

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ronapreve 300 mg + 300 mg soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunjetti li jintużaw darba ta' 300 mg fl-istess pakkett

Kull kunjett ta' casirivimab fih 300 mg ta' casirivimab f'kull 2.5 mL (120 mg/mL).

Kull kunjett ta' imdevimab fih 300 mg ta' imdevimab f'kull 2.5 mL (120 mg/mL).

Casirivimab u imdevimab huma żewġ antikorpi monoklonali umani rikombinanti ta' IgG1 magħmula permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-DNA f'ċelluli tal-ovarju tal-ħamster Ċiniż (CHO, *Chinese hamster ovary*).

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni.

Soluzzjoni ċara sa kemxejn tkanġi u bla kulur sa safra ċara b'pH ta' 6.0.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ronapreve huwa indikat għal:

- It-trattament tal-COVID-19 fl-adulti u l-adolesxenti b'età ta' 12-il sena u aktar li jiżnu mill-inqas 40 kg li ma jkollhomx ossiġenu supplimentari u li għandhom riskju miżjud li l-COVID-19 issir severa.
- It-trattament tal-COVID-19 fl-adulti u l-adolesxenti b'età ta' 12-il sena u aktar li jiżnu mill-inqas 40 kg u li jkunu qed jirċievu ossiġenu supplimentari, li għandhom riżultat negattiv tat-test tal-antikorpi għal SARS-CoV-2.
- Il-prevenzjoni tal-COVID-19 fl-adulti u l-adolesxenti b'età ta' 12-il sena u aktar li jiżnu mill-inqas 40 kg.

L-użu ta' Ronapreve għandu jikkunsidra l-informazzjoni dwar l-attività ta' Ronapreve kontra varjanti virali ta' tħassib. Ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

L-għoti għandu jsir taht kondizzjonijiet fejn ikun possibbli l-immaniġġjar ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva severa, bħal anafilassi. Wara l-għoti l-individwi għandhom jiġu mmonitorjati skont il-prattika medika lokali.

## Požoloġija

### *Trattament*

Id-dożaġġ fil-pazjenti li ma jehtigux ossiġenu supplimentari huwa ta' 600 mg ta' casirivimab u 600 mg ta' imdevimab mogħtija bħala infużjoni waħda ġol-vini jew permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda (ara Tabelli 1 u 3). Ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1. Għal dawn il-pazjenti biss, casirivimab ma' imdevimab għandu jingħata fi żmien 7 ijiem mill-bidu tas-sintomi tal-COVID-19.

Id-dożaġġ fil-pazjenti li jeħtieġu ossiġenu supplimentari (inkluż apparati tal-ossiġenu bi fluss baxx u bi fluss għoli, ventilazzjoni mekkanika, jew ossiġenazzjoni ekstrakorporali b'membrana (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*) huwa ta' 4 000 mg ta' casirivimab u 4 000 mg ta' imdevimab mogħtija bħala infużjoni waħda ġol-vini (ara Tabella 2 tal-SmPC ta' Ronapreve 120 mg/mL + 120 mg/mL). Ara sezzjoni 5.1.

### *Prevenzjoni*

#### *Profilassi wara esponiment*

Id-dożaġġ f'pazjenti adulti u f'pazjenti adolexxenti b'età ta' 12-il sena u aktar li jiżnu mill-inqas 40 kg huwa ta' 600 mg ta' casirivimab u 600 mg ta' imdevimab mogħtija bħala infużjoni waħda ġol-vini jew permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda (ara Tabelli 1 u 3).

Casirivimab ma' imdevimab għandu jingħata kemm jista' jkun malajr wara kuntatt ma' każ ta' COVID-19.

#### *Profilassi qabel esponiment*

Id-doża tal-bidu f'pazjenti adulti u f'pazjenti adolexxenti b'età ta' 12-il sena u aktar li jiżnu mill-inqas 40 kg hija ta' 600 mg ta' casirivimab u 600 mg ta' imdevimab mogħtija bħala infużjoni waħda ġol-vini jew permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda (ara Tabelli 1 u 3). Dożi sussegwenti ta' 300 mg ta' casirivimab u 300 mg ta' imdevimab mogħtija bħala infużjoni waħda ġol-vini jew permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda jistgħu jingħataw kull 4 ġimgħat sakemm il-profilassi ma tkunx meħtieġa aktar. M'hemm l-ebda *data* dwar dożaġġ ripetut wara 24 ġimgħa (6 doži).

#### *Doża maqbuża*

F'każ ta' dożaġġ ripetut għal profilassi qabel esponiment, jekk tinqabeż doża ta' Ronapreve, din għandha tingħata malajr kemm jista' jkun. Wara dan, l-iskeda tal-ġhoti għandha tiġi aġġustata biex jinżamm l-intervall xieraq bejn id-doži.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Anzjani*

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-dożaġġ (ara sezzjoni 5.2).

##### *Indeboliment tal-kliewi*

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-dożaġġ (ara sezzjoni 5.2).

##### *Indeboliment tal-fwied*

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-dożaġġ (ara sezzjoni 5.2).

### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' casirivimab u imdevimab fit-tfal b'età ta' < 12-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Ronapreve huwa għal użu ġol-vini jew taħt il-ġilda biss.

### Infużjoni ġol-vini

Għal istruzzjonijiet dettaljati dwar il-preparazzjoni u l-għoti ta' Ronapreve, ara sezzjoni 6.6.

**Tabella 1: Istruzzjonijiet rakkomandati għad-dilwizzjoni u l-infużjoni ġol-vini ta' 600 mg casirivimab u 600 mg imdevimab jew 300 mg casirivimab u 300 mg imdevimab**

Indikazzjoni	Daqs tal-borża tal-infużjoni mimlija għal- lest b'9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew 50 mg/mL (5%) dextrose	Doża ta' Ronapreve	Volum Totali għal Doża Wahda	Volum li għandu jingħibed minn kull kunjett rispettiv u injettat f'borża tal-infużjoni wahda mimlija għal-lest b'9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew 50 mg/mL (5%) dextrose ta' 50-250 mL għal għoti flimkien	Hin Minimu tal-Infużjoni
Trattament (pazjenti mhux fuq ossiġenu supplimentari), Profilassi wara esponiment (doża wahda), Profilassi qabel esponiment (doża tal-bidu)	50 mL, 100 mL, 150 mL	600 mg casirivimab u 600 mg imdevimab	10 mL	2.5 mL minn żewġ kunjetti li jintużaw darba ta' 300 mg ta' casirivimab 2.5 mL minn żewġ kunjetti li jintużaw darba ta' 300 mg ta' imdevimab	20 minuta
	250 mL				30 minuta
Profilassi qabel esponiment (doża ripetuta)	50 mL, 100 mL, 150 mL	300 mg casirivimab u 300 mg imdevimab	5 mL	2.5 mL minn kunjett wiehed li jintuża darba ta' 300 mg ta' casirivimab 2.5 mL minn kunjett wiehed li jintuża darba ta' 300 mg ta' imdevimab	20 minuta
	250 mL				30 minuta

**Tabella 2: Istruzzjonijiet rakkomandati għad-dilwizzjoni u l-infużjoni ġol-vini ta' 4 000 mg casirivimab u 4 000 mg imdevimab**

Indikazzjoni	Daqs tal-borża tal-infużjoni mimlija għal- lest b'9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew 50 mg/mL (5%) dextrose	Doża ta' Ronapreve	Volum Totali għal Doża Wahda	Volum li għandu jingħeb minn kull kunjett rispettiv u injettat f'borża tal-infużjoni wahda mimlija għal- lest b'9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew 50 mg/mL (5%) dextrose ta' 50-250 mL għal għoti flimkien	Hin Minimu tal-Infużjoni
Trattament (pazjenti fuq ossiġenu supplementari)	250 mL*	4 000 mg casirivimab u 4 000 mg imdevimab	66.6 mL	33.3 mL totali ta' casirivimab mill-kunjetti li jintużaw darba ta' 300 mg 33.3 mL totali ta' imdevimab mill-kunjetti li jintużaw darba ta' 300 mg  <i>Irreferi wkoll għall-SmPC ta' Ronapreve 120 mg/mL + 120 mg/mL</i>	60 minuta

\* Iġbed u armi 66.6 mL ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew 50 mg/mL (5%) dextrose mill-borża tal-infużjoni qabel ma żżid casirivimab u imdevimab

Ir-rata tal-infużjoni tista' titbaxxa, tiġi interrotta jew titwaqqaf jekk il-pazjent jiżviluppa xi sinjali ta' avvenimenti assoċjati mal-infużjoni jew reazzjonijiet avversi oħra (ara sezzjoni 4.4).

#### *Injezzjoni taħt il-ġilda*

Għal istruzzjonijiet dettaljati dwar il-preparazzjoni u l-għoti ta' Ronapreve, ara sezzjoni 6.6.

Injezzjonijiet taħt il-ġilda ta' casirivimab u imdevimab għandhom jingħataw wara xulxin f' siti fil-ġisem separati (fil-parti ta' fuq tal-koxox, fil-parti ta' fuq tan-naħa ta' barra tad-dirghajn, jew fl-addome, filwaqt li jiġu evitati 5 ċm madwar iż-żokra u l-qadd).

**Tabella 3: Preparazzjoni ta' 600 mg casirivimab u 600 mg imdevimab jew 300 mg casirivimab u 300 mg imdevimab għal injezzjoni taht il-ġilda**

<b>Indikazzjoni</b>	<b>Doża ta' Ronapreve</b>	<b>Volum Totali għal Doża Wahda</b>	<b>Volum li għandu jingibed minn kull kunjett rispettiv biex jiġu ppreparati 4 siringi</b>
Trattament (pazjenti mhux fuq ossiġenu supplimentari), Profilassi wara esponiment (doża waħda), Profilassi qabel esponiment (doża tal-bidu)	600 mg casirivimab u 600 mg imdevimab	10 mL	2.5 mL minn żewġ kunjetti li jintużaw darba ta' 300 mg ta' casirivimab 2.5 mL minn żewġ kunjetti li jintużaw darba ta' 300 mg ta' imdevimab
<b>Indikazzjoni</b>	<b>Doża ta' Ronapreve</b>	<b>Volum Totali għal Doża Wahda</b>	<b>Volum li għandu jingibed minn kull kunjett rispettiv biex jiġu ppreparati 2 siringi</b>
Profilassi qabel esponiment (doża ripetuta)	300 mg casirivimab u 300 mg imdevimab	5 mL	2.5 mL minn kunjett wiehed li jintuża darba ta' 300 mg ta' casirivimab 2.5 mL minn kunjett wiehed li jintuża darba ta' 300 mg ta' imdevimab

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

#### Traccabilità

Sabiex tittejjeb it-traccabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

#### Attività kontra l-varjanti ta' SARS-CoV-2

Id-deċiżjonijiet dwar l-użu ta' Ronapreve għal trattament jew profilassi għandhom jieħdu inkunsiderazzjoni l-għarfien dwar il-karatteristiċi tal-virus SARS-CoV-2 li jkunu qegħdin jiċċirkolaw inklużi d-differenzi reġjonali jew ġeografiċi u l-informazzjoni disponibbli dwar is-sekwenzi ta' suxxettibilità ta' Ronapreve. Ara sezzjoni 5.1.

Meta jkun hemm *data* disponibbli dwar l-ittestjar molekulari jew is-sekwenzar, din għandha tiġi kkunsidrata meta tintgħażel it-terapija antivirali biex jiġu esklużi varjanti ta' SARS-CoV-2 li ntwera li għandhom suxxettibilità mnaqqa għal Ronapreve.

## Għoti taħt il-ġilda għat-trattament tal-COVID-19

L-effikaċja klinika ta' Ronapreve meta jingħata taħt il-ġilda għat-trattament tal-COVID-19 ma ġietx evalwata fi provi kliniċi (ara sezzjoni 5.1). Il-farmakokinetika ta' casirivimab u imdevimab fl-ewwel 48 siegħa wara l-għoti taħt il-ġilda ta' 600 mg minn kull antikorpi monoklonali tindika esponimenti aktar baxxi fis-serum meta mqabbel mal-għoti ġol-vini tal-istess doża. Mhux magħruf jekk id-differenzi fl-esponiment sistemiku tal-bidu jwasslux għal differenzi fl-effikaċja klinika. Huwa rakkomandat li r-rotta tal-għoti taħt il-ġilda tintuża biss jekk l-għoti ġol-vini ma jkunx fattibbli u jwassal biex it-trattament jiġi ttardjat.

### Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva inkluża anafilassi

Ġew irrappurtati reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, inkluża anafilassi, bl-għoti ta' casirivimab u imdevimab (ara sezzjoni 4.8). Jekk isehħu sinjali jew sintomi ta' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva klinikament sinifikanti jew anafilassi, waqqaf l-għoti immedjatament u ibda medikazzjonijiet xierqa u/jew kura ta' appoġġ.

Ġew osservati każijiet ta' sinkope konvulsiva wara l-għoti ġol-vini u taħt il-ġilda (ara sezzjoni 4.8). Sinkope konvulsiva għandha tiġi distinta minn aċċessjonijiet u għandha tiġi mmaniġġjata kif indikat klinikament.

### Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Ġew osservati reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRRs, *infusion-related reactions*) bl-għoti ġol-vini ta' casirivimab u imdevimab.

Il-biċċa l-kbira tal-IRRs osservati fi studji kliniċi kienu ta' severità moderata u tipikament ġew osservati waqt jew fi żmien 24 siegħa mill-infużjoni. Is-sinjali u s-sintomi rrapportati b' mod frekwenti għal dawn ir-reazzjonijiet kienu jinkludu dardir, tkexkix ta' bard, sturdament (jew sinkope), raxx, urtikarja, ħakk, takipnea u fwawar. Madankollu, reazzjonijiet relatati mal-infużjoni jistgħu jsehħu bhala avvenimenti severi jew ta' periklu għall-ħajja u jistgħu jinkludu sinjali u sintomi oħra.

Jekk issehħ IRR, l-infużjoni tista' tiġi interrotta, tista' tingħata b'rata aktar baxxa jew tista' titwaqqaf.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju formali ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra. Casirivimab u imdevimab huma antikorpi monoklonali, li ma jiġux eliminati mill-kliewi jew immetabolizzati minn enzimi taċ-ċitokrom P450; għalhekk, huwa improbabbli li jkun hemm interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali li jingħataw fl-istess hin li jiġu eliminati mill-kliewi jew li huma substrati, indutturi, jew inibituri tal-enzimi taċ-ċitokrom P450.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

### Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' casirivimab u imdevimab f'nisa tqal. Ma twettqux studji f'animali dwar l-effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva. Antikorpi tal-immunoglobulina GI (IgG1, *immunoglobulin G1*) tal-bniedem huma magħrufa li jgħaddu mill-plaċenta. Mhux magħruf jekk it-trasferiment potenzjali ta' casirivimab u imdevimab jipprovdi xi benefiċċju tat-trattament jew riskju għall-fetu li jkun qed jiżviluppa. Madankollu, peress li casirivimab u imdevimab jimmiraw direttament il-proteina spike ta' SARS-CoV-2 u b'konsiderazzjoni ta' nuqqas ta' reattività inkroċjata mat-tessuti riproduttivi jew tal-fetu fl-istudji dwar ir-reattività inkroċjata tat-tessuti, mhumiex mistennija effetti negattivi fuq il-fetu li jkun qed jiżviluppa. Ronapreve għandu

jintuża waqt it-tqala biss jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-omm u l-fetu b'konsiderazzjoni tal-fatturi tas-saħħa assoċjati kollha. Jekk mara toħroġ tqila waqt li tkun qed tiehu din il-medicina, il-persuna għandha tiġi informata li kwalunkwe riskju potenzjali għall-fetu mhux magħruf.

### Treddigh

Mhux magħruf jekk casirivimab u imdevimab jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, iżda IgG tal-omm hija magħrufa li tiġi ttrasferita fil-ħalib tas-sider matul l-ewwel jiem wara t-twelid. Peress li casirivimab u imdevimab jimmiraw direttament il-proteina spike ta' SARS-CoV-2 u b'konsiderazzjoni ta' assorbiment sistemiku baxx wara t-tehid ta' antikorpi mill-ħalq, l-għoti ta' Ronapreve waqt it-treddigh jista' jiġi kkunsidrat meta indikat klinikament.

### Fertilità

Ma twettaq l-ebda studju dwar il-fertilità.

## **4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni**

Ronapreve m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni.

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

B'mod globali, 8 596 individwu (6 173 permezz ta' għoti ġol-vini u 2 423 permezz ta' għoti taħt il-ġilda) ġew ittrattati b'casirivimab u imdevimab fi provi klinici.

L-aktar reazzjonijiet avversi għall-medicina rrapportati b'mod frekwenti huma reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, li jinkludu reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRRs, *infusion related reactions*) u reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (ISRs, *injection site reactions*).

### Sommarju ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi fit-Tabella 4 huma elenkati hawn taħt skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala Komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), Komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), Mhux komuni ( $\geq 1/1\ 000$  sa  $< 1/100$ ), Rari ( $\geq 1/10\ 000$  sa  $< 1/1\ 000$ ), Rari ħafna ( $< 1/10\ 000$ ).



**Tabella 4: Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi identifikati minn provi kliniċi u wara t-tqeghid fis-suq**

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Reazzjoni avversa	Kategorija ta' frekwenza
<b>Ghoti ġol-vini</b>		
Disturbi fis-sistema immuni	Anafilassi	Rari
	Sensittività eċċessiva	Rari
Disturbi fis-sistema nervuża	Sturdament*	Mhux komuni
	Sinkope konvulsiva	Mhux magħrufa
Disturbi vaskulari	Fwawar*	Mhux komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Takipnea*	Mhux komuni
Disturbi gastrointestinali	Dardir*	Mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Ħakk*	Mhux komuni
	Raxx*	Mhux komuni
	Urtikarja*	Rari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Tkexkix ta' bard*	Mhux komuni
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni	Mhux komuni
<b>Ghoti taħt il-ġilda</b>		
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Limfadenopatija	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Sturdament	Mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Ħakk <sup>1*</sup>	Rari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni <sup>1</sup>	Komuni

<sup>1</sup>ISRs jinkludu eritema, ħakk, ekkimozi, edima, ugiġħ, sensittività, urtikarja, u sinkope konvulsiva

\* F'xi każijiet, is-sintomi ta' IRRs u ISRs kienu rrapportati bħala ADRs individwali

#### Popolazzjoni pedjatrika

##### Ghoti ġol-vini

Fl-istudju RECOVERY, 4 adolexxenti ta'  $\geq 12$  u  $< 18$ -il sena rċewew trattament b'casirivimab u imdevimab. Il-profil tas-sigurtà osservat f'din il-popolazzjoni limitata kien simili għal dak f'pazjenti adulti.

##### Ghoti taħt il-ġilda

Fl-istudju COV-2069, 66 adolexxent ta'  $\geq 12$  u  $< 18$ -il sena rċewew trattament b'casirivimab u imdevimab. Il-profil tas-sigurtà osservat kien simili għal dak f'pazjenti adulti.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#).

## 4.9 Doża eċċessiva

Fi provi kliniċi ngħataw doži sa 4 000 mg kull wieċed ta' casirivimab u imdevimab. M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar doži akbar minn din.

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku magħruf għal doża eċċessiva ta' casirivimab u imdevimab. It-trattament ta' doża eċċessiva għandu jikkonsisti f' miżuri ġenerali ta' appoġġ li jinkludu l-monitoraġġ tas-sinjali vitali u l-osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sera immuni u immunoglobulini, antikorpi monoklonali antivirali.  
Kodiċi ATC: J06BD07

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Casirivimab (IgG1κ) u imdevimab (IgG1λ) huma żewġ antikorpi monoklonali rikombinanti tal-bniedem li mhumiex modifikati fir-reġjuni Fc. Casirivimab u imdevimab jehlu ma' epitopi li ma jikkoincidux tad-dominju għall-irbit mar-riċettur (RBD, *receptor binding domain*) tal-proteina spike ta' SARS-CoV-2. Dan jipprevjeni l-irbit ta' RBD mar-riċettur ACE2 tal-bniedem, u b'hekk jipprevjeni li l-virus jidhol fiċ-ċelluli.

#### Attività antivirali *in vitro*

F'assaġġ tan-newtralizzazzjoni tal-virus SARS-CoV-2 f'ċelluli Vero E6, casirivimab, imdevimab, u casirivimab u imdevimab flimkien innewtralizzaw SARS-CoV-2 (iżolat USA-WA1/2020) b'valuri ta' EC<sub>50</sub> ta' 37.4 pM (0.006 µg/mL), 42.1 pM (0.006 µg/mL), u 31.0 pM (0.005 µg/mL) rispettivament.

#### Reżistenza

Hemm riskju potenzjali ta' falliment tat-trattament minhabba l-iżvilupp ta' varjanti virali li huma reżistenti għal casirivimab u imdevimab mogħtija flimkien.

L-attività ta' newtralizzazzjoni ta' casirivimab, imdevimab, u ta' casirivimab u imdevimab flimkien giet evalwata kontra varjanti tal-proteina S, inklużi Varjanti magħrufa ta' Thassib/Interest, varjanti identifikati fi studji *in vitro* dwar ir-reżistenza, u varjanti minn *data* disponibbli għall-pubbliku dwar il-ġenoma ta' SARS-CoV-2 miksuba mill-Inizjattiva Globali dwar il-Qsim tad-*Data* Kollha dwar l-Influenza (GISAID, *Global Initiative on Sharing All Influenza Data*). L-attività newtralizzanti ta' casirivimab u imdevimab kontra l-Varjanti ta' Thassib/Interest hija muriġa fit-Tabella 5.

**Tabella 5: Data dwar in-newtralizzazzjoni ta' particella li tixbah virus psewdotipata ghal sekwenza shiha jew sostituzzjonijiet ewlenin ta' varjanti tal-proteina S ta' SARS-CoV-2 minn varjanti ta' thassib/interest\* b'casirivimab u imdevimab wahedhom jew flimkien**

Linja tan-nisel b'sostituzzjonijiet tal-proteina spike	Sostituzzjonijiet ewlenin ittestjati	Suxxettibbiltà mnaqqsa ghal casirivimab u imdevimab flimkien	Suxxettibbiltà mnaqqsa ghal casirivimab wahdu	Suxxettibbiltà mnaqqsa ghal imdevimab wahdu
B.1.1.7 (origini mir-Renju Unit/Alpha)	Proteina S shiha <sup>a</sup>	l-ebda bidla <sup>e</sup>	l-ebda bidla <sup>e</sup>	l-ebda bidla <sup>e</sup>
B.1.351 (origini mill-Afrika t'Isfel/Beta)	Proteina S shiha <sup>b</sup>	l-ebda bidla <sup>e</sup>	45 darba	l-ebda bidla <sup>e</sup>
P.1 (origini mill-Brazil/Gamma)	Proteina S shiha <sup>c</sup>	l-ebda bidla <sup>e</sup>	418-il darba	l-ebda bidla <sup>e</sup>
B.1.427/B.1.429 (origini minn California/Epsilon)	L452R	l-ebda bidla <sup>e</sup>	l-ebda bidla <sup>e</sup>	l-ebda bidla <sup>e</sup>
B.1.526 (origini minn New York/Iota) <sup>f</sup>	E484K	l-ebda bidla <sup>e</sup>	25 darba	l-ebda bidla <sup>e</sup>
B.1.617.1/B.1.617.3 (origini mill-Indja/Kappa)	L452R+E484Q	l-ebda bidla <sup>e</sup>	7 darbiet	l-ebda bidla <sup>e</sup>
B.1.617.2/ AY.3 (origini mill-Indja/Delta)	L452R+T478K	l-ebda bidla <sup>e</sup>	l-ebda bidla <sup>e</sup>	l-ebda bidla <sup>e</sup>
AY.1/AY.2 <sup>g</sup> (origini mill-Indja/Delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K <sup>d</sup>	l-ebda bidla <sup>e</sup>	9 darbiet	l-ebda bidla <sup>e</sup>
B.1.621/B.1.621.1 (origini mill-Kolombja/Mu)	R346K, E484K, N501Y	l-ebda bidla <sup>e</sup>	23 darba	l-ebda bidla <sup>e</sup>
C.37 (origini mill-Perù/Lambda)	L452Q+F490S	l-ebda bidla <sup>e</sup>	l-ebda bidla <sup>e</sup>	l-ebda bidla <sup>e</sup>
B.1.1.529/BA.1 (Omicron)	Proteina S shiha <sup>h</sup>	>1013-il darba	>1732 darba	>754 darba

<sup>a</sup> Ġiet ittestjata VLP psewdotipata li tesprimi l-proteina spike shiha tal-varjant. Il-bidliet li ġejjin mill-proteina spike tat-tip selvaġġ jinsabu fil-varjant: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

<sup>b</sup> Ġiet ittestjata VLP psewdotipata li tesprimi l-proteina spike shiha tal-varjant. Il-bidliet li ġejjin mill-proteina spike tat-tip selvaġġ jinsabu fil-varjant: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

<sup>c</sup> Ġiet ittestjata VLP psewdotipata li tesprimi l-proteina spike shiha tal-varjant. Il-bidliet li ġejjin mill-proteina spike tat-tip selvaġġ jinsabu fil-varjant: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

<sup>d</sup> Ghal AY.1: Ġiet ittestjata VLP psewdotipata li tesprimi l-proteina spike shiha tal-varjant. Il-bidliet li ġejjin mill-proteina spike tat-tip selvaġġ jinsabu fil-varjant: (T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N).

