

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Ronapreve 300 mg + 300 mg stungulyf/innrennslislyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Einnota 300 mg hettuglös í sameiginlegri pakkningu

Hvert hettuglas með casirivimabi inniheldur 300 mg af casirivimabi í 2,5 ml (120 mg/ml).
Hvert hettuglas með imdevimabi inniheldur 300 mg af imdevimabi í 2,5 ml (120 mg/ml).

Casirivimab og imdevimab eru tvö samruna einstofna IgG1 mannamótefni, sem framleidd eru með DNA samrunaerfðatækni í frumum úr eggjastökkum kínverskra hamstra (CHO-frumum).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf/innrennslislyf, lausn.

Tær eða lítillaga ópálýsandi og litlaus eða fölgul lausn með pH 6,0.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ronapreve er ætlað til:

- Meðferðar við COVID-19 hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri sem veга a.m.k. 40 kg og þurfa ekki súrefnisgjöf, en eru í aukinni hættu á að versna og fá alvarlegan COVID-19 sjúkdóm.
- Meðferðar við COVID-19 hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri sem veга a.m.k. 40 kg og fá súrefnisgjöf, sem eru með neikvæðar niðurstöður úr SARS-CoV-2 mótefnaprófi.
- Fyrirbyggjandi meðferðar gegn COVID-19 hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri sem veга a.m.k. 40 kg.

Við notkun Ronapreve á að taka tillit til upplýsinga um verkun Ronapreve gegn þeim veiruafrögðum sem um er að ræða. Sjá kafla 4.4 og 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Gefa á lyfið við aðstæður þar sem unnt er að bregðast við alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, svo sem bráðaofnæmi. Fylgjast á með einstaklingum eftir gjöf lyfsins, samkvæmt hefðbundnu verklagi.

Skammtar

Meðferð

Skammtur handa sjúklingum sem ekki þurfa súrefnisgjöf er 600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi, gefið með einu innrennsli í bláæð eða með inndælingu undir húð (sjá töflur 1 og 3). Sjá kafla 4.4 og 5.1. Eingöngu hjá þessum sjúklingum á að gefa casirivimab ásamt imdevimabi innan 7 daga frá því að einkenni COVID-19 koma fyrst fram.

Skammtur handa sjúklingum sem þurfa súrefnisgjöf (þ.m.t. með lágflæðibúnaði, háflæðibúnaði, öndunarvél eða hjarta- og lungnavél (ECMO)) er 4.000 mg af casirivimabi og 4.000 mg af imdevimabi, gefið með einu innrennsli í bláæð (sjá töflu 2 í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml). Sjá kafla 5.1.

Fyrirbyggjandi meðferð

Fyrirbyggjandi meðferð eftir útsetningu

Skammtur handa fullorðnum sjúklingum og sjúklingum á unglingsaldri, 12 ára og eldri, sem veга a.m.k. 40 kg, er 600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi, gefið með einu innrennsli í bláæð eða með inndælingu undir húð (sjá töflur 1 og 3).

Gefa á casirivimab ásamt imdevimabi eins fljótt og kostur er eftir samneyti við einstakling sem greinst hefur með COVID-19.

Fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu

Upphaflegur skammtur handa fullorðnum sjúklingum og sjúklingum á unglingsaldri, 12 ára og eldri, sem veга a.m.k. 40 kg, er 600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi, gefið með einu innrennsli í bláæð eða með inndælingu undir húð (sjá töflur 1 og 3). Gefa má skammta síðar sem nema 300 mg af casirivimabi og 300 mg af imdevimabi með stöku innrennsli í bláæð eða inndælingu undir húð á 4 vikna fresti, þar til ekki er lengur þörf fyrir fyrirbyggjandi meðferð. Engin gögn liggja fyrir um endurtekna skömmtun lengur en í 24 vikur (6 skammtar).

Skammtur sem gleymist

Ef gleymist að gefa endurtekinn skammt af Ronapreve í fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu á að gefa hann eins fljótt og kostur er. Eftir það á að aðlaga meðferðaráætlunina til að halda réttu bili milli skammta.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki þarf að breyta skömmtum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun casirivimabs eða imdevimabs hjá börnum <12 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Ronapreve er eingöngu ætlað til notkunar í bláæð eða undir húð.

Innrennsli í bláæð

Ítarlegar leiðbeiningar um undirbúning og gjöf Ronapreve eru í kafla 6.6.

Tafla 1: Leiðbeiningar um ráðlagða þynningu og gjöf 600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi eða 300 mg af casirivimabi og 300 mg af imdevimabi með innrennsli í bláæð

Ábending	Stærð áfyllts innrennslispoka með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn	Skammtur af Ronapreve	Heildarmagn 1 skammts	Magn sem draga á upp úr hverju hettuglasi fyrir sig og bæta í einn áfylltan 50-250 ml innrennslispoka með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn, til að gefa saman	Lágmarks innrennslis-tími
Meðferð (sjúklingar sem ekki fá súrefnisgjöf), fyrirbyggjandi meðferð eftir útsetningu (einn skammtur), fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu (upphafs-skammtur)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi	10 ml	2,5 ml úr tveimur einnota 300 mg hettuglösum með casirivimabi 2,5 ml úr tveimur einnota 300 mg hettuglösum með imdevimabi	20 mínútur
	250 ml				30 mínútur
Fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu (endurtekinn skammtur)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg af casirivimabi og 300 mg af imdevimabi	5 ml	2,5 ml úr einu einnota 300 mg hettuglasi með casirivimabi 2,5 ml úr einu einnota 300 mg hettuglasi með imdevimabi	20 mínútur
	250 ml				30 mínútur

Tafla 2: Leiðbeiningar um ráðlagða þynningu og gjöf 4.000 mg af casirivimabi og 4.000 mg af imdevimabi með innrennsli í bláæð

Ábending	Stærð áfyllts innrennslispoka með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn	Skammtur af Ronapreve	Heildarmagn 1 skammts	Magn sem draga á upp úr hverju hettuglasi fyrir sig og bæta í einn áfylltan 50-250 ml innrennslispoka með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn, til að gefa saman	Lágmarks innrennslis-tími
Meðferð (sjúklingar sem fá súrefnisgjöf)	250 ml*	4.000 mg af casirivimabi og 4.000 mg af imdevimabi	66,6 ml	Alls 33,3 ml af casirivimabi úr 300 mg einnota hettuglösum Alls 33,3 ml af imdevimabi úr 300 mg einnota hettuglösum <i>Sjá einnig Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml</i>	60 mínútur

* Draga á upp og farga 66,6 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn úr innrennslispokanum áður en casirivimabi og imdevimabi er bætt í hann

Minnka má innrennslisraða, gera hlé á innrennsli eða hætta því ef sjúklingurinn sýnir merki um innrennslitengd viðbrögð eða aðrar aukaverkanir (sjá kafla 4.4).

Inndæling undir húð

Ítarlegar leiðbeiningar um undirbúning og gjöf Ronapreve eru í kafla 6.6.

Gefa á inndælingar casirivimabs og imdevimabs undir húð hvora á eftir annarri á mismunandi stungustöðum (ofarlega á læri, utarlega á upphandlegg eða í kvið, fyrir utan 5 cm svæði umhverfis naflann og í mittislínu).

Tafla 3: Undirbúningur 600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi eða 300 mg af casirivimabi og 300 mg af imdevimabi fyrir inndælingu undir húð

Ábending	Skammtur af Ronapreve	Heildarmagn 1 skammts	Magn sem draga á upp úr hverju hettuglasi fyrir sig til að undirbúa 4 sprautur
Meðferð (sjúklingar sem ekki fá súrefnisgjöf), fyrirbyggjandi meðferð eftir útsetningu (einn skammtur), fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu (upphafsskammtur)	600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi	10 ml	2,5 ml úr tveimur einnota 300 mg hettuglösum með casirivimabi 2,5 ml úr tveimur einnota 300 mg hettuglösum með imdevimabi
Ábending	Skammtur af Ronapreve	Heildarmagn 1 skammts	Magn sem draga á upp úr hvoru hettuglasi fyrir sig til að undirbúa 2 sprautur
Fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu (endurtekinn skammtur)	300 mg af casirivimabi og 300 mg af imdevimabi	5 ml	2,5 ml úr einu einnota 300 mg hettuglasi með casirivimabi 2,5 ml úr einu einnota 300 mg hettuglasi með imdevimabi

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Verkun gegn SARS-CoV-2 afbrigðum

Við ákvörðun um hvort nota eigi Ronapreve til meðferðar eða fyrirbyggjandi meðferðar á að taka tillit til þess sem vitað er um eiginleika þeirrar SARS-CoV-2 veiru sem er í umferð, þ.m.t. svæðisbundins eða landfræðilegs munar, auk tiltækra upplýsinga um næmi fyrir Ronapreve. Sjá kafla 5.1.

Þegar velja þarf meðferð við veirusýkingu og gögn um sameindabyggingu eða raðgreiningu eru tiltæk á ekki að nota Ronapreve ef um er að ræða SARS-CoV-2 afbrigði sem sýnt hefur verið að hafi skert næmi fyrir lyfinu.

Gjöf undir húð til meðferðar við COVID-19

Klínísk verkun Ronapreve sem gefið var undir húð til meðferðar við COVID-19 var ekki metin í klínískum rannsóknum (sjá kafla 5.1). Lyfjahvörf casirivimabs og imdevimabs fyrstu 48 klukkustundirnar eftir gjöf 600 mg af hvoru einstofna mótefni undir húð benda til þess að útsetning í sermi sé minni en eftir gjöf sama skammts í bláæð. Ekki er vitað hvort munur á upphaflegri altækri útsetningu leiði til munar á klínískri verkun. Ekki er ráðlagt að gefa lyfið undir húð nema ef gjöf í bláæð er ekki möguleg og myndi leiða til seinkunar á meðferð.

Ofnæmi, þ.m.t. bráðaofnæmi

Tilkynnt hefur verið um ofnæmi, þ.m.t. bráðaofnæmi, við gjöf casirivimabs og imdevimabs (sjá kafla 4.8). Ef teikn eða einkenni ofnæmisviðbragða sem skipta máli klínískt eða bráðaofnæmis koma fram á að hætta gjöf lyfsins tafarlaust og hefja viðeigandi lyfja- og/eða stuðningsmeðferð.

Tilvik yfirliðs með krömpum hafa sést eftir gjöf lyfsins í bláæð og undir húð (sjá kafla 4.8). Greina þarf yfirlið með krömpum frá flogum og veita meðferð eftir því sem klínískt tilefni er til.

Innrennslistengd viðbrögð

Innrennslistengd viðbrögð hafa sést við gjöf casirivimabs og imdevimabs í bláæð.

Innrennslistengd viðbrögð sem sáust í klínískum rannsóknum voru yfirleitt miðlungi alvarleg og sáust yfirleitt meðan á innrennsli stóð eða innan 24 klukkustunda eftir að því lauk. Meðal teikna og einkenna þessara viðbragða sem oft var tilkynnt um voru ógleði, kuldahrollur, sundl (eða yfirlið), útbrot, ofsakláði, kláði, hraðöndun og hitaröði í andliti og/eða hálsi. Innrennslistengd viðbrögð geta hins vegar birst sem alvarleg eða lífshættuleg tilvik, með öðrum teiknum og einkennum.

Ef innrennslistengd viðbrögð koma fram má gera hlé á innrennslinu, minnka innrennslishraða eða hætta innrennslinu.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar formlegar rannsóknir á milliverkunum við önnur lyf. Casirivimab og imdevimab eru einstofna mótefni sem ekki eru skilin út um nýru eða umbrotin af cýtokrómi P450 ensímum og því er ólíklegt að þau milliverki við samhliða notuð lyf sem eru skilin út um nýru eða eru hvarfefni, örvar eða hemlar fyrir cýtokrómi P450 ensím.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun casirivimabs og imdevimabs á meðgöngu. Ekki hafa verið gerðar dýrarrannsóknir á eituráhrifum á æxlun. Vitað er að immúnóglóbúlín G1 (IgG1) mannamótefni berast yfir fylgju. Ekki er vitað hvort hugsanlegur flutningur casirivimabs og imdevimabs veitir meðferðarávinning eða veldur hættu fyrir fóstur í þroskun. Þar sem casirivimab og imdevimab beinast markvisst að gaddapróteini SARS-CoV-2 og þar sem ekki hefur sést víxlverkun við vefi í æxlunarfærum eða fósturum í rannsóknum á víxlverkun við vefi, er þó ekki búist við skaðlegum áhrifum á fóstur í þroskun. Ekki á að nota Ronapreve á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur réttlæti hugsanlega áhættu fyrir móðurina og fóstrið, að teknu tilliti til allra tengdra heilsufarslegra þátta. Ef kona verður þunguð meðan hún notar lyfið á að upplýsa hana um að áhætta fyrir fóstrið af völdum þess sé ekki þekkt.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort casirivimab eða imdevimab skiljast út í brjóstamjólk, en þekkt er að IgG frá móður skiljast út í brjóstamjólk á fyrstu dögnum eftir fæðingu. Þar sem casirivimab og imdevimab beinast að gaddapróteini SARS-CoV-2 og þar sem altækt frásög er lítið eftir inntöku mótefna má íhuga að gefa Ronapreve meðan á brjóstgjöf stendur ef klínískt tilefni er til.

Frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ronapreve hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Alls hafa 8.596 einstaklingar fengið meðferð með casirivimabi og imdevimabi í klínískum rannsóknum (6.173 hafa fengið lyfið í bláæð og 2.423 undir húð).

Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um voru ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. innrennslistengd viðbrögð og viðbrögð á stungustað.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar í töflu 4 eru taldar upp eftir líffæraflokkum og tíðni. Tíðnin er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Tafla 4: Tafla yfir aukaverkanir sem hafa komið fram í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu lyfsins

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðniflokkur
Gjöf í bláæð		
Ónæmiskerfi	Bráðaofnæmi	Mjög sjaldgæfar
	Ofnæmi	Mjög sjaldgæfar
Taugakerfi	Sundl* Yfirlið með krömpum	Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt
Æðar	Hitaroði í andliti og/eða hálsi*	Sjaldgæfar
Öndunarfæri, bjósthol og miðmæti	Hraðöndun*	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	Ógleði*	Sjaldgæfar
Húð og undirhúð	Kláði*	Sjaldgæfar
	Útbrot*	Sjaldgæfar
	Ofsakláði*	Mjög sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Kuldahrollur*	Sjaldgæfar
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Innrennslistengd viðbrögð	Sjaldgæfar
Gjöf undir húð		
Blóð og eitlar	Eitlakvilli	Sjaldgæfar
Taugakerfi	Sundl	Sjaldgæfar
Húð og undirhúð	Kláði ¹ *	Mjög sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Viðbrögð á stungustað ¹	Algengar

¹ Meðal viðbragða á stungustað voru hörundsroði, kláði, flekkblæðingar, bjúgur, verkur, eymsli, ofsakláði og yfirlið með krömpum

* Í sumum tilvikum var tilkynnt um einkenni innrennslistengdra viðbragða og viðbragða á stungustað sem sjálfstæðar aukaverkanir

Börn

Gjöf í bláæð

Í RECOVERY-rannsókninni fengu 4 unglingar ≥ 12 ára og < 18 ára meðferð með casirivimabi og imdevimabi. Öryggissnið hjá þessu litla þýði var svipað og hjá fullorðnum sjúklingum.

Gjöf undir húð

Í COV-2069 rannsókninni fengu 66 unglingar ≥ 12 ára og < 18 ára meðferð með casirivimabi og imdevimabi. Öryggissnið var svipað og hjá fullorðnum sjúklingum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Skammtar allt að 4.000 mg af hvoru efni, casirivimabi og imdevimabi hafa verið gefnir í klínískum rannsóknum. Engin gögn liggja fyrir um gjöf stærri skammta.

Ekkert þekkt móteitur er til við ofskömmun casirivimabs eða imdevimabs. Meðhöndla á ofskömmun með almennri stuðningsmeðferð, þ.m.t. eftirliti með lífsmörkum og klínísku ástandi sjúklingsins.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmissermi og ónæmisglóbúlín (immúnóglóbúlín), einstofna mót efni gegn veirum. ATC-flokkur: J06BD07

Verkunarháttur

Casirivimab (IgG1 κ) og imdevimab (IgG1 λ) eru tvö samruna einstofna mannamótefni, með óbreyttum Fc-hlutum. Casirivimab og imdevimab bindast tveimur bindisetum (epitopes) sem skarast ekki á viðtakabindisvæði gaddapróteins SARS-CoV-2 veirunnar. Þetta blokkar bindingu viðtakabindisvæðisins við ACE2-viðtaka hjá mönnum og kemur þannig í veg fyrir að veiran komist inn í frumur.

Virgni gegn veirum *in vitro*

Í mælingu á hlutleysingu SARS-CoV-2 veiru í Vero E6 frumum hlutleystu casirivimab, imdevimab og casirivimab og imdevimab saman SARS-CoV-2 veiru (USA-WA1/2020 stofn) með EC₅₀ gildi 37,4 pM (0,006 µg/ml), 42,1 pM (0,006 µg/ml) og 31,0 pM (0,005 µg/ml), í þeirri röð.

Ónæmi

Hugsanleg hættu er á meðferðarbresti vegna þess að fram komi veirufbrigði sem eru ónæm fyrir casirivimabi og imdevimabi sem gefin eru saman.

Hlutleysingargeta casirivimabs, imdevimabs og casirivimabs og imdevimabs saman var metin gegn mismunandi afbrigðum gaddapróteins, þ.m.t. þekktum afbrigðum sem valda áhyggjum/mikilvægum afbrigðum, afbrigðum sem greinst hafa í *in vitro* rannsóknum (escape studies) og afbrigðum úr aðgengilegum SARS-CoV-2 erfðamengisgögnum úr GISAID-gagnabankanum (Global Initiative on

Sharing All Influenza Data). Hlutleysandi virkni casirivimabs og imdevimabs gegn afbrigðum sem valda áhyggjum/mikilvægum afbrigðum er sýnd í töflu 6.

Tafla 5: Gögn um hlutleysingu veirulíkra agna með gervihjúp (pseudotyped) sem tjá heilar raðir eða raðir með lykilbreytingum í SARS-CoV-2 gaddapróteinum afbrigða sem valda áhyggjum/mikilvægum afbrigða* með casirivimabi og imdevimabi, einum sér eða saman

Stofnar með breyttum gaddapróteinum	Lykilafbrigði sem voru prófuð	Minnkað næmi fyrir casirivimabi og imdevimabi saman	Minnkað næmi fyrir casirivimabi einu sér	Minnkað næmi fyrir imdevimabi einu sér
B.1.1.7 (Breskt afbrigði/Alfa)	Heilt gaddaprótein ^a	engin breyting ^e	engin breyting ^e	engin breyting ^e
B.1.351 (Suður-Afríku afbrigði/Beta)	Heilt gaddaprótein ^b	engin breyting ^e	45-falt	engin breyting ^e
P.1 (Brasilískt afbrigði/Gamma)	Heilt gaddaprótein ^c	engin breyting ^e	418-falt	engin breyting ^e
B.1.427/B.1.429 (Kaliforníu afbrigði/Epsilon)	L452R	engin breyting ^e	engin breyting ^e	engin breyting ^e
B.1.526 (New York afbrigði/Iota) ^f	E484K	engin breyting ^e	25-falt	engin breyting ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (Indverskt afbrigði/Kappa)	L452R+E484Q	engin breyting ^e	7-falt	engin breyting ^e
B.1.617.2/AY.3 (Indverskt afbrigði/Delta)	L452R+T478K	engin breyting ^e	engin breyting ^e	engin breyting ^e
AY.1/AY.2 ^g (Indverskt afbrigði /Delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	engin breyting ^e	9-falt	engin breyting ^e
B.1.621/B.1.621.1 (Kólumbískt afbrigði/Mu)	R346K, E484K, N501Y	engin breyting ^e	23-falt	engin breyting ^e
C.37 (Perúskt afbrigði/Lambda)	L452Q+F490S	engin breyting ^e	engin breyting ^e	engin breyting ^e
B.1.1.529/BA.1 (Omicron)	Heilt gaddaprótein ^h	>1013-falt	>1732-falt	>754-falt

^a Veirulíkar agnir með gervihjúp (pseudotyped) sem tjáðu heilt gaddaprótein afbrigðisins voru prófaðar. Eftirtaldar breytingar frá óbreyttu (wild-type) gaddapróteini er að finna í afbrigðinu: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Veirulíkar agnir með gervihjúp (pseudotyped) sem tjáðu heilt gaddaprótein afbrigðisins voru prófaðar. Eftirtaldar breytingar frá óbreyttu (wild-type) gaddapróteini er að finna í afbrigðinu: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Veirulíkar agnir með gervihjúp (pseudotyped) sem tjáðu heilt gaddaprótein afbrigðisins voru prófaðar. Eftirtaldar breytingar frá óbreyttu (wild-type) gaddapróteini er að finna í afbrigðinu: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

^d Fyrir AY.1: Veirulíkar agnir með gervihjúp (pseudotyped) sem tjáðu heilt gaddaprótein afbrigðisins voru prófaðar. Eftirtaldar breytingar frá óbreyttu (wild-type) gaddapróteini er að finna í afbrigðinu: (T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N).

