

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ronapreve 300 mg + 300 mg injektions-/infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Sampakket 300 mg endosis hætteglas

Hvert casirivimab hætteglas indeholder 300 mg casirivimab pr. 2,5 ml (120 mg/ml).

Hvert imdevimab hætteglas indeholder 300 mg imdevimab pr. 2,5 ml (120 mg/ml).

Casirivimab og imdevimab er to IgG1 rekombinante humane monoklonale antistoffer produceret ved rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesisk hamster.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas med casirivimab indeholder 2,5 mg polysorbat 80.

Hvert hætteglas med imdevimab indeholder 2,5 mg polysorbat 80.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektions-/infusionsvæske, opløsning.

Klar til let opaliserende og farveløs til svagt gul opløsning med en pH-værdi på ca. 6,0 og en osmolalitet varierende fra 279 til 418 mmol/kg for casirivimab og fra 283 til 425 mmol/kg for imdevimab.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ronapreve er indiceret til:

- Behandling af COVID-19 hos voksne, unge og børn i alderen 2 år og ældre som vejer mindst 10 kg, ikke kræver supplerende ilt og har forøget risiko for at udvikle alvorlig COVID-19.
- Behandling af COVID-19 hos voksne og unge i alderen 12 år og ældre som vejer mindst 40 kg, får supplerende ilt og som har et negativt SARS-CoV-2 antistoftestresultat.
- Forebyggelse af COVID-19 hos voksne og unge i alderen 12 år og ældre som vejer mindst 40 kg.

Ronapreve bør anvendes i overensstemmelse med officielle anbefalinger, hvor disse er tilgængelige, og baseret på information om aktiviteten af casirivimab og imdevimab mod aktuelle cirkulerende virale varianter (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Administration bør ske under forhold, hvor behandling af alvorlige overfølsomhedsreaktioner, såsom anafylaksi, er mulig. Enkeltpersoner bør overvåges efter administration i henhold til lokal medicinsk praksis.

Dosering

Ronapreve bør administreres intravenøst eller subkutant, afhængigt af patientens alder og kropsvægt, afhængigt af den tilsigtede anvendelse (dvs. behandling eller forebyggelse af COVID-19).

Behandling af COVID-19 hos voksne, unge og børn i alderen 2 år og ældre, der vejer mindst 10 kg, som ikke kræver supplerende ilt

Doseringsanbefalinger er vist i tabel 1. For disse patienter bør behandling med casirivimab og imdevimab initieres inden for 7 dage efter debut af symptomer på COVID-19.

Tabel 1: Doseringsanbefalinger for casirivimab og imdevimab til behandling af voksne, unge og børn i alderen 2 år og ældre, som ikke kræver supplerende ilt

Patientens kropsvægt	Antistofdosis	Størrelse af fyldt infusionspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid- eller 50 mg/ml (5 %) dextrose	Volumen, der skal trækkes ud af hvert hætteglas, skal fortyndes yderligere før administration (se pkt. 6.6)	Totalt volumen pr. enkeltdosis	Varighed af intravenøs infusion
10 kg til mindre end 20 kg	155 mg casirivimab 155 mg imdevimab	50 ml 100 ml 150 ml	1,3 ml fra et casirivimab 300 mg hætteglas 1,3 ml fra ét imdevimab 300 mg hætteglas	2,6 ml	2 timer
20 kg til mindre end 40 kg	270 mg casirivimab 270 mg imdevimab	50 ml 100 ml 150 ml 250 ml	2,3 ml casirivimab i alt fra 300 mg engangshætteglas 2,3 ml imdevimab i alt fra 300 mg engangshætteglas	4,6 ml	2 timer
Mindst 40 kg	600 mg casirivimab 600 mg imdevimab	50 ml 100 ml 150 ml 250 ml	2,5 ml fra to casirivimab 300 mg hætteglas 2,5 ml fra to imdevimab 300 mg hætteglas	10 ml	20 eller 30 minutter, afhængigt af infusionsvolumen, se pkt. 6.6

Hos børn i alderen 2 år til 11 år og hos alle patienter, som vejer mindre end 40 kg, administreres casirivimab og imdevimab sammen som en enkelt intravenøs infusion udelukkende via pumpe eller tyngdekraft (se tabel 1).

Hos voksne og unge i alderen 12 år og ældre, som vejer mindst 40 kg, administreres casirivimab og imdevimab som en enkelt intravenøs infusion eller som en subkutan injektion (se tabel 1 og 4). Se pkt. 4.4.