<sup>e</sup> L-ebda bidla: Tnaqqis ta' ≤ 5 darbiet fis-suxxettibbiltà.

<sup>f</sup> Mhux l-izolati kollha tal-linja tan-nisel ta' New York igorru s-sostituzzjoni E484K (minn Frar 2021).

<sup>g</sup> Maghruf b' mod komuni bhala "Delta plus".

<sup>h</sup> Ġiet ittestjata VLP psewdotipata li tesprimi l-proteina spike shiha tal-varjant. Il-bidliet li ġejjin mill-proteina spike tat-tip selvaġġ jinsabu fil-varjant: 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.

\*Varjanti ta' thassib/interest kif iddefiniti miċ-Ċentri għall-Kontroll u l-Prevenzjoni tal-Mard (CDC, Centers for Disease Control and Prevention, 2021) {<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}

Ara t-Tabella 6 għal lista komprensiva ta' Varjanti ta' Thassib/Interest awtentiċi ta' SARS-CoV-2 evalwati għas-suxxettibbiltà għal casirivimab u imdevimab wahedhom u flimkien.

**Tabella 6: Data dwar in-newtralizzazzjoni għal varjanti ta' thassib/interess awtentiċi ta' SARS-CoV-2 b'casirivimab u imdevimab wahedhom jew flimkien**

Linja tan-nisel b'sostituzzjoni tal-proteina spike	Suxxettibbiltà mnaqqsa għal casirivimab u imdevimab flimkien	Suxxettibbiltà mnaqqsa għal casirivimab wahdu	Suxxettibbiltà mnaqqsa għal imdevimab wahdu
B.1.1.7 (oriġini mir-Renju Unit/alpha)	l-ebda bidla <sup>a</sup>	l-ebda bidla <sup>a</sup>	l-ebda bidla <sup>a</sup>
B.1.351 (oriġini mill-Afrika t'Isfel/beta)	l-ebda bidla <sup>a</sup>	5 darbiet	l-ebda bidla <sup>a</sup>
P.1 (oriġini mill-Brazil/Gamma)	l-ebda bidla <sup>a</sup>	371 darba	l-ebda bidla <sup>a</sup>
B.1.617.1 (oriġini mill-Indja/Kappa)	l-ebda bidla <sup>a</sup>	6 darbiet	l-ebda bidla <sup>a</sup>
B.1.617.2 (oriġini mill-Indja/Delta)	l-ebda bidla <sup>a</sup>	l-ebda bidla <sup>a</sup>	l-ebda bidla <sup>a</sup>

<sup>a</sup> L-ebda bidla: Tnaqqis ta'  $\leq 5$  darbiet fis-suxxettibbiltà.

### Effikaċja klinika

#### *Trattament tal-COVID-19*

#### COV-2067

COV-2067 kienet prova klinika randomised, double-blinded u kkontrollata bi placebo li tevalwa casirivimab u imdevimab għat-trattament ta' individwi bil-COVID-19 (sintomatiċi b'SARS-CoV-2 osservat permezz ta' reverse transcription polymerase chain reaction kwantitattiva [RT-qPCR]) li ma kinux jehtiegu ossiġenu supplimentari u li kellhom riskju mizjud li l-marda ssir severa.

Fil-Fażi 3 ta' Koorti 1 ta' din il-prova, l-individwi li ma kinux tlaqqmu qabel kontra SARS-CoV-2 kienu randomised fi żmien 7 ijiem mill-bidu tas-sintomi għal infużjoni waħda ġol-vini ta' 600 mg ta' casirivimab u 600 mg ta' imdevimab (n = 1 347), 1 200 mg ta' casirivimab u 1 200 mg ta' imdevimab (n = 2 036) jew placebo (n = 2 009).

Individwi fil-Fażi 3 ta' Koorti 1 kellhom mill-inqas fattur ta' riskju wiehed elenkat fil-protokoll għall-iżvilupp ta' COVID-19 severa (dawn kienu jinkludu età ta' > 50 sena, obezià definita bħala BMI ta'  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, mard kardjovaskulari inkluż pressjoni għolja, mard kroniku tal-pulmun inkluża azzma, dijabete mellitus tat-tip 1 u 2, mard kroniku tal-kliewi inklużi dawk fuq id-dijalisi, mard kroniku tal-fwied, tqala u immunosoppressjoni).

L-età medjana kienet ta' 50 sena (bi 13.1% tal-individwi b'età ta' 65 sena jew aktar) u 51.4% tal-individwi kienu nisa. Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi kienu bbilanċjati tajjeb fil-gruppi kollha ta' trattament b'casirivimab u imdevimab u bi placebo.

Il-punt tat-tmiem primarju kien il-proporzjon ta' individwi b' $\geq 1$  dħul l-isptar relatat mal-COVID-19 jew mewt minn kwalunkwe kawża sa Jum 29.

**Tabella 7: Sommarju tar-riżultati tal-punt tat-tmiem primarju ta' fażi 3 mill-istudju COV-2067**

	<b>1 200 mg IV</b>	<b>Plaċebo</b>	<b>2 400 mg IV</b>	<b>Plaċebo</b>
	n = 1 192	n = 1 193	n = 1 812	n = 1 790
<b>Pazjenti fl-mFAS b'≥1 dhul l-isptar relatat mal-COVID-19 jew mewt sa jum 29</b>				
Tnaqqis fir-riskju	72.5% (p < 0.0001)		70.9% (p < 0.0001)	
Numru ta' pazjenti b'avvenimenti	11 (0.9%)	40 (3.4%)	23 (1.3%)	78 (4.4%)

mFAS: *modified full analysis set* (sett ta' analiżi shiħ modifikat) inkluda dawk l-individwi b'riżultat tat-test ta' RT-qPCR pożittiv għal SARS-CoV-2 minn swab nażofaringali (NP, *nasopharyngeal*) waqt ir-randomisation, u b'mill-inqas fattur ta' riskju wiehed għal COVID-19 severa.

Iż-żmien medjan sakemm jgħaddu s-sintomi, kif irrekordjat fi djarju tas-sintomi ta' kuljum speċifiku għall-prova, kien imnaqqas minn 13-il jum bi plaċebo għal 10 ijiem biż-żewġ dożi ta' casirivimab u imdevimab (p<0.0001).

### RECOVERY

RECOVERY huwa studju ta' pjattaforma b'aktar minn ċentru wiehed, randomised, ikkontrollat u open-label li għadu għaddej, li jevalwa l-effikacija u s-sigurtà ta' trattamenti potenzjali f'individwi li ddaħhlu l-isptar bil-COVID-19. RECOVERY irreġistra individwi li ddaħhlu l-isptar fuq l-ebda ossiġenu, terapija ta' ossiġenu bi fluss baxx jew għoli, ventilazzjoni mhux invażiva jew invażiva u ECMO. F'din il-prova, 9 785 individwu fir-Renju Unit kienu randomised għal infużjoni waħda IV ta' 4 000 mg ta' casirivimab u 4 000 mg ta' imdevimab flimkien ma' kura tas-soltu (n=4 839) jew l-istandard tal-kura tas-soltu waħdu (n=4 946; minn hawn 'il quddiem imsejjah kura tas-soltu waħedha). L-individwi setgħu jirċievu bejn 0 u 4 trattamenti minbarra l-istandard tal-kura tas-soltu.

L-individwi kellhom infezzjoni b'SARS-CoV-2 li kienet klinikament issuspettata jew kkonfermata mil-laboratorju u kienu rreġistrati irrISPETTIVAMENT mill-appoġġ respiratorju meħtieġ. Ir-riżultati tat-test tas-seroloġija fil-linja bażi ntuzaw biex jiġu ddefiniti l-popolazzjonijiet tal-analiżi.

Fil-linja bażi, l-età medja kienet ta' 62 sena (bi 30% tal-individwi jkollhom 70 sena jew aktar, kienu inkluzi 11-il adolexxent ta' ≥ 12 u < 18-il sena) u 63% tal-individwi kienu rġiel. Il-karatteristiċi demografici u tal-marda fil-linja bażi kienu bbilanċjati tajjeb fil-gruppi ta' trattamenti b'casirivimab u imdevimab, u ta' kura tas-soltu waħedha. L-individwi kienu rreġistrati fl-istudju meta l-varjant B.1.1.7 (alpha) kien il-varjant dominanti fir-Renju Unit. L-appoġġ respiratorju li rċeview l-individwi kien jinkludi 7% fuq l-ebda ossiġenu supplimentari, 61% fuq ossiġenu sempliċi, 26% fuq ventilazzjoni mhux invażiva, u 6% fuq ventilazzjoni invażiva (inkluzi 17-il pazjent fuq ECMO). Fl-individwi li kienu seronegattivi fil-linja bażi, 10% ma kienu fuq l-ebda ossiġenu supplimentari fil-linja bażi, 66% kienu fuq ossiġenu sempliċi, 21% kienu fuq ventilazzjoni mhux invażiva, u 2% kienu fuq ventilazzjoni invażiva (inkluzi individwu wiehed fuq ECMO). Madwar 94% tal-individwi randomised kollha rċeview kortikosteroidi bħala parti mill-kura standard fl-isfond.

Il-punt tat-tmiem primarju kien mortalità minn kwalunkwe kawża sa 28 jum fl-individwi randomised kollha li kienu seronegattivi fil-linja bażi. Ir-riżultati huma murija fit-Tabella 8.

**Tabella 8: Sommarju tar-riżultati tal-punt tat-tmiem primarju mill-istudju RECOVERY**

	<b>4 000 mg ta' casirivimab u 4 000 mg ta' imdevimab (gol-vini) flimkien ma' kura tas-soltu</b>	<b>Kura tas-soltu waħedha</b>
	n=1 633	n=1 520
<b>Mortalità minn kwalunkwe kawża sa 28 jum f'individwi seronegattivi</b>		
Numru ta' individwi b'mortalità minn kwalunkwe kawża (%)	396 (24%)	452 (30%)
Proporzjon tar-Rata (CI ta' 95%)	0.79 (0.69, 0.91) (p=0.0009)	

Fil-individwi seropożittivi, il-mortalità minn kwalunkwe kawża sa 28 jum kienet ta' 16% (410/2 636) fil-grupp ta' casirivimab+imdevimab u ta' 15% (384/2 636) fil-grupp ta' kura tas-soltu waħedha (proporzjon tar-rata 1.09 [CI ta' 95%: 0.94, 1.25]).

Fil-individwi seronegattivi b'età ta'  $\geq 80$  sena, il-mortalità minn kwalunkwe kawża sa 28 jum kienet ta' 54.5% (126/231) u 57.5% (134/233) fil-gruppi ta' casirivimab+imdevimab u ta' kura tas-soltu waħedha, rispettivament (proporzjon tar-rata 0.97 [CI ta' 95%: 0.76, 1.25]).

L-ittestjar statistiku tal-punt tat-tmiem sekondarju twettaq 'il barra mill-ġerarkija u, għalhekk, huwa meqjus deskrittiv.

Il-punt tat-tmiem sekondarju ta' hruġ mill-isptar ħaj fi żmien 28 jum kien aktar komuni fil-popolazzjoni seronegattiva randomised kollha ttrattata b'casirivimab u imdevimab meta mqabbla ma' kura tas-soltu waħedha (64% vs 58%; proporzjon tar-rata 1.19 [CI ta' 95%: 1.09, 1.31]), b'tul medjan taż-żamma l-isptar iqsar b'4 ijiem (13-il jum vs 17-il jum).

Fost il-popolazzjoni seronegattiva randomised kollha mhux fuq ventilazzjoni mekkanika invażiva fil-linja bażi, it-trattament b'casirivimab u imdevimab kien assoċjat ma' riskju aktar baxx ta' progressjoni għall-punt tat-tmiem kompost ta' ventilazzjoni mekkanika invażiva jew mewt (31% vs 37%; proporzjon tar-riskju 0.83 [CI ta' 95%: 0.75, 0.92]).

### COV-2066

COV-2066 kienet prova klinika randomised, double-blinded u kkontrollata bil-plaċebo li tevalwa casirivimab u imdevimab għat-trattament ta' individwi li ddaħħlu l-isptar bil-COVID-19 fuq apparati tal-ossigenu bi fluss baxx (eż. permezz ta' maskra tal-wiċċ jew kannula tal-immieher) jew fuq l-ebda ossigenu supplimentari. F'din il-prova ta' fazi 2/3, 1 197 individwu kellhom riżultat tat-test ta' RT-qPCR pożittiv għal SARS-CoV-2 fil-linja bażi u kienu randomised 1:1:1 għal infużjoni waħda gol-vini ta' 1 200 mg ta' casirivimab u 1 200 mg ta' imdevimab (n=406), 4 000 mg ta' casirivimab u 4 000 mg ta' imdevimab (n=398), jew plaċebo (n=393), bl-individwi kollha jirċievu casirivimab u imdevimab, jew plaċebo flimkien mal-istandard tal-kura tas-soltu għall-COVID-19. Id-daqs globali tal-kampjun kien iżgħar minn dak mistenni minħabba t-twaqqif bikri tal-istudju wara diversi xhur ta' rati baxxi ta' reklutaġġ. B'mod globali, ġew osservati effetti simili fil-pazjenti fuq l-ebda ossigenu supplimentari jew fuq apparati tal-ossigenu bi fluss baxx għad-dożi ta' 2 400 mg ta' casirivimab u imdevimab, u ta' 8 000 mg ta' casirivimab u imdevimab, li jindikaw nuqqas ta' effett tad-doża f'din il-popolazzjoni. Dawn il-gruppi tad-doża ġew ikkombinati meta mqabbla mal-grupp tal-plaċebo għall-analizi tal-effikaċja.

Fil-linja bażi, l-età medjana kienet ta' 62 sena (b'44% tal-individwi jkollhom 65 sena jew aktar), u 54% tal-individwi kienu rġiel, 43% tal-individwi kienu seronegattivi, 48% kienu seropożittivi u 9% ma kellhomx status seroloġiku magħruf. L-appoġġ respiratorju fil-linja bażi li rċeview l-individwi kien jinkludi 44% fuq l-ebda ossigenu supplimentari u 56% fuq apparati tal-ossigenu bi fluss baxx. Qabel ir-randomisation, madwar 33% tal-individwi rċeview remdesivir u 50% irċeview kortikosteroidi

sistemiċi bħala parti mill-kura tas-soltu fl-isfond. Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi kienu bbilanċjati tajjeb fil-gruppi ta' trattament b'casirivimab u imdevimab u bil-plaċebo.

Il-punt tat-tmiem primarju tal-effikaċja viroloġika kien il-bidla ta' kuljum fil-medja ppeżata biż-żmien (TWA, *time weighted average*) mil-linja bażi fl-ammont virali (viral load) ( $\log_{10}$  kopji/mL) sal-jum 7, imkejla permezz ta' RT-qPCR f'kampjuni ta' swab NP, f'individwi li kienu seronegattivi u li kellhom riżultat tat-test ta' RT-qPCR pożittiv għal SARS-CoV-2 fil-linja bażi. It-trattament b'casirivimab u imdevimab għall-grupp tad-dożi kombinati wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti fl-ammont virali LS mean ( $\log_{10}$  kopji/mL) meta mqabbla mal-plaċebo (-0.28  $\log_{10}$  kopji/mL/jum għal casirivimab u imdevimab;  $p=0.0172$ ).

Il-punt tat-tmiem kliniku primarju kien il-proporzjon ta' individwi li mienu jew għaddew għal ventilazzjoni mekkanika f'dawk b'riżultat tat-test ta' RT-qPCR pożittiv għal SARS-CoV-2.

It-trattament b'casirivimab u imdevimab għall-grupp tad-dożi kombinati wassal għal proporzjon imnaqqas ta' individwi b'ammont virali għoli li mienu jew għaddew għal ventilazzjoni mekkanika mill-jum 6 sal-jum 29, iżda l-punt tat-tmiem ma kisibx sinifikanza statistika (tnaqqis tar-riskju relattiv [RRR, *relative risk reduction*] 25.5% [CI ta' 95%: -16.2%, 52.2%];  $p=0.2048$ ).

It-trattament b'casirivimab u imdevimab għall-grupp tad-dożi kombinati wassal għal RRR ta' 47.1% (CI ta' 95%: 10.2%, 68.8%) fil-proporzjon ta' individwi seronegattivi li mienu jew għaddew għal ventilazzjoni mekkanika mill-jum 6 sal-jum 29.

F'analizi *post hoc* tal-individwi seronegattivi randomised kollha b'età ta'  $\geq 80$  sena, il-mortalità minn kwalunkwe kawża mill-jum 1 sal-jum 29 kienet ta' 18.1% (19/105 individwi) u ta' 30.0% (18/60 individwu) fil-gruppi ta' casirivimab+imdevimab (dożi kombinati) u tal-plaċebo, rispettivament (proporzjon tar-riskju 0.60 [CI ta' 95%: 0.34, 1.06]).

### *Prevenzjoni tal-COVID-19*

COV-2069 kienet prova klinika randomised, double-blind u kkontrollata bil-plaċebo li qabblat 600 mg casirivimab u 600 mg imdevimab mogħtija taħt il-gilda ma' plaċebo għall-prevenzjoni tal-COVID-19 lil persuni mingħajr sintomi li jgħixu fl-istess dar ma' individwi infettati b'SARS-CoV-2 li għandhom is-sintomi (każijiet originali). L-individwi ma kinux tlaqqmu qabel kontra SARS-CoV-2.

L-individwi kienu randomised 1:1 għal casirivimab u imdevimab jew għal plaċebo fi żmien 96 siegħa mill-għbir tal-ewwel kampjun tal-każ originali li ta riżultat pożittiv (RT-qPCR) għal SARS-CoV-2.

Individwi randomised b'riżultat tat-test ta' RT-qPCR negattiv għal SARS-CoV-2 fil-linja bażi ġew assenjati għall-Koorti A u dawk b'riżultat tat-test ta' RT-qPCR pożittiv għal SARS-CoV-2 ġew assenjati għall-Koorti B.

### *Koorti A*

Il-popolazzjoni tal-analizi primarja kienet tinkludi individwi li kellhom RT-qPCR negattiva għal SARS-CoV-2 u kienu seronegattivi fil-linja bażi. Individwi li kienu seropożittivi jew li kellhom seroloġija fil-linja bażi mhux iddeterminata/nieqsa ġew esklużi mill-analizi primarja tal-effikaċja.

Għall-popolazzjoni tal-analizi primarja fil-linja bażi, l-età medjana kienet ta' 44 sena (b'9% tal-individwi b'età ta' 65 sena jew aktar) u 54% tal-individwi kienu nisa. Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi kienu bbilanċjati tajjeb fil-gruppi kollha ta' trattament b'casirivimab u imdevimab u bi plaċebo.

Il-punt tat-tmiem primarju kien il-proporzjon ta' individwi li żviluppaw COVID-19 sintomatika kkonfermata permezz ta' RT-qPCR sa Jum 29. Kien hemm tnaqqis statistikament sinifikanti ta' 81% fir-riskju li wiehed jiżviluppa l-COVID-19 bit-trattament b'casirivimab u imdevimab kontra l-plaċebo. F'analizi tas-sensittività li kienet tinkludi l-individwi kollha negattivi f'RT-qPCR fil-linja bażi, irrappreżentat mill-istat seroloġiku fil-linja bażi, kien hemm tnaqqis statistikament sinifikanti ta'

82% fir-riskju li wiehed jiżviluppa l-COVID-19 bit-trattament b'casirivimab u imdevimab meta mqabbel mal-plaċebo.

**Tabella 9: Analizi primarja tal-istudju COV-2069, Koorti A**

	<b>Casirivimab u imdevimab</b> (doża waħda ta' 1 200 mg)	<b>Plaċebo</b>
<b>Popolazzjoni tal-analizi primarja: seronegattivi fil-linja bażi</b>	n = 753	n = 752
<b>Riskju ta' COVID-19</b>		
<b>Sa Jum 29 (punt tat-tmiem primarju)</b>		
Tnaqqis fir-Riskju mhux aġġustat (Proporzjon ta' Probabbiltà, valur p aġġustati) <sup>1</sup>	81% (0.17; p < 0.0001)	
Numru ta' individwi b'avvenimenti	11 (1.5%)	59 (7.8%)

<sup>1</sup> L-intervall ta' kunfidenza (CI, *confidence interval*) b'valur p huwa bbażat fuq il-proporzjon ta' probabbiltà (grupp b'casirivimab u imdevimab vs grupp bil-plaċebo) bl-użu ta' mudell ta' rigressjoni logistika bl-effetti kategoriċi fissi tal-grupp ta' trattament, grupp ta' età (età fi snin: >=12 sa <50 u >=50), u r-reġjun (l-Istati Uniti tal-Amerika vs ir-Reġjuni l-oħra kollha li mhux parti mill-Istati Uniti tal-Amerika).

#### *Koorti B*

Il-popolazzjoni tal-analizi primarja kienet tinkludi individwi minghajr sintomi li kellhom test ta' RT-qPCR pożittiv għal SARS-CoV-2 u kienu seronegattivi fil-linja bażi.

Għall-popolazzjoni tal-analizi primarja fil-linja bażi, l-età medjana kienet ta' 40 sena (bi 11% tal-individwi b'età ta' 65 sena jew aktar) u 55% tal-individwi kienu nisa. Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi kienu bbilancjati tajjeb fil-gruppi kollha ta' trattament b'casirivimab u imdevimab u bi plaċebo.

Il-punt tat-tmiem primarju tal-effikaċja kien il-proporzjon ta' individwi li żviluppaw COVID-19 ikkonfermata minn RT-qPCR sa Jum 29. Kien hemm tnaqqis ta' 31% fir-riskju li tiżviluppa COVID-19 bi trattament b'casirivimab u imdevimab vs plaċebo. Fl-analizi tas-sensittività li kienet tinkludi l-individwi kollha pożittivi f'RT-qPCR fil-linja bażi, irriskettivament mill-istat seroloġiku fil-linja bażi, kien hemm tnaqqis ta' 35% fir-riskju ta' COVID-19 ikkonfermata minn RT-qPCR bit-trattament b'casirivimab u imdevimab meta mqabbel mal-plaċebo.