^e Engin breyting: ≤5-föld minnkun á næmi.

^f Stofnar New York afbrigðisins innihalda ekki allir E484K breytinguna (í febrúar 2021).

^g Almenn þekkt sem „Delta plús“.

^h Veirulíkar agnir með gervihjúp (pseudotyped) sem tjáðu heilt gaddaprótein afbrigðisins voru prófaðar. Eftirtaldar breytingar frá óbreyttu (wild-type) gaddapróteini er að finna í afbrigðinu: 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.

*Afbrigði sem valda áhyggjum/mikilvægum afbrigði skilgreind af Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2021) {<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}

Í töflu 6 er tæmandi listi yfir raunveruleg SARS-CoV-2 afbrigði sem valda áhyggjum/mikilvægum afbrigði sem metin voru með tilliti til næmis fyrir casirivimabi og imdevimabi, einum sér eða saman.

Tafla 6: Gögn um hlutleysingu raunverulegra SARS-CoV-2 afbrigða sem valda áhyggjum/ mikilvægra afbrigða með casirivimabi og imdevimabi, einum sér eða saman

Stofnar með breyttum gaddapróteinum	Minnkað næmi fyrir casirivimabi og imdevimabi saman	Minnkað næmi fyrir casirivimabi einu sér	Minnkað næmi fyrir imdevimabi einu sér
B.1.1.7 (Breskt afbrigði/Alfa)	engin breyting ^a	engin breyting ^a	engin breyting ^a
B.1.351 (Suður-Afríku afbrigði/Beta)	engin breyting ^a	5-falt	engin breyting ^a
P.1 (Brasilískt afbrigði/Gamma)	engin breyting ^a	371-falt	engin breyting ^a
B.1.617.1 (Indverskt afbrigði/Kappa)	engin breyting ^a	6-falt	engin breyting ^a
B.1.617.2 (Indverskt afbrigði/Delta)	engin breyting ^a	engin breyting ^a	engin breyting ^a

^a Engin breyting: ≤ 5 -föld minnkun á næmi.

Verkun

Meðferð við COVID-19

COV-2067

COV-2067 var slembiröðuð, tvíblind klínísk rannsókn með samanburði við lyfleysu, þar sem lagt var mat á meðferð með casirivimabi og imdevimabi hjá sjúklingum með COVID-19 (með einkennum, auk greiningar SARS-CoV-2 með magnbundinni RT-PCR [quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, RT-qPCR]) sem ekki þurftu á súrefnisgjöf að halda og voru í aukinni hættu á að versna og fá alvarlegan sjúkdóm.

Þátttakendum í hóp 1 í 3. stigs hluta rannsóknarinnar, sem ekki höfðu verið bólusettir gegn SARS-CoV-2, var slembiraðað innan 7 daga frá því að einkenni komu fram til að fá stakt innrennsli í bláæð með 600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi (n = 1.347), 1.200 mg af casirivimabi og 1.200 mg af imdevimabi (n = 2.036) eða lyfleysu (n = 2.009).

Þátttakendur í hóp 1 í 3. stigs hluta rannsóknarinnar voru með a.m.k. einn áhættuþátt fyrir alvarlegan COVID-19 sjúkdóm sem tilgreindur var í rannsóknaráætluninni (meðal þeirra voru aldur >50 ára, offita skilgreind sem líkamsþyngdarstuðull (BMI) ≥ 30 kg/m², hjarta- og æðasjúkdómur, þ.m.t. háþrýstingur, langvinnur lungnasjúkdómur, þ.m.t. astmi, sykursýki af tegund 1 eða 2, langvinnur nýrnasjúkdómur, þ.m.t. sjúklingar í skilun, langvinnur lifrarsjúkdómur, þungun og ónæmisbæling).

Miðgildi aldurs var 50 ár (13,1% þátttakenda voru 65 ára eða eldri) og 51,4% þátttakenda voru kvenkyns. Lýðfræðilegir eiginleikar og einkenni sjúkdómsins við upphaf rannsóknarinnar voru svipuð í hópnum sem fékk casirivimab og imdevimab og hópnum sem fékk lyfleysu.

Aðalmælibreytan var hlutfall sjúklinga með ≥ 1 COVID-19 tengda sjúkráhuáátlögn eða andlát af hvaða ástæðu sem var til og með degi 29.

Tafla 7: Samantekt á niðurstöðum varðandi aðalmælibreytu úr 3. stigs hluta COV-2067 rannsóknarinnar

	1.200 mg í bláæð	Lyfleysa	2.400 mg í bláæð	Lyfleysa
	n = 1.192	n = 1.193	n = 1.812	n = 1.790
Sjúklingar í mFAS-þýðinu með ≥1 COVID-19 tengda sjúkrahússinnlagn eða andlát til og með degi 29				
Minnkun áhættu	72,5% (p < 0,0001)		70,9% (p < 0,0001)	
Fjöldi sjúklinga með tilvik	11 (0,9%)	40 (3,4%)	23 (1,3%)	78 (4,4%)

mFAS: aðlagð greiningarþýði, þ.m.t. þátttakendur með jákvæða niðurstöðu úr SARS-CoV-2 RT-qPCR skimun á sýni úr nefkoki við slembiröðun og a.m.k. einn áhættuþátt fyrir alvarlegan COVID-19 sjúkdóm.

Miðgildi tíma þar til einkenni höfðu gengið til baka, samkvæmt skráningum í sérstaka dagbók yfir dagleg einkenni sem notuð var í rannsókninni, styttist úr 13 dögum hjá þátttakendum sem fengu lyfleysu í 10 daga hjá þátttakendum sem fengu hvora skammtastærðina sem var af casirivimabi og imdevimabi (p<0,0001).

RECOVERY-rannsóknin

RECOVERY-rannsóknin sem er enn í gangi er fjölsetra, slembiröðuð opin samanburðarrannsókn þar sem lagt var mat á verkun og öryggi við hugsanlegar meðferðir hjá sjúklingum sem lágu á sjúkrahúsi með COVID-19 sjúkdóm. Inn í RECOVERY-rannsóknina voru teknir þátttakendur sem lágu á sjúkrahúsi og voru ýmist án súrefnisgjafar, með súrefnisgjöf með lág- eða háflæðibúnaði, með öndunaraðstoð sem var ífarandi eða ekki eða í hjarta- og lungnavél (ECMO). Í rannsókninni var 9.785 þátttakendum í Bretlandi slembiraðað til að fá annað hvort stakt innrennsli með 4.000 mg af casirivimabi og 4.000 mg af imdevimabi í bláæð til viðbótar við venjulega meðferð (n=4.839) eða eingöngu venjulega meðferð (n=4.946; hér eftir nefnt venjuleg meðferð). Þátttakendur gátu fengið á bilinu 0 til 4 meðferðir til viðbótar við venjulega meðferð.

Þátttakendur voru með SARS-CoV-2 sýkingu sem hafði verið staðfest á rannsóknarstofu eða klínískan grun um slíkt og voru teknir inn í rannsóknina óháð því hvort þeir þurftu á öndunarstuðningi að halda eða hvers kyns hann var. Mótefnamæling í sermi við upphaf rannsóknarinnar var notuð til að skilgreina greiningarhópa.

Við upphaf rannsóknarinnar var meðalaldur 62 ár (30% þátttakenda voru 70 ára eða eldri, 11 unglingar ≥12 ára og <18 ára voru teknir inn í rannsóknina) og 63% þátttakenda voru karlkyns. Lýðfræðilegir þættir og eiginleikar sjúkdómsins voru með svipuðum hætti í meðferðarhópunum sem fengu annars vegar casirivimab og imdevimab og hins vegar eingöngu venjulega meðferð. Þátttakendur voru teknir inn í rannsóknina þegar B.1.1.7 (alfa) afbrigðið var ríkjandi afbrigði í Bretlandi. Öndunarstuðningur sem sjúklingar fengu var þannig að 7% fengu enga súrefnisgjöf, 61% fengu einfalda súrefnisgjöf, 26% fengu öndunaraðstoð sem ekki var ífarandi og 6% fengu ífarandi öndunaraðstoð (þ.m.t. 17 þátttakendur í hjarta- og lungnavél (ECMO)). Af sjúklingum sem ekki voru með mótefni við upphaf meðferðarinnar fengu 10% enga súrefnisgjöf við upphaf meðferðarinnar, 66% fengu einfalda súrefnisgjöf, 21% fengu öndunaraðstoð sem ekki var ífarandi og 2% fengu ífarandi öndunaraðstoð (þ.m.t. einn þátttakandi í hjarta- og lungnavél). Um það bil 94% allra slembiraðaðra þátttakenda fengu barkstera sem hluta af undirliggjandi hefðbundinni meðferð.

Aðalmælibreytan var 28 daga dánartíðni af hvaða ástæðu sem var hjá öllum slembiröðuðum einstaklingum sem voru án mótefna í sermi við upphaf rannsóknarinnar. Niðurstöðurnar eru sýndar í töflu 8.

Tafla 8: Samantekt á niðurstöðum varðandi aðalmælibreytu úr RECOVERY-rannsókninni

	4.000 mg af casirivimabi og 4.000 mg af imdevimabi (í bláæð) auk venjulegrar meðferðar	Eingöngu venjuleg meðferð
	n=1.633	n=1.520
28 daga dánartíðni af hvaða ástæðu sem var hjá þátttakendum án mótefna í sermi		
Fjöldi þátttakenda sem létust af hvaða ástæðu sem var (%)	396 (24%)	452 (30%)
Tíðnihlutfall (95% öryggismörk)	0,79 (0,69 – 0,91) (p=0,0009)	

Hjá þátttakendum sem voru með mótefni í sermi var 28 daga dánartíðni af hvaða ástæðu sem var 16% (410/2636) í hópnum sem fékk casirivimab+imdevimab og 15% (384/2636) í hópnum sem fékk venjulega meðferð (tíðnihlutfall 1,09 [95% öryggismörk: 0,94; 1,25]).

Hjá þátttakendum ≥ 80 ára sem ekki voru með mótefni í sermi var 28 daga dánartíðni af hvaða ástæðu sem var 54,5% (126/231) í hópnum sem fékk casirivimab+imdevimab og 57,5% (134/233) í hópnum sem fékk venjulega meðferð (tíðnihlutfall 0,97 [95% öryggismörk: 0,76; 1,25]).

Tölfræðileg greining niðurstaðna varðandi viðbótarendapunktur var framkvæmd utan stigveldisgreininga og taldist því lýsandi.

Meðal allra slembiraðaðra þátttakenda sem voru án mótefna í sermi var algengara að viðbótarendapunkturinn, sem var útskrift af sjúkrahúsi á lífi innan 28 daga, næðist hjá þeim sem fengu meðferð með casirivimabi og imdevimabi en hjá þeim sem fengu eingöngu venjulega meðferð (64% borið saman við 58%; tíðnihlutfall 1,19 [95% öryggismörk: 1,09; 1,31]) og var miðgildi lengdar sjúkrahússdvalar 4 dögum styttra (13 dagar borið saman við 17 daga).

Ef litið var á alla slembiraðaða þátttakendur án mótefna í sermi sem ekki fengu ífarandi öndunaraðstoð við upphaf rannsóknarinnar, tengdist meðferð með casirivimabi og imdevimabi minni hættu á að versna þannig að samsetta endapunktinum ífarandi öndunaraðstoð eða dauðsfall væri náð (31% borið saman við 37%; áhættuhlutfall 0,83 [95% öryggismörk: 0,75; 0,92]).

COV-2066-rannsóknin

COV-2066 var slembiröðuð, tvíblind klínísk rannsókn með samanburði við lyfleysu þar sem lagt var mat á notkun casirivimabs og imdevimabs til meðferðar hjá einstaklingum sem lágu á sjúkrahúsi með COVID-19 sjúkdóm og fengu súrefni með lágflæðibúnaði (t.d. með súrefnisgrímu eða slöngu í nef) eða ekkert viðbótarsúrefni. Í þessari 2./3. stigs rannsókn voru 1.197 þátttakendur með jákvæða niðurstöðu úr RT-qPCR prófi fyrir SARS CoV 2 við upphaf rannsóknarinnar og var þeim slembiraðað í hlutföllunum 1:1:1 til að fá stakt innrennsli með 1.200 mg af casirivimabi og 1.200 mg af imdevimabi í bláæð (n=406), 4.000 mg af casirivimabi og 4.000 mg af imdevimabi (n=398) eða lyfleysu (n=393), þar sem allir þátttakendur fengu casirivimab og imdevimab eða lyfleysu til viðbótar við venjulega meðferð við COVID-19 sjúkdómi. Heildarþýðið var minna en búist hafði verið við, þar sem rannsókninni var hætt fyrr en áætlað hafði verið eftir að hægt hafði gengið að fá þátttakendur í hana í nokkra mánuði. Í heild sáust svipuð áhrif hjá sjúklingum sem fengu ekkert viðbótarsúrefni eða súrefni með lágflæðibúnaði, hvort sem þeir fengu 2.400 mg af casirivimabi og imdevimabi eða 8.000 mg af casirivimabi og imdevimabi, sem bendir til þess að áhrifin séu ekki skammtaháð. Við greiningu á verkun voru þessir hópar sameinaðir og bornir saman við hópinn sem fékk lyfleysu.

Við upphaf rannsóknarinnar var miðgildi aldurs 62 ár (44% þátttakenda voru 65 ára eða eldri) og 54% þátttakenda voru karlkyns, 43% þátttakenda voru án mótefna í sermi, 48% voru með mótefni í sermi og mótefnastaða í sermi var óþekkt hjá 9%. Öndunarstuðningur sem sjúklingar fengu við upphaf rannsóknarinnar var þannig að 44% fengu ekkert viðbótarsúrefni og 56% fengu súrefni með lágflæðibúnaði. Fyrir slembiröðun fengu u.þ.b. 33% þátttakenda remdesivir og 50% fengu altæka

barkstera sem hluta af undirliggjandi venjulegri meðferð. Lýðfræðilegir þættir og eiginleikar sjúkdómsins voru með svipuðum hætti í meðferðarhópunum sem fengu annars vegar casirivimab og imdevimab og hins vegar lyfleysu.

Aðalmælibreytan fyrir veirufræðilega verkun var tímavegið meðaltal (time weighted average, TWA) daglegra breytinga á veirumagni frá upphafsgildum (\log_{10} eintök/ml) til og með degi 7, mælt með RT-qPCR í stroki úr nefkoki hjá þátttakendum sem voru án mótefna í sermi en jákvæðir í SARS-CoV-2 RT-qPCR prófi við upphaf rannsóknarinnar. Meðferð með casirivimabi og imdevimabi hjá öllum sem fengu báðar skammtastærðir leiddi til tölfræðilega marktækrar minnkunar veirumagns (\log_{10} eintök/ml) samkvæmt meðaltali minnstu fervika (LS), borið saman við lyfleysu ($-0,28 \log_{10}$ eintök/ml/dag fyrir casirivimab og imdevimab; $p=0,0172$).

Klínísk aðalmælibreyta var hlutfall sjúklinga sem voru jákvæðir í SARS-CoV-2 RT-qPCR prófi sem lést eða þurfti að fara í öndunarvél.

Meðferð með casirivimabi og imdevimabi hjá öllum sem fengu báðar skammtastærðir leiddi til lægra hlutfalls þeirra þátttakenda sem voru með mikið veirumagn sem lést eða þurfti að fara í öndunarvél frá degi 6 til dags 29, en niðurstaðan varðandi þessa mælibreytu var ekki tölfræðilega marktæk (hlutfallsleg minnkun áhættu 25,5% [95% öryggismörk: -16,2%; 52,2%]; $p=0,2048$).

Meðferð með casirivimabi og imdevimabi hjá öllum sem fengu báðar skammtastærðir leiddi til 47,1% hlutfallslegrar minnkunar áhættu (95% öryggismörk: 10,2%; 68,8%) varðandi það hlutfall þeirra sem voru án mótefna í sermi sem lést eða þurfti að fara í öndunarvél frá degi 6 til dags 29.

Í eftirágreiningu (post hoc) á öllum slembiröðuðum þátttakendum ≥ 80 ára sem ekki voru með mótefni í sermi var dánartíðni af hvaða ástæðu sem er frá degi 1 til dags 29 18,1% (19/105 þátttakendum) í hópnum sem fékk casirivimab+imdevimab (sameinað fyrir allar skammtastærðir), borið saman við 30,0% (18/60 þátttakendum) í hópnum sem fékk lyfleysu (áhættuhlutfall 0,60 [95% öryggismörk: 0,34; 1,06]).

Fyrirbyggjandi meðferð gegn COVID-19

COV-2069 var slembiröðuð, tvíblind klínísk rannsókn með samanburði við lyfleysu, þar sem borin var saman gjöf 600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi undir húð annars vegar og lyfleysu hins vegar, til fyrirbyggjandi meðferðar gegn COVID-19 hjá einkennalausum einstaklingum sem deildu heimili með sjúklingum sem voru sýktir af SARS-CoV-2 og voru með einkenni (frumtilvik). Þátttakendur höfðu ekki verið bólusettir gegn SARS-CoV-2.

Þátttakendum var slembiraðað í hlutföllunum 1:1 til að fá casirivimab og imdevimab eða lyfleysu innan 96 klukkustunda frá því að fyrsta sýni sem gaf jákvæða niðurstöðu í SARS-CoV-2 RT-qPCR prófi var tekið hjá frumtilvikinu.

Slembiröðuðum þátttakendum með neikvæða niðurstöðu úr SARS-CoV-2 RT-qPCR próf við upphaf rannsóknarinnar var raðað í hóp A en þátttakendum með jákvæða niðurstöðu úr SARS-CoV-2 RT-qPCR prófi var raðað í hóp B.

Hópur A

Í frumgreiningarþýðinu voru þátttakendur sem voru SARS-CoV-2 RT-qPCR neikvæðir og sermineikvæðir við upphaf rannsóknarinnar. Þátttakendur sem voru sermijákvæðir eða óvissa mótefnastöðu eða skort á upplýsingum við upphaf rannsóknarinnar voru útilokaðir úr frumgreiningu á verkun.

Miðgildi aldurs frumgreiningarþýðisins við upphaf rannsóknarinnar var 44 ár (9% þátttakenda voru 65 ára eða eldri) og 54% þátttakenda voru kvenkyns. Lýðfræðilegir eiginleikar og einkenni sjúkdómsins voru svipuð í hópnum sem fékk casirivimab og imdevimab og hópnum sem fékk lyfleysu.

Aðalmælibreytan var hlutfall þátttakenda sem fékk COVID-19 með einkennum, staðfest með RT-qPCR prófi, til og með degi 29. Hættan á að fá COVID-19 minnkaði marktækt um 81% hjá þeim sem fengu meðferð með casirivimabi og imdevimabi borið saman við þá sem fengu lyfleysu. Í næmisgreiningu, sem tók til allra þátttakenda með neikvæða niðurstöðu úr RT-qPCR prófi við upphaf rannsóknarinnar, án tillits til sermistöðu við upphaf rannsóknarinnar, sást tölfræðilega marktæk 82% minnkun hættu á að fá COVID-19 hjá þeim sem fengu meðferð með casirivimabi og imdevimabi, borið saman við þá sem fengu lyfleysu.

Tafla 9: Frumgreining á niðurstöðum fyrir hóp A í COV-2069 rannsókninni

	Casirivimab og imdevimab (stakur 1.200 mg skammtur)	Lyfleysa
Aðalgreiningarþýði: Sermineikvæðir í upphafi	n = 753	n = 752
Hætta á COVID-19 sjúkdómi		
Til og með degi 29 (aðalmælibreyta)		
Óleiðrétt minnkun áhættu (Leiðrétt líkindahlutfall, p-gildi) ¹	81% (0,17; p < 0,0001)	
Fjöldi einstaklinga með tilvik	11 (1,5%)	59 (7,8%)

¹ Öryggismörk (CI) með p-gildi eru byggð á líkindahlutfalli (casirivimab og imdevimab hópur borið saman við lyfleysuhóp) með tvíundargreiningarlíkani (logistic regression model) með föstum áhrifum meðferðarhóps, aldurshóps (aldur í árum: >=12 til <50 og >=50) og heimshluta (Bandaríkin borið saman við aðra heimshluta).

Hópur B

Í frumgreiningarþýðinu voru einkennalausir þátttakendur sem voru SARS-CoV-2 RT-qPCR jákvæðir en sermineikvæðir við upphaf rannsóknarinnar.

Miðgildi aldurs frumgreiningarþýðisins við upphaf rannsóknarinnar var 40 ár (11% þátttakenda voru 65 ára eða eldri) og 55% þátttakenda voru kvenkyns. Lýðfræðilegir eiginleikar og einkenni sjúkdómsins voru svipuð í hópnum sem fékk casirivimab og imdevimab og hópnum sem fékk lyfleysu.