Behandling af COVID-19 hos voksne og unge patienter, som vejer mindst 40 kg, som kræver supplerende ilt

Den anbefalede dosis er 4.000 mg casirivimab og 4.000 mg imdevimab administreret som en enkelt intravenøs infusion (se tabel 2 i produktresuméet for Ronapreve).

Tabel 2: Doseringsanbefalinger for casirivimab og imdevimab til behandling af voksne og unge patienter, der vejer mindst 40 kg, som kræver supplerende ilt

Indikation	Antistofdosis	Størrelse af fyldt infusionspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid- eller 50 mg/ml (5 %) dextrose	Volumen, der skal trækkes ud af hvert hætteglas, skal fortyndes yderligere før administration (se pkt. 6.6)	Totalt volumen pr. enkeltdosis	Varighed af intravenøs infusion
Behandling (patienter, som får supplerende ilt)	4.000 mg casirivimab og 4.000 mg imdevimab	250 ml*	33,3 ml casirivimab i alt fra de 300 mg engangshætteglas 33,3 ml imdevimab i alt fra de 300 mg engangshætteglas <i>Der henvises også til produktresuméet for Ronapreve</i> 1.332 mg + 1.332 mg injektions-/infusionsvæske, opløsning	66,6 ml	1 time

*Udtræk og kassér 66,6 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid eller 50 mg/ml (5 %) dextrose fra infusionsposen inden tilføjelse af casirivimab og imdevimab

Forebyggelse af COVID-19 hos voksne og unge patienter i alderen 12 år og ældre, som vejer mindst 40 kg.

Profylakse efter eksponering

Den anbefalede dosis er 600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab administreret som en enkelt intravenøs infusion eller som en subkutan injektion (se tabel 3 og 4).

Casirivimab med imdevimab bør gives så hurtigt som muligt efter kontakt med et tilfælde af COVID-19.

Profylakse før eksponering

Startdosis er 600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab administreret som en enkelt intravenøs infusion eller som en subkutan injektion (se tabel 3 og 4). Efterfølgende doser af 300 mg casirivimab og 300 mg imdevimab administreret som en enkelt infusion eller som subkutan injektion kan gives

hver 4. uge indtil profylakse ikke længere er nødvendig. Der foreligger ingen data om gentagne doser ud over 24 uger (6 doser).

Tabel 3: Doseringsanbefalinger for casirivimab og imdevimab til forebyggelse hos voksne og unge patienter, som vejer mindst 40 kg

Indikation	Antistofdosis	Størrelse af fyldt infusionspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid- eller 50 mg/ml (5 %) dextrose	Volumen, der skal trækkes ud af hvert hætteglas, skal fortyndes yderligere før administration (se pkt. 6.6)	Totalt volumen pr. enkeltdosis	Varighed af intravenøs infusion
Profylakse efter eksponering (enkeltdosis) Profylakse før eksponering (startdosis)	600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab	50 ml 100 ml 150 ml 250 ml	2,5 ml fra to casirivimab 300 mg hætteglas 2,5 ml fra to imdevimab 300 mg hætteglas	10 ml	20 eller 30 minutter (afhængigt af det fortyndede volumen, se pkt. 6.6)
Profylakse før eksponering (gentaget dosis)	300 mg casirivimab og 300 mg imdevimab	50 ml 100 ml 150 ml 250 ml	2,5 ml fra et casirivimab 300 mg hætteglas 2,5 ml fra et imdevimab 300 mg hætteglas	5 ml	20 eller 30 minutter (afhængigt af det fortyndede volumen, se pkt. 6.6)

Glemte dosis

I tilfælde af at en dosis Ronapreve glemmes ved gentagen dosering for profylakse før eksponering, skal den administreres hurtigst muligt. Derefter skal doseringsplanen justeres for at opretholde det rigtige interval mellem doseme.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke påkrævet til patienter i alderen ≥ 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke påkrævet (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Ingen dosisjustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af casirivimab og imdevimab er ikke klarlagt i de nedenstående grupper, da der ikke foreligger nogen data:

- børn i alderen < 2 år, som vejer < 10 kg, som ikke kræver supplerende ilt til behandling af COVID-19
- børn i alderen < 12 år, som vejer < 40 kg, der får supplerende ilt til behandling af COVID-19
- børn i alderen < 12 år, som vejer < 40 kg til forebyggelse af COVID-19

Administration

Ronapreve er kun til intravenøs eller subkutanbrug. Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Intravenøs infusion

For detaljerede instruktioner om klargøring og administration af dette lægemiddel, se pkt. 6.6.

Infusionen kan sænkes, eller infusionen kan afbrydes eller stoppes, hvis patienten udvikler tegn på infusionsrelaterede hændelser eller andre uønskede reaktioner (se pkt.4.4).