**Tabella 10: Analizi primarja tal-istudju COV-2069, Koorti B**

	<b>Casirivimab u imdevimab</b> (doża waħda ta' 1 200 mg)	<b>Plaċebo</b>
<b>Popolazzjoni tal-analizi primarja: seronegattivi fil-linja bażi</b>	n = 100	n = 104
<b>Riskju ta' COVID-19</b>		
<b>Tnaqqis fir-riskju globali sa Jum 29 (punt tat-tmiem primarju)</b>		
Tnaqqis fir-Riskju mhux aġġustat (Proporzjon ta' Probabbiltà, valur p aġġustati) <sup>1</sup>	31% (0.54; p = 0.0380)	
Numru ta' individwi b'avvenimenti	29 (29%)	44 (42.3%)

<sup>1</sup> L-intervall ta' kunfidenza (CI, *confidence interval*) b'valur p huwa bbażat fuq il-proporzjon ta' probabbiltà (grupp b'casirivimab u imdevimab vs grupp bil-plaċebo) bl-użu ta' mudell ta' rigressjoni logistika bl-effetti kategoriċi fissi tal-grupp ta' trattament, grupp ta' età (età fi snin: >=12 sa <50 u >=50), u r-reġjun (l-Istati Uniti tal-Amerika vs ir-Reġjuni l-oħra kollha li mhux parti mill-Istati Uniti tal-Amerika).



## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

Kemm casirivimab kif ukoll imdevimab urew PK lineari u proporzjonali mad-doża tul il-firxa tad-doża ta' ġol-vini (150 sa 4 000 mg ta' kull antikorp monoklonali) u ta' taħt il-ġilda (300 u 600 mg ta' kull antikorp monoklonali) evalwati fi studji kliniċi.

Il-medja tal-oghla konċentrazzjoni ( $C_{max}$ , *peak concentration*), l-erja taħt il-kurva minn jum 0 sa jum 28 ( $AUC_{0-28}$ , *area under the curve from 0 to 28 days*) u l-konċentrazzjoni fit-28 jum wara d-dożagġ ( $C_{28}$ , *concentration 28 days after dosing*) għal casirivimab u imdevimab kienu komparabbli wara doża waħda ġol-vini ta' 1 200 mg (600 mg ta' kull antikorp monoklonali) (182.7 mg/L, 1 754.9 mg.jum/L, 37.9 mg/L, rispettivament għal casirivimab, u 181.7 mg/L, 1 600.8 mg.jum/L, 27.3 mg/L, rispettivament għal imdevimab), jew doża waħda taħt il-ġilda ta' 1 200 mg (600 mg ta' kull antikorp monoklonali) (52.5 mg/L, 1 121.7 mg.jum/L, 30.5 mg/L, rispettivament għal casirivimab, u 49.2 mg/L, 1 016.9 mg.jum/L, 25.9 mg/L, rispettivament għal imdevimab).

Għall-kors ġol-vini ta' 8 000 mg (4 000 mg ta' kull antikorp monoklonali) fil-pazjenti li jehtieġu ossiġenu supplimentari, il-medja tal-oghla konċentrazzjoni ( $C_{max}$ ), l-erja taħt il-kurva minn jum 0 sa jum 28 ( $AUC_{0-28}$ ) u l-konċentrazzjoni fit-28 jum wara d-dożagġ ( $C_{28}$ ) għal casirivimab u imdevimab kienu ta' 1 046 mg/L, 9 280 mg.jum/L, 165.2 mg/L, rispettivament għal casirivimab, u 1 132 mg/L, 8 789 mg.jum/L, 136.2 mg/L, rispettivament għal imdevimab, wara doża waħda ġol-vini.

Għall-profilassi ta' qabel l-esponiment korsijiet ġol-vini u taħt il-ġilda ta' għoti kull xahar ta' 300 mg kull wieħed għal casirivimab u imdevimab wara doża tal-bidu (għolja) ta' 600 mg kull wieħed għal casirivimab u imdevimab, l-aktar konċentrazzjonijiet baxxi mbassra medjana ta' casirivimab u imdevimab fis-serum fi stat fiss huma simili għall-konċentrazzjonijiet medji f'jum 29 fis-serum osservati għal doża waħda taħt il-ġilda ta' casirivimab u imdevimab 1 200 mg (600 mg ta' casirivimab u 600 mg ta' imdevimab).

### Assorbiment

Casirivimab u imdevimab mogħtija bħala doża waħda ġol-vini jwasslu għal konċentrazzjonijiet massimi fis-serum fi tmiem tal-infużjoni. L-istimi taż-żmien medjan (firxa) sakemm tintlaħaq konċentrazzjoni massima ta' casirivimab u imdevimab fis-serum ( $T_{max}$ , *time to reach maximum serum concentration*) wara doża waħda taħt il-ġilda ta' 600 mg minn kull antikorp monoklonali huma ta' 6.7 (firxa ta' 3.4 - 13.6) ijiem u 6.6 (firxa ta' 3.4 - 13.6) ijiem għal casirivimab u imdevimab, rispettivament. Wara doża waħda taħt il-ġilda ta' 600 mg minn kull antikorp monoklonali, casirivimab u imdevimab kellhom bijodisponibilità stmata ta' 71.8% u 71.7%, rispettivament.

### Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni totali stmat permezz ta' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni kien ta' 7.072 L u 7.183 L għal casirivimab u imdevimab, rispettivament.

### Bijotrasformazzjoni

Bħall-antikorpi IgG1 monoklonali tal-bniedem, casirivimab u imdevimab huma mistennija li jiġu ddegradati f'peptidi żgħar u aċidi amminiċi permezz ta' mogħdijiet kataboliċi bl-istess mod bħal IgG endoġena.

### Eliminazzjoni

Il-half-lives medji (il-5, il-95 percentil) tal-eliminazzjoni mis-serum wara doża ta' 600 mg minn kull antikorp monoklonali kienu ta' 29.8 (16.4, 43.1) ijiem u 26.2 (16.9, 35.6) jiem, rispettivament, għal casirivimab u imdevimab. It-tnehhijiet medji (il-5, il-95 percentil) kienu ta' 0.188 (0.11, 0.30) u 0.227 (0.15, 0.35), rispettivament, għal casirivimab u imdevimab.

Għall-pazjenti li jehtiegu ossiġenu supplimentari, il-half-lives medji (il-5, il-95 percentil) tal-eliminazzjoni mis-serum wara doża ta' 4 000 mg minn kull antikorp monoklonali kienu ta' 21.9 (12.4, 36.9) ijiem u 18.8 (11.7, 29.4) ijiem, rispettivament, għal casirivimab u imdevimab. It-tneħħijiet medji (il-5, il-95 percentil) kienu ta' 0.303 (0.156, 0.514) u 0.347 (0.188, 0.566), rispettivament, għal casirivimab u imdevimab.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Għall-pazjenti adolexxenti bil-COVID-19 (b'età ta' 12-il sena u aktar u li jiżnu mill-inqas 40 kg f'COV-2067) li kienu qed jirċievu doża IV waħda ta' 1200 mg, il-konċentrazzjoni medja ± SD fi tmiem tal-infuzjoni u fit-28 jum wara d-dożaġġ kienet ta'  $172 \pm 96.9$  mg/L u  $54.3 \pm 17.7$  mg/L għal casirivimab u  $183 \pm 101$  mg/L u  $45.3 \pm 13.1$  mg/L għal imdevimab.

Għall-adolexxenti mhux infettati bis-SARS-CoV-2 (b'età ta' 12-il sena u aktar u li jiżnu mill-inqas 40 kg f'COV-2069) li kienu qed jirċievu doża SC waħda ta' 1200 mg, il-konċentrazzjoni medja ± SD 28 jum wara d-dożaġġ kienet ta'  $44.9 \pm 14.7$  mg/L għal casirivimab u  $36.5 \pm 13.2$  mg/L għal imdevimab.

Il-farmakokinetika ta' casirivimab u imdevimab fit-tfal b'età ta' < 12-il sena għadha ma gietx determinata s'issa.

Il-farmakokinetika ta' casirivimab u imdevimab fit-tfal b'età ta' < 18-il sena li jehtiegu ossiġenu supplimentari għadha ma gietx determinata s'issa.

#### *Anzjani*

Fl-analizi tal-PK tal-popolazzjoni, l-età (18-il sena sa 96 sena) ma kinitx identifikata bħala kovarjat sinifikanti fuq il-PK ta' casirivimab u imdevimab.

#### *Indeboliment tal-kliwi*

Casirivimab u imdevimab mhumiex mistennija li jgħaddu minn eliminazzjoni sinifikanti mill-kliwi minhabba l-piż molekulari tagħhom (> 69 kDa).

#### *Indeboliment tal-fwied*

Casirivimab u imdevimab mhumiex mistennija li jgħaddu minn eliminazzjoni sinifikanti mill-fwied.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Ma twettqux studji dwar il-karċinogeniċità, il-ġenotossiċità u t-tossikoloġija riproduttiva b'casirivimab u imdevimab. Antikorpi bħal casirivimab u imdevimab mhumiex mistennija li juru potenzjal ta' effett tossiku fuq il-ġeni jew riskju ta' kanċer. Fi studji dwar ir-reattività inkroċjata tat-tessuti b'casirivimab u imdevimab bl-użu ta' tessuti ta' bnedmin u xadini adulti u tessuti tal-fetu tal-bniedem, ma gie osservat l-ebda rbit.

Fi studju dwar it-tossikoloġija f'xadini cynomolgus, ġew osservati sejbiet mhux avversi fil-fwied (żidiet temporanji żgħar fl-AST u l-ALT).

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

L-histidine

L-histidine monohydrochloride monohydrate

polysorbate 80

sucrose

Ilma għall-injezzjonijiet

## 6.2 Inkompattibiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

## 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuh: Sentejn

Kunjetti li jintużaw darba ta' 300 mg fl-istess pakkett

Wara l-ewwel titqiba: il-prodott mediċinali għandu jintuża immedjatement, kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża għandu jintrema.

Soluzzjoni dilwita għall-għoti ġol-vini

Is-soluzzjoni fil-kunnett teħtieġ dilwizzjoni qabel l-għoti. Is-soluzzjoni għall-infuzjoni ppreparata hija maħsuba biex tintuża immedjatement. Id-*data* dwar l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ġiet murija għal 20 siegħa f'temperatura ambjentali (sa 25 °C) u 72 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C. Minn aspekk mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni għall-infuzjoni ppreparata għandha tintuża immedjatement. Jekk ma tintużax immedjatement, iż-żminijiet tal-ħażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux ta' aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kondizzjonijiet asettiċi kkontrollati u vvalidati. Jekk kienet fi friġġ, halli l-borża għall-infuzjoni ġol-vini tilhaq it-temperatura ambjentali għal madwar 30 minuta qabel l-għoti.

Ħażna ta' siringi għall-għoti taħt il-ġilda

Is-siringi ppreparati għandhom jingħataw immedjatement. Id-*data* dwar l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ġiet murija għal 24 siegħa f'temperatura ambjentali (sa 25 °C) u 72 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C. Jekk ma jintużawx immedjatement, iż-żminijiet tal-ħażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux ta' aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, sakemm il-preparazzjoni ma tkunx saret f'kondizzjonijiet asettiċi kkontrollati u vvalidati. Jekk kienu fi friġġ, halli s-siringi jilhqqu t-temperatura ambjentali għal madwar 10-15-il minuta qabel l-għoti.

## 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi friġġ (2 °C - 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

Thawwadx.

Żomm il-kunjetti fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

## 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Ronapreve huwa pprovdut f'kunjetti ta' 6 mL tal-ħġieġ trasparenti tat-Tip 1.

Ronapreve 300 mg + 300 mg soluzzjoni għall-injezzjoni/infuzjoni, kunjetti li jintużaw darba

Kull kartuna fiha kunjett wiehed ta' kull antikorp:

Pakkett ta' żewġ kunjetti ta' 6 mL tal-ħġieġ trasparenti tat-Tip 1 b'tapp tal-lastku butyl li fih kunjett wiehed ta' soluzzjoni ta' 2.5 mL ta' 300 mg ta' casirivimab u kunjett wiehed ta' soluzzjoni ta' 2.5 mL ta' 300 mg ta' imdevimab.

## 6.6 Prekawzzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

### Preparazzjoni ta' Ronapreve għall-infużjoni ġol-vini

Ronapreve għandu jiġi ppreparat minn professjonist tal-kura tas-saħħa bl-użu ta' teknika asettika:

1. Nehhi l-kunjetti ta' casirivimab u imdevimab mill-frigġ u hallihom jilhq u t-temperatura ambjentali għal madwar 20 minuta qabel il-preparazzjoni.
  - Tesponih(om)x għal sħana diretta.
  - Thawwadx il-kunjetti.
2. Spezzjona viżwalment il-kunjetti ta' casirivimab u imdevimab għal frak u bidla fil-kulur qabel l-għoti. Jekk tiġi osservata xi waħda minnhom, il-kunjett għandu jintrema u minfloku jintuża kunjett ġdid.
  - Is-soluzzjoni għal kull kunjett għandha tkun ċara sa kemxejn tkanġi, bla kulur sa safra ċara.
3. Ikseb borża għall-infużjoni ġol-vini (magħmula minn polyvinyl chloride [PVC] jew polyolefin [PO]) mimlija għal-lest li jkun fiha 50 mL, 100 mL, 150 mL, jew 250 mL ta' injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) dextrose.
4. Bl-użu ta' siringa u labra sterili, iġbed il-volum xieraq ta' casirivimab u imdevimab minn kull kunjett rispettiv u injettah go borża għall-infużjoni mimlija għal-lest li jkun fiha injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) dextrose (ara sezzjoni 4.2, Tabella 1).
5. Ħallat il-borża għall-infużjoni bil-galbu billi taqlibha. Thawwadx.
6. Ronapreve huwa mingħajr preservattivi u għalhekk, is-soluzzjoni għall-infużjoni dilwita għandha tingħata immedjatament.

### Għoti ta' Ronapreve permezz ta' infużjoni ġol-vini

- Iġbor il-materjali rakkomandati għall-infużjoni:
  - Sett tal-infużjoni tal-polyvinyl chloride (PVC), tal-PVC miksi b'polyethylene (PE), jew tal-polyurethane (PU).
  - Filtru fil-pajp jew miżjud ta' 0.2 µm sa 5 µm tal-polyethersulfone, tal-polysulfone, jew tal-polyamide għall-għoti ġol-vini.
- Qabbad is-sett tal-infużjoni mal-borża għall-għoti ġol-vini.
- Ipprajmja s-sett tal-infużjoni.
- Agħti s-soluzzjoni għall-infużjoni kollha fil-borża permezz ta' pompa jew tal-gravità minn go pajp ġol-vini li jkun fih filtru sterili fil-pajp jew miżjud ta' 0.2 µm sa 5 µm tal-polyethersulfone, tal-polysulfone, jew tal-polyamide għall-għoti ġol-vini.
- Is-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata m'għandhiex tingħata flimkien ma' xi prodott mediċinali ieħor. Il-kompatibbiltà tal-injezzjoni ta' casirivimab u imdevimab ma' soluzzjonijiet u prodotti mediċinali għall-għoti ġol-vini oħra appartni injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) dextrose mhix magħrufa.
- Wara li titlesta l-infużjoni, laħlaħ il-pajp b'injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) dextrose biex tiżgura l-għoti tad-doża meħtieġa.
- Wara l-infużjoni ġol-vini l-individwi għandhom jiġu mmonitorjati skont il-prattika medika lokali.

### Preparazzjoni ta' Ronapreve għal injezzjoni taħt il-ġilda

Nehhi l-kunjett(i) ta' casirivimab u imdevimab mill-frigġ u hallih(om) jilhaq/jilhq u t-temperatura ambjentali għal madwar 20 minuta qabel il-preparazzjoni.

Tesponih(om)x għal sħana diretta.

Thawwadx il-kunjetti.

Spezzjona viżwalment il-kunjett(i) ta' casirivimab u imdevimab għal frak u bidla fil-kulur qabel l-għoti. Jekk tiġi osservata xi waħda minnhom, il-kunjett għandu jintrema u minfloku jintuża kunjett ġdid. Is-soluzzjoni għal kull kunjett għandha tkun ċara sa kemxejn tkanġi, bla kulur sa safra ċara.

1. Ronapreve għandu jiġi ppreparat bl-użu tan-numru xieraq ta' siringi (ara sezzjoni 4.2, Tabella 3). Ikseb siringi ta' 3 mL jew 5 mL tal-polypropylene b'konnessjoni luer u labar għat-trasferiment ta' 21 gauge.
2. Bl-użu ta' labra u siringa sterili, iġbed il-volum xieraq ta' casirivimab u imdevimab minn kull kunjett rispettiv f'kull siringa (ara sezzjoni 4.2, Tabella 3) għal total ta' 4 siringi għad-doża totali kkombinata ta' 1 200 mg u total ta' 2 siringi għad-doża totali kkombinata ta' 600 mg. Aħżen kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża kif indikat fis-Sezzjoni 6.3.
3. Ibdel il-labra ta' 21 gauge għat-trasferiment ma' labra ta' 25 gauge jew 27 gauge għall-injezzjoni taht il-ġilda.
4. Dan il-prodott huwa mingħajr preservattivi u għalhekk, is-siringi ppreparati għandhom jingħataw immedjatement. Jekk l-għoti immedjat ma jkunx possibbli, aħżen is-siringi ppreparati ta' casirivimab u imdevimab f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C għal mhux aktar minn 72 siegħa u f'temperatura ambjentali sa 25 °C għal mhux aktar minn 24 siegħa. Jekk kienu fi frigg, halli s-siringi jilhq u t-temperatura ambjentali għal madwar 10-15-il minuta qabel l-għoti.

#### Għoti ta' Ronapreve permezz ta' injezzjoni taht il-ġilda

- Għall-għoti tad-doża ta' Ronapreve 1 200 mg (600 mg ta' casirivimab u 600 mg ta' imdevimab), iġbor 4 siringi (ara sezzjoni 4.2, Tabella 3) u pprepara għall-injezzjonijiet taht il-ġilda.
- Għall-għoti tad-doża ta' Ronapreve 600 mg (300 mg ta' casirivimab u 300 mg ta' imdevimab), iġbor 2 siringi (ara sezzjoni 4.2, Tabella 3) u pprepara għall-injezzjonijiet taht il-ġilda.
- Minhabba l-volum, agħti l-injezzjonijiet taht il-ġilda wara xulxin, f'siti fil-ġisem separati (fil-parti ta' fuq tal-koxxa, fil-parti ta' fuq tan-naħa ta' barra tad-dirgħajn, jew fl-addome, waqt li tevita 5 cm madwar iż-żokra u l-qadd).

#### Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Il-punti li ġejjin għandhom jiġu segwiti b'mod strett fir-rigward tal-użu u r-rimi tas-siringi u oġġetti mediċinali oħra li jaqtgħu u bil-ponta:

- Il-labar u s-siringi qatt m'għandhom jerġgħu jintużaw.
- Poġġi l-labar u s-siringi użati kollha f'kontenitur għall-oġġetti li jaqtgħu u bil-ponta (kontenitur li jintrema wara l-użu li ma jittaqqabx).

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/21/1601/001

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 12 ta' Novembru 2021

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ronapreve 120 mg/mL+ 120 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunjetta ta' 1 332 mg b'hafna doži fl-istess pakkett

Kull kunjett b'hafna doži ta' casirivimab fih 1 332 mg ta' casirivimab f'kull 11.1 mL (120 mg/mL). Kull kunjett b'hafna doži ta' imdevimab fih 1 332 mg ta' imdevimab f'kull 11.1 mL (120 mg/mL).

Casirivimab u imdevimab huma żewġ antikorpi monoklonali umani rikombinanti ta' IgG1 magħmula permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-DNA f'ċelluli tal-ovarju tal-ħamster Ċiniż (CHO, *Chinese hamster ovary*).

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni.

Soluzzjoni ċara sa kemxejn tkanġi u bla kulur sa safra ċara b'pH ta' 6.0.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ronapreve huwa indikat għal:

- It-trattament tal-COVID-19 fl-adulti u l-adolessenti b'età ta' 12-il sena u aktar li jiżnu mill-inqas 40 kg li ma jkollhomx ossiġenu supplimentari u li għandhom riskju miżjud li l-COVID-19 issir severa.
- It-trattament tal-COVID-19 fl-adulti u l-adolessenti b'età ta' 12-il sena u aktar li jiżnu mill-inqas 40 kg u li jkunu qed jirċievu ossiġenu supplimentari, li għandhom riżultat negattiv tat-test tal-antikorpi għal SARS-CoV-2.
- Il-prevenzjoni tal-COVID-19 fl-adulti u l-adolessenti b'età ta' 12-il sena u aktar li jiżnu mill-inqas 40 kg.

L-użu ta' Ronapreve għandu jikkunsidra l-informazzjoni dwar l-attività ta' Ronapreve kontra varjanti virali ta' tħassib. Ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

L-għoti għandu jsir taht kondizzjonijiet fejn ikun possibbli l-immaniġġjar ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva severa, bħal anafilassi. Wara l-għoti l-individwi għandhom jiġu mmonitorjati skont il-prattika medika lokali.

## Požoloġija

### *Trattament*

Id-dożaġġ fil-pazjenti li ma jehtigux ossiġenu supplimentari huwa ta' 600 mg ta' casirivimab u 600 mg ta' imdevimab mogħtija bħala infużjoni waħda ġol-vini jew permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda (ara Tabelli 1 u 3). Ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1. Għal dawn il-pazjenti biss, casirivimab ma' imdevimab għandu jingħata fi żmien 7 ijiem mill-bidu tas-sintomi tal-COVID-19.

Id-dożaġġ fil-pazjenti li jeħtieġu ossiġenu supplimentari (inkluż apparati tal-ossiġenu bi fluss baxx u bi fluss għoli, ventilazzjoni mekkanika, jew ossiġenazzjoni ekstrakorporali b'membrana (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*) huwa ta' 4 000 mg ta' casirivimab u 4 000 mg ta' imdevimab mogħtija bħala infużjoni waħda ġol-vini (ara Tabella 2 tal-SmPC ta' Ronapreve 120 mg/mL + 120 mg/mL). Ara sezzjoni 5.1.

### *Prevenzjoni*

#### *Profilassi wara esponiment*

Id-dożaġġ f'pazjenti adulti u f'pazjenti adolexxenti b'età ta' 12-il sena u aktar li jiżnu mill-inqas 40 kg huwa ta' 600 mg ta' casirivimab u 600 mg ta' imdevimab mogħtija bħala infużjoni waħda ġol-vini jew permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda (ara Tabelli 1 u 3).

Casirivimab ma' imdevimab għandu jingħata kemm jista' jkun malajr wara kuntatt ma' każ ta' COVID-19.

#### *Profilassi qabel esponiment*

Id-doża tal-bidu f'pazjenti adulti u f'pazjenti adolexxenti b'età ta' 12-il sena u aktar li jiżnu mill-inqas 40 kg hija ta' 600 mg ta' casirivimab u 600 mg ta' imdevimab mogħtija bħala infużjoni waħda ġol-vini jew permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda (ara Tabelli 1 u 3). Dożi sussegwenti ta' 300 mg ta' casirivimab u 300 mg ta' imdevimab mogħtija bħala infużjoni waħda ġol-vini jew permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda jistgħu jingħataw kull 4 ġimgħat sakemm il-profilassi ma tkunx meħtieġa aktar. M'hemm l-ebda *data* dwar dożaġġ ripetut wara 24 ġimgħa (6 doži).

#### *Doża maqbuża*

F'każ ta' dożaġġ ripetut għal profilassi qabel esponiment, jekk tinqabeż doża ta' Ronapreve, din għandha tingħata malajr kemm jista' jkun. Wara dan, l-iskeda tal-ġhoti għandha tiġi aġġustata biex jinżamm l-intervall xieraq bejn id-doži.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Anzjani*

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-dożaġġ (ara sezzjoni 5.2).