Aðalmælibreyta fyrir verkun var hlutfall þátttakenda sem fékk COVID-19, staðfest með RT qPCR prófi, til og með degi 29. Hættan á að fá COVID-19 minnkaði um 31% hjá þeim sem fengu meðferð með casirivimabi og imdevimabi, borið saman við þá sem fengu lyfleysu. Í næmisgreiningu, sem tók til allra þátttakenda sem voru RT-qPCR jákvæðir við upphaf rannsóknarinnar, án tillits til sermistöðu við upphaf rannsóknarinnar, var 35% minnkun hættu á COVID-19 sjúkdómi, staðfestum með RT-qPCR, hjá þeim sem fengu meðferð með casirivimabi og imdevimabi, borið saman við þá sem fengu lyfleysu.

Tafla 10: Frumgreining á niðurstöðum fyrir hóp B í COV-2069 rannsókninni

	Casirivimab og imdevimab (stakur 1.200 mg skammtur)	Lyfleysa
Aðalgreiningarþýði: Sermineikvæðir í upphafi	n = 100	n = 104
Hætta á COVID-19 sjúkdómi		
Heildarminnkun áhættu til og með degi 29 (aðalmælibreyta)		
Óleiðrétt minnkun áhættu (Leiðrétt líkindahlutfall, p-gildi) ¹	31% (0,54; p = 0,0380)	
Fjöldi einstaklinga með tilvik	29 (29%)	44 (42,3%)

¹ Öryggismörk (CI) með p-gildi eru byggð á líkindahlutfalli (casirivimab og imdevimab hópur borið saman við lyfleysuhóp) með tvíundargreiningarlíkani (logistic regression model) með föstum áhrifum meðferðarhóps, aldurshóps (aldur í árum: >=12 til <50 og >=50) og heimshluta (Bandaríkin borið saman við aðra heimshluta).

5.2 Lyfjahvörf

Bæði casirivimab og imdevimab sýna línuleg og skammtaháð lyfjahvörf á þeim skammtabilum sem mat var lagt á í klínískum rannsóknum við gjöf í bláæð (150 til 4.000 mg af hvoru einstofna mótefni) og undir húð (300 og 600 mg af hvoru einstofna mótefni).

Meðalgildi fyrir hámarksþéttni (C_{max}), flatarmál undir blóðþéttiferlinum frá 0 til 28 dagar (AUC_{0-28}) og þéttni 28 dögum eftir skömmtun (C_{28}) fyrir casirivimab og imdevimab voru sambærileg eftir annars vegar stakan 1.200 mg skammt í bláæð (600 mg af hvoru einstofna mótefni) (182,7 mg/l, 1.754,9 mg.dag/l, 37,9 mg/l í þeirri röð fyrir casirivimab og 181,7 mg/l, 1.600,8 mg.dag/l, 27,3 mg/l í þeirri röð fyrir imdevimab) og hins vegar stakan 1.200 mg skammt undir húð (600 mg af hvoru einstofna mótefni) (52,5 mg/l, 1.121,7 mg.dag/l, 30,5 mg/l í þeirri röð fyrir casirivimab og 49,2 mg/l, 1.016,9 mg.dag/l, 25,9 mg/l í þeirri röð fyrir imdevimab).

Við gjöf 8.000 mg (4.000 mg af hvoru einstofna mótefni) í bláæð hjá sjúklingum sem þurftu súrefnisgjöf voru meðalgildi fyrir hámarksþéttni (C_{max}), flatarmál undir blóðþéttiferlinum frá 0 til 28 dagar (AUC_{0-28}) og þéttni 28 dögum eftir skömmtun (C_{28}) sem hér segir fyrir casirivimab og imdevimab: 1.046 mg/l, 9.280 mg•dag/l og 165,2 mg/l fyrir casirivimab; 1.132 mg/l, 8.789 mg•dag/l og 136,2 mg/l fyrir imdevimab, í sömu röð, eftir gjöf staks skammts í bláæð.

Við fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu með mánaðarlegum skömmtum í bláæð eða undir húð sem námu 300 mg af casirivimabi og imdevimabi hvoru fyrir sig, eftir upphaflegan (hleðslu)skammt sem nam 600 mg af casirivimabi og imdevimabi hvoru fyrir sig, er miðgildi spáðra lággilda casirivimabs og imdevimabs í sermi við jafnvægi svipað og meðalþéttni í sermi sem hefur sést á degi 29 eftir stakan 1.200 mg skammt af casirivimabi og imdevimabi undir húð (600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi).

Frásög

Þegar casirivimab og imdevimab eru gefin í stökum skammti í bláæð næst hámarksþéttni í sermi við lok innrennslisins. Áætlað miðgildi (bil) tíma þar til hámarksþéttni casirivimabs og imdevimabs í sermi (T_{max}) eftir stakan skammt sem nam 600 mg af hvoru einstofna mótefni undir húð næst er 6,7 (á bilinu 3,4 – 13,6) dagar fyrir casirivimab og 6,6 (á bilinu 3,4 – 13,6) dagar fyrir imdevimab. Eftir gjöf staks skammts undir húð sem nam 600 mg af hvoru einstofna mótefni var áætlað aðgengi casirivimabs 71,8% og áætlað aðgengi imdevimabs 71,7%.

Dreifing

Heildardreifingarrúmmál, metið með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum, var 7.072 l fyrir casirivimab og 7.183 l fyrir imdevimab.

Umbrot

Eins og við á um einstofna IgG1 mannamótefni er búist við að casirivimab og imdevimab séu brotin niður í lítil peptíð og amínósýrur af sömu umbrotsferlum og IgG sem líkaminn framleiðir sjálfur.

Brotthvarf

Meðaltal (5., 95. hundraðshlutamark (percentile)) helmingunartíma í sermi eftir gjöf skammts sem nam 600 mg af hvoru einstofna mótefni var 29,8 (16,4; 43,1) dagar fyrir casirivimab og 26,2 (16,9; 35,6) dagar fyrir imdevimab. Meðaltal (5., 95. hundraðshlutamark) úthreinsunar var 0,188 (0,11; 0,30) fyrir casirivimab og 0,227 (0,15; 0,35) fyrir imdevimab.

Hjá sjúklingum sem þurftu súrefnisgjöf var meðaltal (5., 95. hundraðshlutamark) helmingunartíma í sermi eftir gjöf skammts sem nam 4.000 mg af hvoru einstofna mótefni 21,9 (12,4; 36,9) dagar fyrir casirivimab og 18,8 (11,7; 29,4) dagar fyrir imdevimab. Meðaltal (5., 95. hundraðshlutamark) úthreinsunar var 0,303 (0,156; 0,514) fyrir casirivimab og 0,347 (0,188; 0,566) fyrir imdevimab.

Börn

Hjá unglingum með COVID-19 (12 ára eða eldri, sem vógu a.m.k. 40 kg í COV-2067 rannsókninni) sem voru í aukinni hættu á að versna og fá alvarlegan sjúkdóm og fengu stakan 1.200 mg skammt í bláæð, var meðalgildi \pm staðalfrávik þéttni við lok innrennslisins og 28 dögum eftir skömmtun $172 \pm 96,9$ mg/l og $54,3 \pm 17,7$ mg/l fyrir casirivimab og 183 ± 101 mg/l og $45,3 \pm 13,1$ mg/l fyrir imdevimab.

Hjá unglingum sem ekki voru sýktir af SARS-CoV-2 (12 ára eða eldri, sem vógu a.m.k. 40 kg í COV-2069 rannsókninni) sem fengu stakan 1.200 mg skammt undir húð, var meðalgildi \pm staðalfrávik þéttni 28 dögum eftir skömmtun $44,9 \pm 14,7$ mg/l fyrir casirivimab og $36,5 \pm 13,2$ mg/l fyrir imdevimab.

Lyfjahlvörf casirivimabs og imdevimabs hjá börnum <12 ára hafa ekki verið rannsökuð.

Lyfjahlvörf casirivimabs og imdevimabs hjá börnum <18 ára sem þurfa súrefnisgjöf hafa ekki verið rannsökuð.

Aldraðir

Þýðisgreining á lyfjahlvörfum sýndi ekki að aldur (á bilinu 18 ára til 96 ára) væri skýribreyta (covariate) sem skipti máli fyrir lyfjahlvörf casirivimabs eða imdevimabs.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er búist við að casirivimab og imdevimab séu skilin út um nýru í marktæku magni vegna mólþunga síns (> 69 kDa).

Skert lifrarástarfsemi

Ekki er búist við marktæku brotthvarfi casirivimabs og imdevimabs um lifur.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á hugsanlegum krabbameinsvaldandi áhrifum, eituráhrifum á erfðaefni eða eituráhrifum á æxlun af völdum casirivimabs eða imdevimabs. Ekki er búist við að mótefni svo sem casirivimab og imdevimab hafi eituráhrif á erfðaefni eða krabbameinsvaldandi áhrif. Engin binding við vefi greindist í rannsóknum á víxlverkun casirivimabs og imdevimabs við vefi, þar sem notaðir voru vefir úr fullorðnum mönnum og öpum og úr mannafóstrum.

Í rannsóknum á eituráhrifum hjá cynomolgus öpum sáust óskaðleg áhrif á lifur (minni háttar tímabundin hækkun á gildum ASAT og ALAT).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

L-histidín
L-histidín einhýdróklóríð einhýdrat
Pólýsorbit 80
Súkrósi
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Óopnað hettuglas: 2 ár

Einnota 300 mg hettuglös í sameiginlegri þakningu

Þegar hettuglas hefur verið rofið í fyrsta skipti: Nota á lyfið tafarlaust og farga öllum lyfjaleifum.

Þynnt lausn til gjafar í bláæð

Þynna verður lausnina í hettuglasinu fyrir gjöf. Tilbúna innrennslislausn á að nota tafarlaust. Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 20 klukkustundir við herbergishita (allt að 25°C) og í 72 klukkustundir við 2°C til 8°C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota tilbúna innrennslislausn tafarlaust. Ef lyfið er ekki gefið tafarlaust eru geymslutími við notkun og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og eiga yfirleitt ekki að vera umfram 24 klukkustundir við 2°C til 8°C, nema lausnin hafi verið þynnt við stýrðar og gildaðar aðstæður, að viðhafðri smitgát. Ef lausnin er geymd í kæli á að leyfa innrennslispokanum að ná herbergishita í u.þ.b. 30 mínútur áður en hún er gefin.

Geymsla á sprautum til gjafar undir húð

Gefa á lyf úr tilbúnum sprautum tafarlaust. Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 24 klukkustundir við herbergishita (allt að 25°C) og í 72 klukkustundir við 2°C til 8°C. Ef lyfið er ekki gefið tafarlaust eru geymslutími við notkun og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og eiga yfirleitt ekki að vera umfram 24 klukkustundir við 2°C til 8°C, nema sprauturnar hafi verið útbúnar við stýrðar og gildaðar aðstæður, að viðhafðri smitgát. Ef sprauturnar eru geymdar í kæli á að leyfa þeim að ná herbergishita í u.þ.b. 10-15 mínútur áður en lyfið er gefið.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Má ekki hrista.

Geymið hettuglösin í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ronapreve er í 6 ml hettuglösum úr glæru gleri af tegund I.

Ronapreve 300 mg + 300 mg stungulyf/innrennslislyf, lausn, einnota hettuglös

Hver askja inniheldur 1 hettuglas af hvoru mótefni:

Þakning með tveimur 6 ml hettuglösum úr glæru gleri af tegund I, með tappa úr bútýlgúmmí, þar sem annað hettuglasið inniheldur 2,5 ml af lausn með 300 mg af casirivimabi og hitt hettuglasið inniheldur 2,5 ml af lausn með 300 mg af imdevimabi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Undirbúningur Ronapreve fyrir innrennslis í bláæð

Þjálfaður heilbrigðisstarfsmaður á að undirbúa Ronapreve að viðhafðri smitgát.

1. Taka á hettuglös með casirivimabi og imdevimabi úr kæli og leyfa þeim að ná herbergishita í u.þ.b. 20 mínútur fyrir blöndun.
 - Ekki má láta hettuglösin vera í beinum hita.

- Ekki má hrista hettuglösín.
- 2. Skoða á hettuglös með casirivimabi og imdevimabi áður en lyfið er gefið, til að tryggja að lausnin innihaldi ekki agnir eða sé mislitað. Ef vart verður við agnir eða mislitun á að farga hettuglasinu og nota annað hettuglas í stað þess.
 - Lausnin í hverju hettuglasi á að vera tær eða lítillaga ópallýsandi og litlaus eða fölgul.
- 3. Taka á til áfylltan innrennslispoka (úr pólývínýlklóríði [PVC] eða pólýólefíni [PO]) sem inniheldur 50 ml, 100 ml, 150 ml eða 250 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til inndælingar.
- 4. Nota á sæfða sprautu og sprautunál til að draga upp viðeigandi magn af casirivimabi og imdevimabi úr hettuglösunum og sprauta í áfylltan innrennslispoka sem inniheldur 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til inndælingar (sjá kafla 4.2, töflu 1).
- 5. Blandið innihald pokans varlega með því að velta honum. Hristið ekki.
- 6. Ronapreve er án rotvarnarefna og því á að gefa þynnta innrennslislausnina tafarlaust.

Gjöf Ronapreve með innrennsli í bláæð

- Taka á til ráðlagðan útbúnað fyrir innrennsli:
 - Innrennslisbúnað úr pólývínýlklóríði (PVC), PVC með innra byrði úr pólýetýleni (PE) eða pólýúretani (PU).
 - Innrennslissíu fyrir gjöf í bláæð, 0,2 µm til 5 µm, úr pólýetersúlfóni, pólýsúlfóni eða pólýamíði, sem er áföst innrennslisslöngunni (in-line) eða bætt við hana (add-on).
- Tengid innrennslisbúnaðinn við innrennslispokann.
- Fyllid innrennslisbúnaðinn af lausninni.
- Gefid alla lausnina í innrennslispokanum, með dælu eða sjálfrennandi, um innrennslisbúnað með sæfðri innrennslissíu fyrir gjöf í bláæð, 0,2 µm til 5 µm, úr pólýetersúlfóni, pólýsúlfóni eða pólýamíði, sem er áföst innrennslisslöngunni (in-line) eða bætt við hana (add-on).
- Ekki má gefa innrennslislausnina samhliða öðrum lyfjum. Ekki er vitað hvort casirivimab eða imdevimab eru samrýmanleg öðrum innrennslislausnum eða lyfjum en 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til inndælingar.
- Að loknu innrennslinu á að skola innrennslisslönguna með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til inndælingar til að tryggja að allur skammturinn hafi verið gefinn.
- Fylgjast á með einstaklingnum að loknu innrennslinu samkvæmt hefðbundnu verklagi.

Undirbúningur Ronapreve fyrir inndælingu undir húð

Taka á hettuglös með casirivimabi og imdevimabi úr kæli og leyfa þeim að ná herbergishita í u.þ.b. 20 mínútur áður en sprautur eru útbúnar. Ekki má láta hettuglösín vera í beinum hita. Ekki má hrista hettuglösín.

Skoða á hettuglös með casirivimabi og imdevimabi áður en lyfið er gefið, til að tryggja að lausnin innihaldi ekki agnir eða sé mislitað. Ef vart verður við agnir eða mislitun á að farga hettuglasinu og nota annað hettuglas í stað þess. Lausnin í hverju hettuglasi á að vera tær eða lítillaga ópallýsandi og litlaus eða fölgul.

1. Útbúa á viðeigandi fjölda af sprautum með Ronapreve (sjá kafla 4.2, töflu 3). Taka á til 3 ml eða 5 ml sprautur úr pólýprópýleni með Luer-tengi og nálar af stærð 21 gauge til að draga upp lyfið.
2. Nota á sæfða sprautu og sprautunál til að draga upp viðeigandi magn af casirivimabi og imdevimabi úr hettuglösunum í hverja sprautu (sjá kafla 4.2, töflu 3), alls 4 sprautur til að gefa 1.200 mg heildarskammt og alls 2 sprautur til að gefa 600 mg heildarskammt. Geyma á það sem eftir er af lyfinu samkvæmt leiðbeiningum í kafla 6.3.
3. Fjarlægja á nálar af stærð 21 gauge og setja í staðinn nálar af stærð 25 eða 27 gauge til að sprauta lyfinu undir húð.

4. Lyfið er án rotvarnarefna og því á að gefa lyf úr tilbúnum sprautum tafarlaust. Ef ekki er hægt að gefa lyfið tafarlaust má geyma tilbúna sprautur með casirivimabi og imdevimabi við 2°C til 8°C í allt að 72 klukkustundir eða við herbergishita allt að 25°C í allt að 24 klukkustundir. Ef sprauturnar eru geymdar í kæli á að leyfa þeim að ná herbergishita í u.þ.b. 10-15 mínútur áður en lyfið er gefið.

Gjöf Ronapreve með inndælingu undir húð

- Til að gefa 1.200 mg skammt af Ronapreve (600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi) á að taka til 4 sprautur (sjá kafla 4.2, töflu 3) og útbúa þær til inndælingar undir húð.
- Til að gefa 600 mg skammt af Ronapreve (300 mg af casirivimabi og 300 mg af imdevimabi) á að taka til 2 sprautur (sjá kafla 4.2, töflu 3) og útbúa þær til inndælingar undir húð.
- Vegna þess hve rúmmálið er mikið á að gefa inndælingarnar hverja á eftir annarri undir húð, á mismunandi stungustöðum (ofarlega á læri, utarlega á upphandlegg eða í kvið, fyrir utan 5 cm svæði umhverfis naflann og í mittislínu).

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Fylgja á eftirtöldum fyrirmælum til hins ítrasta varðandi notkun og förgun á sprautum og öðrum beittum hlutum sem notaðir eru í lækningaskyni:

- Aldrei má endurnota nálar eða sprautur.
- Farga á öllum nálum og sprautum í nálarhelt ílát.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1601/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. nóvember 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml stungulyf/innrennslislyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Fjölskammta 1.332 mg hettuglös í sameiginlegri þakningu

Hvert fjölskammta hettuglas með casirivimabi inniheldur 1.332 mg af casirivimabi í 11,1 ml (120 mg/ml).

Hvert fjölskammta hettuglas með imdevimabi inniheldur 1.332 mg af imdevimabi í 11,1 ml (120 mg/ml).

Casirivimab og imdevimab eru tvö samruna einstofna IgG1 mannamótefni, sem framleidd eru með DNA samrunaerfðatækni í frumum úr eggjastokkum kínverskra hamstra (CHO-frumum).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf/innrennslislyf, lausn.

Tær eða lítilla ópallýsandi og litlaus eða fölgul lausn með pH 6,0.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ronapreve er ætlað til:

- Meðferðar við COVID-19 hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri sem veга a.m.k. 40 kg og þurfa ekki súrefnisgjöf, en eru í aukinni hættu á að versna og fá alvarlegan COVID-19 sjúkdóm.
- Meðferðar við COVID-19 hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri sem veга a.m.k. 40 kg og fá súrefnisgjöf, sem eru með neikvæðar niðurstöður úr SARS-CoV-2 mótefnaprófi.
- Fyrirbyggjandi meðferðar gegn COVID-19 hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri sem veга a.m.k. 40 kg.

Við notkun Ronapreve á að taka tillit til upplýsinga um verkun Ronapreve gegn þeim veiruafríngðum sem um er að ræða. Sjá kafla 4.4 og 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Gefa á lyfið við aðstæður þar sem unnt er að bregðast við alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, svo sem bráðaofnæmi. Fylgjast á með einstaklingum eftir gjöf lyfsins, samkvæmt hefðbundnu verklagi.

Skammtar

Meðferð

Skammtur handa sjúklingum sem ekki þurfa súrefnisgjöf er 600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi, gefið með einu innrennsli í bláæð eða með inndælingu undir húð (sjá töflur 1 og 3). Sjá kafla 4.4 og 5.1. Eingöngu hjá þessum sjúklingum á að gefa casirivimab ásamt imdevimabi innan 7 daga frá því að einkenni COVID-19 koma fyrst fram.

Skammtur handa sjúklingum sem þurfa súrefnisgjöf (þ.m.t. með lágflæðibúnaði, háflæðibúnaði, öndunarvél eða hjarta- og lungnavél (ECMO)) er 4.000 mg af casirivimabi og 4.000 mg af imdevimabi, gefið með einu innrennsli í bláæð (sjá töflu 2 í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml). Sjá kafla 5.1.

Fyrirbyggjandi meðferð

Fyrirbyggjandi meðferð eftir útsetningu

Skammtur handa fullorðnum sjúklingum og sjúklingum á unglingsaldri, 12 ára og eldri, sem vega a.m.k. 40 kg, er 600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi, gefið með einu innrennsli í bláæð eða með inndælingu undir húð (sjá töflur 1 og 3).

Gefa á casirivimab ásamt imdevimabi eins fljótt og kostur er eftir samneyti við einstakling sem greinst hefur með COVID-19.

Fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu

Upphaflegur skammtur handa fullorðnum sjúklingum og sjúklingum á unglingsaldri, 12 ára og eldri, sem vega a.m.k. 40 kg, er 600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi, gefið með einu innrennsli í bláæð eða með inndælingu undir húð (sjá töflur 1 og 3). Gefa má skammta síðar sem nema 300 mg af casirivimabi og 300 mg af imdevimabi með stöku innrennsli í bláæð eða inndælingu undir húð á 4 vikna fresti, þar til ekki er lengur þörf fyrir fyrirbyggjandi meðferð. Engin gögn liggja fyrir um endurtekna skömmtun lengur en í 24 vikur (6 skammtar).

Skammtur sem gleymist

Ef gleymist að gefa endurtekinn skammt af Ronapreve í fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu á að gefa hann eins fljótt og kostur er. Eftir það á að aðlaga meðferðaráætlunina til að halda réttu bili milli skammta.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki þarf að breyta skömmtum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarástarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun casirivimabs eða imdevimabs hjá börnum <12 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Ronapreve er eingöngu ætlað til notkunar í bláæð eða undir húð.

Innrennsli í bláæð

Ítarlegar leiðbeiningar um undirbúning og gjöf Ronapreve eru í kafla 6.6.

Tafla 2: Leiðbeiningar um ráðlagða þynningu og gjöf 600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi eða 300 mg af casirivimabi og 300 mg af imdevimabi með innrennsli í bláæð

Ábending	Stærð áfyllts innrennslispoka með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn	Skammtur af Ronapreve	Heildarmagn 1 skammts	Magn sem draga á upp úr hverju hettuglasi fyrir sig og bæta í einn áfylltan 50-250 ml innrennslispoka með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn, til að gefa saman	Lágmarks innrennslis-tími
Meðferð (sjúklingar sem ekki fá súrefnisgjöf), fyrirbyggjandi meðferð eftir útsetningu (einn skammtur), fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu (upphafs-skammtur)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi	10 ml	5 ml úr einu fjölskammta 1.332 mg hettuglasi með casirivimabi 5 ml úr einu fjölskammta 1.332 mg hettuglasi með imdevimabi	20 mínútur
	250 ml				30 mínútur
Fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu (endurtekinn skammtur)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg af casirivimabi og 300 mg af imdevimabi	5 ml	2,5 ml úr einu fjölskammta 1.332 mg hettuglasi með casirivimabi 2,5 ml úr einu fjölskammta 1.332 mg hettuglasi með imdevimabi	20 mínútur
	250 ml				30 mínútur

Tafla 2: Leiðbeiningar um ráðlagða þynningu og gjöf 4.000 mg af casirivimabi og 4.000 mg af imdevimabi með innrennsli í bláæð

Ábending	Stærð áfyllts innrennslispoka með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn	Skammtur af Ronapreve	Heildarmagn 1 skammts	Magn sem draga á upp úr hverju hettuglasi fyrir sig og bæta í einn áfylltan 50-250 ml innrennslispoka með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn, til að gefa saman	Lágmarks innrennslis-tími
Meðferð (sjúklingar sem fá súrefnisgjöf)	250 ml*	4.000 mg af casirivimabi og 4.000 mg af imdevimabi	66,6 ml	11,1 ml úr þremur fjölskammta 1.332 mg hettuglösum með casirivimabi 11,1 ml úr þremur fjölskammta 1.332 mg hettuglösum með imdevimabi	60 mínútur

* Draga á upp og farga 66,6 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn úr innrennslispokanum áður en casirivimabi og imdevimabi er bætt í hann

Minnka má innrennslisraða, gera hlé á innrennsli eða hætta því ef sjúklingurinn sýnir merki um innrennslitengd viðbrögð eða aðrar aukaverkanir (sjá kafla 4.4).

Inndæling undir húð

Ítarlegar leiðbeiningar um undirbúning og gjöf Ronapreve eru í kafla 6.6.

Gefa á inndælingar casirivimabs og imdevimabs undir húð hvora á eftir annarri á mismunandi stungustöðum (ofarlega á læri, utarlega á upphandlegg eða í kvið, fyrir utan 5 cm svæði umhverfis naflann og í mittislínu).

Tafla 3: Undirbúningur 600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi eða 300 mg af casirivimabi og 300 mg af imdevimabi fyrir inndælingu undir húð

Ábending	Skammtur af Ronapreve	Heildarmagn 1 skammts	Magn sem draga á upp úr hverju hettuglasi fyrir sig til að undirbúa 4 sprautur
Meðferð (sjúklingar sem ekki fá súrefnisgjöf), fyrirbyggjandi meðferð eftir útsetningu (einn skammtur), fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu (upphafsskammtur)	600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi	10 ml	2,5 ml (2x) úr einu fjölskammta 1.332 mg hettuglasi með casirivimabi 2,5 ml (2x) úr einu fjölskammta 1.332 mg hettuglasi með imdevimabi
Ábending	Skammtur af Ronapreve	Heildarmagn 1 skammts	Magn sem draga á upp úr hvoru hettuglasi fyrir sig til að undirbúa 2 sprautur
Fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu (endurtekinn skammtur)	300 mg af casirivimabi og 300 mg af imdevimabi	5 ml	2,5 ml úr einu fjölskammta 1.332 mg hettuglasi með casirivimabi 2,5 ml úr einu fjölskammta 1.332 mg hettuglasi með imdevimabi

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Verkun gegn SARS-CoV-2 afbrigðum

Við ákvörðun um hvort nota eigi Ronapreve til meðferðar eða fyrirbyggjandi meðferðar á að taka tillit til þess sem vitað er um eiginleika þeirrar SARS-CoV-2 veiru sem er í umferð, þ.m.t. svæðisbundins eða landfræðilegs munar, auk tiltækra upplýsinga um næmi fyrir Ronapreve. Sjá kafla 5.1.

Þegar velja þarf meðferð við veirusýkingu og gögn um sameindabyggingu eða raðgreiningu eru tiltæk á ekki að nota Ronapreve ef um er að ræða SARS-CoV-2 afbrigði sem sýnt hefur verið að hafi skert næmi fyrir lyfinu.

Gjöf undir húð til meðferðar við COVID-19

Klínísk verkun Ronapreve sem gefið var undir húð til meðferðar við COVID-19 var ekki metin í klínískum rannsóknum (sjá kafla 5.1). Lyfjahvörf casirivimabs og imdevimabs fyrstu 48 klukkustundirnar eftir gjöf 600 mg af hvoru einstofna mótefni undir húð benda til þess að útsetning í sermi sé minni en eftir gjöf sama skammts í bláæð. Ekki er vitað hvort munur á upphaflegri altækri útsetningu leiði til munar á klínískri verkun. Ekki er ráðlagt að gefa lyfið undir húð nema ef gjöf í bláæð er ekki möguleg og myndi leiða til seinkunar á meðferð.

Ofnæmi, þ.m.t. bráðaofnæmi

Tilkynnt hefur verið um ofnæmi, þ.m.t. bráðaofnæmi, við gjöf casirivimabs og imdevimabs (sjá kafla 4.8). Ef teikn eða einkenni ofnæmisviðbragða sem skipta máli klínískt eða bráðaofnæmis koma fram á að hætta gjöf lyfsins tafarlaust og hefja viðeigandi lyfja- og/eða stuðningsmeðferð.

Tilvik yfirliðs með krömpum hafa sést eftir gjöf lyfsins í bláæð og undir húð (sjá kafla 4.8). Greina þarf yfirlið með krömpum frá flogum og veita meðferð eftir því sem klínískt tilefni er til.

Innrennslistengd viðbrögð

Innrennslistengd viðbrögð hafa sést við gjöf casirivimabs og imdevimabs í bláæð.

Innrennslistengd viðbrögð sem sáust í klínískum rannsóknum voru yfirleitt miðlungi alvarleg og sáust yfirleitt meðan á innrennsli stóð eða innan 24 klukkustunda eftir að því lauk. Meðal teikna og einkenna sem oft var tilkynnt um voru ógleði, kuldahrollur, sundl (eða yfirlið), útbrot, ofsakláði, kláði, hraðöndun og hitaröði í andliti og/eða hálsi. Innrennslistengd viðbrögð geta hins vegar birst sem alvarleg eða lífshættuleg tilvik, með öðrum teiknum og einkennum.

Ef innrennslistengd viðbrögð koma fram má gera hlé á innrennslinu, minnka innrennslishraða eða hætta innrennslinu.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar formlegar rannsóknir á milliverkunum við önnur lyf. Casirivimab og imdevimab eru einstofna mótefni sem ekki eru skilin út um nýru eða umbrotin af cýtokrómi P450 ensímum og því er ólíklegt að þau milliverki við samhliða notuð lyf sem eru skilin út um nýru eða eru hvarfefni, örvar eða hemlar fyrir cýtokrómi P450 ensím.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun casirivimabs og imdevimabs á meðgöngu. Ekki hafa verið gerðar dýrarannsóknir á eituráhrifum á æxlun. Vitað er að immúnóglóbúlín G1 (IgG1) mannamótefni berast yfir fylgju. Ekki er vitað hvort hugsanlegur flutningur casirivimabs og imdevimabs veitir meðferðarávinning eða veldur hættu fyrir fóstur í þroskun. Þar sem casirivimab og imdevimab beinast markvisst að gaddapróteini SARS-CoV-2 og þar sem ekki hefur sést víxlverkun við vefi í æxlunarfærum eða fósturum í rannsóknum á víxlverkun við vefi, er þó ekki búist við skaðlegum áhrifum á fóstur í þroskun. Ekki á að nota Ronapreve á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur réttlæti hugsanlega áhættu fyrir móðurina og fóstrið, að teknu tilliti til allra tengdra heilsufarslegra þátta. Ef kona verður þunguð meðan hún notar lyfið á að upplýsa hana um að áhætta fyrir fóstrið af völdum þess sé ekki þekkt.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort casirivimab eða imdevimab skiljast út í brjóstamjólk, en þekkt er að IgG frá móður skiljast út í brjóstamjólk á fyrstu dögum eftir fæðingu. Þar sem casirivimab og imdevimab beinast að gaddapróteini SARS-CoV-2 og þar sem altækt frásög er lítið eftir inntöku mótefna má íhuga að gefa Ronapreve meðan á brjóstgjöf stendur ef klínískt tilefni er til.

Frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ronapreve hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Alls hafa 8.596 einstaklingar fengið meðferð með casirivimabi og imdevimabi í klínískum rannsóknum (6.173 hafa fengið lyfið í bláæð og 2.423 undir húð).

Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um voru ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. innrennslistengd viðbrögð og viðbrögð á stungustað.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanirnar í töflu 4 eru taldar upp eftir líffæraflokkum og tíðni. Tíðnin er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Tafla 4: Tafla yfir aukaverkanir sem hafa komið fram í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu lyfsins

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðniflokkur
Gjöf í bláæð		
Ónæmiskerfi	Bráðaofnæmi	Mjög sjaldgæfar
	Ofnæmi	Mjög sjaldgæfar
Taugakerfi	Sundl* Yfirlið með krömpum	Sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt
Æðar	Hitaroði í andliti og/eða hálsi*	Sjaldgæfar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hraðöndun*	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	Ógleði*	Sjaldgæfar
Húð og undirhúð	Kláði*	Sjaldgæfar
	Útbrot*	Sjaldgæfar
	Ofsakláði*	Mjög sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Kuldahrollur*	Sjaldgæfar
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Innrennslistengd viðbrögð	Sjaldgæfar
Gjöf undir húð		
Blóð og eitlar	Eitlakvilli	Sjaldgæfar
Taugakerfi	Sundl	Sjaldgæfar
Húð og undirhúð	Kláði ¹ *	Mjög sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Viðbrögð á stungustað ¹	Algengar

¹ Meðal viðbragða á stungustað voru hörundsroði, kláði, flekkblæðingar, bjúgur, verkur, eymsli, ofsakláði og yfirlið með krömpum

* Í sumum tilvikum var tilkynnt um einkenni innrennslistengdra viðbragða og viðbragða á stungustað sem sjálfstæðar aukaverkanir

Börn

Gjöf í bláæð

Í RECOVERY-rannsókninni fengu 4 unglingar ≥ 12 ára og < 18 ára meðferð með casirivimabi og imdevimabi. Öryggissnið hjá þessu litla þýði var svipað og hjá fullorðnum sjúklingum.

Gjöf undir húð

Í COV-2069 rannsókninni fengu 66 unglingar ≥ 12 ára og < 18 ára meðferð með casirivimabi og imdevimabi. Öryggissnið var svipað og hjá fullorðnum sjúklingum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Skammtar allt að 4.000 mg af hvoru efni, casirivimabi og imdevimabi hafa verið gefnir í klínískum rannsóknum. Engin gögn liggja fyrir um gjöf stærri skammta.

Ekkert þekkt móteitur er til við ofskömmun casirivimabs eða imdevimabs. Meðhöndla á ofskömmun með almennri stuðningsmeðferð, þ.m.t. eftirliti með lífsmörkum og klínísku ástandi sjúklingsins.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmissermi og ónæmisglóbúlín (immúnóglóbúlín), einstofna mótiefni gegn veirum. ATC-flokkur: J06BD07

Verkunarháttur

Casirivimab (IgG1 κ) og imdevimab (IgG1 λ) eru tvö samruna einstofna mannamótiefni, með óbreyttum Fc-hlutum. Casirivimab og imdevimab bindast tveimur bindisetum (epitopes) sem skarast ekki á viðtakabindisvæði gaddapróteins SARS-CoV-2 veirunnar. Þetta blokkar bindingu viðtakabindisvæðisins við ACE2-viðtaka hjá mönnum og kemur þannig í veg fyrir að veiran komist inn í frumur.

Virgni gegn veirum *in vitro*

Í mælingu á hlutleysingu SARS-CoV-2 veiru í Vero E6 frumum hlutleystu casirivimab, imdevimab og casirivimab og imdevimab saman SARS-CoV-2 veiru (USA-WA1/2020 stofn) með EC₅₀ gildi 37,4 pM (0,006 µg/ml), 42,1 pM (0,006 µg/ml) og 31,0 pM (0,005 µg/ml), í þeirri röð.

Ónæmi

Hugsanleg hættu er á meðferðarbresti vegna þess að fram komi veirufbrigði sem eru ónæm fyrir casirivimabi og imdevimabi sem gefin eru saman.

Hlutleysingargeta casirivimabs, imdevimabs og casirivimabs og imdevimabs saman var metin gegn mismunandi afbrigðum gaddapróteins, þ.m.t. þekktum afbrigðum sem valda áhyggjum/mikilvægum afbrigðum, afbrigðum sem greinst hafa í *in vitro* rannsóknum (escape studies) og afbrigðum úr aðgengilegum SARS-CoV-2 erfðamengisgögnum úr GISAID-gagnabankanum (Global Initiative on

Sharing All Influenza Data). Hlutleysandi virkni casirivimabs og imdevimabs gegn afbrigðum sem valda áhyggjum/mikilvægum afbrigðum er sýnd í töflu 5.

Tafla 5: Gögn um hlutleysingu veirulíkra agna með gervihjúp (pseudotyped) sem tjá heilar raðir eða raðir með lykilbreytingum í SARS-CoV-2 gaddapróteinum afbrigða sem valda áhyggjum/mikilvægum afbrigða* með casirivimabi og imdevimabi, einum sér eða saman

Stofnar með breyttum gaddapróteinum	Lykilafbrigði sem voru prófuð	Minnkað næmi fyrir casirivimabi og imdevimabi saman	Minnkað næmi fyrir casirivimabi einu sér	Minnkað næmi fyrir imdevimabi einu sér
B.1.1.7 (Breskt afbrigði/Alfa)	Heilt gaddaprótein ^a	engin breyting ^e	engin breyting ^e	engin breyting ^e
B.1.351 (Suður-Afríku afbrigði/Beta)	Heilt gaddaprótein ^b	engin breyting ^e	45-falt	engin breyting ^e
P.1 (Brasilískt afbrigði/Gamma)	Heilt gaddaprótein ^c	engin breyting ^e	418-falt	engin breyting ^e
B.1.427/B.1.429 (Kaliforníu afbrigði/Epsilon)	L452R	engin breyting ^e	engin breyting ^e	engin breyting ^e
B.1.526 (New York afbrigði/Iota) ^f	E484K	engin breyting ^e	25-falt	engin breyting ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (Indverskt afbrigði/Kappa)	L452R+E484Q	engin breyting ^e	7-falt	engin breyting ^e
B.1.617.2/AY.3 (Indverskt afbrigði/Delta)	L452R+T478K	engin breyting ^e	engin breyting ^e	engin breyting ^e
AY.1/AY.2 ^g (Indverskt afbrigði /Delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	engin breyting ^e	9-falt	engin breyting ^e
B.1.621/B.1.621.1 (Kólobískt afbrigði/Mu)	R346K, E484K, N501Y	engin breyting ^e	23-falt	engin breyting ^e
C.37 (Perúskt afbrigði/Lambda)	L452Q+F490S	engin breyting ^e	engin breyting ^e	engin breyting ^e
B.1.1.529/BA.1 (Omicron)	Heilt gaddaprótein ^h	>1013-falt	>1732-falt	>754-falt

^a Veirulíkar agnir með gervihjúp (pseudotyped) sem tjáðu heilt gaddaprótein afbrigðisins voru prófaðar. Eftirtaldar breytingar frá óbreyttu (wild-type) gaddapróteini er að finna í afbrigðinu: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Veirulíkar agnir með gervihjúp (pseudotyped) sem tjáðu heilt gaddaprótein afbrigðisins voru prófaðar. Eftirtaldar breytingar frá óbreyttu (wild-type) gaddapróteini er að finna í afbrigðinu: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Veirulíkar agnir með gervihjúp (pseudotyped) sem tjáðu heilt gaddaprótein afbrigðisins voru prófaðar. Eftirtaldar breytingar frá óbreyttu (wild-type) gaddapróteini er að finna í afbrigðinu: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

^d Fyrir AY.1: Veirulíkar agnir með gervihjúp (pseudotyped) sem tjáðu heilt gaddaprótein afbrigðisins voru prófaðar. Eftirtaldar breytingar frá óbreyttu (wild-type) gaddapróteini er að finna í afbrigðinu: (T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N).

^e Engin breyting: ≤5-föld minnkun á næmi.

^f Stofnar New York afbrigðisins innihalda ekki allir E484K breytinguna (í febrúar 2021).

^g Almenn þekkt sem „Delta plús“.

^h Veirulíkar agnir með gervihjúp (pseudotyped) sem tjáðu heilt gaddaprótein afbrigðisins voru prófaðar. Eftirtaldar breytingar frá óbreyttu (wild-type) gaddapróteini er að finna í afbrigðinu: 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.

*Afbrigði sem valda áhyggjum/mikilvægum afbrigði skilgreind af Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2021) {<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}

Í töflu 6 er tæmandi listi yfir raunveruleg SARS-CoV-2 afbrigði sem valda áhyggjum/mikilvægum afbrigði sem metin voru með tilliti til næmis fyrir casirivimabi og imdevimabi, einum sér eða saman.

Tafla 6: Gögn um hlutleysingu raunverulegra SARS-CoV-2 afbrigða sem valda áhyggjum/mikilvægra afbrigða með casirivimabi og imdevimabi, einum sér eða saman

Stofnar með breyttum gaddapróteinum	Minnkað næmi fyrir casirivimabi og imdevimabi saman	Minnkað næmi fyrir casirivimabi einu sér	Minnkað næmi fyrir imdevimabi einu sér
B.1.1.7 (Breskt afbrigði/Alfa)	engin breyting ^a	engin breyting ^a	engin breyting ^a
B.1.351 (Suður-Afríku afbrigði/Beta)	engin breyting ^a	5-falt	engin breyting ^a
P.1 (Brasilískt afbrigði/Gamma)	engin breyting ^a	371-falt	engin breyting ^a
B.1.617.1 (Indverskt afbrigði/Kappa)	engin breyting ^a	6-falt	engin breyting ^a
B.1.617.2 (Indverskt afbrigði/Delta)	engin breyting ^a	engin breyting ^a	engin breyting ^a

^a Engin breyting: ≤ 5 -föld minnkun á næmi.

Verkun

Meðferð við COVID-19

COV-2067

COV-2067 var slembiröðuð, tvíblind klínísk rannsókn með samanburði við lyfleysu, þar sem lagt var mat á meðferð með casirivimabi og imdevimabi hjá sjúklingum með COVID-19 (með einkennum, auk greiningar SARS-CoV-2 með magnbundinni RT-PCR [quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, RT-qPCR]) sem ekki þurftu á súrefnisgjöf að halda og voru í aukinni hættu á að versna og fá alvarlegan sjúkdóm.

Þátttakendum í hóp 1 í 3. stigs hluta rannsóknarinnar, sem ekki höfðu verið bólusettir gegn SARS-CoV-2, var slembiraðað innan 7 daga frá því að einkennum komu fram til að fá stakt innrennsli í bláæð með 600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi (n = 1.347), 1.200 mg af casirivimabi og 1.200 mg af imdevimabi (n = 2.036) eða lyfleysu (n = 2.009).