Subkutan injektion

For detaljerede instruktioner om klargøring og administration af dette lægemiddel, se pkt. 6.6.

Subkutane injektioner med casirivimab og imdevimab skal gives forskellige steder på kroppen (i øverste del af låret, udvendige side af overarm eller maven, dog skal 5 cm rundt om navlen og taljen undgås).

Tabel 4: Klargøring af 600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab eller 300 mg casirivimab og 300 mg imdevimab til subkutan injektion

Indikation	Ronapreve-dosis	Samlet volumen for 1 dosis	Volumen, der skal trækkes ud af hvert hætteglas for at klargøre 4 sprøjter
Behandling (patienter i alderen 12 år og ældre, som vejer mindst 40 kg, og som ikke får supplerende ilt), profylakse efter eksponering (enkeltdosis), Profylakse før eksponering (støddosis)	600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml fra to 300 mg engangshætteglas med casirivimab 2,5 ml fra to 300 mg engangshætteglas med imdevimab
Indikation	Ronapreve-dosis	Samlet volumen for 1 dosis	Volumen, der skal trækkes ud af hvert hætteglas for at klargøre 2 sprøjter
Profylakse før eksponering (gentagen dosis)	300 mg casirivimab og 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml fra et 300 mg engangshætteglas med casirivimab 2,5 ml fra et 300 mg engangshætteglas med imdevimab

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Antiviral resistens

Casirivimab og imdevimab blev udviklet til at virke mod SARS-CoV-2 inden fremkomsten af Omicron-varianter. På grund af reduktionen af *in vitro* neutraliserende aktivitet forventes casirivimab og imdevimab ikke at yde beskyttelse mod infektion med virale varianter, der udviser mutationer i spikeproteinet, som er karakteristisk for Omicron-varianter (se pkt. 5.1).

Beslutninger vedrørende brugen af Ronapreve til behandling eller forebyggelse skal tages under hensyntagen til kendskabet til karakteristika ved de cirkulerende SARS-CoV-2 vira, herunder regionale eller geografiske forskelle samt foreliggende information om følsomhedsmønstre over for Ronapreve. Se pkt. 5.1.

Patienter, der får Ronapreve til profylakse, skal informeres om muligheden for, at der kan opstå gennembrudsinfektioner. Hvis der opstår tegn eller symptomer på COVID-19 (de mest almindelige symptomer omfatter feber, kulderystelser, ondt i halsen, hoste, træthed og nyt tab af smags- eller lugtesans; de mest alvorlige symptomer omfatter vejrtrækningsbesvær eller åndenød, tab af tale eller mobilitet eller forvirring og brystsmerte), skal den enkelte patient rådes til straks at søge lægehjælp.

Subkutan administration til behandling af COVID-19

Den kliniske virkning af Ronapreve når den gives via den subkutane rute er ikke blevet evalueret i det pivotale behandlingsstudie COV-2067 (se pkt 5.1). Farmakokinetikken af casirivimab og imdevimab viser i de første 48 timer en lavere serumkoncentration efter subkutan administration af 600 mg af hvert af de to monoklonale antistoffer, sammenlignet med intravenøs administration af samme dosis. Det anbefales, at den subkutane administrationsvej kun anvendes, hvis den intravenøse administration ikke er mulig, og hvis den leder til forsinkelse i behandlingen.

Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi

Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, er blevet rapporteret ved administration af casirivimab og imdevimab (se pkt. 4.8). Hvis der opstår tegn eller symptomer på en klinisk signifikant overfølsomhedsreaktion eller anafylaksi, skal administrationen straks afbrydes, og passende lægemidler og/eller understøttende behandling startes.

Tilfælde af konvulsiv synkope er observeret ved intravenøs og subkutan administration (se pkt.4.8). Konvulsiv synkope bør differentieres fra krampeanfald og behandles som klinisk indiceret.

Infusionsrelaterede reaktioner

Infusionsrelaterede reaktioner (IRR'er) er blevet observeret ved intravenøs administration af casirivimab og imdevimab.

IRR'er observeret i kliniske studier var for det meste af moderat sværhedsgrad og blev typisk observeret under eller inden for 24 timer efter infusionen. De oftest indberettede tegn og symptomer på disse reaktioner var kvalme, kulderystelser, svimmelhed (eller synkope), udslæt, nældefeber, kløe,

hurtig vejrtrækning og rødme. Infusionsrelaterede reaktioner kan imidlertid vise sig som alvorlige eller livstruende hændelser og kan omfatte andre tegn og symptomer.

Hvis der opstår en IRR, kan infusionen blive afbrudt, bremset eller stoppet.