##### *Indeboliment tal-kliewi*

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-dożaġġ (ara sezzjoni 5.2).

##### *Indeboliment tal-fwied*

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-dożaġġ (ara sezzjoni 5.2).



### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' casirivimab u imdevimab fit-tfal b'età ta' < 12-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Ronapreve huwa għal użu ġol-vini jew taħt il-ġilda biss.

### Infużjoni ġol-vini

Għal istruzzjonijiet dettaljati dwar il-preparazzjoni u l-ġhoti ta' Ronapreve, ara sezzjoni 6.6.

**Tabella 1: Istruzzjonijiet rakkomandati għad-dilwizzjoni u l-infużjoni ġol-vini ta' 600 mg casirivimab u 600 mg imdevimab jew 300 mg casirivimab u 300 mg imdevimab**

Indikazzjoni	Daqs tal-borża tal-infużjoni mimlija għal- lest b'9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew 50 mg/mL (5%) dextrose	Doża ta' Ronapreve	Volum Totali għal Doża Wahda	Volum li għandu jingħibed minn kull kunjett rispettiv u injettat f'borża tal-infużjoni wahda mimlija għal-lest b'9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew 50 mg/mL (5%) dextrose ta' 50-250 mL għal għoti flimkien	Hin Minimu tal-Infużjoni
Trattament (pazjenti mhux fuq ossiġenu supplimentari), Profilassi wara esponiment (doża wahda), Profilassi qabel esponiment (doża tal-bidu)	50 mL, 100 mL, 150 mL	600 mg casirivimab u 600 mg imdevimab	10 mL	5 mL minn kunjett wiehed ta' 1 332 mg b'hafna doži ta' casirivimab	20 minuta
	250 mL			5 mL minn kunjett wiehed ta' 1 332 mg b'hafna doži ta' imdevimab	30 minuta
Profilassi qabel esponiment (doża ripetuta)	50 mL, 100 mL, 150 mL	300 mg casirivimab u 300 mg imdevimab	5 mL	2.5 mL minn kunjett wiehed ta' 1 332 mg b'hafna doži ta' casirivimab	20 minuta
	250 mL			2.5 mL minn kunjett wiehed ta' 1 332 mg b'hafna doži ta' imdevimab	30 minuta

**Tabella 2: Istruzzjonijiet rakkomandati għad-dilwizzjoni u l-infużjoni ġol-vini ta' 4 000 mg casirivimab u 4 000 mg imdevimab**

<b>Indikazzjoni</b>	<b>Daqs tal-borża tal-infużjoni mimlija għal-lest b'9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew 50 mg/mL (5%) dextrose</b>	<b>Doża ta' Ronapreve</b>	<b>Volum Totali għal Doża Wahda</b>	<b>Volum li għandu jingħebed minn kull kunjett rispettiv u injettat f'borża tal-infużjoni wahda mimlija għal-lest b'9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew 50 mg/mL (5%) dextrose ta' 50-250 mL għal għoti flimkien</b>	<b>Hin Minimu tal-Infużjoni</b>
Trattament (pazjenti fuq ossiġenu supplimentari)	250 mL*	4 000 mg casirivimab u 4 000 mg imdevimab	66.6 mL	11.1 mL minn tliet kunjetti ta' 1 332 mg b'ħafna doži ta' casirivimab 11.1 mL minn tliet kunjetti ta' 1 332 mg b'ħafna doži ta' imdevimab	60 minuta

\* Iġbed u armi 66.6 mL ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew 50 mg/mL (5%) dextrose mill-borża tal-infużjoni qabel ma żżid casirivimab u imdevimab

Ir-rata tal-infużjoni tista' titbaxxa, tigi interrotta jew titwaqqaf jekk il-pazjent jiżviluppa xi sinjali ta' avvenimenti assoċjati mal-infużjoni jew reazzjonijiet avversi oħra (ara sezzjoni 4.4).

#### *Injezzjoni taħt il-ġilda*

Għal istruzzjonijiet dettaljati dwar il-preparazzjoni u l-ġħoti ta' Ronapreve, ara sezzjoni 6.6.

Injezzjonijiet taħt il-ġilda ta' casirivimab u imdevimab għandhom jingħataw wara xulxin f'siti fil-ġisem separati (fil-parti ta' fuq tal-koxox, fil-parti ta' fuq tan-naħa ta' barra tad-dirġajn, jew fl-addome, filwaqt li jiġu evitati 5 ċm madwar iż-żokra u l-qadd).

**Tabella 3: Preparazzjoni ta' 600 mg casirivimab u 600 mg imdevimab jew 300 mg casirivimab u 300 mg imdevimab għal injezzjoni taht il-ġilda**

<b>Indikazzjoni</b>	<b>Doża ta' Ronapreve</b>	<b>Volum Totali għal Doża Wahda</b>	<b>Volum li għandu jingibed minn kull kunjett rispettiv biex jiġu ppreparati 4 siringi</b>
Trattament (pazjenti mhux fuq ossiġenu supplimentari), Profilassi wara esponiment (doża wahda), Profilassi qabel esponiment (doża tal-bidu)	600 mg casirivimab u 600 mg imdevimab	10 mL	2.5 mL (2x) minn kunjett wieħed ta' 1 332 mg b'ħafna doži ta' casirivimab 2.5 mL (2x) minn kunjett wieħed ta' 1 332 mg b'ħafna doži ta' imdevimab
<b>Indikazzjoni</b>	<b>Doża ta' Ronapreve</b>	<b>Volum Totali għal Doża Wahda</b>	<b>Volum li għandu jingibed minn kull kunjett rispettiv biex jiġu ppreparati 2 siringi</b>
Profilassi qabel esponiment (doża ripetuta)	300 mg casirivimab u 300 mg imdevimab	5 mL	2.5 mL minn kunjett wieħed ta' 1 332 mg b'ħafna doži ta' casirivimab 2.5 mL minn kunjett wieħed ta' 1 332 mg b'ħafna doži ta' imdevimab

#### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

#### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

##### Tracċabilità

Sabiex tittejjeb it-tracċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

##### Attività kontra l-varjanti ta' SARS-CoV-2

Id-deċiżjonijiet dwar l-użu ta' Ronapreve għal trattament jew profilassi għandhom jieħdu inkunsiderazzjoni l-għarfien dwar il-karatteristiċi tal-virus SARS-CoV-2 li jkunu qegħdin jiċċirkolaw inklużi d-differenzi reġjonali jew ġeografiċi u l-informazzjoni disponibbli dwar is-sekwenzi ta' suxxettibilità ta' Ronapreve. Ara sezzjoni 5.1.

Meta jkun hemm *data* disponibbli dwar l-ittestjar molekulari jew is-sekwenzar, din għandha tiġi kkunsidrata meta tintgħażel it-terapija antivirali biex jiġu esklużi varjanti ta' SARS-CoV-2 li ntwera li għandhom suxxettibilità mnaqqa għal Ronapreve.

## Għoti taħt il-ġilda għat-trattament tal-COVID-19

L-effikaċja klinika ta' Ronapreve meta jingħata taħt il-ġilda għat-trattament tal-COVID-19 ma gietx evalwata fi provi kliniċi (ara sezzjoni 5.1). Il-farmakokinetika ta' casirivimab u imdevimab fl-ewwel 48 siegħa wara l-għoti taħt il-ġilda ta' 600 mg minn kull antikorpi monoklonali tindika esponimenti aktar baxxi fis-serum meta mqabbel mal-għoti ġol-vini tal-istess doża. Mhux magħruf jekk id-differenzi fl-esponiment sistemiku tal-bidu jwasslux għal differenzi fl-effikaċja klinika. Huwa rakkomandat li r-rotta tal-għoti taħt il-ġilda tintuża biss jekk l-għoti ġol-vini ma jkunx fattibbli u jwassal biex it-trattament jiġi ttardjat.

### Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva inkluża anafilassi

Ġew irrappurtati reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, inkluża anafilassi, bl-għoti ta' casirivimab u imdevimab (ara sezzjoni 4.8). Jekk isehħu sinjali jew sintomi ta' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva klinikament sinifikanti jew anafilassi, waqqaf l-għoti immedjatament u ibda medikazzjonijiet xierqa u/jew kura ta' appoġġ.

Ġew osservati kazijiet ta' sinkope konvulsiva wara l-għoti ġol-vini u taħt il-ġilda (ara sezzjoni 4.8). Sinkope konvulsiva għandha tiġi distinta minn aċċessjonijiet u għandha tiġi mmaniġġjata kif indikat klinikament.

### Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Ġew osservati reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRRs, *infusion-related reactions*) bl-għoti ġol-vini ta' casirivimab u imdevimab.

Il-biċċa l-kbira tal-IRRs osservati fi studji kliniċi kienu ta' severità moderata u tipikament ġew osservati waqt jew fi żmien 24 siegħa mill-infużjoni. Is-sinjali u s-sintomi rrappurtati b'mod frekwenti għal dawn ir-reazzjonijiet kienu jinkludu dardir, tkexkix ta' bard, sturdament (jew sinkope), raxx, urtikarja, ħakk, takipnea u fwawar. Madankollu, reazzjonijiet relatati mal-infużjoni jistgħu jsehħu bħala avvenimenti severi jew ta' periklu għall-ħajja u jistgħu jinkludu sinjali u sintomi oħra.

Jekk issehħ IRR, l-infużjoni tista' tiġi interrotta, tista' tingħata b'rata aktar baxxa jew tista' titwaqqaf.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju formali ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra. Casirivimab u imdevimab huma antikorpi monoklonali, li ma jiġux eliminati mill-kliewi jew immetabolizzati minn enzimi taċ-ċitokrom P450; għalhekk, huwa improbabbli li jkun hemm interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali li jingħataw fl-istess hin li jiġu eliminati mill-kliewi jew li huma substrati, indutturi, jew inibituri tal-enzimi taċ-ċitokrom P450.

## **4.6 Fertilità, tqala u tredidigh**

### Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' casirivimab u imdevimab f'nisa tqal. Ma twettqux studji f'annimali dwar l-effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva. Antikorpi tal-immunoglobulina GI (IgG1, *immunoglobulin G1*) tal-bniedem huma magħrufa li jgħaddu mill-plaċenta. Mhux magħruf jekk it-trasferiment potenzjali ta' casirivimab u imdevimab jipprovdi xi benefiċċju tat-trattament jew riskju għall-fetu li jkun qed jiżviluppa. Madankollu, peress li casirivimab u imdevimab jimmiraw direttament il-proteina spike ta' SARS-CoV-2 u b'konsiderazzjoni ta' nuqqas ta' reattività inkroċjata mat-tessuti riproduttivi jew tal-fetu fl-istudji dwar ir-reattività inkroċjata tat-tessuti, mhumiex mistennija effetti negattivi fuq il-fetu li jkun qed jiżviluppa. Ronapreve għandu jintuża waqt it-tqala biss jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-omm u l-

fetu b'konsiderazzjoni tal-fatturi tas-saħħa assoċjati kollha. Jekk mara toħroġ tqila waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina, il-persuna għandha tiġi informata li kwalunkwe riskju potenzjali għall-fetu mhux magħruf.

### Treddigh

Mhux magħruf jekk casirivimab u imdevimab jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, iżda IgG tal-omm hija magħrufa li tiġi ttrasferita fil-ħalib tas-sider matul l-ewwel jiem wara t-twelid. Peress li casirivimab u imdevimab jimmiraw direttament il-proteina spike ta' SARS-CoV-2 u b'konsiderazzjoni ta' assorbiment sistemiku baxx wara t-tehid ta' antikorpi mill-ħalq, l-għoti ta' Ronapreve waqt it-treddigh jista' jiġi kkunsidrat meta indikat klinikament.

### Fertilità

Ma twettaq l-ebda studju dwar il-fertilità.

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ronapreve m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

B'mod globali, 8 596 individwu (6 173 permezz ta' għoti ġol-vini u 2 423 permezz ta' għoti taħt il-ġilda) ġew ittrattati b'casirivimab u imdevimab fi provi kliniċi.

L-aktar reazzjonijiet avversi għall-mediċina rrapportati b'mod frekwenti huma reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, li jinkludu reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRRs, *infusion related reactions*) u reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (ISRs, *injection site reactions*).

### Sommarju ta' reazzjonijiet avversi f' tabella

Ir-reazzjonijiet avversi fit-Tabella 4 huma elenkati hawn taħt skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala Komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), Komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), Mhux komuni ( $\geq 1/1\ 000$  sa  $< 1/100$ ), Rari ( $\geq 1/10\ 000$  sa  $< 1/1\ 000$ ), Rari ħafna ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabella 4: Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi identifikati minn provi kliniċi u wara t-tqeghid fis-suq**

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Reazzjoni avversa	Kategorija ta' frekwenza
<b>Għoti ġol-vini</b>		
Disturbi fis-sistema immuni	Anafilassi	Rari
	Sensittività eċċessiva	Rari
Disturbi fis-sistema nervuża	Sturdament* Sinkope konvulsiva	Mhux komuni Mhux magħrufa
Disturbi vaskulari	Fwawar*	Mhux komuni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Takipnea*	Mhux komuni
Disturbi gastrointestinali	Dardir*	Mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Ħakk*	Mhux komuni
	Raxx*	Mhux komuni
	Urtikarja*	Rari

Klassi tas-sistemi u tal-organi	Reazzjoni avversa	Kategorija ta' frekwenza
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Tkexkix ta' bard*	Mhux komuni
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni	Mhux komuni
<b>Għoti taħt il-ġilda</b>		
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Limfadenopatija	Mhux komuni
Disturbi fis-sistema nervuża	Sturdament	Mhux komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Ħakk <sup>1</sup> *	Rari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni <sup>1</sup>	Komuni

<sup>1</sup>ISRs jinkludu eritema, ħakk, ekkimozi, edima, uġiġ, sensitività, urtikarja, u sinkope konvulsiva

\* F'xi każijiet, is-sintomi ta' IRRs u ISRs kienu rrapportati bħala ADRs individwali

### Popolazzjoni pedjatrika

#### Għoti ġol-vini

Fl-istudju RECOVERY, 4 adolexxenti ta'  $\geq 12$  u  $< 18$ -il sena rċewew trattament b'casirivimab u imdevimab. Il-profil tas-sigurtà osservat f'din il-popolazzjoni limitata kien simili għal dak f'pazjenti adulti.

#### Għoti taħt il-ġilda

Fl-istudju COV-2069, 66 adolexxent ta'  $\geq 12$  u  $< 18$ -il sena rċewew trattament b'casirivimab u imdevimab. Il-profil tas-sigurtà osservat kien simili għal dak f'pazjenti adulti.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

Fi provi kliniċi ngħataw doži sa 4 000 mg kull wieħed ta' casirivimab u imdevimab. M'hemm l-ebda data disponibbli dwar doži akbar minn din.

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku magħruf għal doża eċċessiva ta' casirivimab u imdevimab. It-trattament ta' doża eċċessiva għandu jikkonsisti f'miżuri ġenerali ta' appoġġ li jinkludu l-monitoraġġ tas-sinjali vitali u l-osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Sera immuni u immunoglobulini, antikorpi monoklonali antivirali.  
Kodiċi ATC: J06BD07

### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Casirivimab (IgG1 $\kappa$ ) u imdevimab (IgG1 $\lambda$ ) huma żewġ antikorpi monoklonali rikombinanti tal-bniedem li mhumiex modifikati fir-reġjuni Fc. Casirivimab u imdevimab jehlu ma' epitopi li ma jikkoincidux tad-dominju għall-irbit mar-riċettur (RBD, *receptor binding domain*) tal-proteina spike ta' SARS-CoV-2. Dan jipprevjeni l-irbit ta' RBD mar-riċettur ACE2 tal-bniedem, u b'hekk jipprevjeni li l-virus jidhol fiċ-ċelluli.

### Attività antivirali *in vitro*

F'assagġ tan-newtralizzazzjoni tal-virus SARS-CoV-2 f'ċelluli Vero E6, casirivimab, imdevimab, u casirivimab u imdevimab flimkien innewtralizzaw SARS-CoV-2 (iżolat USA-WA1/2020) b'valuri ta' EC<sub>50</sub> ta' 37.4 pM (0.006  $\mu$ g/mL), 42.1 pM (0.006  $\mu$ g/mL), u 31.0 pM (0.005  $\mu$ g/mL) rispettivament.

### Reżistenza

Hemm riskju potenzjali ta' falliment tat-trattament minhabba l-iżvilupp ta' varjanti virali li huma reżistenti għal casirivimab u imdevimab mogħtija flimkien.

L-attività ta' newtralizzazzjoni ta' casirivimab, imdevimab, u ta' casirivimab u imdevimab flimkien għiet evalwata kontra varjanti tal-proteina S, inklużi Varjanti magħrufa ta' Thassib/Interest, varjanti identifikati fi studji *in vitro* dwar ir-reżistenza, u varjanti minn *data* disponibbli għall-pubbliku dwar il-ġenoma ta' SARS-CoV-2 miksuba mill-Inizjattiva Globali dwar il-Qsim tad-*Data* Kollha dwar l-Influenza (GISAID, *Global Initiative on Sharing All Influenza Data*). L-attività newtralizzanti ta' casirivimab u imdevimab kontra l-Varjanti ta' Thassib/Interest hija muriġa fit-Tabella 5.

**Tabella 5: Data dwar in-newtralizzazzjoni ta' particella li tixbah virus pseudotipata ghal sekwenza shiha jew sostituzzjonijiet ewlenin ta' varjanti tal-proteina S ta' SARS-CoV-2 minn varjanti ta' thassib/interest\* b'casirivimab u imdevimab wahedhom jew flimkien**

Linja tan-nisel b'sostituzzjonijiet tal-proteina spike	Sostituzzjonijiet ewlenin ittestjati	Suxxettibbiltà mnaqqsa ghal casirivimab u imdevimab flimkien	Suxxettibbiltà mnaqqsa ghal casirivimab wahdu	Suxxettibbiltà mnaqqsa ghal imdevimab wahdu
B.1.1.7 (origini mir-Renju Unit/Alpha)	Proteina S shiha <sup>a</sup>	l-ebda bidla <sup>e</sup>	l-ebda bidla <sup>e</sup>	l-ebda bidla <sup>e</sup>
B.1.351 (origini mill-Afrika t'Isfel/Beta)	Proteina S shiha <sup>b</sup>	l-ebda bidla <sup>e</sup>	45 darba	l-ebda bidla <sup>e</sup>
P.1 (origini mill-Brazil/Gamma)	Proteina S shiha <sup>c</sup>	l-ebda bidla <sup>e</sup>	418-il darba	l-ebda bidla <sup>e</sup>
B.1.427/B.1.429 (origini minn California/Epsilon)	L452R	l-ebda bidla <sup>e</sup>	l-ebda bidla <sup>e</sup>	l-ebda bidla <sup>e</sup>
B.1.526 (origini minn New York/Iota) <sup>f</sup>	E484K	l-ebda bidla <sup>e</sup>	25 darba	l-ebda bidla <sup>e</sup>
B.1.617.1/B.1.617.3 (origini mill-Indja/Kappa)	L452R+E484Q	l-ebda bidla <sup>e</sup>	7 darbiet	l-ebda bidla <sup>e</sup>
B.1.617.2/ AY.3 (origini mill-Indja/Delta)	L452R+T478K	l-ebda bidla <sup>e</sup>	l-ebda bidla <sup>e</sup>	l-ebda bidla <sup>e</sup>
AY.1/AY.2 <sup>g</sup> (origini mill-Indja/Delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K <sup>d</sup>	l-ebda bidla <sup>e</sup>	9 darbiet	l-ebda bidla <sup>e</sup>
B.1.621/B.1.621.1 (origini mill-Kolombja/Mu)	R346K, E484K, N501Y	l-ebda bidla <sup>e</sup>	23 darba	l-ebda bidla <sup>e</sup>
C.37 (origini mill-Perù/Lambda)	L452Q+F490S	l-ebda bidla <sup>e</sup>	l-ebda bidla <sup>e</sup>	l-ebda bidla <sup>e</sup>
B.1.1.529/BA.1 (Omicron)	Proteina S shiha <sup>h</sup>	>1013-il darba	>1732 darba	>754 darba

<sup>a</sup> Ġiet ittestjata VLP pseudotipata li tesprimi l-proteina spike shiha tal-varjant. Il-bidliet li ġejjin mill-proteina spike tat-tip selvaġġ jinsabu fil-varjant: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

<sup>b</sup> Ġiet ittestjata VLP pseudotipata li tesprimi l-proteina spike shiha tal-varjant. Il-bidliet li ġejjin mill-proteina spike tat-tip selvaġġ jinsabu fil-varjant: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

<sup>c</sup> Ġiet ittestjata VLP pseudotipata li tesprimi l-proteina spike shiha tal-varjant. Il-bidliet li ġejjin mill-proteina spike tat-tip selvaġġ jinsabu fil-varjant: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

<sup>d</sup> Ghal AY.1: Ġiet ittestjata VLP pseudotipata li tesprimi l-proteina spike shiha tal-varjant. Il-bidliet li ġejjin mill-proteina spike tat-tip selvaġġ jinsabu fil-varjant: (T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N).

<sup>e</sup> L-ebda bidla: Tnaqqis ta' ≤ 5 darbiet fis-suxxettibbiltà.

<sup>f</sup> Mhux l-izolati kollha tal-linja tan-nisel ta' New York igorru s-sostituzzjoni E484K (minn Frar 2021).

<sup>g</sup> Maghruf b' mod komuni bhala "Delta plus".

<sup>h</sup> Ġiet ittestjata VLP pseudotipata li tesprimi l-proteina spike shiha tal-varjant. Il-bidliet li ġejjin mill-proteina spike tat-tip selvaġġ jinsabu fil-varjant: 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.

\*Varjanti ta' thassib/interest kif iddefiniti miċ-Ċentri għall-Kontroll u l-Prevenzjoni tal-Mard (CDC, Centers for Disease Control and Prevention, 2021) {<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}

Ara t-Tabella 6 għal lista komprensiva ta' Varjanti ta' Thassib/Interest awtentiċi ta' SARS-CoV-2 evalwati għas-suxxettibbiltà għal casirivimab u imdevimab wahedhom u flimkien.



**Tabella 6: Data dwar in-newtralizzazzjoni għal varjanti ta' thassib/interess awtentiċi ta' SARS-CoV-2 b'casirivimab u imdevimab wahedhom jew flimkien**

Linja tan-nisel b'sostituzzjoni tal-proteina spike	Suxxettibbiltà mnaqqsa għal casirivimab u imdevimab flimkien	Suxxettibbiltà mnaqqsa għal casirivimab wahdu	Suxxettibbiltà mnaqqsa għal imdevimab wahdu
B.1.1.7 (oriġini mir-Renju Unit/alpha)	l-ebda bidla <sup>a</sup>	l-ebda bidla <sup>a</sup>	l-ebda bidla <sup>a</sup>
B.1.351 (oriġini mill-Afrika t'Isfel/beta)	l-ebda bidla <sup>a</sup>	5 darbiet	l-ebda bidla <sup>a</sup>
P.1 (oriġini mill-Brazil/Gamma)	l-ebda bidla <sup>a</sup>	371 darba	l-ebda bidla <sup>a</sup>
B.1.617.1 (oriġini mill-Indja/Kappa)	l-ebda bidla <sup>a</sup>	6 darbiet	l-ebda bidla <sup>a</sup>
B.1.617.2 (oriġini mill-Indja/Delta)	l-ebda bidla <sup>a</sup>	l-ebda bidla <sup>a</sup>	l-ebda bidla <sup>a</sup>

<sup>a</sup> L-ebda bidla: Tnaqqis ta'  $\leq 5$  darbiet fis-suxxettibbiltà.