Þátttakendur í hóp 1 í 3. stigs hluta rannsóknarinnar voru með a.m.k. einn áhættuþátt fyrir alvarlegan COVID-19 sjúkdóm sem tilgreindur var í rannsóknaráætluninni (meðal þeirra voru aldur >50 ára, offita skilgreind sem líkamsþyngdarstuðull (BMI) ≥ 30 kg/m², hjarta- og æðasjúkdómur, þ.m.t. háþrýstingur, langvinnur lungnasjúkdómur, þ.m.t. astmi, sykursýki af tegund 1 eða 2, langvinnur nýrnasjúkdómur, þ.m.t. sjúklingar í skilun, langvinnur lifrarsjúkdómur, þungun og ónæmisbæling).

Miðgildi aldurs var 50 ár (13,1% þátttakenda voru 65 ára eða eldri) og 51,4% þátttakenda voru kvenkyns. Lýðfræðilegir eiginleikar og einkenni sjúkdómsins við upphaf rannsóknarinnar voru svipuð í hópnum sem fékk casirivimab og imdevimab og hópnum sem fékk lyfleysu.

Aðalmælibreytan var hlutfall sjúklinga með ≥ 1 COVID-19 tengda sjúkrahússinnlög eða andlát af hvaða ástæðu sem var til og með degi 29.

Tafla 7: Samantekt á niðurstöðum varðandi aðalmælibreytu úr 3. stigs hluta COV-2067 rannsóknarinnar

	1.200 mg í bláæð	Lyfleysa	2.400 mg í bláæð	Lyfleysa
	n = 1.192	n = 1.193	n = 1.812	n = 1.790
Sjúklingar í mFAS-þýðinu með ≥ 1 COVID-19 tengda sjúkrahússinnlögn eða andlát til og með degi 29				
Minnkun áhættu	72,5% (p < 0,0001)		70,9% (p < 0,0001)	
Fjöldi sjúklinga með tilvik	11 (0,9%)	40 (3,4%)	23 (1,3%)	78 (4,4%)

mFAS: aðlagð greiningarþýði, þ.m.t. þátttakendur með jákvæða niðurstöðu úr SARS-CoV-2 RT-qPCR skimun á sýni úr nefkoki við slembiröðun og a.m.k. einn áhættuþátt fyrir alvarlegan COVID-19 sjúkdóm.

Miðgildi tíma þar til einkenni höfðu gengið til baka, samkvæmt skráningum í sérstaka dagbók yfir dagleg einkenni sem notuð var í rannsókninni, styttist úr 13 dögum hjá þátttakendum sem fengu lyfleysu í 10 daga hjá þátttakendum sem fengu hvora skammtastærðina sem var af casirivimabi og imdevimabi (p<0,0001).

RECOVERY-rannsóknin

RECOVERY-rannsóknin sem er enn í gangi er fjölsetra, slembiröðuð opin samanburðarrannsókn þar sem lagt var mat á verkun og öryggi við hugsanlegar meðferðir hjá sjúklingum sem lágu á sjúkrahúsi með COVID-19 sjúkdóm. Inn í RECOVERY-rannsóknina voru teknir þátttakendur sem lágu á sjúkrahúsi og voru ýmist án súrefnisgjafar, með súrefnisgjöf með lág- eða háflæðibúnaði, með öndunaraðstoð sem var ífarandi eða ekki eða í hjarta- og lungnavél (ECMO). Í rannsókninni var 9.785 þátttakendum í Bretlandi slembiraðað til að fá annað hvort stakt innrennsli með 4.000 mg af casirivimabi og 4.000 mg af imdevimabi í bláæð til viðbótar við venjulega meðferð (n=4.839) eða eingöngu venjulega meðferð (n=4.946; hér eftir nefnt venjuleg meðferð). Þátttakendur gátu fengið á bilinu 0 til 4 meðferðir til viðbótar við venjulega meðferð.

Þátttakendur voru með SARS-CoV-2 sýkingu sem hafði verið staðfest á rannsóknarstofu eða klínískan grun um slíkt og voru teknir inn í rannsóknina óháð því hvort þeir þurftu á öndunarstuðningi að halda eða hvers kyns hann var. Mótefnamæling í sermi við upphaf rannsóknarinnar var notuð til að skilgreina greiningarhópa.

Við upphaf rannsóknarinnar var meðalaldur 62 ár (30% þátttakenda voru 70 ára eða eldri, 11 unglingar ≥ 12 ára og <18 ára voru teknir inn í rannsóknina) og 63% þátttakenda voru karlkyns. Lýðfræðilegir þættir og eiginleikar sjúkdómsins voru með svipuðum hætti í meðferðarhópunum sem fengu annars vegar casirivimab og imdevimab og hins vegar eingöngu venjulega meðferð. Þátttakendur voru teknir inn í rannsóknina þegar B.1.1.7 (alfa) afbrigðið var ríkjandi afbrigði í Bretlandi. Öndunarstuðningur sem sjúklingar fengu var þannig að 7% fengu enga súrefnisgjöf, 61% fengu einfalda súrefnisgjöf, 26% fengu öndunaraðstoð sem ekki var ífarandi og ífarandi öndunaraðstoð (þ.m.t. 17 þátttakendur í hjarta- og lungnavél (ECMO)). Af sjúklingum sem ekki voru með mótefni við upphaf meðferðarinnar fengu 10% enga súrefnisgjöf við upphaf meðferðarinnar, 66% fengu einfalda súrefnisgjöf, 21% fengu öndunaraðstoð sem ekki var ífarandi og 2% fengu ífarandi öndunaraðstoð (þ.m.t. einn þátttakandi í hjarta- og lungnavél). Um það bil 94% allra slembiraðaðra þátttakenda fengu barkstera sem hluta af undirliggjandi hefðbundinni meðferð.

Aðalmælibreytan var 28 daga dánartíðni af hvaða ástæðu sem var hjá öllum slembiröðuðum einstaklingum sem voru án mótefna í sermi við upphaf rannsóknarinnar. Niðurstöðurnar eru sýndar í töflu 8.

Tafla 8: Samantekt á niðurstöðum varðandi aðalmælibreytu úr RECOVERY-rannsókninni

	4.000 mg af casirivimabi og 4.000 mg af imdevimabi (í bláæð) auk venjulegrar meðferðar	Eingöngu venjuleg meðferð
	n=1.633	n=1.520
28 daga dánartíðni af hvaða ástæðu sem var hjá þátttakendum án mótefna í sermi		
Fjöldi þátttakenda sem létust af hvaða ástæðu sem var (%)	396 (24%)	452 (30%)
Tíðnihlutfall (95% öryggismörk)	0,79 (0,69 – 0,91) (p=0,0009)	

Hjá þátttakendum sem voru með mótefni í sermi var 28 daga dánartíðni af hvaða ástæðu sem var 16% (410/2636) í hópnum sem fékk casirivimab+imdevimab og 15% (384/2636) í hópnum sem fékk venjulega meðferð (tíðnihlutfall 1,09 [95% öryggismörk: 0,94; 1,25]).

Hjá þátttakendum ≥ 80 ára sem ekki voru með mótefni í sermi var 28 daga dánartíðni af hvaða ástæðu sem var 54,5% (126/231) í hópnum sem fékk casirivimab+imdevimab og 57,5% (134/233) í hópnum sem fékk venjulega meðferð (tíðnihlutfall 0,97 [95% öryggismörk: 0,76; 1,25]).

Tölfræðileg greining niðurstaðna varðandi viðbótarendapunktur var framkvæmd utan stigveldisgreininga og taldist því lýsandi.

Meðal allra slembiraðaðra þátttakenda sem voru án mótefna í sermi var algengara að viðbótarendapunkturinn, sem var útskrift af sjúkrahúsi á lífi innan 28 daga, næðist hjá þeim sem fengu meðferð með casirivimabi og imdevimabi en hjá þeim sem fengu eingöngu venjulega meðferð (64% borið saman við 58%; tíðnihlutfall 1,19 [95% öryggismörk: 1,09; 1,31]) og var miðgildi lengdar sjúkrahússdvalar 4 dögum styttra (13 dagar borið saman við 17 daga).

Ef litið var á alla slembiraðaða þátttakendur án mótefna í sermi sem ekki fengu ífarandi öndunaraðstoð við upphaf rannsóknarinnar, tengdist meðferð með casirivimabi og imdevimabi minni hættu á að versna þannig að samsetta endapunktinum ífarandi öndunaraðstoð eða dauðsfall væri náð (31% borið saman við 37%; áhættuhlutfall 0,83 [95% öryggismörk: 0,75; 0,92]).

COV-2066-rannsóknin

COV-2066 var slembiröðuð, tvíblind klínísk rannsókn með samanburði við lyfleysu þar sem lagt var mat á notkun casirivimabs og imdevimabs til meðferðar hjá einstaklingum sem lágu á sjúkrahúsi með COVID-19 sjúkdóm og fengu súrefni með lágflæðibúnaði (t.d. með súrefnisgrímu eða slöngu í nef) eða ekkert viðbótarsúrefni. Í þessari 2./3. stigs rannsókn voru 1.197 þátttakendur með jákvæða niðurstöðu úr RT-qPCR prófi fyrir SARS CoV 2 við upphaf rannsóknarinnar og var þeim slembiraðað í hlutföllunum 1:1:1 til að fá stakt innrennsli með 1.200 mg af casirivimabi og 1.200 mg af imdevimabi í bláæð (n=406), 4.000 mg af casirivimabi og 4.000 mg af imdevimabi (n=398) eða lyfleysu (n=393), þar sem allir þátttakendur fengu casirivimab og imdevimab eða lyfleysu til viðbótar við venjulega meðferð við COVID-19 sjúkdómi. Heildarþýðið var minna en búist hafði verið við, þar sem rannsókninni var hætt fyrr en áætlað hafði verið eftir að hægt hafði gengið að fá þátttakendur í hana í nokkra mánuði. Í heild sáust svipuð áhrif hjá sjúklingum sem fengu ekkert viðbótarsúrefni eða súrefni með lágflæðibúnaði, hvort sem þeir fengu 2.400 mg af casirivimabi og imdevimabi eða 8.000 mg af casirivimabi og imdevimabi, sem bendir til þess að áhrifin séu ekki skammtaháð. Við greiningu á verkun voru þessir hópar sameinaðir og bornir saman við hópinn sem fékk lyfleysu.

Við upphaf rannsóknarinnar var miðgildi aldurs 62 ár (44% þátttakenda voru 65 ára eða eldri) og 54% þátttakenda voru karlkyns, 43% þátttakenda voru án mótefna í sermi, 48% voru með mótefni í sermi og mótefnastaða í sermi var óþekkt hjá 9%. Öndunarstuðningur sem sjúklingar fengu við upphaf rannsóknarinnar var þannig að 44% fengu ekkert viðbótarsúrefni og 56% fengu súrefni með lágflæðibúnaði. Fyrir slembiröðun fengu u.þ.b. 33% þátttakenda remdesivir og 50% fengu altæka barkstera sem hluta af undirliggjandi venjulegri meðferð. Lýðfræðilegir þættir og eiginleikar

sjúkdómsins voru með svipuðum hætti í meðferðarhópunum sem fengu annars vegar casirivimab og imdevimab og hins vegar lyfleysu.

Aðalmælibreytan fyrir veirufræðilega verkun var tímavegið meðaltal (time weighted average, TWA) daglegra breytinga á veirumagni frá upphafsgildum (\log_{10} eintök/ml) til og með degi 7, mælt með RT-qPCR í stroki úr nefkoki hjá þátttakendum sem voru án mótefna í sermi en jákvæðir í SARS-CoV-2 RT-qPCR prófi við upphaf rannsóknarinnar. Meðferð með casirivimabi og imdevimabi hjá öllum sem fengu báðar skammtastærðir leiddi til tölfræðilega marktækrar minnkunar veirumagns (\log_{10} eintök/ml) samkvæmt meðaltali minnstu fervika (LS), borið saman við lyfleysu ($-0,28 \log_{10}$ eintök/ml/dag fyrir casirivimab og imdevimab; $p=0,0172$).

Klínísk aðalmælibreyta var hlutfall sjúklinga sem voru jákvæðir í SARS-CoV-2 RT-qPCR prófi sem lést eða þurfti að fara í öndunarvél.

Meðferð með casirivimabi og imdevimabi hjá öllum sem fengu báðar skammtastærðir leiddi til lægra hlutfalls þeirra þátttakenda sem voru með mikið veirumagn sem lést eða þurfti að fara í öndunarvél frá degi 6 til dags 29, en niðurstaðan varðandi þessa mælibreytu var ekki tölfræðilega marktæk (hlutfallsleg minnkun áhættu 25,5% [95% öryggismörk: -16,2%; 52,2%]; $p=0,2048$).

Meðferð með casirivimabi og imdevimabi hjá öllum sem fengu báðar skammtastærðir leiddi til 47,1% hlutfallslegrar minnkunar áhættu (95% öryggismörk: 10,2%; 68,8%) varðandi það hlutfall þeirra sem voru án mótefna í sermi sem lést eða þurfti að fara í öndunarvél frá degi 6 til dags 29.

Í eftirágreiðingu (post hoc) á öllum slembiröðuðum þátttakendum ≥ 80 ára sem ekki voru með mótefni í sermi var dánartíðni af hvaða ástæðu sem er frá degi 1 til dags 29 18,1% (19/105 þátttakendum) í hópnum sem fékk casirivimab+imdevimab (sameinað fyrir allar skammtastærðir), borið saman við 30,0% (18/60 þátttakendum) í hópnum sem fékk lyfleysu (áhættuhlutfall 0,60 [95% öryggismörk: 0,34; 1,06]).

Fyrirbyggjandi meðferð gegn COVID-19

COV-2069 var slembiröðuð, tvíblind klínísk rannsókn með samanburði við lyfleysu, þar sem borin var saman gjöf 600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi undir húð annars vegar og lyfleysu hins vegar, til fyrirbyggjandi meðferðar gegn COVID-19 hjá einkennalausum einstaklingum sem deildu heimili með sjúklingum sem voru sýktir af SARS-CoV-2 og voru með einkenni (frumtilvik). Þátttakendur höfðu ekki verið bólusettir gegn SARS-CoV-2.

Þátttakendum var slembiraðað í hlutföllunum 1:1 til að fá casirivimab og imdevimab eða lyfleysu innan 96 klukkustunda frá því að fyrsta sýni sem gaf jákvæða niðurstöðu í SARS-CoV-2 RT-qPCR prófi var tekið hjá frumtilvikinu.

Slembiröðuðum þátttakendum með neikvæða niðurstöðu úr SARS-CoV-2 RT-qPCR próf við upphaf rannsóknarinnar var raðað í hóp A en þátttakendum með jákvæða niðurstöðu úr SARS-CoV-2 RT-qPCR prófi var raðað í hóp B.

Hópur A

Í frumgreiningarþýðinu voru þátttakendur sem voru SARS-CoV-2 RT-qPCR neikvæðir og sermineikvæðir við upphaf rannsóknarinnar. Þátttakendur sem voru sermijákvæðir eða óvissa mótefnastöðu eða skort á upplýsingum við upphaf rannsóknarinnar voru útilokaðir úr frumgreiningu á verkun.

Miðgildi aldurs frumgreiningarþýðisins við upphaf rannsóknarinnar var 44 ár (9% þátttakenda voru 65 ára eða eldri) og 54% þátttakenda voru kvenkyns. Lýðfræðilegir eiginleikar og einkenni sjúkdómsins voru svipuð í hópnum sem fékk casirivimab og imdevimab og hópnum sem fékk lyfleysu.

Aðalmælibreytan var hlutfall þátttakenda sem fékk COVID-19 með einkennum, staðfest með RT-qPCR prófi, til og með degi 29. Hættan á að fá COVID-19 minnkaði marktækt um 81% hjá þeim sem fengu meðferð með casirivimabi og imdevimabi, borið saman við þá sem fengu lyfleysu. Í næmisgreiningu, sem tók til allra þátttakenda með neikvæða niðurstöðu úr RT-qPCR prófi við upphaf rannsóknarinnar, án tillits til sermistöðu við upphaf rannsóknarinnar, sást tölfræðilega marktæk 82% minnkun hættu á að fá COVID-19 hjá þeim sem fengu meðferð með casirivimabi og imdevimabi, borið saman við þá sem fengu lyfleysu.

Tafla 9: Frumgreining á niðurstöðum fyrir hóp A í COV-2069 rannsókninni

	Casirivimab og imdevimab (stakur 1.200 mg skammtur)	Lyfleysa
Aðalgreiningarþýði: Sermineikvæðir í upphafi	n = 753	n = 752
Hætta á COVID-19 sjúkdómi		
Til og með degi 29 (aðalmælibreyta)		
Óleiðrétt minnkun áhættu (Leiðrétt líkindahlutfall, p-gildi) ¹	81% (0,17; p < 0,0001)	
Fjöldi einstaklinga með tilvik	11 (1,5%)	59 (7,8%)

¹ Öryggismörk (CI) með p-gildi eru byggð á líkindahlutfalli (casirivimab og imdevimab hópur borið saman við lyfleysuhóp) með tvíundargreiningarlíkani (logistic regression model) með föstum áhrifum meðferðarhóps, aldurshóps (aldur í árum: >=12 til <50 og >=50) og heimshluta (Bandaríkin borið saman við aðra heimshluta).

Hópur B

Í frumgreiningarþýðinu voru einkennalausir þátttakendur sem voru SARS-CoV-2 RT-qPCR jákvæðir en sermineikvæðir við upphaf rannsóknarinnar.

Miðgildi aldurs frumgreiningarþýðisins við upphaf rannsóknarinnar var 40 ár (11% þátttakenda voru 65 ára eða eldri) og 55% þátttakenda voru kvenkyns. Lýðfræðilegir eiginleikar og einkenni sjúkdómsins voru svipuð í hópnum sem fékk casirivimab og imdevimab og hópnum sem fékk lyfleysu.

Aðalmælibreyta fyrir verkun var hlutfall þátttakenda sem fékk COVID-19, staðfest með RT qPCR prófi, til og með degi 29. Hættan á að fá COVID-19 minnkaði um 31% hjá þeim sem fengu meðferð með casirivimabi og imdevimabi, borið saman við þá sem fengu lyfleysu. Í næmisgreiningu, sem tók til allra þátttakenda sem voru RT-qPCR jákvæðir við upphaf rannsóknarinnar, án tillits til sermistöðu við upphaf rannsóknarinnar, var 35% minnkun hættu á COVID-19 sjúkdómi, staðfestum með RT-qPCR, hjá þeim sem fengu meðferð með casirivimabi og imdevimabi, borið saman við þá sem fengu lyfleysu.

Tafla 10: Frumgreining á niðurstöðum fyrir hóp B í COV-2069 rannsókninni

	Casirivimab og imdevimab (stakur 1.200 mg skammtur)	Lyfleysa
Aðalgreiningarþýði: Sermineikvæðir í upphafi	n = 100	n = 104
Hætta á COVID-19 sjúkdómi		
Heildarminnkun áhættu til og með degi 29 (aðalmælibreyta)		
Óleiðrétt minnkun áhættu (Leiðrétt líkindahlutfall, p-gildi) ¹	31% (0,54; p = 0,0380)	
Fjöldi einstaklinga með tilvik	29 (29%)	44 (42,3%)

¹ Öryggismörk (CI) með p-gildi eru byggð á líkindahlutfalli (casirivimab og imdevimab hópur borið saman við lyfleysuhóp) með tvíundargreiningarlíkani (logistic regression model) með föstum áhrifum meðferðarhóps, aldurshóps (aldur í árum: >=12 til <50 og >=50) og heimshluta (Bandaríkin borið saman við aðra heimshluta).

5.2 Lyfjahvörf

Bæði casirivimab og imdevimab sýna línuleg og skammtaháð lyfjahvörf á þeim skammtabilum sem mat var lagt á í klínískum rannsóknum við gjöf í bláæð (150 til 4.000 mg af hvoru einstofna mótefni) og undir húð (300 og 600 mg af hvoru einstofna mótefni).

Meðalgildi fyrir hámarksþéttni (C_{max}), flatarmál undir blóðþéttiferlinum frá 0 til 28 dagar (AUC_{0-28}) og þéttni 28 dögum eftir skömmtun (C_{28}) fyrir casirivimab og imdevimab voru sambærileg eftir annars vegar stakan 1.200 mg skammt í bláæð (600 mg af hvoru einstofna mótefni) (182,7 mg/l, 1.754,9 mg.dag/l, 37,9 mg/l í þeirri röð fyrir casirivimab og 181,7 mg/l, 1.600,8 mg.dag/l, 27,3 mg/l í þeirri röð fyrir imdevimab) og hins vegar stakan 1.200 mg skammt undir húð (600 mg af hvoru einstofna mótefni) (52,5 mg/l, 1.121,7 mg.dag/l, 30,5 mg/l í þeirri röð fyrir casirivimab og 49,2 mg/l, 1.016,9 mg.dag/l, 25,9 mg/l í þeirri röð fyrir imdevimab).