Polysorbat

Dette lægemiddel indeholder 2,5 mg polysorbat 80 i hvert hætteglas med 300 mg/2,5 ml casirivimab og 300 mg/2,5 ml imdevimab, svarende til 1 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle studier med lægemiddelinteraktion. Casirivimab og imdevimab er monoklonale antistoffer, som ikke udskilles renalt eller metaboliseres af cytokrom P450-enzym; interaktioner med samtidige lægemidler, der udskilles via nyrene, eller som er substrater, induktorer eller hæmmere af cytokrom P450-enzym, er derfor usandsynlige.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er begrænset data fra brug af casirivimab og imdevimab hos gravide kvinder. Data fra gravide kvinder eksponeret for casirivimab og imdevimab, fra kliniske studier, register-baseret kohort og overvågning efter markedsføring, herunder i alt 364 eksponerede gravide kvinder, identificerede ikke bivirkninger forbundet med casirivimab og imdevimab på graviditet eller på sundheden hos det voksende foster. Der er ikke udført dyrestudier med hensyn til reproduktionstoksicitet. Human immunglobulin G1 (IgG1)-antistoffer er kendt for at krydse placenta. Det er ukendt, om den potentielle overførsel af casirivimab og imdevimab udgør en behandlingsmæssig fordel eller risiko for det voksende foster. Idet casirivimab og imdevimab er direkte målrettet mod SARS-CoV-2's spikeprotein og i betragtning af udebleven krydsreaktivitet med reproduktions- eller fostervæv i krydsreaktivitetsstudie, forventes der dog ikke negative virkninger for det voksende foster. Ronapreve bør kun bruges under graviditet, hvis den potentielle fordel berettiger den potentielle risiko for moderen og fosteret efter overvejelse af alle tilknyttede sundhedsfaktorer. Hvis en kvinde bliver gravid, mens hun tager dette lægemiddel, skal personen informeres om, at enhver potentiel risiko for fosteret er ukendt.

Amning

Det vides ikke, om casirivimab og imdevimab udskilles i modermælk, men maternel IgG vides at overføres til modermælk i løbet af de første dage efter fødsel. Idet casirivimab og imdevimab er direkte målrettet mod SARS-CoV-2's spikeprotein og i betragtning af lav systemisk absorption efter oral indtagelse af antistoffer, kan administration af Ronapreve under amning overvejes på klinisk indikation.

Fertilitet.

Der er ikke udført fertilitetsstudier.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ronapreve påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Samlet set er 8.796 forsøgspersoner (6.373 via intravenøs administration og 2.423 via subkutan administration) blevet behandlet med casirivimab og imdevimab i kliniske studier.

De hyppigst indberettede bivirkninger er overfølsomhedsreaktioner, som omfatter infusionsrelaterede reaktioner (IRR'er) og reaktioner på injektionsstedet (ISR'er).

Tabeloversigt over bivirkninger

Bivirkningerne i tabel 5 er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheder er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$).

Tabel 5: Liste over bivirkninger identificeret fra kliniske forsøg og efter markedsføring i tabelform:

Systemorganklasse	Bivirkning	Frekvenskategori
Intravenøs administration		
Immunsystemet	Anafylaksi	Sjælden
	Overfølsomhed	Sjælden
Nervesystemet	Svimmelhed*	Ikke almindelig
	Konvulsiv synkope	Ukendt
Vaskulære sygdomme	Rødme*	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Hurtig vejrtrækning	Ikke almindelig
Mavetarmkanalen	Kvalme*	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Kløe*	Ikke almindelig
	Udslæt*	Ikke almindelig
	Nældefeber*	Sjælden
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Kuldegysninger*	Ikke almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Infusionsrelaterede reaktioner	Ikke almindelig
Subkutan administration		
Blod og lymfesystem	Lymfadenopati	Ikke almindelig
Nervesystemet	Svimmelhed	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Kløe ^{1*}	Sjælden
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktioner på injektionsstedet ¹	Almindelig

¹ ISR inkluderer erytem, pruritus, ekkymose, ødem, smerter, ømhed, nældefeber og konvulsiv synkope

* I nogle tilfælde er symptomer på IRR'er og ISR'er blevet indberettet som individuelle bivirkninger

Pædiatrisk population

Intravenøs administration

I COV-2067-studiet fik 98 unge ≥ 12 og < 18 år og 102 børn ≥ 2 og < 12 år behandling med casirivimab og imdevimab. I RECOVERY-studiet fik 4 unge ≥ 12 og < 18 år behandling med

casirivimab og imdevimab. Den observerede sikkerhedsprofil på tværs af disse studier lignede den hos voksne patienter.