### Effikaċja klinika

#### *Trattament tal-COVID-19*

#### COV-2067

COV-2067 kienet prova klinika randomised, double-blinded u kkontrollata bi placebo li tevalwa casirivimab u imdevimab għat-trattament ta' individwi bil-COVID-19 (sintomatiċi b'SARS-CoV-2 osservat permezz ta' reverse transcription polymerase chain reaction kwantitattiva [RT-qPCR]) li ma kinux jehtiegu ossiġenu supplimentari u li kellhom riskju mizjud li l-marda ssir severa.

Fil-Fażi 3 ta' Koorti 1 ta' din il-prova, l-individwi li ma kinux tlaqqmu qabel kontra SARS-CoV-2 kienu randomised fi żmien 7 ijiem mill-bidu tas-sintomi għal infużjoni waħda ġol-vini ta' 600 mg ta' casirivimab u 600 mg ta' imdevimab (n = 1 347), 1 200 mg ta' casirivimab u 1 200 mg ta' imdevimab (n = 2 036) jew placebo (n = 2 009).

Individwi fil-Fażi 3 ta' Koorti 1 kellhom mill-inqas fattur ta' riskju wiehed elenkat fil-protokoll għall-iżvilupp ta' COVID-19 severa (dawn kienu jinkludu età ta' > 50 sena, obezià definita bħala BMI ta'  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, mard kardjovaskulari inkluż pressjoni għolja, mard kroniku tal-pulmun inkluż azzma, dijabete mellitus tat-tip 1 u 2, mard kroniku tal-kliewi inklużi dawk fuq id-dijalisi, mard kroniku tal-fwied, tqala u immunosoppressjoni).

L-età medjana kienet ta' 50 sena (bi 13.1% tal-individwi b'età ta' 65 sena jew aktar) u 51.4% tal-individwi kienu nisa. Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi kienu bbilanċjati tajjeb fil-gruppi kollha ta' trattament b'casirivimab u imdevimab u bi placebo.

Il-punt tat-tmiem primarju kien il-proporzjon ta' individwi b' $\geq 1$  dħul l-isptar relatat mal-COVID-19 jew mewt minn kwalunkwe kawża sa Jum 29.

**Tabella 7: Sommarju tar-rizultati tal-punt tat-tmiem primarju ta' fazi 3 mill-istudju COV-2067**

	<b>1 200 mg IV</b>	<b>Plaċebo</b>	<b>2 400 mg IV</b>	<b>Plaċebo</b>
	n = 1 192	n = 1 193	n = 1 812	n = 1 790
<b>Pazjenti fl-mFAS b'≥1 dhul l-isptar relatat mal-COVID-19 jew mewt sa jum 29</b>				
Tnaqqis fir-riskju	72.5% (p < 0.0001)		70.9% (p < 0.0001)	
Numru ta' pazjenti b'avvenimenti	11 (0.9%)	40 (3.4%)	23 (1.3%)	78 (4.4%)

mFAS: *modified full analysis set* (sett ta' analiżi shih modifikat) inkluda daww l-individwi b'rizultat tat-test ta' RT-qPCR pożittiv għal SARS-CoV-2 minn swab nażofaringali (NP, *nasopharyngeal*) waqt ir-randomisation, u b'mill-inqas fattur ta' riskju wiehed għal COVID-19 severa.

Iż-żmien medjan sakemm jgħaddu s-sintomi, kif irrekordjat fi djarju tas-sintomi ta' kuljum speċifiku għall-prova, kien imnaqqas minn 13-il jum bi plaċebo għal 10 ijiem biż-żewġ dozi ta' casirivimab u imdevimab (p<0.0001).

### RECOVERY

RECOVERY huwa studju ta' pjattaforma b'aktar minn ċentru wiehed, randomised, ikkontrollat u open-label li għadu għaddej, li jevalwa l-effikacija u s-sigurtà ta' trattamenti potenzjali f'individwi li ddaħhlu l-isptar bil-COVID-19. RECOVERY irreġistra individwi li ddaħhlu l-isptar fuq l-ebda ossiġenu, terapija ta' ossiġenu bi fluss baxx jew għoli, ventilazzjoni mhux invażiva jew invażiva u ECMO. F'din il-prova, 9 785 individwu fir-Renju Unit kienu randomised għal infużjoni waħda IV ta' 4 000 mg ta' casirivimab u 4 000 mg ta' imdevimab flimkien ma' kura tas-soltu (n=4 839) jew l-istandard tal-kura tas-soltu waħdu (n=4 946; minn hawn 'il quddiem imsejjah kura tas-soltu waħedha). L-individwi setgħu jirċievu bejn 0 u 4 trattamenti minbarra l-istandard tal-kura tas-soltu.

L-individwi kellhom infezzjoni b'SARS-CoV-2 li kienet klinikament issuspettata jew kkonfermata mil-laboratorju u kienu rreġistrati irrISPETTIVAMENT mill-appoġġ respiratorju meħtieġ. Ir-rizultati tat-test tas-seroloġija fil-linja bażi ntuzaw biex jiġu ddefiniti l-popolazzjonijiet tal-analiżi.

Fil-linja bażi, l-età medja kienet ta' 62 sena (bi 30% tal-individwi jkollhom 70 sena jew aktar, kienu inkluzi 11-il adolexxent ta' ≥ 12 u < 18-il sena) u 63% tal-individwi kienu rġiel. Il-karatteristiċi demografici u tal-marda fil-linja bażi kienu bbilanċjati tajjeb fil-gruppi ta' trattamenti b'casirivimab u imdevimab, u ta' kura tas-soltu waħedha. L-individwi kienu rreġistrati fl-istudju meta l-varjant B.1.1.7 (alpha) kien il-varjant dominanti fir-Renju Unit. L-appoġġ respiratorju li rċeview l-individwi kien jinkludi 7% fuq l-ebda ossiġenu supplimentari, 61% fuq ossiġenu sempliċi, 26% fuq ventilazzjoni mhux invażiva, u 6% fuq ventilazzjoni invażiva (inkluzi 17-il pazjent fuq ECMO). Fl-individwi li kienu seronegattivi fil-linja bażi, 10% ma kienu fuq l-ebda ossiġenu supplimentari fil-linja bażi, 66% kienu fuq ossiġenu sempliċi, 21% kienu fuq ventilazzjoni mhux invażiva, u 2% kienu fuq ventilazzjoni invażiva (inkluzi individwu wiehed fuq ECMO). Madwar 94% tal-individwi randomised kollha rċeview kortikosteroidi bħala parti mill-kura standard fl-isfond.

Il-punt tat-tmiem primarju kien mortalità minn kwalunkwe kawża sa 28 jum fl-individwi randomised kollha li kienu seronegattivi fil-linja bażi. Ir-rizultati huma murija fit-Tabella 8.

**Tabella 8: Sommarju tar-riżultati tal-punt tat-tmiem primarju mill-istudju RECOVERY**

	<b>4 000 mg ta' casirivimab u 4 000 mg ta' imdevimab (gol-vini) flimkien ma' kura tas-soltu</b>	<b>Kura tas-soltu waħedha</b>
	n=1 633	n=1 520
<b>Mortalità minn kwalunkwe kawża sa 28 jum f'individwi seronegattivi</b>		
Numru ta' individwi b'mortalità minn kwalunkwe kawża (%)	396 (24%)	452 (30%)
Proporzjon tar-Rata (CI ta' 95%)	0.79 (0.69 – 0.91) (p=0.0009)	

Fil-individwi seropożittivi, il-mortalità minn kwalunkwe kawża sa 28 jum kienet ta' 16% (410/2 636) fil-grupp ta' casirivimab+imdevimab u ta' 15% (384/2 636) fil-grupp ta' kura tas-soltu waħedha (proporzjon tar-rata 1.09 [CI ta' 95%: 0.94, 1.25]).

Fil-individwi seronegattivi b'età ta'  $\geq 80$  sena, il-mortalità minn kwalunkwe kawża sa 28 jum kienet ta' 54.5% (126/231) u 57.5% (134/233) fil-gruppi ta' casirivimab+imdevimab u ta' kura tas-soltu waħedha, rispettivament (proporzjon tar-rata 0.97 [CI ta' 95%: 0.76, 1.25]).

L-ittestjar statistiku tal-punt tat-tmiem sekondarju twettaq 'il barra mill-ġerarkija u, għalhekk, huwa meqjus deskrittiv.

Il-punt tat-tmiem sekondarju ta' hruġ mill-isptar ħaj fi żmien 28 jum kien aktar komuni fil-popolazzjoni seronegattiva randomised kollha ttrattata b'casirivimab u imdevimab meta mqabbla ma' kura tas-soltu waħedha (64% vs 58%; proporzjon tar-rata 1.19 [CI ta' 95%: 1.09, 1.31]), b'tul medjan taż-żamma l-isptar iqsar b'4 ijiem (13-il jum vs 17-il jum).

Fost il-popolazzjoni seronegattiva randomised kollha mhux fuq ventilazzjoni mekkanika invażiva fil-linja bażi, it-trattament b'casirivimab u imdevimab kien assoċjat ma' riskju aktar baxx ta' progressjoni għall-punt tat-tmiem kompost ta' ventilazzjoni mekkanika invażiva jew mewt (31% vs 37%; proporzjon tar-riskju 0.83 [CI ta' 95%: 0.75, 0.92]).

### COV-2066

COV-2066 kienet prova klinika randomised, double-blinded u kkontrollata bil-plaċebo li tevalwa casirivimab u imdevimab għat-trattament ta' individwi li ddaħħlu l-isptar bil-COVID-19 fuq apparati tal-ossigenu bi fluss baxx (eż. permezz ta' maskra tal-wiċċ jew kannula tal-immieher) jew fuq l-ebda ossigenu supplimentari. F'din il-prova ta' fazi 2/3, 1 197 individwu kellhom riżultat tat-test ta' RT-qPCR pożittiv għal SARS-CoV-2 fil-linja bażi u kienu randomised 1:1:1 għal infużjoni waħda gol-vini ta' 1 200 mg ta' casirivimab u 1 200 mg ta' imdevimab (n=406), 4 000 mg ta' casirivimab u 4 000 mg ta' imdevimab (n=398), jew plaċebo (n=393), bl-individwi kollha jirċievu casirivimab u imdevimab, jew plaċebo flimkien mal-istandard tal-kura tas-soltu għall-COVID-19. Id-daqs globali tal-kampjun kien iżgħar minn dak mistenni minħabba t-twaqqif bikri tal-istudju wara diversi xhur ta' rati baxxi ta' reklutaġġ. B'mod globali, ġew osservati effetti simili fil-pazjenti fuq l-ebda ossigenu supplimentari jew fuq apparati tal-ossigenu bi fluss baxx għad-dożi ta' 2 400 mg ta' casirivimab u imdevimab, u ta' 8 000 mg ta' casirivimab u imdevimab, li jindikaw nuqqas ta' effett tad-doża f'din il-popolazzjoni. Dawn il-gruppi tad-doża ġew ikkombinati meta mqabbla mal-grupp tal-plaċebo għall-analizi tal-effikaċja.

Fil-linja bażi, l-età medjana kienet ta' 62 sena (b'44% tal-individwi jkollhom 65 sena jew aktar), u 54% tal-individwi kienu rġiel, 43% tal-individwi kienu seronegattivi, 48% kienu seropożittivi u 9% ma kellhomx status seroloġiku magħruf. L-appoġġ respiratorju fil-linja bażi li rċeview l-individwi kien jinkludi 44% fuq l-ebda ossigenu supplimentari u 56% fuq apparati tal-ossigenu bi fluss baxx. Qabel ir-randomisation, madwar 33% tal-individwi rċeview remdesivir u 50% irċeview kortikosteroidi

sistemiċi bħala parti mill-kura tas-soltu fl-isfond. Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi kienu bbilanċjati tajjeb fil-gruppi ta' trattament b'casirivimab u imdevimab u bil-plaċebo.

Il-punt tat-tmiem primarju tal-effikaċja viroloġika kien il-bidla ta' kuljum fil-medja ppeżata biż-żmien (TWA, *time weighted average*) mil-linja bażi fl-ammont virali (viral load) ( $\log_{10}$  kopji/mL) sal-jum 7, imkejla permezz ta' RT-qPCR f'kampjuni ta' swab NP, f'individwi li kienu seronegattivi u li kellhom riżultat tat-test ta' RT-qPCR pożittiv għal SARS-CoV-2 fil-linja bażi. It-trattament b'casirivimab u imdevimab għall-grupp tad-dożi kombinati wassal għal tnaqqis statistikament sinifikanti fl-ammont virali LS mean ( $\log_{10}$  kopji/mL) meta mqabbla mal-plaċebo ( $-0.28 \log_{10}$  kopji/mL/jum għal casirivimab u imdevimab;  $p=0.0172$ ).

Il-punt tat-tmiem kliniku primarju kien il-proporzjon ta' individwi li mienu jew għaddew għal ventilazzjoni mekkanika f'dawk b'riżultat tat-test ta' RT-qPCR pożittiv għal SARS-CoV-2.

It-trattament b'casirivimab u imdevimab għall-grupp tad-dożi kombinati wassal għal proporzjon imnaqqas ta' individwi b'ammont virali għoli li mienu jew għaddew għal ventilazzjoni mekkanika mill-jum 6 sal-jum 29, iżda l-punt tat-tmiem ma kisibx sinifikanza statistika (tnaqqis tar-riskju relattiv [RRR, *relative risk reduction*] 25.5% [CI ta' 95%: -16.2%, 52.2%];  $p=0.2048$ ).

It-trattament b'casirivimab u imdevimab għall-grupp tad-dożi kombinati wassal għal RRR ta' 47.1% (CI ta' 95%: 10.2%, 68.8%) fil-proporzjon ta' individwi seronegattivi li mienu jew għaddew għal ventilazzjoni mekkanika mill-jum 6 sal-jum 29.

F'analizi *post hoc* tal-individwi seronegattivi randomised kollha b'età ta'  $\geq 80$  sena, il-mortalità minn kwalunkwe kawża mill-jum 1 sal-jum 29 kienet ta' 18.1% (19/105 individwi) u ta' 30.0% (18/60 individwi) fil-gruppi ta' casirivimab+imdevimab (dożi kombinati) u tal-plaċebo, rispettivament (proporzjon tar-riskju 0.60 [CI ta' 95%: 0.34, 1.06]).

### *Prevenzjoni tal-COVID-19*

COV-2069 kienet prova klinika randomised, double-blind u kkontrollata bil-plaċebo li qabblat 600 mg casirivimab u 600 mg imdevimab mogħtija taħt il-gilda ma' plaċebo għall-prevenzjoni tal-COVID-19 lil persuni mingħajr sintomi li jgħixu fl-istess dar ma' individwi infettati b'SARS-CoV-2 li għandhom is-sintomi (każijiet originali). L-individwi ma kinux tlaqqmu qabel kontra SARS-CoV-2.

L-individwi kienu randomised 1:1 għal casirivimab u imdevimab jew għal plaċebo fi żmien 96 siegħa mill-għbir tal-ewwel kampjun tal-każ originali li ta riżultat pożittiv (RT-qPCR) għal SARS-CoV-2.

Individwi randomised b'riżultat tat-test ta' RT-qPCR negattiv għal SARS-CoV-2 fil-linja bażi ġew assenjati għall-Koorti A u dawk b'riżultat tat-test ta' RT-qPCR pożittiv għal SARS-CoV-2 ġew assenjati għall-Koorti B.

### *Koorti A*

Il-popolazzjoni tal-analizi primarja kienet tinkludi individwi li kellhom RT-qPCR negattiva għal SARS-CoV-2 u kienu seronegattivi fil-linja bażi. Individwi li kienu seropożittivi jew li kellhom seroloġija fil-linja bażi mhux iddeterminata/nieqsa ġew esklużi mill-analizi primarja tal-effikaċja.

Għall-popolazzjoni tal-analizi primarja fil-linja bażi, l-età medjana kienet ta' 44 sena (b'9% tal-individwi b'età ta' 65 sena jew aktar) u 54% tal-individwi kienu nisa. Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi kienu bbilanċjati tajjeb fil-gruppi kollha ta' trattament b'casirivimab u imdevimab u bi plaċebo.

Il-punt tat-tmiem primarju kien il-proporzjon ta' individwi li żviluppaw COVID-19 sintomatika kkonfermata permezz ta' RT-qPCR sa Jum 29. Kien hemm tnaqqis statistikament sinifikanti ta' 81% fir-riskju li wieħed jiżviluppa l-COVID-19 bit-trattament b'casirivimab u imdevimab kontra l-plaċebo. F'analizi tas-sensittività li kienet tinkludi l-individwi kollha negattivi f'RT-qPCR fil-linja bażi, irrappreżentant mill-istat seroloġiku fil-linja bażi, kien hemm tnaqqis statistikament sinifikanti ta'

82% fir-riskju li wiehed jiżviluppa l-COVID-19 bit-trattament b'casirivimab u imdevimab meta mqabbel mal-plaċebo.

**Tabella 9: Analizi primarja tal-istudju COV-2069, Koorti A**

	<b>Casirivimab u imdevimab</b> (doża waħda ta' 1 200 mg)	<b>Plaċebo</b>
<b>Popolazzjoni tal-analizi primarja: seronegattivi fil-linja bażi</b>	n = 753	n = 752
<b>Riskju ta' COVID-19</b>		
<b>Sa Jum 29 (punt tat-tmiem primarju)</b>		
Tnaqqis fir-Riskju mhux aġġustat (Proporzjon ta' Probabbiltà, valur p aġġustati) <sup>1</sup>	81% (0.17; p < 0.0001)	
Numru ta' individwi b'avvenimenti	11 (1.5%)	59 (7.8%)

<sup>1</sup> L-intervall ta' kunfidenza (CI, *confidence interval*) b'valur p huwa bbażat fuq il-proporzjon ta' probabbiltà (grupp b'casirivimab u imdevimab vs grupp bil-plaċebo) bl-użu ta' mudell ta' rigressjoni loġistika bl-effetti kategoriċi fissi tal-grupp ta' trattament, grupp ta' età (età fi snin: >=12 sa <50 u >=50), u r-reġjun (l-Istati Uniti tal-Amerika vs ir-Reġjuni l-oħra kollha li mhux parti mill-Istati Uniti tal-Amerika).

#### *Koorti B*

Il-popolazzjoni tal-analizi primarja kienet tinkludi individwi minghajr sintomi li kellhom test ta' RT-qPCR pożittiv għal SARS-CoV-2 u kienu seronegattivi fil-linja bażi.

Għall-popolazzjoni tal-analizi primarja fil-linja bażi, l-età medjana kienet ta' 40 sena (bi 11% tal-individwi b'età ta' 65 sena jew aktar) u 55% tal-individwi kienu nisa. Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi kienu bbilancjati tajjeb fil-gruppi kollha ta' trattament b'casirivimab u imdevimab u bi plaċebo.

Il-punt tat-tmiem primarju tal-effikaċja kien il-proporzjon ta' individwi li żviluppaw COVID-19 ikkonfermata minn RT-qPCR sa Jum 29. Kien hemm tnaqqis ta' 31% fir-riskju li tiżviluppa COVID-19 bi trattament b'casirivimab u imdevimab vs plaċebo. Fl-analizi tas-sensittività li kienet tinkludi l-individwi kollha pożittivi f'RT-qPCR fil-linja bażi, irriskettivament mill-istat seroloġiku fil-linja bażi, kien hemm tnaqqis ta' 35% fir-riskju ta' COVID-19 ikkonfermata minn RT-qPCR bit-trattament b'casirivimab u imdevimab meta mqabbel mal-plaċebo.

**Tabella 10: Analizi primarja tal-istudju COV-2069, Koorti B**

	<b>Casirivimab u imdevimab</b> (doża waħda ta' 1 200 mg)	<b>Plaċebo</b>
<b>Popolazzjoni tal-analizi primarja: seronegattivi fil-linja bażi</b>	n = 100	n = 104
<b>Riskju ta' COVID-19</b>		
<b>Tnaqqis fir-riskju globali sa Jum 29 (punt tat-tmiem primarju)</b>		
Tnaqqis fir-Riskju mhux aġġustat (Proporzjon ta' Probabbiltà, valur p aġġustati) <sup>1</sup>	31% (0.54; p = 0.0380)	
Numru ta' individwi b'avvenimenti	29 (29%)	44 (42.3%)

<sup>1</sup> L-intervall ta' kunfidenza (CI, *confidence interval*) b'valur p huwa bbażat fuq il-proporzjon ta' probabbiltà (grupp b'casirivimab u imdevimab vs grupp bil-plaċebo) bl-użu ta' mudell ta' rigressjoni loġistika bl-effetti kategoriċi fissi tal-grupp ta' trattament, grupp ta' età (età fi snin: >=12 sa <50 u >=50), u r-reġjun (l-Istati Uniti tal-Amerika vs ir-Reġjuni l-oħra kollha li mhux parti mill-Istati Uniti tal-Amerika).

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

Kemm casirivimab kif ukoll imdevimab urew PK lineari u proporzjonali mad-doża tul il-firxa tad-doża ta' ġol-vini (150 sa 4 000 mg ta' kull antikorp monoklonali) u ta' taħt il-ġilda (300 u 600 mg ta' kull antikorp monoklonali) evalwati fi studji kliniċi.

Il-medja tal-ogħla konċentrazzjoni ( $C_{max}$ , *peak concentration*), l-erja taħt il-kurva minn jum 0 sa jum 28 ( $AUC_{0-28}$ , *area under the curve from 0 to 28 days*) u l-konċentrazzjoni fit-28 jum wara d-dożagġ ( $C_{28}$ , *concentration 28 days after dosing*) għal casirivimab u imdevimab kienu komparabbli wara doża waħda ġol-vini ta' 1 200 mg (600 mg ta' kull antikorp monoklonali) (182.7 mg/L, 1 754.9 mg.jum/L, 37.9 mg/L, rispettivament għal casirivimab, u 181.7 mg/L, 1 600.8 mg.jum/L, 27.3 mg/L, rispettivament għal imdevimab), jew doża waħda taħt il-ġilda ta' 1 200 mg (600 mg ta' kull antikorp monoklonali) (52.5 mg/L, 1 121.7 mg.jum/L, 30.5 mg/L, rispettivament għal casirivimab, u 49.2 mg/L, 1 016.9 mg.jum/L, 25.9 mg/L, rispettivament għal imdevimab).

Għall-kors ġol-vini ta' 8 000 mg (4 000 mg ta' kull antikorp monoklonali) fil-pazjenti li jehtieġu ossiġenu supplimentari, il-medja tal-ogħla konċentrazzjoni ( $C_{max}$ ), l-erja taħt il-kurva minn jum 0 sa jum 28 ( $AUC_{0-28}$ ) u l-konċentrazzjoni fit-28 jum wara d-dożagġ ( $C_{28}$ ) għal casirivimab u imdevimab kienu ta' 1 046 mg/L, 9 280 mg.jum/L, 165.2 mg/L, rispettivament għal casirivimab, u 1 132 mg/L, 8 789 mg.jum/L, 136.2 mg/L, rispettivament għal imdevimab, wara doża waħda ġol-vini.

Għall-profilassi ta' qabel l-esponiment korsijiet ġol-vini u taħt il-ġilda ta' għoti kull xahar ta' 300 mg kull wieħed għal casirivimab u imdevimab wara doża tal-bidu (għolja) ta' 600 mg kull wieħed għal casirivimab u imdevimab, l-aktar konċentrazzjonijiet baxxi mbassra medjana ta' casirivimab u imdevimab fis-serum fi stat fiss huma simili għall-konċentrazzjonijiet medji f'jum 29 fis-serum osservati għal doża waħda taħt il-ġilda ta' casirivimab u imdevimab 1 200 mg (600 mg ta' casirivimab u 600 mg ta' imdevimab).