Við gjöf 8.000 mg (4.000 mg af hvoru einstofna mótefni) í bláæð hjá sjúklingum sem þurftu súrefnisgjöf voru meðalgildi fyrir hámarksþéttni (C_{max}), flatarmál undir blóðþéttiferlinum frá 0 til 28 dagar (AUC_{0-28}) og þéttni 28 dögum eftir skömmtun (C_{28}) sem hér segir fyrir casirivimab og imdevimab: 1.046 mg/l, 9.280 mg•dag/l og 165,2 mg/l fyrir casirivimab; 1.132 mg/l, 8.789 mg•dag/l og 136,2 mg/l fyrir imdevimab, í sömu röð, eftir gjöf staks skammts í bláæð.

Við fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu með mánaðarlegum skömmtum í bláæð eða undir húð sem námu 300 mg af casirivimabi og imdevimabi hvoru fyrir sig, eftir upphaflegan (hleðslu)skammt sem nam 600 mg af casirivimabi og imdevimabi hvoru fyrir sig, er miðgildi spáðra lággilda casirivimabs og imdevimabs í sermi við jafnvægi svipað og meðalþéttni í sermi sem hefur sést á degi 29 eftir stakan 1.200 mg skammt af casirivimabi og imdevimabi undir húð (600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi).

Frásög

Þegar casirivimab og imdevimab eru gefin í stökum skammti í bláæð næst hámarksþéttni í sermi við lok innrennslisins. Áætlað miðgildi (bil) tíma þar til hámarksþéttni casirivimabs og imdevimabs í sermi (T_{max}) eftir stakan skammt sem nam 600 mg af hvoru einstofna mótefni undir húð næst er 6,7 (á bilinu 3,4 – 13,6) dagar fyrir casirivimab og 6,6 (á bilinu 3,4 – 13,6) dagar fyrir imdevimab. Eftir gjöf staks skammts undir húð sem nam 600 mg af hvoru einstofna mótefni var áætlað aðgengi casirivimabs 71,8% og áætlað aðgengi imdevimabs 71,7%.

Dreifing

Heildardreifingarrúmmál, metið með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum, var 7.072 l fyrir casirivimab og 7.183 l fyrir imdevimab.

Umbrot

Eins og við á um einstofna IgG1 mannamótefni er búist við að casirivimab og imdevimab séu brotin niður í lítil peptíð og amínósýrur af sömu umbrotsferlum og IgG sem líkaminn framleiðir sjálfur.

Brotthvarf

Meðaltal (5., 95. hundraðshlutamark (percentile)) helmingunartíma í sermi eftir gjöf skammts sem nam 600 mg af hvoru einstofna mótefni var 29,8 (16,4; 43,1) dagar fyrir casirivimab og 26,2 (16,9; 35,6) dagar fyrir imdevimab. Meðaltal (5., 95. hundraðshlutamark) úthreinsunar var 0,188 (0,11; 0,30) fyrir casirivimab og 0,227 (0,15; 0,35) fyrir imdevimab.

Hjá sjúklingum sem þurftu súrefnisgjöf var meðaltal (5., 95. hundraðshlutamark) helmingunartíma í sermi eftir gjöf skammts sem nam 4.000 mg af hvoru einstofna mótefni 21,9 (12,4; 36,9) dagar fyrir casirivimab og 18,8 (11,7; 29,4) dagar fyrir imdevimab. Meðaltal (5., 95. hundraðshlutamark) úthreinsunar var 0,303 (0,156; 0,514) fyrir casirivimab og 0,347 (0,188; 0,566) fyrir imdevimab.

Börn

Hjá unglingum með COVID-19 (12 ára eða eldri, sem vógu a.m.k. 40 kg í COV-2067 rannsókninni) sem voru í aukinni hættu á að versna og fá alvarlegan sjúkdóm og fengu stakan 1.200 mg skammt í bláæð, var meðalgildi \pm staðalfrávik þéttni við lok innrennslisins og 28 dögum eftir skömmtun $172 \pm 96,9$ mg/l og $54,3 \pm 17,7$ mg/l fyrir casirivimab og 183 ± 101 mg/l og $45,3 \pm 13,1$ mg/l fyrir imdevimab.

Hjá unglingum sem ekki voru sýktir af SARS-CoV-2 (12 ára eða eldri, sem vógu a.m.k. 40 kg í COV-2069 rannsókninni) sem fengu stakan 1.200 mg skammt undir húð, var meðalgildi \pm staðalfrávik þéttni 28 dögum eftir skömmtun $44,9 \pm 14,7$ mg/l fyrir casirivimab og $36,5 \pm 13,2$ mg/l fyrir imdevimab.

Lyfjahlvörf casirivimabs og imdevimabs hjá börnum <12 ára hafa ekki verið rannsökuð.

Lyfjahlvörf casirivimabs og imdevimabs hjá börnum <18 ára sem þurfa súrefnisgjöf hafa ekki verið rannsökuð.

Aldraðir

Þýðisgreining á lyfjahlvörfum sýndi ekki að aldur (á bilinu 18 ára til 96 ára) væri skýribreyta (covariate) sem skipti máli fyrir lyfjahlvörf casirivimabs eða imdevimabs.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er búist við að casirivimab og imdevimab séu skilin út um nýru í marktæku magni vegna mólþunga síns (> 69 kDa).

Skert lifrarástærsemi

Ekki er búist við marktæku brotthvarfi casirivimabs og imdevimabs um lifur.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á hugsanlegum krabbameinsvaldandi áhrifum, eituráhrifum á erfðaeftni eða eituráhrifum á æxlun af völdum casirivimabs eða imdevimabs. Ekki er búist við að móteftni svo sem casirivimab og imdevimab hafi eituráhrif á erfðaeftni eða krabbameinsvaldandi áhrif. Engin binding við vefi greindist í rannsóknum á víxlverkun casirivimabs og imdevimabs við vefi, þar sem notaðir voru vefir úr fullorðnum mönnum og öpum og úr mannafóstrum.

Í rannsóknum á eituráhrifum hjá cynomolgus öpum sáust óskaðleg áhrif á lifur (minni háttar tímabundin hækkun á gildum ASAT og ALAT).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

L-histidín
L-histidín einhýdróklóríð einhýdrat
Pólýsorbit 80
Súkrósi
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Óopnað hettuglas: 2 ár

Fjölskammta 1.332 mg hettuglös í sameiginlegri þakningu

Þegar hettuglas hefur verið rofið í fyrsta skipti: Ef allt innihald þess er ekki notað tafarlaust, má geyma lyfið í hettuglasinu í 16 klukkustundir við herbergishita allt að 25°C eða í hámark 48 klukkustundir í kæli (2°C til 8°C). Ef það eru ekki gert eru geymslutími lyfsins við notkun og geymsluskilyrði lyfsins fyrir notkun á ábyrgð notandans.

Þynnt lausn til gjafar í bláæð

Þynna verður lausnina í hettuglasinu fyrir gjöf. Tilbúna innrennslislausn á að nota tafarlaust. Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 20 klukkustundir við herbergishita (allt að 25°C) og í 72 klukkustundir við 2°C til 8°C. Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota tilbúna innrennslislausn tafarlaust. Ef lyfið er ekki gefið tafarlaust eru geymslutími við notkun og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og eiga yfirleitt ekki að vera umfram 24 klukkustundir við 2°C til 8°C, nema lausnin hafi verið þynnt við stýrðar og gildaðar aðstæður, að viðhafðri smitgát. Ef lausnin er geymd í kæli á að leyfa innrennslispokanum að ná herbergishita í u.þ.b. 30 mínútur áður en hún er gefin.

Geymsla á sprautum til gjafar undir húð

Gefa á lyf úr tilbúnum sprautum tafarlaust. Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 24 klukkustundir við herbergishita (allt að 25°C) og í 72 klukkustundir við 2°C til 8°C. Ef lyfið er ekki gefið tafarlaust eru geymslutími við notkun og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og eiga yfirleitt ekki að vera umfram 24 klukkustundir við 2°C til 8°C, nema sprauturnar hafi verið útbúnar við stýrðar og gildaðar aðstæður, að viðhafðri smitgát. Ef sprauturnar eru geymdar í kæli á að leyfa þeim að ná herbergishita í u.þ.b. 10-15 mínútur áður en lyfið er gefið.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Má ekki hrista.

Geymið hettuglösin í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ronapreve er í 20 ml hettuglösum úr glæru gleri af tegund I.

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml stungulyf/innrennslislyf, lausn, fjölskammta hettuglös

Hver askja inniheldur 1 hettuglas af hvoru mótefni:

Þakning með tveimur 20 ml hettuglösum úr glæru gleri af tegund I, með tappa úr bútýlgúmí, þar sem annað hettuglasið inniheldur 11,1 ml af lausn með 1.332 mg af casirivimabi og hitt hettuglasið inniheldur 11,1 ml af lausn með 1.332 mg af imdevimabi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Undirbúningur Ronapreve fyrir innrennslis í bláæð

Þjálfaður heilbrigðisstarfsmaður á að undirbúa Ronapreve að viðhafðri smitgát.

1. Taka á hettuglös með casirivimabi og imdevimabi úr kæli og leyfa þeim að ná herbergishita í u.þ.b. 20 mínútur fyrir blöndun.
 - Ekki má láta hettuglösina vera í beinum hita.
 - Ekki má hrista hettuglösina.
2. Skoða á hettuglös með casirivimabi og imdevimabi áður en lyfið er gefið, til að tryggja að lausnin innihaldi ekki agnir eða sé mislitað. Ef vart verður við agnir eða mislitun á að farga hettuglasinu og nota annað hettuglas í stað þess.
 - Lausnin í hverju hettuglasi á að vera tær eða lítillaga ópallýsandi og litlaus eða fölgul.
3. Taka á til áfylltan innrennslispoka (úr pólývínýlklóríði [PVC] eða pólýólefíni [PO]) sem inniheldur 50 ml, 100 ml, 150 ml eða 250 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til inndælingar.
4. Nota á sæfða sprautu og sprautunál til að draga upp viðeigandi magn af casirivimabi og imdevimabi úr hettuglösunum og sprauta í áfylltan innrennslispoka sem inniheldur 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til inndælingar (sjá kafla 4.2, töflu 1).
5. Blandið innihald pokans varlega með því að velta honum. Hristið ekki.
6. Ronapreve er án rotvarnarefna og því á að gefa þynnta innrennslislausnina tafarlaust.

Gjöf Ronapreve með innrennsli í bláæð

- Taka á til ráðlagðan útbúnað fyrir innrennsli:
 - Innrennslisbúnað úr pólývínýlklóríði (PVC), PVC með innra byrði úr pólýetýleni (PE) eða pólýúretani (PU)
 - Innrennslissíu fyrir gjöf í bláæð, 0,2 µm til 5 µm, úr pólýetersúlfóni, pólýsúlfóni eða pólýamíði, sem er áföst innrennslisslöngunni (in-line) eða bætt við hana (add-on).
- Tengid innrennslisbúnaðinn við innrennslispokann.
- Fyllid innrennslisbúnaðinn af lausninni.
- Gefid alla lausnina í innrennslispokanum, með dælu eða sjálfrennandi, um innrennslisbúnað með sæfðri innrennslissíu fyrir gjöf í bláæð, 0,2 µm til 5 µm, úr pólýetersúlfóni, pólýsúlfóni eða pólýamíði, sem er áföst innrennslisslöngunni (in-line) eða bætt við hana (add-on).
- Ekki má gefa innrennslislausnina samhliða öðrum lyfjum. Ekki er vitað hvort casirivimab eða imdevimab eru samrýmanleg öðrum innrennslislausnum eða lyfjum en 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til inndælingar.
- Að loknu innrennslinu á að skola innrennslisslönguna með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til inndælingar til að tryggja að allur skammturinn hafi verið gefinn.
- Fylgjast á með einstaklingnum að loknu innrennslinu samkvæmt hefðbundnu verklagi.

Undirbúningur Ronapreve fyrir inndælingu undir húð

Taka á hettuglös með casirivimabi og imdevimabi úr kæli og leyfa þeim að ná herbergishita í u.þ.b. 20 mínútur áður en sprautur eru útbúnar.
Ekki má láta hettuglösina vera í beinum hita.
Ekki má hrista hettuglösina.

Skoða á hettuglös með casirivimabi og imdevimabi áður en lyfið er gefið, til að tryggja að lausnin innihaldi ekki agnir eða sé mislitað. Ef vart verður við agnir eða mislitun á að farga hettuglasinu og nota annað hettuglas í stað þess. Lausnin í hverju hettuglasi á að vera tær eða lítillaga ópallýsandi og litlaus eða fölgul.

1. Útbúa á viðeigandi fjölda af sprautum með Ronapreve (sjá kafla 4.2, töflu 3). Taka á til 3 ml eða 5 ml sprautur úr pólýprópýleni með Luer-tengi og nálar af stærð 21 gauge til að draga upp lyfið.
2. Nota á sæfða sprautu og sprautunál til að draga upp viðeigandi magn af casirivimabi og imdevimabi úr hettuglösunum í hverja sprautu (sjá kafla 4.2, töflu 3), alls 4 sprautur til að gefa 1.200 mg heildarskammt og alls 2 sprautur til að gefa 600 mg heildarskammt. Geyma á það sem eftir er af lyfinu samkvæmt leiðbeiningum í kafla 6.3.

3. Fjarlægja á nálar af stærð 21 gauge og setja í staðinn nálar af stærð 25 eða 27 gauge til að sprauta lyfinu undir húð.
4. Lyfið er án rotvarnarefna og því á að gefa lyf úr tilbúnum sprautum tafarlaust. Ef ekki er hægt að gefa lyfið tafarlaust má geyma tilbúna sprautur með casirivimabi og imdevimabi við 2°C til 8°C í allt að 72 klukkustundir eða við herbergishita allt að 25°C í allt að 24 klukkustundir. Ef sprauturnar eru geymdar í kæli á að leyfa þeim að ná herbergishita í u.þ.b. 10-15 mínútur áður en lyfið er gefið.

Gjöf Ronapreve með inndælingu undir húð

- Til að gefa 1.200 mg skammt af Ronapreve (600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi) á að taka til 4 sprautur (sjá kafla 4.2, töflu 3) og útbúa þær til inndælingar undir húð.
- Til að gefa 600 mg skammt af Ronapreve (300 mg af casirivimabi og 300 mg af imdevimabi) á að taka til 2 sprautur (sjá kafla 4.2, töflu 3) og útbúa þær til inndælingar undir húð.
- Vegna þess hve rúmmálið er mikið á að gefa inndælingarnar hverja á eftir annarri undir húð, á mismunandi stungustöðum (ofarlega á læri, utarlega á upphandlegg eða í kvið, fyrir utan 5 cm svæði umhverfis naflann og í mittislínu).

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Fylgja á eftirtöldum fyrirmælum til hins ítrasta varðandi notkun og förgun á sprautum og öðrum beittum hlutum sem notaðir eru í lækningaskyni:

- Aldrei má endurnota nálar eða sprautur.
- Farga á öllum nálum og sprautum í nálarhelt ílát.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1601/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. nóvember 2021

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmerkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA - einnota

1. HEITI LYFS

Ronapreve 300 mg + 300 mg stungulyf/innrennslislyf, lausn
casirivimab/imdevimab

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas inniheldur 300 mg/2,5 ml af casirivimabi (120 mg/ml).
Eitt hettuglas inniheldur 300 mg/2,5 ml af imdevimabi (120 mg/ml).

3. HJÁLPAEFNI

L-histidín, L-histidín einhýdróklóríð einhýdrat, pólýsorbit 80, súkrósi, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf/innrennslislyf, lausn

300 mg/2,5 ml

2 hettuglös með 2,5 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til notkunar í bláæð eða undir húð

Við gjöf í bláæð verður að gefa casirivimab og imdevimab saman

Við gjöf undir húð verður að gefa casirivimab og imdevimab hvort á eftir öðru

Eingöngu einnota

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa. Ekki má hrista hettuglösin. Geymið hettuglösin í öskjunni til varnar gegn ljósi

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1601/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI MEÐ CASIRIVIMABI – einnota hettuglas

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ronapreve 300 mg + 300 mg stungulyf/innrennslislyf, lausn
casirivimab
i.v./s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

300 mg/2,5 ml

6. ANNAD

Verður að gefa ásamt imdevimabi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI Á HETTUGLASI MEÐ IMDEVIMABI – einnota hettuglas

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ronapreve 300 mg + 300 mg stungulyf/innrennslislyf, lausn
imdevimab
i.v./s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

300 mg/2,5 ml

6. ANNAD

Verður að gefa ásamt casirivimabi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA - fjölskammta

1. HEITI LYFS

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml stungulyf/innrennslislyf, lausn casirivimab/imdevimab

2. VIRK(T) EFNI

Eitt fjölskammta hettuglas inniheldur 1.332 mg/11,1 ml af casirivimabi (120 mg/ml).

Eitt fjölskammta hettuglas inniheldur 1.332 mg/11,1 ml af imdevimabi (120 mg/ml).

3. HJÁLPAEFNI

L-histidín, L-histidín einhýdróklóríð einhýdrat, pólýsorbit 80, súkrósi, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf/innrennslislyf, lausn

1.332 mg/11,1 ml

2 fjölskammta hettuglös með 11,1 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til notkunar í bláæð eða undir húð

Við gjöf í bláæð verður að gefa casirivimab og imdevimab saman

Við gjöf undir húð verður að gefa casirivimab og imdevimab hvort á eftir öðru

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa. Ekki má hrista hettuglösin. Geymið hettuglösin í öskjunni til varnar gegn ljósi

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1601/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI MEÐ CASIRIVIMABI – fjölskammta hettuglas

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml stungulyf/innrennslislyf, lausn casirivimab
i.v./s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1.332 mg/11,1 ml

6. ANNAD

Verður að gefa ásamt imdevimabi

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI MEÐ IMDEVIMABI – fjölskammta hettuglas

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml stungulyf/innrennslislyf, lausn
imdevimab
i.v./s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1.332 mg/11,1 ml

6. ANNAD

Verður að gefa ásamt casirivimabi

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Ronapreve 300 mg + 300 mg stungulyf/innrennslislyf, lausn casirivimab og imdevimab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ronapreve og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ronapreve
3. Hvernig nota á Ronapreve
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ronapreve
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Ronapreve og við hverju það er notað

Hvað er Ronapreve?

Ronapreve inniheldur virku efnin casirivimab og imdevimab. Casirivimab og imdevimab eru prótein af tegund sem nefnist einstofna mótefni.

Við hverju er Ronapreve notað?

Ronapreve er notað til meðferðar hjá fullorðnum og unglingum frá 12 ára aldri sem vega a.m.k. 40 kg, eru með COVID-19 sjúkdóm, þurfa ekki súrefnisgjöf til meðferðar við COVID-19 en eru í aukinni hættu á að veikindin verði alvarleg, að mati læknisins.

Ronapreve er notað til meðferðar við COVID-19 sjúkdómi hjá fullorðnum og unglingum frá 12 ára aldri sem vega a.m.k. 40 kg, þurfa súrefnisgjöf til meðferðar við COVID-19 og mælast ekki með mótefni (prótein í varnarkerfi líkamans) gegn COVID-19.

Ronapreve er notað til að fyrirbyggja COVID-19 sjúkdóm hjá fullorðnum og unglingum frá 12 ára aldri sem vega a.m.k. 40 kg.

Hvernig verkar Ronapreve?

Ronapreve binst við prótein á yfirborði kórónaveirunnar sem nefnist gaddaprótein. Það kemur í veg fyrir að veiran komist inn í frumur líkamans og dreifist í aðrar frumur.

2. Áður en byrjað er að nota Ronapreve

Ekki má nota Ronapreve

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir casirivimabi, imdevimabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ræddu við lækinn eða hjúkrunarfræðing eins fljótt og kostur er ef þetta á við um þig.

Varnaðarorð og varúðarreglur

- Lyfið getur valdið ofnæmisviðbrögðum eða viðbrögðum við innrennslinu eða inndælingunni. Einkenum þessara viðbragða er lýst í kafla 4. Látið lækinn vita tafarlaust ef þú færð einhver þessara ummerkja eða einkenna.

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum yngri en 12 ára eða unglíngum sem vega minna en 40 kg þetta lyf.

Notkun annarra lyfja samhliða Ronapreve

Áður en þér er gefið Ronapreve skaltu láta lækinn eða hjúkrunarfræðinginn sem gefur þér lyfið vita um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð.

Eftir að þér er gefið Ronapreve:

- skaltu láta lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing vita að þú hafir fengið þetta lyf til meðferðar við COVID-19 sjúkdómi eða til að fyrirbyggja sjúkdóminn
- skaltu láta lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing vita að þú hafir fengið þetta lyf ef þú þarft að fá bóluefni gegn COVID-19.

Meðganga og brjóstgjöf

Konur þurfa að láta lækinn eða hjúkrunarfræðing vita ef þær eru þungaðar eða kynnu að vera þungaðar.

- Þetta er vegna þess að ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að öruggt sé að nota lyfið á meðgöngu.
- Lyfið verður ekki gefið nema hugsanlegur ávinningur af meðferðinni vegi þyngra en hugsanleg hættu fyrir móðurina og ófætt barnið.