Subkutan administration

I COV-2069-studiet, fik 66 unge ≥ 12 og < 18 år behandling med casirivimab og imdevimab. Den observerede sikkerhedsprofil lignede den hos voksne patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Doser op til 4.000 mg af henholdsvis casirivimab og imdevimab er blevet administreret i kliniske studier. Der foreligger ingen data ud over denne dosis.

Der er ingen kendt specifik modgift mod overdosering af casirivimab og imdevimab. Behandling af overdosering bør bestå af generelle understøttende foranstaltninger, herunder overvågning af vitale tegn og observation af patientens kliniske status.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsera og immunoglobuliner, antivirale monoklonale antistoffer. ATC-kode: J06BD07

Virkningsmekanisme

Casirivimab (IgG1 κ) og imdevimab (IgG1 λ) er to rekombinante humane monoklonale antistoffer, som er umodificerede i Fc-regionerne. Casirivimab og imdevimab binder til ikke-overlappende epitoper af spikeproteinets receptorbindingsdomæne (RBD) i SARS-CoV-2. Dette forhindrer RBD-binding til den humane ACE2-receptor og forhindrer dermed virus i at trænge ind i cellerne.

In-vitro antiviral aktivitet

I et SARS-CoV-2-virusneutraliseringsassay med Vero E6-celler neutraliserede casirivimab, imdevimab samt casirivimab og imdevimab sammen SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020-isolat) med EC₅₀-værdier på henholdsvis 37,4 pM (0,006 μ g/ml) og 42,1 pM (0,006 μ g/ml) og 31,0 pM (0,005 μ g/ml).

Resistens

Der er en potentiel risiko for behandlingssvigt på grund af udviklingen af virale varianter, der er resistente over for casirivimab og imdevimab administreret sammen.

Neutraliseringsaktiviteten af casirivimab, imdevimab samt casirivimab og imdevimab sammen blev vurderet i forhold til S-proteinvarianter, herunder kendte *Variants of Concern/Interest*, varianter identificeret i in vitro *escape*-studier og varianter fra offentligt tilgængelige SARS-CoV-2-genomdata hentet fra *Global Initiative on Sharing All Influenza Data* (GISAID). Casirivimab og imdevimabs neutraliserende aktivitet over for *Variants of Concern/Interest* er vist i tabel 6.

Tabel 6: Data om pseudotypet viruslignende partikelneutralisering for substitutioner af komplet sekvens- eller centrale SARS-CoV-2 S-proteinvarianter fra *Variants of Concern/Interest med casirivimab og imdevimab alene eller sammen**

Stamme med spikeproteinsubstitutioner	Testede centrale substitutioner	Reduceret følsomhed over for casirivimab og imdevimab sammen	Reduceret følsomhed over for casirivimab alene	Reduceret følsomhed over for imdevimab alene
B.1.1.7 (Alfa)	Komplet S-protein ^a	ingen ændring ^e	ingen ændring ^e	ingen ændring ^e
B.1.351 (Beta)	Komplet S-protein ^b	ingen ændring ^e	45 gange	ingen ændring ^e
P.1 (Gamma)	Komplet S-protein ^c	ingen ændring ^e	418 gange	ingen ændring ^e
B.1.617.2 (Delta)	Komplet S-protein ^e	ingen ændring ^e	ingen ændring ^e	ingen ændring ^e
B.1.617.2/ AY.3 (Delta)	L452R+T478K	ingen ændring ^e	ingen ændring ^e	ingen ændring ^e
AY.1/AY.2 (Delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	ingen ændring ^e	9 gange	ingen ændring ^e
AY 4.2 (Delta)	Y145H+A222V+L452R+T478K	ingen ændring ^e	ingen ændring ^e	ingen ændring ^e
B.1.427/B.1.429 (Epsilon)	L452 R	ingen ændring ^e	ingen ændring ^e	ingen ændring ^e
B.1.526 (Iota) ^f	E484K	ingen ændring ^e	25 gange	ingen ændring ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (Kappa)	L452R+E484Q	ingen ændring ^e	7 gange	ingen ændring ^e
B.1.621/B.1.621.1 (Mu)	R346K, E484K, N501Y	ingen ændring ^e	23 gange	ingen ændring ^e
C.37 (Lambda)	L452Q+F490S	ingen ændring ^e	ingen ændring ^e	ingen ændring ^e
B.1.1.529/BA.1 (Omicron)	Komplet S-protein ^h	> 1.013 gange	> 1.732 gange	> 754 gange
BA.1.1 (Omicron)	Komplet S-protein ⁱ	> 1.461 gange	> 1.336 gange	> 1.109 gange
BA.2 (Omicron) ^j	Komplet S-protein ^k	325 gange	> 1.369 gange	264 gange
BA.2.12.1 (Omicron) ^j	Komplet S-protein ^l	275 gange	> 702 gange	138 gange
BA.2.75 (Omicron) ^j	Komplet S-protein ^m	881 gange	289 gange	> 1.148 gange
BA.3 (Omicron)	Komplet S-protein ⁿ	> 1.457 gange	> 1.259 gange	> 900 gange
BA.4/BA.5 (Omicron) ^j	Komplet S-protein ^o	201 gange	> 653 gange	54 gange
BA.4.6 (Omicron) ^j	Komplet S-protein ^p	> 1.611 gange	> 687 gange	> 1.148 gange
BQ.1 (Omicron) ^j	Komplet S-protein ^q	> 1.913 gange	> 1.329 gange	> 1.615 gange
BQ.1.1 (Omicron) ^j	Komplet S-protein ^r	> 1.368 gange	> 1.171 gange	> 1.377 gange