### Assorbiment

Casirivimab u imdevimab mogħtija bħala doża waħda ġol-vini jwasslu għal konċentrazzjonijiet massimi fis-serum fi tmiem tal-infużjoni. L-istimi taż-żmien medjan (firxa) sakemm tintlaħaq konċentrazzjoni massima ta' casirivimab u imdevimab fis-serum ( $T_{max}$ , *time to reach maximum serum concentration*) wara doża waħda taħt il-ġilda ta' 600 mg minn kull antikorp monoklonali huma ta' 6.7 (firxa ta' 3.4 - 13.6) ijiem u 6.6 (firxa ta' 3.4 - 13.6) ijiem għal casirivimab u imdevimab, rispettivament. Wara doża waħda taħt il-ġilda ta' 600 mg minn kull antikorp monoklonali, casirivimab u imdevimab kellhom bijodisponibilità stmata ta' 71.8% u 71.7%, rispettivament.

### Distribuzzjoni

Il-volum ta' distribuzzjoni totali stmat permezz ta' analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni kien ta' 7.072 L u 7.183 L għal casirivimab u imdevimab, rispettivament.

### Bijotrasformazzjoni

Bħall-antikorpi IgG1 monoklonali tal-bniedem, casirivimab u imdevimab huma mistennija li jiġu ddegradati f'peptidi żgħar u aċidi amminiċi permezz ta' mogħdijiet kataboliċi bl-istess mod bħal IgG endoġena.

### Eliminazzjoni

Il-half-lives medji (il-5, il-95 percentil) tal-eliminazzjoni mis-serum wara doża ta' 600 mg minn kull antikorp monoklonali kienu ta' 29.8 (16.4, 43.1) ijiem u 26.2 (16.9, 35.6) jiem, rispettivament, għal casirivimab u imdevimab. It-tneħħijiet medji (il-5, il-95 percentil) kienu ta' 0.188 (0.11, 0.30) u 0.227 (0.15, 0.35), rispettivament, għal casirivimab u imdevimab.

Għall-pazjenti li jehtiegu ossigenu supplimentari, il-half-lives medji (il-5, il-95 percentil) tal-eliminazzjoni mis-serum wara doża ta' 4 000 mg minn kull antikorp monoklonali kienu ta' 21.9 (12.4, 36.9) ijiem u 18.8 (11.7, 29.4) ijiem, rispettivament, għal casirivimab u imdevimab. It-tneħħijiet medji (il-5, il-95 percentil) kienu ta' 0.303 (0.156, 0.514) u 0.347 (0.188, 0.566), rispettivament, għal casirivimab u imdevimab.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Għall-pazjenti adolexxenti bil-COVID-19 (b'età ta' 12-il sena u aktar u li jiżnu mill-inqas 40 kg f'COV-2067) li kienu qed jirċievu doża IV waħda ta' 1200 mg, il-konċentrazzjoni medja ± SD fi tmiem tal-infużjoni u fit-28 jum wara d-dożaġġ kienet ta'  $172 \pm 96.9$  mg/L u  $54.3 \pm 17.7$  mg/L għal casirivimab u  $183 \pm 101$  mg/L u  $45.3 \pm 13.1$  mg/L għal imdevimab.

Għall-adolexxenti mhux infettati bis-SARS-CoV-2 (b'età ta' 12-il sena u aktar u li jiżnu mill-inqas 40 kg f'COV-2069) li kienu qed jirċievu doża SC waħda ta' 1200 mg, il-konċentrazzjoni medja ± SD 28 jum wara d-dożaġġ kienet ta'  $44.9 \pm 14.7$  mg/L għal casirivimab u  $36.5 \pm 13.2$  mg/L għal imdevimab.

Il-farmakokinetika ta' casirivimab u imdevimab fit-tfal b'età ta' < 12-il sena għadha ma gietx determinata s'issa.

Il-farmakokinetika ta' casirivimab u imdevimab fit-tfal b'età ta' < 18-il sena li jehtiegu ossigenu supplimentari għadha ma gietx determinata s'issa.

#### *Anzjani*

Fl-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni, l-età (18-il sena sa 96 sena) ma kinitx identifikata bhala kovarjat sinifikanti fuq il-PK ta' casirivimab u imdevimab.

#### *Indeboliment tal-kliwi*

Casirivimab u imdevimab mhumiex mistennija li jgħaddu minn eliminazzjoni sinifikanti mill-kliwi minhabba l-piż molekulari tagħhom (> 69 kDa).

#### *Indeboliment tal-fwied*

Casirivimab u imdevimab mhumiex mistennija li jgħaddu minn eliminazzjoni sinifikanti mill-fwied.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Ma twettqux studji dwar il-karċinogeniċità, il-ġenotossiċità u t-tossikoloġija riproduttiva b'casirivimab u imdevimab. Antikorpi bħal casirivimab u imdevimab mhumiex mistennija li juru potenzjal ta' effetti tossiku fuq il-ġeni jew riskju ta' kanċer. Fi studji dwar ir-reattività inkroċjata tat-tessuti b'casirivimab u imdevimab bl-użu ta' tessuti ta' bnedmin u xadini adulti u tessuti tal-fetu tal-bniedem, ma gie osservat l-ebda rbit.

Fi studju dwar it-tossikoloġija f'xadini cynomolgus, ġew osservati sejbiet mhux avversi fil-fwied (żidiet temporanji zgħar fl-AST u l-ALT).

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

L-histidine

L-histidine monohydrochloride monohydrate

polysorbate 80

sucrose

Ilma għall-injezzjonijiet

## 6.2 Inkompattibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

## 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuħ: Sentejn

Kunjetti ta' 1 332 mg b'ħafna doži fl-istess pakkett

Wara l-ewwel titqiba: Jekk ma jintużax immedjatement, il-prodott fil-kunnett jista' jinħażen għal 16-il siegħa f'temperatura ambjentali sa 25 °C jew għal mhux aktar minn 48 siegħa fi friġġ (2 °C sa 8 °C). Aktar minn dawn il-ħinijiet u l-kondizzjonijiet, il-ħażna waqt l-użu hija r-responsabbiltà tal-utent.

Soluzzjoni dilwita għall-għoti ġol-vini

Is-soluzzjoni fil-kunnett teħtieġ dilwizzjoni qabel l-għoti. Is-soluzzjoni għall-infuzjoni ppreparata hija maħsuba biex tintuża immedjatement. Id-*data* dwar l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu giet murija għal 20 siegħa f'temperatura ambjentali (sa 25 °C) u 72 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C. Minn aspekk mikrobijologiku, is-soluzzjoni għall-infuzjoni ppreparata għandha tintuża immedjatement. Jekk ma tintużax immedjatement, iż-żminijiet tal-ħażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux ta' aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kondizzjonijiet asettiċi kkontrollati u vvalidati. Jekk kienet fi friġġ, halli l-borża għall-infuzjoni ġol-vini tilhaq it-temperatura ambjentali għal madwar 30 minuta qabel l-għoti.

Ħażna ta' siringi għall-għoti taħt il-ġilda

Is-siringi ppreparati għandhom jingħataw immedjatement. Id-*data* dwar l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu giet murija għal 24 siegħa f'temperatura ambjentali (sa 25 °C) u 72 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C. Jekk ma jintużawx immedjatement, iż-żminijiet tal-ħażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux ta' aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, sakemm il-preparazzjoni ma tkunx saret f'kondizzjonijiet asettiċi kkontrollati u vvalidati. Jekk kienu fi friġġ, halli s-siringi jilhqu t-temperatura ambjentali għal madwar 10-15-il minuta qabel l-għoti.

## 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C - 8 °C).

Tagħmlux fil-friza.

Thawwadx.

Żomm il-kunjetti fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

## 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Ronapreve huwa pprovdut f'kunjeti ta' 20 mL tal-ħġieġ trasparenti tat-Tip 1.

Ronapreve 120 mg/mL + 120 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni/infuzjoni, kunjetti b'ħafna doži

Kull kartuna fiha kunjett wieħed ta' kull antikorp:

Pakkett ta' żewġ kunjetti ta' 20 mL tal-ħġieġ trasparenti tat-Tip 1 b'tapp tal-lastku butyl li fih kunjett wieħed ta' soluzzjoni ta' 11.1 mL ta' 1 332 mg ta' casirivimab u kunjett wieħed ta' soluzzjoni ta' 11.1 mL ta' 1 332 mg ta' imdevimab.



## 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

### Preparazzjoni ta' Ronapreve għall-infużjoni ġol-vini

Ronapreve għandu jiġi ppreparat minn professjonist tal-kura tas-saħħa bl-użu ta' teknika asettika:

1. Nehhi l-kunjetti ta' casirivimab u imdevimab mill-frigġ u hallihom jilhq u t-temperatura ambjentali għal madwar 20 minuta qabel il-preparazzjoni.
  - Tesponih(om)x għal sħana diretta.
  - Thawwadx il-kunjetti.
2. Spezzjona viżwalment il-kunjetti ta' casirivimab u imdevimab għal frak u bidla fil-kulur qabel l-ghoti. Jekk tiġi osservata xi waħda minnhom, il-kunjett għandu jintrema u minfloku jintuża kunjett ġdid.
  - Is-soluzzjoni għal kull kunjett għandha tkun ċara sa kemxejn tkangi, bla kulur sa safra ċara.
3. Ikseb borża għall-infużjoni ġol-vini (magħmula minn polyvinyl chloride [PVC] jew polyolefin [PO]) mimlija għal-lest li jkun fiha 50 mL, 100 mL, 150 mL, jew 250 mL ta' injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) dextrose.
4. Bl-użu ta' siringa u labra sterili, iġbed il-volum xieraq ta' casirivimab u imdevimab minn kull kunjett rispettiv u injettah go borża għall-infużjoni mimlija għal-lest li jkun fiha injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) dextrose (ara sezzjoni 4.2, Tabella 1).
5. Hallat il-borża għall-infużjoni bil-galbu billi taqlibha. Thawwadx.
6. Ronapreve huwa mingħajr preservattivi u għalhekk, is-soluzzjoni għall-infużjoni dilwita għandha tingħata immedjatament.

### Għoti ta' Ronapreve permezz ta' infużjoni ġol-vini

- Iġbor il-materjali rakkomandati għall-infużjoni:
  - Sett tal-infużjoni tal-polyvinyl chloride (PVC), tal-PVC miksi b'polyethylene (PE), jew tal-polyurethane (PU).
  - Filtru fil-pajp jew miżjud ta' 0.2 µm sa 5 µm tal-polyethersulfone, tal-polysulfone, jew tal-polyamide għall-ghoti ġol-vini.
- Qabbad is-sett tal-infużjoni mal-borża għall-ghoti ġol-vini.
- Ipprajmja s-sett tal-infużjoni.
- Agħti s-soluzzjoni għall-infużjoni kollha fil-borża permezz ta' pompa jew tal-gravità minn go pajp ġol-vini li jkun fih filtru sterili fil-pajp jew miżjud ta' 0.2 µm sa 5 µm tal-polyethersulfone, tal-polysulfone, jew tal-polyamide għall-ghoti ġol-vini.
- Is-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata m'għandhiex tingħata flimkien ma' xi prodott mediċinali ieħor. Il-kompatibbiltà tal-injezzjoni ta' casirivimab u imdevimab ma' soluzzjonijiet u prodotti mediċinali għall-ghoti ġol-vini oħra appartgħi injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) dextrose mhix magħrufa.
- Wara li titlesta l-infużjoni, laħlaħ il-pajp b'injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) dextrose biex tiżgura l-ghoti tad-doża meħtieġa.
- Wara l-infużjoni ġol-vini l-individwi għandhom jiġu mmonitorjati skont il-prattika medika lokali.

### Preparazzjoni ta' Ronapreve għal injezzjoni taħt il-ġilda

Nehhi l-kunjett(i) ta' casirivimab u imdevimab mill-frigġ u hallih(om) jilhaq/jilhq u t-temperatura ambjentali għal madwar 20 minuta qabel il-preparazzjoni.

Tesponih(om)x għal sħana diretta.

Thawwadx il-kunjetti.

Spezzjona viżwalment il-kunjett(i) ta' casirivimab u imdevimab għal frak u bidla fil-kulur qabel l-ghoti. Jekk tiġi osservata xi waħda minnhom, il-kunjett għandu jintrema u minflok jintuża kunjett ġdid. Is-soluzzjoni għal kull kunjett għandha tkun ċara sa kemxejn tkangi, bla kulur sa safra ċara.

1. Ronapreve għandu jiġi ppreparat bl-użu tan-numru xieraq ta' siringi (ara sezzjoni 4.2, Tabella 3). Ikseb siringi ta' 3 mL jew 5 mL tal-polypropylene b'konnessjoni luer u labar għat-trasferiment ta' 21 gauge.
2. Bl-użu ta' labra u siringa sterili, iġbed il-volum xieraq ta' casirivimab u imdevimab minn kull kunjett rispettiv f'kull siringa (ara sezzjoni 4.2, Tabella 3) għal total ta' 4 siringi għad-doża totali kkombinata ta' 1 200 mg u total ta' 2 siringi għad-doża totali kkombinata ta' 600 mg. Aħżen kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża kif indikat fis-Sezzjoni 6.3.
3. Ibdel il-labra ta' 21 gauge għat-trasferiment ma' labra ta' 25 gauge jew 27 gauge għall-injezzjoni taht il-ġilda.
4. Dan il-prodott huwa mingħajr preservattivi u għalhekk, is-siringi ppreparati għandhom jingħataw immedjatament. Jekk l-ghoti immedjat ma jkunx possibbli, aħżen is-siringi ppreparati ta' casirivimab u imdevimab f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C għal mhux aktar minn 72 siegħa u f'temperatura ambjentali sa 25 °C għal mhux aktar minn 24 siegħa. Jekk kienu fi frigg, halli s-siringi jilhqu t-temperatura ambjentali għal madwar 10-15-il minuta qabel l-ghoti.

#### Għoti ta' Ronapreve permezz ta' injezzjoni taht il-ġilda

- Għall-ghoti tad-doża ta' Ronapreve 1 200 mg (600 mg ta' casirivimab u 600 mg ta' imdevimab), iġbor 4 siringi (ara sezzjoni 4.2, Tabella 3) u pprepara għall-injezzjonijiet taht il-ġilda.
- Għall-ghoti tad-doża ta' Ronapreve 600 mg (300 mg ta' casirivimab u 300 mg ta' imdevimab), iġbor 2 siringi (ara sezzjoni 4.2, Tabella 3) u pprepara għall-injezzjonijiet taht il-ġilda.
- Minhabba l-volum, agħti l-injezzjonijiet taht il-ġilda wara xulxin, f'siti fil-ġisem separati (fil-parti ta' fuq tal-koxxa, fil-parti ta' fuq tan-naħa ta' barra tad-dirgħajn, jew fl-addome, waqt li tevita 5 cm madwar iż-żokra u l-qadd).

#### Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Il-punti li ġejjin għandhom jiġu segwiti b'mod strett fir-rigward tal-użu u r-rimi tas-siringi u oġġetti mediċinali oħra li jaqtgħu u bil-ponta:

- Il-labar u s-siringi qatt m'għandhom jerggħu jintużaw.
- Poġġi l-labar u s-siringi użati kollha f'kontenitur għall-oġġetti li jaqtgħu u bil-ponta (kontenitur li jintrema wara l-użu li ma jittaqqabx).

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/21/1601/002

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 12 ta' Novembru 2021

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA/I BIJOLOĠIKA/ĊI  
ATTIVA/I U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-  
HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-  
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT  
MEDIĊINALI**

**A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA/I BIJOLOGIKA/ĊI ATTIVAI/ U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza/i bijoloġika/ċi attiva/i

Genentech, Inc.  
1000 New Horizons Way  
Vacaville  
CA 95688  
L-Istati Uniti tal-Amerika

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Roche Pharma AG  
Emil Barrell Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA – Użu ta' Darba**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ronapreve 300 mg + 300 mg soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni  
casirivimab/imdevimab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kunjett wiehed fih 300 mg/2.5 mL ta' casirivimab (120 mg/mL).  
Kunjett wiehed fih 300 mg/2.5 mL ta' imdevimab (120 mg/mL).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, sucrose, ilma għall-  
injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni  
300 mg/2.5 mL  
2 kunjetti ta' 2.5 mL

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu  
Għal użu għal ġol-vini jew għal taħt il-ġilda  
Għal IV, casirivimab u imdevimab għandhom jingħataw flimkien  
Għal SC, casirivimab u imdevimab għandhom jingħataw wara xulxin  
Għal użu ta' darba biss

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP



**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**Ahżen fi friġġ.** Tagħmlux fil-friża. **Thawwadx il-kunjetti.** Żomm il-kunjetti fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ**

EU/1/21/1601/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGħATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**

**TIKKETTA TAL-KUNJETT TA' CASIRIVIMAB – Kunjett li Jintuża Darba**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Ronapreve 300 mg + 300 mg soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni  
casirivimab  
IV/SC

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

300 mg/2.5 mL

**6. OHRAJN**

Għandu jingħata ma' imdevimab

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**

**TIKKETTA TAL-KUNJETT TA' IMDEVIMAB – Kunjett li Jintuża Darba**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Ronapreve 300 mg + 300 mg soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni  
imdevimab  
IV/SC

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

300 mg/2.5 mL

**6. OHRAJN**

Għandu jingħata ma' casirivimab

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA – Hafna Doži**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ronapreve 120 mg/mL + 120 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni  
casirivimab/imdevimab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kunjett wiehed b'hafna doži fih 1 332 mg/11.1 mL ta' casirivimab (120 mg/mL).  
Kunjett wiehed b'hafna doži fih 1 332 mg/11.1 mL ta' imdevimab (120 mg/mL).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, sucrose, ilma għall-  
injezzjonijiet

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni  
1 332 mg/11.1 mL  
2 kunjetti b'hafna doži ta' 11.1 mL

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu  
Għal użu għal ġol-vini jew għal taħt il-ġilda  
Għal IV, casirivimab u imdevimab għandhom jingħataw flimkien  
Għal SC, casirivimab u imdevimab għandhom jingħataw wara xulxin

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**Ahżen fi frigg.** Tagħmlux fil-friża. **Thawwadx il-kunjetti.** Żomm il-kunjetti fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/21/1601/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**

**TIKKETTA TAL-KUNJETT TA' CASIRIVIMAB – Kunjett b'Hafna Doži**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Ronapreve 120 mg/mL + 120 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni  
casirivimab  
IV/SC

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

1 332 mg/11.1 mL

**6. OHRAJN**

Għandu jingħata ma' imdevimab

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN**  
**TIKKETTA TAL-KUNJETT TA' IMDEVIMAB – Kunjett b'Hafna Doži**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Ronapreve 120 mg/mL + 120 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni  
imdevimab  
IV/SC

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

1 332 mg/11.1 mL

**6. OHRAJN**

Għandu jingħata ma' casirivimab

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**



## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Ronapreve 300 mg + 300 mg soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni casirivimab u imdevimab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, jew lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Ronapreve u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Ronapreve
3. Kif għandu jingħatalek Ronapreve
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Ronapreve
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Ronapreve u għalxiex jintuża

##### X'inhu Ronapreve

Ronapreve huwa magħmul mis-sustanzi attivi 'casirivimab' u 'imdevimab'. Casirivimab u imdevimab huma tip ta' proteina msejha 'antikorpi monoklonali'.

##### Għalxiex jintuża Ronapreve

Ronapreve jintuża biex jittratta lill-adulti u l-adolexxenti b'età minn 12-il sena 'l fuq li jiżnu mill-inqas 40 kg li għandhom il-COVID-19 li ma jehtigux ossiġenu għat-trattament tal-COVID-19, u li għandhom riskju miżjud li l-marda ssir severa abbażi tal-evalwazzjoni tat-tabib tagħhom.

Ronapreve jintuża biex jittratta l-COVID-19 fl-adulti u l-adolexxenti b'età minn 12-il sena 'l fuq li jiżnu mill-inqas 40 kg li jehtieġu ossiġenu għat-trattament tal-COVID-19, u li għandhom riżultat negattiv tat-test għall-antikorpi (proteini fis-sistema tad-difiża tal-gisem) kontra l-COVID-19.

Ronapreve jintuża għall-prevenzjoni tal-COVID-19 fl-adulti u l-adolexxenti b'età minn 12-il sena 'l fuq u li jiżnu mill-inqas 40 kg.

##### Kif jahdem Ronapreve

Ronapreve jeħel ma' proteina fuq is-superfiċje tal-coronavirus imsejha l-'proteina spike'. Dan iwaqqaf lill-virus milli jidhol fiċ-ċelluli tiegħek u milli jinfirex bejn iċ-ċelluli.

## 2. X'ghandek tkun taf qabel ma tinghata Ronapreve

### M'ghandekx tinghata Ronapreve

- jekk inti allergiku għal casirivimab, imdevimab, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek malajr kemm jista' jkun, jekk dan japplika għalik.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

- Din il-medicina tista' tikkawża reazzjonijiet allergiċi jew reazzjonijiet wara l-infużjoni jew l-injezzjoni. Is-sinjali ta' dawn ir-reazzjonijiet huma elenkati fis-Sezzjoni 4. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sinjali jew sintomi.

### Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal taħt l-età ta' 12-il sena jew adolexxenti li jiżnu inqas minn 40 kg.

### Medicini oħra u Ronapreve

**Qabel** ma tinghata Ronapreve, għid lit-tabib jew lill-infermier li qed jagħtihulek dwar kwalunkwe medicina oħra li qed tiehu, jew ħadt dan l-aħħar.

**Wara** li tkun ħadt Ronapreve:

- għid lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar li inti ħadt din il-medicina biex tittratta jew tipprevjeni l-COVID-19
- għid lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar li inti ħadt din il-medicina, jekk tkun ser tiehu vacċin tal-COVID-19.

### Tqala u treddigh

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk inti tqila, jew jekk tista' tkun tqila.

- Dan għax m'hemmx biżżejjed informazzjoni biex ikun ċert li din il-medicina hija sigura għall-użu waqt it-tqala.
- Din il-medicina ser tinghata biss jekk il-benefiċċji potenzjali tat-trattament jegħlbu r-riskji potenzjali għall-omm u t-tarbija fil-guf.

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tredda'.

- Dan għax għadu mhux magħruf jekk din il-medicina tgħaddix fil-ħalib tas-sider tal-bniedem - jew x'jistgħu jkun l-effetti fuq it-tarbija jew fuq il-produzzjoni tal-ħalib.
- It-tabib tiegħek ser jgħinek tiddeċiedi dwar jekk għandekx tibqa' tredda' jew jekk tibdiex it-trattament b'din il-medicina.

### Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-medicina mhix mistennija li jkollha xi effett fuq il-ħila tiegħek biex issuq.

## 3. Kif ghandu jinghatalek Ronapreve

### Kemm jinghata?

Id-doża rakkomandata għat-trattament tal-COVID-19 ser tiddependi mis-severità tal-marda tiegħek.

Id-doża rakkomandata għat-trattament tal-COVID-19 fl-adulti u fl-adolexxenti b'età minn 12-il sena 'l fuq li jiżnu mill-inqas 40 kg, li ma jehtigux terapija ta' ossigenu, hija ta' 600 mg ta' casirivimab u 600 mg ta' imdevimab.

Id-doża rakkomandata għat-trattament tal-COVID-19 fl-adulti u fl-adolexxenti b'età minn 12-il sena 'l fuq li jiżnu mill-inqas 40 kg, li jeħtieġu terapija ta' ossiġenu, hija ta' 4 000 mg ta' casirivimab u 4 000 mg ta' imdevimab.

Id-doża rakkomandata għall-prevenzjoni tal-COVID-19 fl-adulti u fl-adolexxenti b'età minn 12-il sena 'l fuq li jiżnu mill-inqas 40 kg hija ta' 600 mg ta' casirivimab u 600 mg ta' imdevimab.