Konur þurfa að láta lækinn eða hjúkrunarfræðing vita ef þær eru með barn á brjósti.

- Þetta er vegna þess að ekki er enn vitað hvort lyfið berst í brjóstamjólk eða hvaða áhrif það kynni að hafa á barnið og mjólkurmyndun.
- Læknirinn mun hjálpa til við að ákveða hvort halda eigi áfram brjóstgjöf eða hefja meðferð með lyfinu.

Akstur og notkun véla

Ekki er búist við að þetta lyf hafi nein áhrif á hæfni til aksturs.

3. Hvernig nota á Ronapreve

Hve mikið er gefið af lyfinu?

Ráðlagður skammtur til meðferðar við COVID-19 sjúkdómi fer eftir alvarleika sjúkdómsins.

Ráðlagður skammtur til meðferðar við COVID-19 sjúkdómi hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri sem vega a.m.k. 40 kg og þurfa ekki súrefnisgjöf, er 600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi.

Ráðlagður skammtur til meðferðar við COVID-19 sjúkdómi hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri sem veða a.m.k. 40 kg og þurfa súrefnisgjöf er 4.000 mg af casirivimabi og 4.000 mg af imdevimabi.

Ráðlagður skammtur til fyrirbyggjandi meðferðar gegn COVID-19 sjúkdómi hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri sem veða a.m.k. 40 kg er 600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi.

Ráðlagður skammtur til samfelldrar fyrirbyggjandi meðferðar gegn COVID-19 sjúkdómi hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri sem veða a.m.k. 40 kg er 600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi sem upphafsskammtur og síðan 300 mg af casirivimabi og 300 mg af imdevimabi á 4 vikna fresti.

Hvernig er lyfið gefið?

Hægt er að gefa casirivimab og imdevimab saman í einu innrennsli (dreypi) í bláæð á 20 til 60 mínútum. Hjá sjúklingum sem ekki þurfa súrefnisgjöf en eru í aukinni hættu á að veikindin verði alvarleg má einnig gefa lyfið með innþælingu undir húð, strax hvort á eftir öðru á mismunandi stungustöðum, ef gjöf með innrennsli myndi seinka meðferð. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun ákveða hve lengi verður fylgst með þér eftir að þér er gefið lyfið, til að vart verði við ef þú færð einhverjar aukaverkanir.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Tilkynt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir við notkun Ronapreve.

Aukaverkanir eftir gjöf með innrennsli í bláæð

Látið lækninn vita tafarlaust ef vart verður við einhver þeirra einkenna ofnæmisviðbragða eða aukaverkana sem talin eru upp hér fyrir neðan meðan á innrennslinu stendur eða eftir að því lýkur. Nauðsynlegt gæti verið að hægja á innrennslinu, gera hlé á því eða hætta því og þú gætir þurft önnur lyf til að meðhöndla einkennin. Meðal ummerkja og einkenna ofnæmisviðbragða eða innrennslistengdra viðbragða geta verið:

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- ógleði
- kuldahrollur
- sundl
- hitaroði í andliti og/eða hálsi
- kláði
- óeðlilega hröð öndun
- útbrot

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi)
- ofnæmisviðbrögð
- útbrot með kláða

Aðrar aukaverkanir sem tilkynt hefur verið um (tíðni ekki þekkt):

- yfirlíð, sem getur verið ásamt vöðvakrampa eða kippum

Aukaverkanir eftir gjöf með inndælingu undir húð

Látið lækninn vita tafarlaust ef vart verður við einhver þessara einkenna aukaverkana eftir inndælinguna.

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- roði, mar, þroti, verkur eða útbrot með kláða á stungustað

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- sundl
- bólgur eitlar nálægt stungustað

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- kláði

Aðrar aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um (tíðni ekki þekkt):

- yfirlíð, sem getur verið ásamt vöðvakrampa eða kippum

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ronapreve

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiðanum á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Heilbrigðisstarfsfólk geymir Ronapreve á sjúkrahúsi eða læknastofu, við eftirtaldar aðstæður:

- **Fyrir notkun** á að geyma óopnuð hettuglós með Ronapreve lausn í kæli þar til daginn sem á að nota þau. Fyrir þynningu á að láta lausnina ná herbergishita.
- **Eftir þynningu** á að nota Ronapreve tafarlaust. Ef þörf krefur má geyma innrennslispoka með þynntri lausn við 2°C til 8°C í allt að 72 klukkustundir og við herbergishita allt að 25°C í allt að 20 klukkustundir. Ef innrennslislausn er geymd í kæli á að leyfa henni að ná herbergishita í u.þ.b. 30 mínútur áður en hún er gefin.
- Tilbúnar sprautur á að nota tafarlaust. Ef þörf krefur má geyma tilbúnar sprautur við 2°C til 8°C í allt að 72 klukkustundir og við herbergishita allt að 25°C í allt að 24 klukkustundir. Ef tilbúin sprauta er geymd í kæli á að leyfa henni að ná herbergishita í u.þ.b. 10-15 mínútur áður en hún er gefin.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við agnir eða mislitun.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ronapreve inniheldur

- Virku innihaldsefni eru casirivimab og imdevimab. Hvert einnota 6 ml hettuglas inniheldur 300 mg af casirivimabi eða 300 mg af imdevimabi.
- Önnur innihaldsefni eru L-histidín, L-histidín einhýdróklóríð einhýdrat, pólýsorbit 80, súkrósi og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Ronapreve og pakkingastærðir

Ronapreve er stungulyf/innrennslislyf, lausn. Lyfið er tær eða lítillaga ópallýsandi og litlaus eða fölgul lausn og er fáanlegt í öskjum sem innihalda tvö hettuglös, eitt með hvoru virku efnanna.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum. Frekari upplýsingar eru í Samantekt á eiginleikum lyfs.

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsfólk

Ronapreve 300 mg + 300 mg stungulyf/innrennslislyf, lausn

Gefa verður casirivimab og imdevimab saman með innrennsli í bláæð (eftir þynningu) eða hvort á eftir öðru með inndælingu undir húð

Casirivimab:

Hvert einnota hettuglas inniheldur 300 mg af casirivimabi í 2,5 ml (120 mg/ml) sem tæra eða lítillaga ópallýsandi og litlausa eða fölgula lausn.

Imdevimab:

Hvert einnota hettuglas inniheldur 300 mg af imdevimabi í 2,5 ml (120 mg/ml) sem tæra eða lítillaga ópallýsandi og litlausa eða fölgula lausn.

Meðferð og fyrirbyggjandi meðferð

Ronapreve er ætlað til:

- Meðferðar við COVID-19 hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri sem vega a.m.k. 40 kg og þurfa ekki súrefnisgjöf, en eru í aukinni hættu á að versna og fá alvarlegan COVID-19 sjúkdóm.
- Meðferðar við COVID-19 hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri sem vega a.m.k. 40 kg, fá súrefnisgjöf og eru með neikvæðar niðurstöður úr SARS-CoV-2 mótefnaprófi.
- Fyrirbyggjandi meðferðar gegn COVID-19 hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri sem vega a.m.k. 40 kg.

Ráðlagður skammtur fer eftir klínískri ábendingu og er:

- 600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi, eða
- 4.000 mg af casirivimabi og 4.000 mg af imdevimabi, eða
- 300 mg af casirivimabi og 300 mg af imdevimabi

Undirbúningur fyrir gjöf með innrennsli í bláæð

Fyrir innrennsli verður að þynna Ronapreve lausn með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til inndælingar, að viðhafðri smitgát. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

1. Taka á hettuglös með casirivimabi og imdevimabi úr kæli og leyfa þeim að ná herbergishita í u.þ.b. 20 mínútur fyrir blöndun. Ekki má láta hettuglösina vera í beinum hita. Ekki má hrista hettuglösina.
2. Skoða á hettuglös með casirivimabi og imdevimabi áður en lyfið er gefið, til að tryggja að lausnin innihaldi ekki agnir eða sé mislituð. Ef vart verður við agnir eða mislitun á að farga hettuglasinu og nota annað hettuglas í stað þess.
- Lausnin í hverju hettuglasi á að vera tær eða lítillaga ópallýsandi og litlaus eða fölgul.
3. Taka á til áfylltan innrennslispoka (úr pólývínýlklóríði [PVC] eða pólýolefíni [PO]) sem inniheldur 50 ml, 100 ml, 150 ml eða 250 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til inndælingar.
4. Nota á sæfða sprautu og sæfða sprautunál til að draga upp viðeigandi magn af casirivimabi og imdevimabi úr hettuglösunum og sprauta í áfylltan innrennslispoka sem inniheldur 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til inndælingar (sjá töflur 1 og 2).
5. Blandið innihald pokans varlega með því að velta honum. Hristið ekki.
6. Lyfið er án rotvarnarefna og því á að gefa þynnta innrennslislausnina tafarlaust.

- Ef ekki er hægt að gefa lausnina tafarlaust á að geyma þynnta innrennslislausnina með casirivimabi og imdevimabi við 2°C til 8°C í allt að 72 klukkustundir eða við herbergishita allt að 25°C í allt að 20 klukkustundir. Ef lausnin er geymd í kæli á að leyfa henni að ná herbergishita í u.þ.b. 30 mínútur áður en hún er gefin.

Tafla 1: Leiðbeiningar um ráðlagða þynningu og gjöf 600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi eða 300 mg af casirivimabi og 300 mg af imdevimabi með innrennsli í bláæð

Ábending	Stærð áfyllts innrennslis-poka með 9 mg/ml (0,9%) natríum-klóríðlausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn	Skammtur af Ronapreve	Heildar-magn 1 skammts	Magn sem draga á upp úr hverju hettuglasi fyrir sig og bæta í einn áfylltan 50-250 ml innrennslis-poka með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn, til að gefa saman	Lágmarks innrennslis-tími
Meðferð (sjúklingar sem ekki fá súrefnisgjöf), fyrirbyggjandi meðferð eftir útsetningu (einn skammtur), fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu (upphafs-skammtur)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi	10 ml	2,5 ml úr tveimur einnota 300 mg hettuglösum með casirivimabi 2,5 ml úr tveimur einnota 300 mg hettuglösum með imdevimabi	20 mínútur
	250 ml				30 mínútur
Fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu (endurtekinn skammtur)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg af casirivimabi og 300 mg af imdevimabi	5 ml	2,5 ml úr einu einnota 300 mg hettuglasi með casirivimabi 2,5 ml úr einu einnota 300 mg hettuglasi með imdevimabi	20 mínútur
	250 ml				30 mínútur

Tafla 2: Leiðbeiningar um ráðlagða þynningu og gjöf 4.000 mg af casirivimabi og 4.000 mg af imdevimabi með innrennsli í bláæð

Ábending	Stærð áfyllts innrennslispoka með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn	Skammtur af Ronapreve	Heildarmagn 1 skammts	Magn sem draga á upp úr hverju hettuglasi fyrir sig og bæta í einn áfylltan 50-250 ml innrennslispoka með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn, til að gefa saman	Lágmarks innrennslis-tími
Meðferð (sjúklingar sem fá súrefnisgjöf)	250 ml*	4.000 mg af casirivimabi og 4.000 mg af imdevimabi	66,6 ml	Alls 33,3 ml af casirivimabi úr 300 mg einnota hettuglösunum Alls 33,3 ml af imdevimabi úr 300 mg einnota hettuglösunum	60 mínútur

* Draga á upp og farga 66,6 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn úr innrennslispokanum áður en casirivimabi og imdevimabi er bætt í hann

Gjöf með innrennsli í bláæð

Þjálfaður heilbrigðisstarfsmaður á að gefa Ronapreve með innrennsli að viðhafðri smitgát.

- Taka á til ráðlagðan útbúnað fyrir innrennsli:
 - Innrennslisbúnað úr pólývínýlklóríði (PVC), PVC með innra byrði úr pólýetýleni (PE) eða pólýúretani (PU).
 - Innrennslissíu fyrir gjöf í bláæð, 0,2 µm til 5 µm, úr pólýetersúlfóni, pólýsúlfóni eða pólýamíði, sem er áföst innrennslisslöngunni (in-line) eða bætt við hana (add-on).
- Tengid innrennslisbúnaðinn við innrennslispokann.
- Fyllid innrennslisbúnaðinn af lausninni.
- Gefid alla lausnina í innrennslispokanum, með dælu eða sjálfrennandi, um innrennslisbúnað með sæfðri innrennslissíu fyrir gjöf í bláæð, 0,2 µm til 5 µm, úr pólýetersúlfóni, pólýsúlfóni eða pólýamíði, sem er áföst innrennslisslöngunni (in-line) eða bætt við hana (add-on).
- Gefa á innrennslið á 20-60 mínútum. Minnka má innrennslisraða, gera hlé á innrennsli eða hætta því ef sjúklingurinn sýnir merki um innrennslitengd viðbrögð eða aðrar aukaverkanir.
- Ekki má gefa innrennslislausnina samhliða öðrum lyfjum. Ekki er vitað hvort casirivimab eða imdevimab eru samrýmanleg öðrum innrennslislausnum eða lyfjum en 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til inndælingar.
- Að loknu innrennslinu á að skola innrennslisslönguna með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til inndælingar til að tryggja að allur skammturinn hafi verið gefinn.

Undirbúningur fyrir gjöf með inndælingu undir húð

Taka á hettuglös með casirivimabi og imdevimabi úr kæli og leyfa þeim að ná herbergishita í u.þ.b. 20 mínútur áður en sprautur eru útbúnar. Ekki má láta hettuglösina vera í beinum hita. Ekki má hrista hettuglösina.

Skoða á hettuglös með casirivimabi og imdevimabi áður en lyfið er gefið, til að tryggja að lausnin innihaldi ekki agnir eða sé mislitað. Ef vart verður við agnir eða mislitun á að farga hettuglasinu og nota annað hettuglas í stað þess. Lausnin í hverju hettuglasi á að vera tær eða lítilllega ópallýsandi og litlaus eða fölgul.

1. Útbúa á viðeigandi fjölda af sprautum með Ronapreve (sjá töflu 3). Taka á til 3 ml eða 5 ml sprautur úr pólýprópýleni með Luer-tengi og nálar af stærð 21 gauge til að draga upp lyfið.
2. Nota á sæfða sprautu og sæfða sprautunál til að draga upp viðeigandi magn af casirivimabi og imdevimabi úr hettuglösunum í hverja sprautu (sjá töflu 3), alls 4 sprautur til að gefa 1.200 mg heildarskammt og alls 2 sprautur til að gefa 600 mg heildarskammt. Geyma á það sem eftir er af lyfinu samkvæmt leiðbeiningum.
3. Fjarlægja á nálar af stærð 21 gauge og setja í staðinn nálar af stærð 25 eða 27 gauge til að sprauta lyfinu undir húð.
4. Lyfið er án rotvarnarefna og því á að gefa lyf úr tilbúnum sprautum tafarlaust. Ef ekki er hægt að gefa lyfið tafarlaust má geyma tilbúna sprautur með casirivimabi og imdevimabi við 2°C til 8°C í allt að 72 klukkustundir eða við herbergishita allt að 25°C í allt að 24 klukkustundir. Ef sprauturnar eru geymdar í kæli á að leyfa þeim að ná herbergishita í u.þ.b. 10-15 mínútur áður en lyfið er gefið.

Tafla 3: Undirbúningur 600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi eða 300 mg af casirivimabi og 300 mg af imdevimabi fyrir inndælingu undir húð

Ábending	Skammtur af Ronapreve	Heildarmagn 1 skammts	Magn sem draga á upp úr hverju hettuglasi fyrir sig til að undirbúa 4 sprautur
Meðferð (sjúklingar sem ekki fá súrefnisgjöf), fyrirbyggjandi meðferð eftir útsetningu (einn skammtur), fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu (upphafsskammtur)	600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi	10 ml	2,5 ml úr tveimur einnota 300 mg hettuglösnum með casirivimabi 2,5 ml úr tveimur einnota 300 mg hettuglösnum með imdevimabi
Ábending	Skammtur af Ronapreve	Heildarmagn 1 skammts	Magn sem draga á upp úr hvoru hettuglasi fyrir sig til að undirbúa 2 sprautur
Fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu (endurtekinn skammtur)	300 mg af casirivimabi og 300 mg af imdevimabi	5 ml	2,5 ml úr einu einnota 300 mg hettuglasi með casirivimabi 2,5 ml úr einu einnota 300 mg hettuglasi með imdevimabi

Gjöf með inndælingu undir húð

- Til að gefa 1.200 mg skammt af Ronapreve (600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi) á að taka til 4 sprautur (tafla 3) og útbúa þær til inndælingar undir húð.
- Til að gefa 600 mg skammt af Ronapreve (300 mg af casirivimabi og 300 mg af imdevimabi) á að taka til 2 sprautur (tafla 3) og útbúa þær til inndælingar undir húð.
- Vegna þess hve rúmmálið er mikið á að gefa inndælingarnar með casirivimabi og imdevimabi hverja á eftir annarri undir húð, á mismunandi stungustöðum (ofarlega á læri, utarlega á upphandlegg eða í kvið, fyrir utan 5 cm svæði umhverfis naflann og í mittislínu).

Eftirlit og tilkynning aukaverkana

- Fylgjast á með sjúklingnum með tilliti til aukaverkana meðan á innrennsli eða inndælingu stendur og á eftir, samkvæmt hefðbundnu verklagi. Minnka má innrennslis hraða eða gera hlé á innrennsli ef sjúklingurinn sýnir merki um innrennslistengd viðbrögð eða aðrar aukaverkanir. Ef teikn eða einkenni ofnæmisviðbragða sem skipta máli klínískt eða bráðaofnæmis koma fram á að hætta gjöf lyfsins tafarlaust og hefja viðeigandi lyfja- og/eða stuðningsmeðferð.
- Tilkynna á aukaverkanir samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

Geymsla

- **Fyrir notkun** á að geyma hettuglös með casirivimabi og imdevimabi í kæli við 2°C til 8°C þar til þarf að nota þau. Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á hettuglösunum/öskjunni á eftir EXP.
- Casirivimab og imdevimab þykkni eru tærar eða líttillega ópallýsandi og litlausar eða fölgular lausnir.
- **Fyrir þynningu** á að leyfa hettuglösunum með casirivimabi og imdevimabi að ná herbergishita (allt að 25°C).
- **Þegar 6 ml hettuglas hefur verið rofið í fyrsta skipti** á að nota lyfið tafarlaust og farga öllum lyfjaleifum.
- **Eftir þynningu** á að gefa Ronapreve tafarlaust. Ef þörf krefur má geyma innrennslispoka með þynntri lausn við herbergishita (allt að 25°C) í allt að 20 klukkustundir eða við 2°C til 8°C í allt að 72 klukkustundir. Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota tilbúna innrennslislausn tafarlaust. Ef lyfið er ekki gefið tafarlaust er geymslutími lausnarinnar við notkun og geymsluskilyrði lausnarinnar fyrir notkun á ábyrgð notandans og eiga yfirleitt ekki að vera umfram 24 klukkustundir við 2°C til 8°C, nema lausnin hafi verið þynnt við stýrðar og gildaðar aðstæður, að viðhafðri smitgát.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml stungulyf/innrennslislyf, lausn casirivimab og imdevimab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ronapreve og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ronapreve
3. Hvernig nota á Ronapreve
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ronapreve
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Ronapreve og við hverju það er notað

Hvað er Ronapreve?

Ronapreve inniheldur virku efnin casirivimab og imdevimab. Casirivimab og imdevimab eru prótein af tegund sem nefnist einstofna mótefni.

Við hverju er Ronapreve notað?

Ronapreve er notað til meðferðar hjá fullorðnum og unglíngum frá 12 ára aldri sem vega a.m.k. 40 kg, eru með COVID-19 sjúkdóm, þurfa ekki súrefnisgjöf til meðferðar við COVID-19 en eru í aukinni hættu á að veikindin verði alvarleg, að mati læknisins.

Ronapreve er notað til meðferðar við COVID-19 sjúkdómi hjá fullorðnum og unglíngum frá 12 ára aldri sem vega a.m.k. 40 kg, þurfa súrefnisgjöf til meðferðar við COVID-19 og mælast ekki með mótefni (prótein í varnarkerfi líkamans) gegn COVID-19.

Ronapreve er notað til að fyrirbyggja COVID-19 sjúkdóm hjá fullorðnum og unglíngum frá 12 ára aldri sem vega a.m.k. 40 kg.

Hvernig verkar Ronapreve?

Ronapreve binst við prótein á yfirborði kórónaveirunnar sem nefnist gaddaprótein. Það kemur í veg fyrir að veiran komist inn í frumur líkamans og dreifist í aðrar frumur.

2. Áður en byrjað er að nota Ronapreve

Ekki má nota Ronapreve

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir casirivimabi, imdevimabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ræddu við lækinn eða hjúkrunarfræðing eins fljótt og kostur er ef þetta á við um þig.

Varnaðarorð og varúðarreglur

- Lyfið getur valdið ofnæmisviðbrögðum eða viðbrögðum við innrennslinu eða inndælingunni. Einkennum þessara viðbragða er lýst í kafla 4. Látið lækinn vita tafarlaust ef þú færð einhver þessara ummerkja eða einkenna.