Stamme med spikeproteinsubstitutioner	Testede centrale substitutioner	Reduceret følsomhed over for casirivimab og imdevimab sammen	Reduceret følsomhed over for casirivimab alene	Reduceret følsomhed over for imdevimab alene
XBB (Omicron) ^j	Komplet S-protein ^s	> 1.368 gange	> 1.171 gange	> 1377 gange

^a Pseudotypet VLP, der udtrykker hele B.1.1.7 (Alfa)-variantens spikeprotein, blev testet. Følgende ændringer fra vildtype spikeprotein findes i varianten: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Pseudotypet VLP, der udtrykker hele B.1.351 (Beta)-variantens spikeprotein, blev testet. Følgende ændringer fra vildtype spikeprotein findes i varianten: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Pseudotypet VLP, der udtrykker hele P.1 (Gamma)-variantens spikeprotein, blev testet. Følgende ændringer fra vildtype spikeprotein findes i varianten: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

^d For AY.1: Pseudotypet VLP, der udtrykker hele variantens spikeprotein blev testet. Følgende ændringer fra vildtype spikeprotein findes i varianten: (T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N).

^e Ingen ændring: ≤ 5-foldig reduktion i følsomhed.

^f Ikke alle isolater af Iota-stammen har substitutionen E484K (pr. februar 2021).

^g Pseudotypet VLP, der udtrykte hele B.1.617.2 (Delta)-variantens spikeprotein, blev testet. Følgende ændringer fra vildtype spikeprotein findes i varianten: T19R, G142D, E156G, F157del, R158del, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N

^h Pseudotypet VLP, der udtrykker hele B.1.1.529/BA.1 (Omicron)-variantens spikeprotein, blev testet. Følgende ændringer fra vildtype spikeprotein findes i varianten: A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F.

ⁱ Pseudotypet VLP med hele BA.1.1 (Omicron)-variantens spikeprotein blev testet. Følgende ændringer fra vildtype spikeprotein findes i varianten: A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, R346K, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F

^j De viste værdier repræsenterer det geometriske gennemsnit fra mindst 3 gentagne analyser

^k Pseudotypet VLP med hele BA. 2 (Omicron)-variantens spikeprotein blev testet. Følgende ændringer fra vildtype spikeprotein findes i varianten: T19I, del24-26, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

¹ Pseudotypet VLP med hele BA.2.12.1 (Omicron)-variantens spikeprotein blev testet. Følgende ændringer fra vildtype spikeprotein findes i varianten: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452Q, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, S704L, N764K, D796Y, Q954H, N969K

^m Pseudotypet VLP med hele BA.2.75 (Omicron)-variantens spikeprotein blev testet. Følgende ændringer fra vildtype spikeprotein findes i varianten: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, G142D, K147E, W152R, F157L, I210V, V213G, G257S, G339H, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, G446S, N460K, S477N, T478K, E484A, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

ⁿ Pseudotypet VLP med hele BA.3 (Omicron)-variantens spikeprotein blev testet. Følgende ændringer fra vildtype spikeprotein findes i varianten: A67V, H69del, V70del, T95I, G142D, V143del, Y144del, Y145del, N211del, L212I, G339D, S371F, S373P, S375F, D405N, K417N, N440K, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

^o Pseudotypet VLP med hele BA.4/BA.5 (Omicron)-variantens spikeprotein blev testet. BA.4 og BA.5 har identiske S-proteinsekvenser. Følgende ændringer fra vildtype spikeprotein findes i varianten: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452R, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

^p Pseudotypet VLP med hele BA.4.6 (Omicron)-variantens spikeprotein blev testet. Følgende ændringer fra vildtype spikeprotein findes i varianten: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, R346T, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452R, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