Id-doża rakkomandata għal prevenzjoni kontinwa tal-COVID-19 fl-adulti u fl-adolexxenti b'età minn 12-il sena 'il fuq li jiżnu mill-inqas 40 kg hija ta' 600 mg ta' casirivimab u 600 mg ta' imdevimab bħala d-doża tal-bidu, u d-doži sussegwenti huma ta' 300 mg ta' casirivimab u 300 mg ta' imdevimab darba kull erba' ġimgħat.

### **Kif tingħata din il-mediċina?**

Casirivimab u imdevimab jistgħu jingħataw flimkien bħala infużjoni waħda (dripp) ġo vina fuq medda ta' 20 sa 60 minuta. Fil-pazjenti li ma jeħtiġux terapija ta' ossiġenu, din il-mediċina tista' tingħata wkoll bħala injezzjonijiet, mogħtija immedjatament waħda wara l-oħra, taħt il-ġilda magħmula f'siti fil-ġisem separati jekk infużjoni tittardja t-trattament. It-tabib jew l-infermier tiegħek ser jiddeciedu għal kemm hin ser tiġi mmonitorjat wara li tingħata l-mediċina. Dan f'każ li jkollok xi effetti sekondarji.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrapportati b'Ronapreve.

### **Reazzjonijiet wara l-infużjoni**

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok kwalunkwe wiehed minn dawn is-sinjali ta' reazzjoni allergika jew reazzjoni elenkati hawn taħt waqt jew wara l-infużjoni. L-infużjoni jista' jkollha bżonn tingħata b'rata aktar baxxa, tiġi interrotta jew titwaqqaf u inti jista' jkollok bżonn mediċini oħra għat-trattament tas-sintomi. Is-sinjali jew is-sintomi ta' reazzjoni allergika jew reazzjonijiet relatati mal-infużjoni jistgħu jinkludu:

**Mhux komuni:** jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

- dardir (nawsja)
- tkexkix ta' bard
- sturdament
- fwawar
- ħakk
- tehid tan-nifs mgħaġġel b'mod mhux normali
- raxx

**Rari:** jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000

- reazzjoni allergika severa (anafilassi)
- reazzjonijiet allergiċi
- raxx bil-ħakk

**Effetti sekondarji oħra li ġew irrappurtati** (frekwenza mhux magħrufa):

- ħass ħazin li jista' jkun akkumpanjat minn spażmi jew kontrazzjonijiet tal-muskoli

## Reazzjonijiet wara l-injezzjoni taht il-ġilda

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok kwalunkwe wieħed minn dawn is-sinjali ta' reazzjoni wara l-injezzjonijiet.

**Komuni:** jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

- ħmura, tbenġil, nefha, uġiġh jew raxx bil-ħakk fis-sit tal-injezzjoni

**Mhux komuni:** jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

- sturdament
- glandoli limfatiċi minfuħin viċin is-sit tal-injezzjoni

**Rari:** jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000

- ħakk

**Effetti sekondarji ohra li ġew irrappurtati** (frekwenza mhux magħrufa):

- ħass ħażin li jista' jkun akkumpanjat minn spażmi jew kontrazzjonijiet tal-muskoli

## Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħzen Ronapreve

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ronapreve ser jinħażen mill-professjonisti tal-kura tas-saħħa fl-isptar jew fil-klinika fil-kondizzjonijiet li ġejjin:

- **Qabel l-użu**, aħżen is-soluzzjoni konċentrata mhux miftuħa ta' Ronapreve fi friġġ sal-ġurnata li fiha tkun meħtieġa. Qabel tiddilwixxiha, ħalli s-soluzzjoni konċentrata tilhaq it-temperatura ambjentali.
- **Ladarba dilwit**, Ronapreve għandu jintuża immedjatement. Jekk meħtieġ, boroż ta' soluzzjoni dilwiti jistgħu jinħażnu f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C għal mhux aktar minn 72 siegħa u f'temperatura ambjentali sa 25 °C għal mhux aktar minn 20 siegħa. Jekk kienet fi friġġ, ħalli s-soluzzjoni għall-infużjoni tilhaq it-temperatura ambjentali għal madwar 30 minuta qabel l-għoti.
- Is-siringi ppreparati għandhom jintużaw immedjatement. Jekk meħtieġ, aħżen is-siringi ppreparati f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C għal mhux aktar minn 72 siegħa u f'temperatura ambjentali sa 25 °C għal mhux aktar minn 24 siegħa. Jekk kienu fi friġġ, ħalli s-siringi jilhqu t-temperatura ambjentali għal madwar 10-15-il minuta qabel l-għoti.

Tużax din il-medicina jekk tinnota frak jew bidla fil-kulur.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

### X'fih Ronapreve

- Is-sustanzi attivi huma casirivimab u imdevimab. Kull kunjett li jintuża darba ta' 6 mL fih 300 mg ta' casirivimab jew 300 mg ta' imdevimab.

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, sucrose, u ilma għall-injezzjonijiet.

### **Kif jidher Ronapreve u l-kontenut tal-pakkett**

Ronapreve huwa soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni. Huwa soluzzjoni ċara sa kemxejn tkanġi u bla kulur sa safra ċara u huwa disponibbli f'kaxxi tal-kartun li fihom 2 kunjetti f'kull pakkett, kunjett wieħed għal kull sustanza attiva.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

### **Manifattur**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

#### **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

**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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'.**

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://ema.europa.eu>

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

-----  
**It-tagħrif li jmiss qed jinghata għall-professjonisti tal-kura tas-saħha biss.** Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal aktar informazzjoni.

### **Istruzzjonijiet għall-professjonisti tal-kura tas-saħha**

#### **Ronapreve 300 mg + 300 mg soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni**

#### **Casirivimab u imdevimab għandhom jinghataw flimkien permezz ta' infużjoni ġol-vini (wara dilwizzjoni) jew wara xulxin għal injezzjoni taħt il-ġilda**

Casirivimab:

Kull kunjett li jintuża darba fih 300 mg ta' casirivimab f'kull 2.5 mL (120 mg/mL) bħala soluzzjoni ċara sa kemxejn tkanġi u bla kulur sa safra ċara.

Imdevimab:

Kull kunjett li jintuża darba fih 300 mg ta' imdevimab f'kull 2.5 mL (120 mg/mL) bħala soluzzjoni ċara sa kemxejn tkanġi u bla kulur sa safra ċara.

#### **Sommarju tat-Trattament u l-Prevenzjoni**

Ronapreve huwa indikat għal:

- It-trattament tal-COVID-19 fl-adulti u l-adolexxenti b'età ta' 12-il sena u aktar li jiżnu mill-inqas 40 kg li ma jehtigux ossiġenu supplimentari u li għandhom riskju miżjud li l-COVID-19 issir severa.
- It-trattament tal-COVID-19 fl-adulti u l-adolexxenti b'età ta' 12-il sena u aktar li jiżnu mill-inqas 40 kg u li jkun qed jirċievu ossiġenu supplimentari, li għandhom riżultat negattiv tat-test tal-antikorpi għal SARS-CoV-2.
- Il-prevenzjoni tal-COVID-19 fl-adulti u l-adolexxenti b'età ta' 12-il sena u aktar li jiżnu mill-inqas 40 kg.

Skont l-indikazzjoni klinika, id-doża rakkomandata hija:

- 600 mg ta' casirivimab u 600 mg ta' imdevimab, jew
- 4 000 mg ta' casirivimab u 4 000 mg ta' imdevimab, jew
- 300 mg ta' casirivimab u 300 mg ta' imdevimab

#### **Preparazzjoni għall-Għoti permezz ta' Infużjoni ġol-Vini**

Is-soluzzjoni konċentrata ta' Ronapreve għandha tiġi dilwita b'soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) jew injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) dextrose għall-infużjoni f'kondizzjonijiet asettiċi. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

1. Neħhi l-kunjetti ta' casirivimab u imdevimab mill-frigġ u ħallihom jilhq u t-temperatura ambjentali għal madwar 20 minuta qabel il-preparazzjoni. Tesponih(om)x għal sħana diretta. Thawwadx il-kunjetti.
2. Spezzjona viżwalment il-kunjetti ta' casirivimab u imdevimab għal frak u bidla fil-kulur qabel l-għoti. Jekk tiġi osservata xi wahda minnhom, il-kunjett għandu jintrema u minfloku jintuża kunjett ġdid.
  - Is-soluzzjoni għal kull kunjett għandha tkun ċara sa kemxejn tkanġi, bla kulur sa safra ċara.
3. Ikseb borża għall-infużjoni ġol-vini (magħmula minn polyvinyl chloride [PVC] jew polyolefin [PO]) mimlija għal-lest li jkun fiha 50 mL, 100 mL, 150 mL, jew 250 mL ta' injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) dextrose.

4. Bl-użu ta' siringa u labra sterili, iġbed il-volum xieraq ta' casirivimab u imdevimab minn kull kunjett rispettiv u injettah go borża tal-infużjoni mimlija għal-lest li jkun fiha injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) dextrose (ara Tabelli 1 u 2).
5. Ħallat il-borża għall-infużjoni bil-galbu billi taqlibha. Thawwadx.
6. Dan il-prodott huwa mingħajr preservattivi u għalhekk, is-soluzzjoni għall-infużjoni dilwita għandha tingħata immedjatement.
  - Jekk l-għoti immedjat ma jkunx possibbli, aħżen is-soluzzjoni għall-infużjoni dilwita ta' casirivimab u imdevimab f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C għal mhux aktar minn 72 siegħa u f'temperatura ambjentali sa 25 °C għal mhux aktar minn 20 siegħa. Jekk kienet fi frigg, halli s-soluzzjoni għall-infużjoni tilhaq it-temperatura ambjentali għal madwar 30 minuta qabel l-għoti.

**Tabella 1: Istruzzjonijiet rakkomandati għad-dilwizzjoni u l-infużjoni ġol-vini ta' 600 mg casirivimab u 600 mg imdevimab jew 300 mg casirivimab u 300 mg imdevimab**

Indikazzjoni	Daqs tal-borża tal-infużjoni mimlija għal-lest b'9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew 50 mg/mL (5%) dextrose	Doża ta' Ronapreve	Volum Totali għal Doża Wahda	Volum li għandu jingibed minn kull kunjett rispettiv u injettat f'borża tal-infużjoni wahda mimlija għal-lest b'9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew 50 mg/mL (5%) dextrose ta' 50-250 mL għall-għoti flimkien	Hin Minimu tal-Infużjoni
Trattament (pazjenti mhux fuq ossiġenu supplementari), Profilassi wara esponiment (doża wahda), Profilassi qabel esponiment (doża tal-bidu)	50 mL, 100 mL, 150 mL	600 mg casirivimab u 600 mg imdevimab	10 mL	2.5 mL minn żewġ kunjetti li jintużaw darba ta' 300 mg ta' casirivimab 2.5 mL minn żewġ kunjetti li jintużaw darba ta' 300 mg ta' imdevimab	20 minuta
	250 mL				30 minuta
Profilassi qabel esponiment (doża ripetuta)	50 mL, 100 mL, 150 mL	300 mg casirivimab u 300 mg imdevimab	5 mL	2.5 mL minn kunjett wiehed li jintuża darba ta' 300 mg ta' casirivimab 2.5 mL minn kunjett wiehed li jintuża darba ta' 300 mg ta' imdevimab	20 minuta
	250 mL				30 minuta



**Tabella 2: Istruzzjonijiet rakkomandati għad-dilwizzjoni u l-infużjoni ġol-vini ta' 4 000 mg casirivimab u 4 000 mg imdevimab**

Indikazzjoni	Daqs tal-borża tal-infużjoni mimlija għal-lest b'9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew 50 mg/mL (5%) dextrose	Doża ta' Ronapreve	Volum Totali għal Doża Wahda	Volum li għandu jingibed minn kull kunjett rispettiv u injettat f'borża tal-infużjoni wahda mimlija għal-lest b'9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew 50 mg/mL (5%) dextrose ta' 50-250 mL għal għoti flimkien	Hin Minimu tal-Infużjoni
Trattament (pazjenti fuq ossiġenu supplementari)	250 mL*	4 000 mg casirivimab u 4 000 mg imdevimab	66.6 mL	33.3 mL totali ta' casirivimab mill-kunjetti li jintużaw darba ta' 300 mg 33.3 mL totali ta' imdevimab mill-kunjetti li jintużaw darba ta' 300 mg	60 minuta

\* Iġbed u armi 66.6 mL ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew 50 mg/mL (5%) dextrose mill-borża tal-infużjoni qabel ma żżid casirivimab u imdevimab

### **Għoti permezz ta' Infużjoni ġol-Vini**

Is-soluzzjoni għall-infużjoni ta' Ronapreve għandha tingħata minn professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalfikat bl-użu ta' teknika asettika.

- Iġbor il-materjali rakkomandati għall-infużjoni:
  - Sett tal-infużjoni tal-polyvinyl chloride (PVC), tal-PVC miksi b'polyethylene (PE), jew tal-polyurethane (PU).
  - Filtru fil-pajp jew miżjud ta' 0.2 µm sa 5 µm tal-polyethersulfone, tal-polysulfone, jew tal-polyamide għall-għoti ġol-vini
- Qabbad is-sett tal-infużjoni mal-borża għall-għoti ġol-vini.
- Ipprajmja s-sett tal-infużjoni.
- Agħti s-soluzzjoni għall-infużjoni kollha fil-borża permezz ta' pompa jew tal-gravità minn ġo pajp ġol-vini li jkun fih filtru sterili fil-pajp jew miżjud ta' 0.2 µm sa 5 µm tal-polyethersulfone, tal-polysulfone, jew tal-polyamide għall-għoti ġol-vini.
- L-infużjoni għandha tingħata fuq 20-60 minuta. Ir-rata tal-infużjoni tista' titnaqqas, tiġi interrotta jew titwaqqaf jekk il-pazjent jizviluppa xi sinjali ta' avvenimenti assoċjati mal-infużjoni jew reazzjonijiet avversi oħra.
- Is-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata m'għandhiex tingħata flimkien ma' xi prodott mediċinali ieħor. Il-kompatibbiltà tal-injezzjoni ta' casirivimab u imdevimab ma' soluzzjonijiet u prodotti mediċinali għall-għoti ġol-vini oħra apparti injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) dextrose mhix magħrufa.
- Wara li titlesta l-infużjoni, laħlaħ il-pajp b'injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) dextrose biex tiżgura l-għoti tad-doża meħtieġa.

### **Preparazzjoni għal Injezzjoni Taht il-Ġilda**

Nehhi l-kunjett(i) ta' casirivimab u imdevimab mill-frigġ u hallih(om) jilhaq/jilhqu t-temperatura ambjentali għal madwar 20 minuta qabel il-preparazzjoni. Tesponih(om)x għal sħana diretta. Thawwadx il-kunjetti.

Spezzjona viżwalment il-kunnett(i) ta' casirivimab u imdevimab għal frak u bidla fil-kulur qabel l-ghoti. Jekk tiġi osservata xi waħda minnhom, il-kunnett għandu jintrema u minfloku jintuża kunnett ġdid. Is-soluzzjoni għal kull kunnett għandha tkun ċara sa kemxejn tkangi, bla kulur sa safra ċara.

1. Ronapreve għandu jiġi ppreparat bl-użu tan-numru xieraq ta' siringi (ara Tabella 3). Ikseb siringi ta' 3 mL jew 5 mL tal-polypropylene b'konnessjoni luer u labar għat-trasferiment ta' 21 gauge.
2. Bl-użu ta' siringa u labra sterili, iġbed il-volum xieraq ta' casirivimab u imdevimab minn kull kunnett rispettiv f'kull siringa (ara Tabella 3) għal total ta' 4 siringi għad-doża totali kkombinata ta' 1 200 mg u total ta' 2 siringi għad-doża totali kkombinata ta' 600 mg. Aħżen kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża skont l-istruzzjonijiet.
3. Ibdel il-labra ta' 21 gauge għat-trasferiment ma' labra ta' 25 gauge jew 27 gauge għall-injezzjoni taht il-ġilda.
4. Dan il-prodott huwa mingħajr preservattivi u għalhekk, is-siringi ppreparati għandhom jingħataw immedjatament. Jekk l-ghoti immedjat ma jkunx possibbli, aħżen is-siringi ppreparati ta' casirivimab u imdevimab f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C għal mhux aktar minn 72 siegħa u f'temperatura ambjentali sa 25 °C għal mhux aktar minn 24 siegħa. Jekk kienu fi frigg, halli s-siringi jilhqqu t-temperatura ambjentali għal madwar 10-15-il minuta qabel l-ghoti.

**Tabella 3 Preparazzjoni ta' 600 mg casirivimab u 600 mg imdevimab jew 300 mg casirivimab u 300 mg imdevimab għal injezzjoni taht il-ġilda**

<b>Indikazzjoni</b>	<b>Doża ta' Ronapreve</b>	<b>Volum Totali għal Doża Wahda</b>	<b>Volum li għandu jingħibed minn kull kunnett rispettiv biex jiġu ppreparati 4 siringi</b>
Trattament (pazjenti mhux fuq ossiġenu supplimentari), Profilassi wara esponiment (doża waħda), Profilassi qabel esponiment (doża tal-bidu)	600 mg casirivimab u 600 mg imdevimab	10 mL	2.5 mL minn żewġ kunjetti li jintużaw darba ta' 300 mg ta' casirivimab 2.5 mL minn żewġ kunjetti li jintużaw darba ta' 300 mg ta' imdevimab
<b>Indikazzjoni</b>	<b>Doża ta' Ronapreve</b>	<b>Volum Totali għal Doża Wahda</b>	<b>Volum li għandu jingħibed minn kull kunnett rispettiv biex jiġu ppreparati 2 siringi</b>
Profilassi qabel esponiment (doża ripetuta)	300 mg casirivimab u 300 mg imdevimab	5 mL	2.5 mL minn kunjett wiehed li jintuża darba ta' 300 mg ta' casirivimab 2.5 mL minn kunjett wiehed li jintuża darba ta' 300 mg ta' imdevimab

#### **Ghoti għal Injezzjoni Taht il-Ġilda**

- Għall-ghoti tad-doża ta' Ronapreve 1 200 mg (600 mg ta' casirivimab u 600 mg ta' imdevimab), iġbor 4 siringi (ara Tabella 3) u pprepara għall-injezzjonijiet taht il-ġilda.
- Għall-ghoti tad-doża ta' Ronapreve 600 mg (300 mg ta' casirivimab u 300 mg ta' imdevimab), iġbor 2 siringi (Tabella 3) u pprepara għall-injezzjonijiet taht il-ġilda.

- Minhabba l-volum, l-injezzjonijiet taht il-gilda ta' casirivimab u imdevimab għandhom jingħataw wara xulxin f'siti fil-gisem separati (fil-parti ta' fuq tal-koxox, fil-parti ta' fuq tan-naħa ta' barra tad-dirghajn, jew fl-addome, filwaqt li jiġu evitati 5 cm madwar iż-żokra u l-qadd).

### **Immonitorja u rrapporta effetti sekondarji**

- Immonitorja l-pazjent għal effetti sekondarji waqt u wara l-infużjoni jew l-injezzjoni skont il-prattika medika attwali. Ir-rata tal-infużjoni tista' titbaxxa jew tiġi interrotta jekk il-pazjent jiżviluppa kwalunkwe sinjal ta' avvenimenti assoċjati mal-infużjoni jew avvenimenti avversi oħra. Jekk isehhu sinjali jew sintomi ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva klinikament sinifikanti jew anafilassi, waqqaf l-għoti immedjatement u ibda medikazzjonijiet xierqa u/jew kura ta' appoġġ.
- Irrapporta effetti sekondarji permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizżla f' [Appendiċi V](#).

### **Hażna**

- **Qabel l-użu**, aħžen il-kunjetti ta' casirivimab u imdevimab fi frigg f'temperatura bejn 2 °C u 8 °C sakemm ikunu meħtieġa. Tuzahomx wara d-data ta' meta jiskadu, immarkata fuq il-kunjetti/kartun wara l-ittri EXP.
- Il-konċentrati ta' casirivimab u imdevimab huma soluzzjonijiet ċari sa kemxejn ikangu u bla kulur sa sofor ċari.
- **Qabel id-dilwizzjoni**, halli l-kunjetti ta' casirivimab u imdevimab jilhq u t-temperatura ambjentali (sa 25 °C).
- **Wara t-titqib tal-bidu tal-kunjett ta' 6 mL**, il-prodott mediċinali għandu jintuża immedjatement, u kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża għandu jintrema.
- **Ladarba dilwit**, Ronapreve għandu jintuża immedjatement. Jekk meħtieġ, boroż ta' soluzzjoni dilwiti jistgħu jinħażnu għal perjodu sa 20 siegħa f'temperatura ambjentali (sa 25 °C) u f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C għal mhux aktar minn 72 siegħa. Minn aspekk mikrobijologiku, is-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata għandha tintuża immedjatement. Jekk ma tintużax immedjatement, iż-żminijiet tal-ħażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux ta' aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kondizzjonijiet asemiċi kkontrollati u vvalidati.

## Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Ronapreve 120 mg/mL + 120 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni casirivimab u imdevimab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, jew lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhum Ronapreve u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Ronapreve
3. Kif għandu jingħatalek Ronapreve
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Ronapreve
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhum Ronapreve u għalxiex jintuża

##### X'inhum Ronapreve

Ronapreve huwa magħmul mis-sustanzi attivi 'casirivimab' u 'imdevimab'. Casirivimab u imdevimab huma tip ta' proteina msejha 'antikorpi monoklonali'.

##### Għalxiex jintuża Ronapreve

Ronapreve jintuża biex jittratta lill-adulti u l-adolexxenti b'età minn 12-il sena 'l fuq li jiżnu mill-inqas 40 kg u li għandhom il-COVID-19 li ma jehtigux ossiġenu għat-trattament tal-COVID-19, u li għandhom riskju miżjud li l-marda ssir severa abbażi tal-evalwazzjoni tat-tabib tagħhom.

Ronapreve jintuża biex jittratta l-COVID-19 fl-adulti u l-adolexxenti b'età minn 12-il sena 'l fuq li jiżnu mill-inqas 40 kg li jehtiegu ossiġenu għat-trattament tal-COVID-19, u li għandhom riżultat negattiv tat-test għall-antikorpi (proteini fis-sistema tad-difiża tal-ġisem) kontra l-COVID-19.

Ronapreve jintuża għall-prevenzjoni tal-COVID-19 fl-adulti u l-adolexxenti b'età minn 12-il sena 'l fuq u li jiżnu mill-inqas 40 kg.

##### Kif jaħdem Ronapreve

Ronapreve jeħel ma' proteina fuq is-superfiċje tal-coronavirus imsejha l-'proteina spike'. Dan iwaqqaf lill-virus milli jidhol fiċ-ċelluli tiegħek u milli jinfirx bejn iċ-ċelluli.

## 2. X'ghandek tkun taf qabel ma tinghata Ronapreve

### M'ghandekx tinghata Ronapreve

- jekk inti allergiku għal casirivimab, imdevimab, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek malajr kemm jista' jkun, jekk dan japplika għalik.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

- Din il-medicina tista' tikkawża reazzjonijiet allergiċi jew reazzjonijiet wara l-infużjoni jew l-injezzjoni. Is-sinjali ta' dawn ir-reazzjonijiet huma elenkati fis-Sezzjoni 4. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sinjali jew sintomi.

### Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal taħt l-età ta' 12-il sena jew adolexxenti li jiżnu inqas minn 40 kg.

### Medicini oħra u Ronapreve

**Qabel** ma tinghata Ronapreve, għid lit-tabib jew lill-infermier li qed jagħtihulek dwar kwalunkwe medicina oħra li qed tieħu, jew ħadt dan l-aħħar.

**Wara** li tkun ħadt Ronapreve:

- għid lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar li inti ħadt din il-medicina biex tittratta jew tipprevjeni l-COVID-19
- għid lit-tabib, lill-infermier jew lill-ispizjar li inti ħadt din il-medicina, jekk tkun ser tieħu vaċċin tal-COVID-19.

