu za drugom na različitim mjestima na tijelu (u gornji dio bedra, vanjski dio nadlaktice ili abdomen, osim područja 5 cm oko pupka i područja struka).

### **Praćenje i prijavljivanje nuspojava**

- Bolesnike je potrebno nadzirati zbog mogućih nuspojava tijekom i nakon primjene infuzije ili injekcije u skladu s postojećom medicinskom praksom. Brzina infuzije može se smanjiti ili se infuzija može privremeno prekinuti ako se u bolesnika razviju bilo kakvi znakovi događaja povezanih s infuzijom ili drugih štetnih događaja. U slučaju pojave znakova ili simptoma klinički značajne reakcije preosjetljivosti ili anafilaksije potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka i uvesti odgovarajuću terapiju i/ili potporno liječenje.
- Nuspojave možete prijaviti putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u [Dodatku V.](#)**

### **Čuvanje**

- **Prije uporabe** čuvajte bočice kasirivimaba i imdevimaba u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C dok ih ne zatrebate. Ne koristiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na bočicama/kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“.
- Koncentrati kasirivimaba i imdevimaba bistre su do blago opalescentne i bezbojne do blijedo žute otopine.
- **Prije razrjeđivanja** pričekajte da se kasirivimab i imdevimab ugriju na sobnu temperaturu (do 25°C)
- **Nakon prvog uvođenja igle u bočicu od 20 ml**, ako se ne upotrijebi odmah, lijek u bočici može se čuvati 16 sati na sobnoj temperaturi do 25°C ili 48 sati u hladnjaku na temperaturi od 2°C do 8°C. Druga razdoblja i uvjeti čuvanja lijeka u uporabi odgovornost su korisnika.
- **Nakon razrjeđivanja** Ronapreve se mora odmah primijeniti. Ako je to potrebno, vrećice s razrijeđenom otopinom mogu se čuvati do 20 sati na sobnoj temperaturi (do 25°C) i do najviše 72 sata na temperaturi od 2°C do 8°C. S mikrobiološkog stajališta, pripremljenu otopinu za infuziju treba odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika. Pripremljeni lijek ne bi se smio čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.