^q Pseudotypet VLP med hele BQ.1 (Omicron)-variantens spikeprotein blev testet. Følgende ændringer fra vildtype spikeprotein findes i varianten: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, K444T, L452R, N460K, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

^r Pseudotypet VLP med hele BQ.1.1 (Omicron)-variantens spikeprotein blev testet. Følgende ændringer fra vildtype spikeprotein findes i varianten: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, R346T, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, K444T, L452R, N460K, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

^s Pseudotypet VLP med hele XBB (Omicron)-variantens spikeprotein blev testet. Følgende ændringer fra vildtype spikeprotein findes i varianten: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, V83A, G142D, Y144-, H146Q, Q183E, V213E, G339H, R346T, L368I, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, V445P, G446S, N460K, S477N, T478K, E484A, F486S, F490S, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

*Variants of Concern/Interest som defineret af Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2021)

{<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}

Se tabel 7 for en omfattende liste over autentiske SARS-CoV-2 Variants of Concern/Interest vurderet for følsomhed over for casirivimab og imdevimab alene og sammen.

Tabel 7: Neutraliseringsdata for autentiske SARS-CoV-2 Variants of Concern/Interest med casirivimab og imdevimab alene eller sammen

Stamme med spikeproteinsubstitutioner	Reduceret følsomhed over for casirivimab og imdevimab sammen	Reduceret følsomhed over for casirivimab alene	Reduceret følsomhed over for imdevimab alene
B.1.1.7 (Alfa)	ingen ændring ^a	ingen ændring ^a	ingen ændring ^a
B.1.351 (Beta)	ingen ændring ^a	5 gange	ingen ændring ^a
P.1 (Gamma)	ingen ændring ^a	>371 gange	ingen ændring ^a
AY.1 (Delta)	ingen ændring ^a	ingen ændring ^a	ingen ændring ^a
B.1.617.1 (Kappa)	ingen ændring ^a	6 gange	ingen ændring ^a
B.1.617.2 (Delta)	ingen ændring ^a	ingen ændring ^a	ingen ændring ^a
C.37 (Lambda)	ingen ændring ^a	ingen ændring ^a	ingen ændring ^a
B.1.621 (Mu)	ingen ændring ^a	ingen ændring ^a	ingen ændring ^a
BA.2 (Omicron)	513 gange	> 531 gange	1.028 gange
BA.2.12.1 (Omicron).	239 gange	> 531 gange	1.081 gange
BA.4 (Omicron)	617 gange	> 1.191 gange	473 gange

^a Ingen ændring: ≤ 5 gange reduktion i følsomhed.

Klinisk effekt

Behandling af COVID-19

COV-2067 –Kohorte med voksne patienter (≥ 18 år)

COV-2067 var et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret klinisk studie, der vurderer casirivimab og imdevimab til behandling af personer med COVID-19 (symptomatisk med SARS-CoV-2 konstateret ved *quantitative reverse transcription polymerase chain reaction* [RT-qPCR]), som ikke krævede supplerende ilt, og som var i forøget risiko for at udvikle alvorlig sygdom.

I fase 3, kohorte 1 af dette studie blev forsøgspersoner, som ikke tidligere var blevet vaccineret mod SARS-CoV-2, inden for 7 dage efter de første symptomer randomiseret til grupper med en enkelt intravenøs infusion af 600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab ($n = 1.347$), 1.200 mg casirivimab og 1.200 mg imdevimab ($n = 2.036$), eller placebo ($n = 2.009$).

Forsøgspersoner i fase 3, kohorte 1 havde mindst én risikofaktor som anført i protokollen for at udvikle alvorlig COVID-19 (disse omfattede alder > 50 år, svær overvægt defineret som BMI ≥ 30 kg/m², kardiovaskulær sygdom, herunder hypertension, kronisk lungesygdom, herunder astma, type 1 og type 2 diabetes mellitus, kronisk nyresygdom, herunder personer i dialyse, kronisk leversygdom, graviditet og immunosuppression).

Medianalderen var 50 år (med 13,1 % af forsøgspersonerne i alderen 65 år eller ældre), og 51,4 % af forsøgspersonerne var kvinder. Baseline-demografi og sygdomskaraktistika var jævnt fordelt i casirivimab- og imdevimab- og placebobehandlingsgrupperne.

Det primære endepunkt var andelen af forsøgspersoner med ≥ 1 COVID-19-relateret hospitalsindlæggelse eller død af enhver årsag til og med dag 29.