Börn og unglíngar

Ekki má gefa börnum yngri en 12 ára eða unglíngum sem vega minna en 40 kg þetta lyf.

Notkun annarra lyfja samhliða Ronapreve

Áður en þér er gefið Ronapreve skaltu láta lækinn eða hjúkrunarfræðinginn sem gefur þér lyfið vita um öll önnur lyf sem eru notuð eða hafa nýlega verið notuð.

Eftir að þér er gefið Ronapreve:

- skaltu láta lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing vita að þú hafir fengið þetta lyf til meðferðar við COVID-19 sjúkdómi eða til að fyrirbyggja sjúkdóminn
- skaltu láta lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing vita að þú hafir fengið þetta lyf ef þú þarft að fá bóluefni gegn COVID-19.

Meðganga og brjóstgjöf

Konur þurfa að láta lækinn eða hjúkrunarfræðing vita ef þær eru þungaðar eða kynnu að vera þungaðar.

- Þetta er vegna þess að ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að öruggt sé að nota lyfið á meðgöngu.
- Lyfið verður ekki gefið nema hugsanlegur ávinningur af meðferðinni vegi þyngra en hugsanleg hættu fyrir móðurina og ófætt barnið.

Konur þurfa að láta lækinn eða hjúkrunarfræðing vita ef þær eru með barn á brjósti.

- Þetta er vegna þess að ekki er enn vitað hvort lyfið berst í brjóstamjólk eða hvaða áhrif það kynni að hafa á barnið og mjólkurmyndun.
- Læknirinn mun hjálpa til við að ákveða hvort halda eigi áfram brjóstgjöf eða hefja meðferð með lyfinu.

Akstur og notkun véla

Ekki er búist við að þetta lyf hafi nein áhrif á hæfni til aksturs.

3. Hvernig nota á Ronapreve

Hve mikið er gefið af lyfinu?

Ráðlagður skammtur til meðferðar við COVID-19 sjúkdómi fer eftir alvarleika sjúkdómsins.

Ráðlagður skammtur til meðferðar við COVID-19 sjúkdómi hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri sem vega a.m.k. 40 kg og þurfa ekki súrefnisgjöf, er 600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi.

Ráðlagður skammtur til meðferðar við COVID-19 sjúkdómi hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri sem veða a.m.k. 40 kg og þurfa súrefnisgjöf er 4.000 mg af casirivimabi og 4.000 mg af imdevimabi.

Ráðlagður skammtur til fyrirbyggjandi meðferðar gegn COVID-19 sjúkdómi hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri sem veða a.m.k. 40 kg er 600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi.

Ráðlagður skammtur til samfelldrar fyrirbyggjandi meðferðar gegn COVID-19 sjúkdómi hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri sem veða a.m.k. 40 kg er 600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi sem upphafsskammtur og síðan 300 mg af casirivimabi og 300 mg af imdevimabi á 4 vikna fresti.

Hvernig er lyfið gefið?

Hægt er að gefa casirivimab og imdevimab saman í einu innrennsli (dreypi) í bláæð á 20 til 60 mínútum. Hjá sjúklingum sem ekki þurfa súrefnisgjöf en eru í aukinni hættu á að veikindin verði alvarleg má einnig gefa lyfið með innþælingu undir húð, strax hvort á eftir öðru á mismunandi stungustöðum, ef gjöf með innrennsli myndi seinka meðferð. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun ákveða hve lengi verður fylgst með þér eftir að þér er gefið lyfið, til að vart verði við ef þú færð einhverjar aukaverkanir.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Tilkynt hefur verið um eftirtaldar aukaverkanir við notkun Ronapreve.

Aukaverkanir eftir gjöf með innrennsli í bláæð

Látið lækninn vita tafarlaust ef vart verður við einhver þeirra einkenna ofnæmisviðbragða eða aukaverkana sem talin eru upp hér fyrir neðan meðan á innrennslinu stendur eða eftir að því lýkur. Nauðsynlegt gæti verið að hægja á innrennslinu, gera hlé á því eða hætta því og þú gætir þurft önnur lyf til að meðhöndla einkennin. Meðal ummerkja og einkenna ofnæmisviðbragða eða innrennslistengdra viðbragða geta verið:

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- ógleði
- kuldahrollur
- sundl
- hitaroði í andliti og/eða hálsi
- kláði
- óeðlilega hröð öndun
- útbrot

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi)
- ofnæmisviðbrögð
- útbrot með kláða

Aðrar aukaverkanir sem tilkynt hefur verið um (tíðni ekki þekkt):

- yfirlíð, sem getur verið ásamt vöðvakrampa eða kippum

Aukaverkanir eftir gjöf með inndælingu undir húð

Látið lækninn vita tafarlaust ef vart verður við einhver þessara einkenna aukaverkana eftir inndælinguna.

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- roði, mar, þroti, verkur eða útbrot með kláða á stungustað

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- sundl
- bólgur eitlar nálægt stungustað

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- kláði

Aðrar aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um (tíðni ekki þekkt):

- yfirlíð, sem getur verið ásamt vöðvakrampa eða kippum

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ronapreve

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiðanum á hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Heilbrigðisstarfsfólk geymir Ronapreve á sjúkrahúsi eða læknastofu, við eftirtaldar aðstæður:

- **Fyrir notkun** á að geyma óopnuð hettuglös með Ronapreve lausn í kæli þar til daginn sem á að nota þau. Fyrir þynningu á að láta lausnina ná herbergishita.
- **Eftir þynningu** á að nota Ronapreve tafarlaust. Ef þörf krefur má geyma innrennslispoka með þynntri lausn við 2°C til 8°C í allt að 72 klukkustundir og við herbergishita allt að 25°C í allt að 20 klukkustundir. Ef innrennslislausn er geymd í kæli á að leyfa henni að ná herbergishita í u.þ.b. 30 mínútur áður en hún er gefin.
- Tilbúnað sprautur á að nota tafarlaust. Ef þörf krefur má geyma tilbúnaðar sprautur við 2°C til 8°C í allt að 72 klukkustundir og við herbergishita allt að 25°C í allt að 24 klukkustundir. Ef tilbúin sprauta er geymd í kæli á að leyfa henni að ná herbergishita í u.þ.b. 10-15 mínútur áður en hún er gefin.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við agnir eða mislitun.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ronapreve inniheldur

- Virku innihaldsefnin eru casirivimab og imdevimab. Hvert 20 ml fjölskammta hettuglas inniheldur 1.332 mg af casirivimabi eða 1.332 mg af imdevimabi.
- Önnur innihaldsefni eru L-histidín, L-histidín einhýdróklóríð einhýdrat, pólýsorbit 80, súkrósi og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Ronapreve og pakkningastærðir

Ronapreve er stungulyf/innrennslislyf, lausn. Lyfið er tær eða lítillaga ópallýsandi og litlaus eða fölgul lausn og er fáanlegt í öskjum sem innihalda tvö hettuglös, eitt með hvoru virku efnanna.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum. Frekari upplýsingar eru í Samantekt á eiginleikum lyfs.

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsfólk

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml stungulyf/innrennslislyf, lausn

Gefa verður casirivimab og imdevimab saman með innrennsli í bláæð (eftir þynningu) eða hvort á eftir öðru með inndælingu undir húð

Casirivimab:

Hvert fjölskammta hettuglas inniheldur 1.332 mg af casirivimabi í 11,1 ml (120 mg/ml) sem tæra eða lítillaga ópallýsandi og litlausa eða fölgula lausn.

Imdevimab:

Hvert fjölskammta hettuglas inniheldur 1.332 mg af imdevimabi í 11,1 ml (120 mg/ml) sem tæra eða lítillaga ópallýsandi og litlausa eða fölgula lausn.

Meðferð og fyrirbyggjandi meðferð

Ronapreve er ætlað til:

- Meðferðar við COVID-19 hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri sem veiga a.m.k. 40 kg og þurfa ekki súrefnisgjöf, en eru í aukinni hættu á að versna og fá alvarlegan COVID-19 sjúkdóm.
- Meðferðar við COVID-19 hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri sem veiga a.m.k. 40 kg, fá súrefnisgjöf og eru með neikvæðar niðurstöður úr SARS-CoV-2 mótefnaprófi.
- Fyrirbyggjandi meðferðar gegn COVID-19 hjá fullorðnum og unglíngum 12 ára og eldri sem veiga a.m.k. 40 kg.

Ráðlagður skammtur fer eftir klínískri ábendingu og er:

- 600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi, eða
- 4.000 mg af casirivimabi og 4.000 mg af imdevimabi, eða
- 300 mg af casirivimabi og 300 mg af imdevimabi

Undirbúningur fyrir gjöf með innrennsli í bláæð

Fyrir innrennsli verður að þynna Ronapreve lausn með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til inndælingar, að viðhafðri smitgát. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

1. Taka á hettuglös með casirivimabi og imdevimabi úr kæli og leyfa þeim að ná herbergishita í u.þ.b. 20 mínútur fyrir blöndun. Ekki má láta hettuglösina vera í beinum hita. Ekki má hrista hettuglösina.
2. Skoða á hettuglös með casirivimabi og imdevimabi áður en lyfið er gefið, til að tryggja að lausnin innihaldi ekki agnir eða sé mislituð. Ef vart verður við agnir eða mislitun á að farga hettuglasinu og nota annað hettuglas í stað þess.
- Lausnin í hverju hettuglasi á að vera tær eða lítillaga ópallýsandi og litlaus eða fölgul.
3. Taka á til áfylltan innrennslispoka (úr pólývínýlklóríði [PVC] eða pólýolefíni [PO]) sem inniheldur 50 ml, 100 ml, 150 ml eða 250 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til inndælingar.
4. Nota á sæfða sprautu og sæfða sprautunál til að draga upp viðeigandi magn af casirivimabi og imdevimabi úr hettuglösunum og sprauta í áfylltan innrennslispoka sem inniheldur 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til inndælingar (sjá töflur 1 og 2).
5. Blandið innihald pokans varlega með því að velta honum. Hristið ekki.
6. Lyfið er án rotvarnarefna og því á að gefa þynnta innrennslislausnina tafarlaust.

- Ef ekki er hægt að gefa lausnina tafarlaust á að geyma þynnta innrennslislausnina með casirivimabi og imdevimabi við 2°C til 8°C í allt að 72 klukkustundir eða við herbergishita allt að 25°C í allt að 20 klukkustundir. Ef lausnin er geymd í kæli á að leyfa henni að ná herbergishita í u.þ.b. 30 mínútur áður en hún er gefin.

Tafla 1: Leiðbeiningar um ráðlagða þynningu og gjöf 600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi eða 300 mg af casirivimabi og 300 mg af imdevimabi með innrennsli í bláæð

Ábending	Stærð áfyllts innrennslis-poka með 9 mg/ml (0,9%) natríum-klóríðlausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn	Skammtur af Ronapreve	Heildar-magn 1 skammts	Magn sem draga á upp úr hverju hettuglasi fyrir sig og bæta í einn áfylltan 50-250 ml innrennslis-poka með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn, til að gefa saman	Lágmarks innrennslis-tími
Meðferð (sjúklingar sem ekki fá súrefnisgjöf), fyrir-byggjandi meðferð eftir útsetningu (einn skammtur), fyrir-byggjandi meðferð fyrir útsetningu (upphafs-skammtur)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi	10 ml	5 ml úr einu fjölskammta 1.332 mg hettuglasi með casirivimabi 5 ml úr einu fjölskammta 1.332 mg hettuglasi með imdevimabi	20 mínútur
	250 ml				30 mínútur
Fyrir-byggjandi meðferð fyrir útsetningu (endurtekinn skammtur)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg af casirivimabi og 300 mg af imdevimabi	5 ml	2,5 ml úr einu fjölskammta 1.332 mg hettuglasi með casirivimabi 2,5 ml úr einu fjölskammta 1.332 mg hettuglasi með imdevimabi	20 mínútur
	250 ml				30 mínútur

Tafla 2: Leiðbeiningar um ráðlagða þynningu og gjöf 4.000 mg af casirivimabi og 4.000 mg af imdevimabi með innrennsli í bláæð

Ábending	Stærð áfyllts innrennslispoka með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn	Skammtur af Ronapreve	Heildarmagn 1 skammts	Magn sem draga á upp úr hverju hettuglasi fyrir sig og bæta í einn áfylltan 50-250 ml innrennslispoka með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn, til að gefa saman	Lágmarks innrennslis-tími
Meðferð (sjúklingar sem fá súrefnisgjöf)	250 ml*	4.000 mg af casirivimabi og 4.000 mg af imdevimabi	66,6 ml	11,1 ml úr þremur fjölskammta 1.332 mg hettuglösum með casirivimabi 11,1 ml úr þremur fjölskammta 1.332 mg hettuglösum með imdevimabi	60 mínútur

* Draga á upp og farga 66,6 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn úr innrennslispokanum áður en casirivimabi og imdevimabi er bætt í hann

Gjöf með innrennsli í bláæð

Þjálfaður heilbrigðisstarfsmaður á að gefa Ronapreve með innrennsli að viðhafðri smitgát.

- Taka á til ráðlagðan útbúnað fyrir innrennsli:
 - Innrennslisbúnað úr pólývínýlklóríði (PVC), PVC með innra byrði úr pólýetýleni (PE) eða pólýúretani (PU).
 - Innrennslissú fyrir gjöf í bláæð, 0,2 µm til 5 µm, úr pólýetersúlfóni, pólýsúlfóni eða pólýamíði, sem er áföst innrennslisslöngunni (in-line) eða bætt við hana (add-on).
- Tengid innrennslisbúnaðinn við innrennslispokann.
- Fyllid innrennslisbúnaðinn af lausninni.
- Gefid alla lausnina í innrennslispokanum, með dælu eða sjálfrennandi, um innrennslisbúnað með sæfðri innrennslissú fyrir gjöf í bláæð, 0,2 µm til 5 µm, úr pólýetersúlfóni, pólýsúlfóni eða pólýamíði, sem er áföst innrennslisslöngunni (in-line) eða bætt við hana (add-on).
- Gefa á innrennslið á 20-60 mínútum. Minnka má innrennslisraða, gera hlé á innrennsli eða hætta því ef sjúklingurinn sýnir merki um innrennslitengd viðbrögð eða aðrar aukaverkanir.
- Ekki má gefa innrennslislausnina samhliða öðrum lyfjum. Ekki er vitað hvort casirivimab eða imdevimab eru samrýmanleg öðrum innrennslislausnum eða lyfjum en 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til inndælingar.
- Að loknu innrennslinu á að skola innrennslisslönguna með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar eða 50 mg/ml (5%) glúkósalausn til inndælingar til að tryggja að allur skammturinn hafi verið gefinn.

Undirbúningur fyrir gjöf með inndælingu undir húð

Taka á hettuglös með casirivimabi og imdevimabi úr kæli og leyfa þeim að ná herbergishita í u.þ.b. 20 mínútur áður en sprautur eru útbúnar. Ekki má láta hettuglösin vera í beinum hita. Ekki má hrista hettuglösin.

Skoða á hettuglös með casirivimabi og imdevimabi áður en lyfið er gefið, til að tryggja að lausnin innihaldi ekki agnir eða sé mislitað. Ef vart verður við agnir eða mislitun á að farga hettuglasinu og

nota annað hettuglas í stað þess. Lausnin í hverju hettuglasi á að vera tær eða lítilllega ópallýsandi og litlaus eða fölgul.

1. Útbúa á viðeigandi fjölda af sprautum með Ronapreve (sjá töflu 3). Taka á til 3 ml eða 5 ml sprautur úr pólýprópýleni með Luer-tengi og nálar af stærð 21 gauge til að draga upp lyfið.
2. Nota á sæfða sprautu og sæfða sprautunál til að draga upp viðeigandi magn af casirivimabi og imdevimabi úr hettuglösunum í hverja sprautu (sjá töflu 3), alls 4 sprautur til að gefa 1.200 mg heildarskammt og alls 2 sprautur til að gefa 600 mg heildarskammt. Geyma á það sem eftir er af lyfinu samkvæmt leiðbeiningum.
3. Fjarlægja á nálar af stærð 21 gauge og setja í staðinn nálar af stærð 25 eða 27 gauge til að sprauta lyfinu undir húð.
4. Lyfið er án rotvarnarefna og því á að gefa lyf úr tilbúnum sprautum tafarlaust. Ef ekki er hægt að gefa lyfið tafarlaust má geyma tilbúnar sprautur með casirivimabi og imdevimabi við 2°C til 8°C í allt að 72 klukkustundir eða við herbergishita allt að 25°C í allt að 24 klukkustundir. Ef sprauturnar eru geymdar í kæli á að leyfa þeim að ná herbergishita í u.þ.b. 10-15 mínútur áður en lyfið er gefið.

Tafla 3: Undirbúningur 600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi eða 300 mg af casirivimabi og 300 mg af imdevimabi fyrir inndælingu undir húð

Ábending	Skammtur af Ronapreve	Heildarmagn 1 skammts	Magn sem draga á upp úr hverju hettuglasi fyrir sig til að undirbúa 4 sprautur
Meðferð (sjúklingar sem ekki fá súrefnisgjöf), fyrirbyggjandi meðferð eftir útsetningu (einn skammtur), fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu (upphafsskammtur)	600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi	10 ml	2,5 ml (2x) úr einu fjölskammta 1.332 mg hettuglasi með casirivimabi 2,5 ml (2x) úr einu fjölskammta 1.332 mg hettuglasi með imdevimabi
Ábending	Skammtur af Ronapreve	Heildarmagn 1 skammts	Magn sem draga á upp úr hvoru hettuglasi fyrir sig til að undirbúa 2 sprautur
Fyrirbyggjandi meðferð fyrir útsetningu (endurtekinn skammtur)	300 mg af casirivimabi og 300 mg af imdevimabi	5 ml	2,5 ml úr einu fjölskammta 1.332 mg hettuglasi með casirivimabi 2,5 ml úr einu fjölskammta 1.332 mg hettuglasi með imdevimabi

Gjöf með inndælingu undir húð

- Til að gefa 1.200 mg skammt af Ronapreve (600 mg af casirivimabi og 600 mg af imdevimabi) á að taka til 4 sprautur (tafla 3) og útbúa þær til inndælingar undir húð.
- Til að gefa 600 mg skammt af Ronapreve (300 mg af casirivimabi og 300 mg af imdevimabi) á að taka til 2 sprautur (tafla 3) og útbúa þær til inndælingar undir húð.
- Vegna þess hve rúmmálið er mikið á að gefa inndælingarnar með casirivimabi og imdevimabi hverja á eftir annarri undir húð, á mismunandi stungustöðum (ofarlega á læri, utarlega á upphandlegg eða í kvið, fyrir utan 5 cm svæði umhverfis naflann og í mittislínu).

Eftirlit og tilkynning aukaverkana

- Fylgjast á með sjúklingnum með tilliti til aukaverkana meðan á innrennsli eða inndælingu stendur og á eftir, samkvæmt hefðbundnu verklagi. Minnka má innrennslis hraða eða gera hlé á innrennsli ef sjúklingurinn sýnir merki um innrennslis tengd viðbrögð eða aðrar aukaverkanir. Ef teikn eða einkenni ofnæmisviðbragða sem skipta máli klínískt eða bráðaofnæmis koma fram á að hætta gjöf lyfsins tafarlaust og hefja viðeigandi lyfja- og/eða stuðningsmeðferð.
- Tilkynna á aukaverkanir samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

Geymsla

- **Fyrir notkun** á að geyma hettuglös með casirivimabi og imdevimabi í kæli við 2°C til 8°C þar til þarf að nota þau. Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á hettuglösunum/öskjunni á eftir EXP.
- Casirivimab og imdevimab þykki eru tærar eða lítillaga ópallýsandi og litlausar eða fölgular lausnir.
- **Fyrir þynningu** á að leyfa hettuglösunum með casirivimabi og imdevimabi að ná herbergishita (allt að 25°C).
- **Þegar 20 ml hettuglas hefur verið rofið í fyrsta skipti** og ef allt innihald þess er ekki notað tafarlaust, má geyma lyfið í hettuglasinu í 16 klukkustundir við herbergishita allt að 25°C eða í 48 klukkustundir í kæli (2°C til 8°C). Aðrir geymslutímar og geymsluskilyrði fyrir notkun eru á ábyrgð notandans.
- **Eftir þynningu** á að gefa Ronapreve tafarlaust. Ef þörf krefur má geyma innrennslispoka með þynntri lausn við herbergishita (allt að 25°C) í allt að 20 klukkustundir eða við 2°C til 8°C í allt að 72 klukkustundir. Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota tilbúna innrennslislausn tafarlaust. Ef lyfið er ekki gefið tafarlaust er geymslutími lausnarinnar við notkun og geymsluskilyrði lausnarinnar fyrir notkun á ábyrgð notandans og eiga yfirleitt ekki að vera umfram 24 klukkustundir við 2°C til 8°C, nema lausnin hafi verið þynnt við stýrðar og gildaðar aðstæður, að viðhafðri smitgát.