### Tqala u treddigh

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk inti tqila, jew jekk tista' tkun tqila.

- Dan għax m'hemmx biżżejjed informazzjoni biex ikun ċert li din il-medicina hija sigura għall-użu waqt it-tqala.
- Din il-medicina ser tinghata biss jekk il-benefiċċji potenzjali tat-trattament jegħlbu r-riskji potenzjali għall-omm u t-tarbija fil-guf.

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tredda'.

- Dan għax għadu mhux magħruf jekk din il-medicina tgħaddix fil-halib tas-sider tal-bniedem - jew x'jistgħu jkunu l-effetti fuq it-tarbija jew fuq il-produzzjoni tal-halib.
- It-tabib tiegħek ser jgħinek tiddeċiedi dwar jekk għandekx tibqa' tredda' jew jekk tibdiex it-trattament b'din il-medicina.

### Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-medicina mhix mistennija li jkollha xi effett fuq il-ħila tiegħek biex issuq.

## 3. Kif ghandu jinghatalek Ronapreve

### Kemm jinghata?

Id-doża rakkomandata għat-trattament tal-COVID-19 ser tiddependi mis-severità tal-marda tiegħek.

Id-doża rakkomandata għat-trattament tal-COVID-19 fl-adulti u fl-adolexxenti b'età minn 12-il sena 'l fuq li jiżnu mill-inqas 40 kg, li ma jeħtigux terapija ta' ossiġenu, hija ta' 600 mg ta' casirivimab u 600 mg ta' imdevimab.

Id-doża rakkomandata għat-trattament tal-COVID-19 fl-adulti u fl-adolexxenti b'età minn 12-il sena 'l fuq li jiżnu mill-inqas 40 kg, li jeħtieġu terapija ta' ossiġenu, hija ta' 4 000 mg ta' casirivimab u 4 000 mg ta' imdevimab.

Id-doża rakkomandata għall-prevenzjoni tal-COVID-19 fl-adulti u fl-adolexxenti b'età minn 12-il sena 'l fuq li jiżnu mill-inqas 40 kg hija ta' 600 mg ta' casirivimab u 600 mg ta' imdevimab.

Id-doża rakkomandata għal prevenzjoni kontinwa tal-COVID-19 fl-adulti u fl-adolexxenti b'età minn 12-il sena 'il fuq li jiżnu mill-inqas 40 kg hija ta' 600 mg ta' casirivimab u 600 mg ta' imdevimab bħala d-doża tal-bidu, u d-doži sussegwenti huma ta' 300 mg ta' casirivimab u 300 mg ta' imdevimab darba kull erba' ġimgħat.

### **Kif tingħata din il-mediċina?**

Casirivimab u imdevimab jistgħu jingħataw flimkien bħala infużjoni waħda (dripp) ġo vina fuq medda ta' 20 sa 60 minuta. Fil-pazjenti li ma jeħtiġux terapija ta' ossiġenu, din il-mediċina tista' tingħata wkoll bħala injezzjonijiet, mogħtija immedjatement waħda wara l-oħra, taħt il-ġilda magħmula f'siti fil-ġisem separati jekk infużjoni tittardja t-trattament. It-tabib jew l-infermier tiegħek ser jiddeċiedu għal kemm hin ser tiġi mmonitorjat wara li tingħata l-mediċina. Dan f'każ li jkollok xi effetti sekondarji.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrapportati b'Ronapreve.

### **Reazzjonijiet wara l-infużjoni**

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok kwalunkwe wiehed minn dawn is-sinjali ta' reazzjoni allergika jew reazzjoni elenkati hawn taħt waqt jew wara l-infużjoni. L-infużjoni jista' jkollha bżonn tingħata b'rata aktar baxxa, tiġi interrotta jew titwaqqaf u inti jista' jkollok bżonn mediċini oħra għat-trattament tas-sintomi. Is-sinjali jew is-sintomi ta' reazzjoni allergika jew reazzjonijiet relatati mal-infużjoni jistgħu jinkludu:

**Mhux komuni:** jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

- dardir (nawsja)
- tkexkix ta' bard
- sturdament
- fwawar
- ħakk
- teħid tan-nifs mgħaġġel b'mod mhux normali
- raxx

**Rari:** jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000

- reazzjoni allergika severa (anafilassi)
- reazzjonijiet allergiċi
- raxx bil-ħakk

**Effetti sekondarji oħra li ġew irrappurtati** (frekwenza mhux magħrufa):

- ħass ħażin li jista' jkun akkumpanjat minn spażmi jew kontrazzjonijiet tal-muskoli

## Reazzjonijiet wara l-injezzjoni taht il-ġilda

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok kwalunkwe wiehed minn dawn is-sinjali ta' reazzjoni wara l-injezzjonijiet.

**Komuni:** jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10

- ħmura, tbengil, nefha, uġiġh jew raxx bil-ħakk fis-sit tal-injezzjoni

**Mhux komuni:** jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100

- sturdament
- glandoli limfatiċi minfuħin viċin is-sit tal-injezzjoni

**Rari:** jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000

- ħakk

**Effetti sekondarji ohra li ġew irrappurtati** (frekwenza mhux magħrufa):

- ħass ħażin li jista' jkun akkumpanjat minn spażmi jew kontrazzjonijiet tal-muskoli

## Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

## 5. Kif taħzen Ronapreve

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Ronapreve ser jinħażen mill-professjonisti tal-kura tas-saħħa fl-isptar jew fil-klinika fil-kondizzjonijiet li ġejjin:

- **Qabel l-użu**, aħżen is-soluzzjoni konċentrata mhux miftuħa ta' Ronapreve fi friġġ sal-ġurnata li fiha tkun meħtieġa. Qabel tiddilwixxiha, halli s-soluzzjoni konċentrata tilhaq it-temperatura ambjentali.
- **Ladarba dilwit**, Ronapreve għandu jintuża immedjatement. Jekk meħtieġ, boroż ta' soluzzjoni dilwiti jistgħu jinħażnu f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C għal mhux aktar minn 72 siegħa u f'temperatura ambjentali sa 25 °C għal mhux aktar minn 20 siegħa. Jekk kienet fi friġġ, halli s-soluzzjoni għall-infużjoni tilhaq it-temperatura ambjentali għal madwar 30 minuta qabel l-għoti.
- Is-siringi ppreparati għandhom jintużaw immedjatement. Jekk meħtieġ, aħżen is-siringi ppreparati f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C għal mhux aktar minn 72 siegħa u f'temperatura ambjentali sa 25 °C għal mhux aktar minn 24 siegħa. Jekk kienu fi friġġ, halli s-siringi jilhq u t-temperatura ambjentali għal madwar 10-15-il minuta qabel l-għoti.

Tużax din il-mediċina jekk tinnota frak jew bidla fil-kulur.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

### X'fih Ronapreve

- Is-sustanzi attivi huma casirivimab u imdevimab. Kull kunjett ta' 20 mL b'ħafna doži fih 1 332 mg ta' casirivimab jew 1 332 mg ta' imdevimab.

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma L-histidine, L-histidine monohydrochloride monohydrate, polysorbate 80, sucrose, u ilma għall-injezzjonijiet.

### **Kif jidher Ronapreve u l-kontenut tal-pakkett**

Ronapreve huwa soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni. Huwa soluzzjoni ċara sa kemxejn tkanġi u bla kulur sa safra ċara u huwa disponibbli f'kaxxi tal-kartun li fihom 2 kunjetti f'kull pakkett, kunjett wieħed għal kull sustanza attiva.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

### **Manifattur**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

#### **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

**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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'.**

**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://ema.europa.eu>

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

-----

**It-tagħrif li jmiss qed jinghata għall-professjonisti tal-kura tas-saħha biss.** Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal aktar informazzjoni.

### **Istruzzjonijiet għall-professjonisti tal-kura tas-saħha**

#### **Ronapreve 120 mg/mL + 120 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni**

#### **Casirivimab u imdevimab għandhom jinghataw flimkien permezz ta' infużjoni ġol-vini (wara dilwizzjoni) jew wara xulxin għal injezzjoni taħt il-ġilda**

Casirivimab:

Kull kunjett b'ħafna doži fih 1 332 mg ta' casirivimab f'kull 11.1 mL (120 mg/mL) bħala soluzzjoni ċara sa kemxejn tkanġi u bla kulur sa safra ċara.

Imdevimab:

Kull kunjett b'ħafna doži fih 1 332 mg ta' imdevimab f'kull 11.1 mL (120 mg/mL) bħala soluzzjoni ċara sa kemxejn tkanġi u bla kulur sa safra ċara.

#### **Sommarju tat-Trattament u l-Prevenzjoni**

Ronapreve huwa indikat għal:

- It-trattament tal-COVID-19 fl-adulti u l-adolexxenti b'età ta' 12-il sena u aktar li jiżnu mill-inqas 40 kg li ma jehtigux ossiġenu supplimentari u li għandhom riskju miżjud li l-COVID-19 issir severa.
- It-trattament tal-COVID-19 fl-adulti u l-adolexxenti b'età ta' 12-il sena u aktar li jiżnu mill-inqas 40 kg u li jkunu qed jirċievu ossiġenu supplimentari, li għandhom riżultat negattiv tat-test tal-antikorpi għal SARS-CoV-2.
- Il-prevenzjoni tal-COVID-19 fl-adulti u l-adolexxenti b'età ta' 12-il sena u aktar li jiżnu mill-inqas 40 kg.

Skont l-indikazzjoni klinika, id-doża rakkomandata hija:

- 600 mg ta' casirivimab u 600 mg ta' imdevimab, jew
- 4 000 mg ta' casirivimab u 4 000 mg ta' imdevimab, jew
- 300 mg ta' casirivimab u 300 mg ta' imdevimab

#### **Preparazzjoni għall-Għoti permezz ta' Infużjoni ġol-Vini**

Is-soluzzjoni konċentrata ta' Ronapreve għandha tiġi dilwita b'soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) jew injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) dextrose għall-infużjoni f'kondizzjonijiet aseptiċi. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

1. Nehhi l-kunjetti ta' casirivimab u imdevimab mill-frigġ u ħallihom jilhq u t-temperatura ambjentali għal madwar 20 minuta qabel il-preparazzjoni. Tesponih(om)x għal sħana diretta. Thawwad il-kunjetti.
2. Spezzjona viżwalment il-kunjetti ta' casirivimab u imdevimab għal frak u bidla fil-kulur qabel l-għoti. Jekk tiġi osservata xi waħda minnhom, il-kunjett għandu jintrema u minfloku jintuża kunjett ġdid.
  - Is-soluzzjoni għal kull kunjett għandha tkun ċara sa kemxejn tkanġi, bla kulur sa safra ċara.
3. Ikseb borża għall-infużjoni ġol-vini (magħmula minn polyvinyl chloride [PVC] jew polyolefin [PO]) mimlija għal-lest li jkun fiha 50 mL, 100 mL, 150 mL, jew 250 mL ta' injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) dextrose.

4. Bl-użu ta' siringa u labra sterili, iġbed il-volum xieraq ta' casirivimab u imdevimab minn kull kunjett rispettiv u injettah go borża tal-infużjoni mimlija għal-lest li jkun fiha injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) dextrose (ara Tabelli 1 u 2).
5. Ħallat il-borża għall-infużjoni bil-galbu billi taqlibha. Thawwadx.
6. Dan il-prodott huwa mingħajr preservattivi u għalhekk, is-soluzzjoni għall-infużjoni dilwita għandha tingħata immedjatement.
  - Jekk l-għoti immedjat ma jkunx possibbli, aħżen is-soluzzjoni għall-infużjoni dilwita ta' casirivimab u imdevimab f' temperatura ta' 2 °C sa 8 °C għal mhux aktar minn 72 siegħa u f' temperatura ambjentali sa 25 °C għal mhux aktar minn 20 siegħa. Jekk kienet fi frigg, halli s-soluzzjoni għall-infużjoni tilhaq it-temperatura ambjentali għal madwar 30 minuta qabel l-għoti.

**Tabella 1: Istruzzjonijiet rakkomandati għad-dilwizzjoni u l-infużjoni ġol-vini ta' 600 mg casirivimab u 600 mg imdevimab jew 300 mg casirivimab u 300 mg imdevimab**

<b>Indikazzjoni</b>	<b>Daqs tal-borża tal-infużjoni mimlija għal-lest b'9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew 50 mg/mL (5%) dextrose</b>	<b>Doża ta' Ronapreve</b>	<b>Volum Totali għal Doża Wahda</b>	<b>Volum li għandu jingħbed minn kull kunjett rispettiv u injettat f'borża tal-infużjoni wahda mimlija għal-lest b'9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew 50 mg/mL (5%) dextrose ta' 50-250 mL għall-għoti flimkien</b>	<b>Ħin Minimu tal-Infużjoni</b>
Trattament (pazjenti mhux fuq ossiġenu supplimentari), Profilassi wara esponiment (doża wahda), Profilassi qabel esponiment (doża tal-bidu)	50 mL, 100 mL, 150 mL	600 mg casirivimab u 600 mg imdevimab	10 mL	5 mL minn kunjett wiehed ta' 1 332 mg b'ħafna doži ta' casirivimab 5 mL minn kunjett wiehed ta' 1 332 mg b'ħafna doži ta' imdevimab	20 minuta
	250 mL				30 minuta
Profilassi qabel esponiment (doża ripetuta)	50 mL, 100 mL, 150 mL	300 mg casirivimab u 300 mg imdevimab	5 mL	2.5 mL minn kunjett wiehed ta' 1 332 mg b'ħafna doži ta' casirivimab 2.5 mL minn kunjett wiehed ta' 1 332 mg b'ħafna doži ta' imdevimab	20 minuta
	250 mL				30 minuta

**Tabella 2: Istruzzjonijiet rakkomandati għad-dilwizzjoni u l-infużjoni ġol-vini ta' 4 000 mg casirivimab u 4 000 mg imdevimab**

Indikazzjoni	Daqs tal-borża tal-infużjoni mimlija għal- lest b'9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew 50 mg/mL (5%) dextrose	Doża ta' Ronapreve	Volum Totali għal Doża Wahda	Volum li għandu jingibed minn kull kunjett rispettiv u injettat f'borża tal-infużjoni wahda mimlija għal- lest b'9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew 50 mg/mL (5%) dextrose ta' 50-250 mL għal għoti flimkien	Hin Minimu tal-Infużjoni
Trattament (pazjenti fuq ossiġenu supplementari)	250 mL*	4 000 mg casirivimab u 4 000 mg imdevimab	66.6 mL	11.1 mL minn tliet kunjetti ta' 1 332 mg b'hafna doži ta' casirivimab  11.1 mL minn tliet kunjetti ta' 1 332 mg b'hafna doži ta' imdevimab	60 minuta

\* Iġbed u armi 66.6 mL ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew 50 mg/mL (5%) dextrose mill-borża tal-infużjoni qabel ma żżid casirivimab u imdevimab

### **Għoti permezz ta' Infużjoni ġol-Vini**

Is-soluzzjoni għall-infużjoni ta' Ronapreve għandha tingħata minn professjonist tal-kura tas-saħħa kkwalfikat bl-użu ta' teknika asettika.

- Iġbor il-materjali rakkomandati għall-infużjoni:
  - Sett tal-infużjoni tal-polyvinyl chloride (PVC), tal-PVC miksi b'polyethylene (PE), jew tal-polyurethane (PU).
  - Filtru fil-pajp jew miżjud ta' 0.2 µm sa 5 µm tal-polyethersulfone, tal-polysulfone, jew tal-polyamide għall-għoti ġol-vini
- Qabbad is-sett tal-infużjoni mal-borża għall-għoti ġol-vini.
- Ipprajmja s-sett tal-infużjoni.
- Agħti s-soluzzjoni għall-infużjoni kollha fil-borża permezz ta' pompa jew tal-gravità minn ġo pajp ġol-vini li jkun fih filtru sterili fil-pajp jew miżjud ta' 0.2 µm sa 5 µm tal-polyethersulfone, tal-polysulfone, jew tal-polyamide għall-għoti ġol-vini.
- L-infużjoni għandha tingħata fuq 20-60 minuta. Ir-rata tal-infużjoni tista' titnaqqas, tiġi interrotta jew titwaqqaf jekk il-pazjent jizviluppa xi sinjali ta' avvenimenti assoċjati mal-infużjoni jew reazzjonijiet avversi oħra.
- Is-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata m'għandhiex tingħata flimkien ma' xi prodott mediċinali ieħor. Il-kompatibbiltà tal-injezzjoni ta' casirivimab u imdevimab ma' soluzzjonijiet u prodotti mediċinali għall-għoti ġol-vini oħra apparti injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) dextrose mhix magħrufa.
- Wara li titlesta l-infużjoni, laħlaħ il-pajp b'injezzjoni ta' 9 mg/mL (0.9%) sodium chloride jew injezzjoni ta' 50 mg/mL (5%) dextrose biex tiżgura l-għoti tad-doża meħtieġa.

### **Preparazzjoni għal Injezzjoni Taht il-Ġilda**

Nehhi l-kunjett(i) ta' casirivimab u imdevimab mill-frigġ u hallih(om) jilhaq/jilhqu t-temperatura ambjentali għal madwar 20 minuta qabel il-preparazzjoni. Tesponih(om)x għal sħana diretta. Thawwadx il-kunjetti.

Spezzjona viżwalment il-kunjett(i) ta' casirivimab u imdevimab għal frak u bidla fil-kulur qabel l-ghoti. Jekk tiġi osservata xi waħda minnhom, il-kunjett għandu jintrema u minfloku jintuża kunjett ġdid. Is-soluzzjoni għal kull kunjett għandha tkun ċara sa kemxejn tkangi, bla kulur sa safra ċara.

1. Ronapreve għandu jiġi ppreparat bl-użu tan-numru xieraq ta' siringi (ara Tabella 3). Ikseb siringi ta' 3 mL jew 5 mL tal-polypropylene b'konnessjoni luer u labar għat-trasferiment ta' 21 gauge.
2. Bl-użu ta' siringa u labra sterili, iġbed il-volum xieraq ta' casirivimab u imdevimab minn kull kunjett rispettiv f'kull siringa (ara Tabella 3) għal total ta' 4 siringi għad-doża totali kkombinata ta' 1 200 mg u total ta' 2 siringi għad-doża totali kkombinata ta' 600 mg. Aħżen kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża skont l-istruzzjonijiet.
3. Ibdel il-labra ta' 21 gauge għat-trasferiment ma' labra ta' 25 gauge jew 27 gauge għall-injezzjoni taħt il-ġilda.
4. Dan il-prodott huwa mingħajr preservattivi u għalhekk, is-siringi ppreparati għandhom jingħataw immedjatament. Jekk l-ghoti immedjat ma jkunx possibbli, aħżen is-siringi ppreparati ta' casirivimab u imdevimab f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C għal mhux aktar minn 72 siegħa u f'temperatura ambjentali sa 25 °C għal mhux aktar minn 24 siegħa. Jekk kienu fi frigg, halli s-siringi jilhqqu t-temperatura ambjentali għal madwar 10-15-il minuta qabel l-ghoti.

**Tabella 3 Preparazzjoni ta' 600 mg casirivimab u 600 mg imdevimab jew 300 mg casirivimab u 300 mg imdevimab għal injezzjoni taħt il-ġilda**

<b>Indikazzjoni</b>	<b>Doża ta' Ronapreve</b>	<b>Volum Totali għal Doża Waħda</b>	<b>Volum li għandu jingħbed minn kull kunjett rispettiv biex jiġu ppreparati 4 siringi</b>
Trattament (pazjenti mhux fuq ossiġenu supplimentari), Profilassi wara esponiment (doża waħda), Profilassi qabel esponiment (doża tal-bidu)	600 mg casirivimab u 600 mg imdevimab	10 mL	2.5 mL (2x) minn kunjett wiehed ta' 1 332 mg b'hafna doži ta' casirivimab 2.5 mL (2x) minn kunjett wiehed ta' 1 332 mg b'hafna doži ta' imdevimab
<b>Indikazzjoni</b>	<b>Doża ta' Ronapreve</b>	<b>Volum Totali għal Doża Waħda</b>	<b>Volum li għandu jingħbed minn kull kunjett rispettiv biex jiġu ppreparati 2 siringi</b>
Profilassi qabel esponiment (doża ripetuta)	300 mg casirivimab u 300 mg imdevimab	5 mL	2.5 mL minn kunjett wiehed ta' 1 332 mg b'hafna doži ta' casirivimab 2.5 mL minn kunjett wiehed ta' 1 332 mg b'hafna doži ta' imdevimab

### **Għoti għal Injezzjoni Taħt il-Ġilda**

- Għall-ghoti tad-doża ta' Ronapreve 1 200 mg (600 mg ta' casirivimab u 600 mg ta' imdevimab), iġbor 4 siringi (ara Tabella 3) u pprepara għall-injezzjonijiet taħt il-ġilda.
- Għall-ghoti tad-doża ta' Ronapreve 600 mg (300 mg ta' casirivimab u 300 mg ta' imdevimab), iġbor 2 siringi (Tabella 3) u pprepara għall-injezzjonijiet taħt il-ġilda.
- Minhabba l-volum, l-injezzjonijiet taħt il-ġilda ta' casirivimab u imdevimab għandhom jingħataw wara xulxin f'siti fil-ġisem separati (fil-parti ta' fuq tal-koxox, fil-parti ta' fuq tan-naħa ta' barra tad-dirġhajj, jew fl-addome, filwaqt li jiġu evitati 5 cm madwar iż-żokra u l-qadd).

## **Immonitorja u rrapporta effetti sekondarji**

- Immonitorja l-pazjent għal effetti sekondarji waqt u wara l-infużjoni jew l-injezzjoni skont il-prattika medika attwali. Ir-rata tal-infużjoni tista' titbaxxa jew tiġi interrotta jekk il-pazjent jiżviluppa kwalunkwe sinjal ta' avvenimenti assoċjati mal-infużjoni jew avvenimenti avversi oħra. Jekk isehhu sinjali jew sintomi ta' reazzjoni ta' sensitività eċċessiva klinikament sinifikanti jew anafilassi, waqqaf l-għoti immedjatament u ibda medikazzjonijiet xierqa u/jew kura ta' appoġġ.
- Irrapporta effetti sekondarji permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

## **Hażna**

- **Qabel l-użu**, aħżen il-kunjetti ta' casirivimab u imdevimab fi friġġ f'temperatura bejn 2 °C u 8 °C sakemm ikunu meħtieġa. Tużahomx wara d-data ta' meta jiskadu, immarkata fuq il-kunjetti/kartun wara l-ittri EXP.
- Il-konċentrati ta' casirivimab u imdevimab huma soluzzjonijiet ċari sa kemxejn ikangu u bla kulur sa sofor ċari.
- **Qabel id-dilwizzjoni**, ħalli l-kunjetti ta' casirivimab u imdevimab jilhq u t-temperatura ambjentali (sa 25 °C).
- **Wara t-titqib tal-bidu tal-kunjett ta' 20 mL**, jekk ma jintużax immedjatament, il-prodott mediċinali fil-kunjett jista' jinħażen għal 16-il siegħa f'temperatura ambjentali sa 25 °C jew għal 48 siegħa fi friġġ (2 °C sa 8 °C). Żminijiet u kondizzjonijiet oħra ta' hażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.
- **Ladarba dilwit**, Ronapreve għandu jintuża immedjatament. Jekk meħtieġ, boroż ta' soluzzjoni dilwiti jistgħu jinħażnu għal perjodu sa 20 siegħa f'temperatura ambjentali (sa 25 °C) u f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C għal mhux aktar minn 72 siegħa. Minn aspekk mikrobijologiku, is-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata għandha tintuża immedjatament. Jekk ma tintużax immedjatament, iż-żminijiet tal-hażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux ta' aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kondizzjonijiet asettingati u vvalidati.