Tabel 8: Oversigt over vigtige fase 3-resultater fra COV-2067-studiet

	1.200 mg IV n = 1.192	Placebo n = 1.193	2.400 mg IV n = 1.812	Placebo n = 1.790
Patienter i mFAS med ≥ 1 COVID-19-relateret hospitalsindlæggelse eller død til og med dag 29				
Risikoreduktion	72,5 % ($p < 0,0001$)		70,9 % ($p < 0,0001$)	
Antal patienter med hændelser	11 (0,9 %)	40 (3,4 %)	23 (1,3 %)	78 (4,4 %)

mFAS: modificeret fuldt analysesæt, herunder forsøgspersoner med et positivt SARS-CoV-2 RT-qPCR-resultat fra nasopharyngeal (NP) podning ved randomisering, og med mindst én risikofaktor for alvorlig COVID-19.

Mediantiden til symptomophør, som registreret i en forsøgsspecifik daglig symptomdagbog, var reduceret fra 13 dage med placebo til 10 dage med begge doser casirivimab og imdevimab ($p < 0,0001$).

COV-2067 - Kohorte med pædiatriske patienter (< 18 år)

I kohorte 2 af dette studie blev 206 forsøgspersoner under 18 år med mindst én risikofaktor for svær COVID-19 randomiseret til en enkelt intravenøs infusion med casirivimab og imdevimab ved en dosis på 1.200 mg (eller en legemsvægtsækvivalentdosis; $n = 129$), casirivimab og imdevimab 2.400 mg dosis (eller legemsvægtsækvivalentdosis; $n = 75$) eller placebo ($n = 2$). Efter den forudspecificerede interimanalyse hos voksne patienter blev placeboarmen fjernet.

Medianalderen var 11 år (med 50 % af forsøgspersonerne under 12 år).

Virkningsendepunkterne var deskriptive og blev evalueret hos forsøgspersoner med et positivt SARS-CoV-2 RT-qPCR-resultat fra en NP-podning ved randomisering. Der var ingen dødsfald eller COVID-19-relaterede indlæggelser i kohorten med pædiatriske patienter.

RECOVERY

RECOVERY er et igangværende multicenter, randomiseret, kontrolleret, åbent platformsstudie, der evaluerer virkningen og sikkerheden af potentielle behandlinger hos indlagte personer med COVID-19. RECOVERY inkluderede indlagte patienter, som ikke fik ilt, som fik iltterapi med lavt eller højt flow, som fik ikke-invasiv eller invasiv ventilation og ECMO. I dette studie blev 9.785 personer fra Storbritannien (UK) randomiseret til en enkelt i.v. infusion med 4.000 mg casirivimab og 4.000 mg imdevimab plus sædvanlig behandling (n = 4.839) eller sædvanlig standardbehandling alene (n = 4.946, herefter kaldet sædvanlig behandling alene). Patienterne kunne få imellem 0 og 4 behandlinger ud over standardbehandlingen.

Forsøgspersonerne havde klinisk formodet SARS-CoV-2-infektion eller laboratoriebekræftet SARS-CoV-2-infektion og blev inkluderet uden hensyntagen til deres påkrævede respiratoriske støtte. *Baseline*-resultater af serologitesten blev brugt til at definere analysepopulationerne.

Ved *baseline* var gennemsnitsalderen 62 år (med 30 % af forsøgspersonerne i alderen 70 år eller ældre, 11 unge ≥ 12 og < 18 år blev inkluderet), og 63 % af forsøgspersonerne var mænd. *Baseline*-demografi og sygdomskaraktistika var jævnt fordelt i casirivimab- og imdevimabbehandlingsgruppene, samt i gruppen der kun fik sædvanlig behandling alene. Forsøgspersonerne blev inkluderet i studiet, da B.1.1.7 (alpha) varianten var den dominerende variant i UK. Forsøgspersoner, der modtog respiratorisk støtte, inkluderede 7 %, som ikke fik supplerende ilttilførsel, 61 % som fik simpelt ilttilførsel, 26 % som fik non-invasiv ventilation, og 6 % som fik invasiv ventilation (inklusive 17 patienter på ECMO). For forsøgspersoner som var seronegative ved *baseline* fik 10 % ingen supplerende ilt ved *baseline*, 66 % fik simpel ilt, 21 % fik non-invasiv ventilation og 2 % fik invasiv ventilation (inklusive en patient på ECMO). Rundt regnet 94 % af alle randomiserede forsøgspersonerne fik kortikosteroider som en del af baggrundsstandardbehandlingen.

Det primære endepunkt var mortalitet uanset årsag efter 28 dage hos alle randomiseret forsøgspersoner, der var seronegative ved *baseline*. Resultaterne er vist i tabel 9.

Tabel 9: Oversigt over de primære endepunktsresultater fra RECOVERY-studiet

	4.000 mg casirivimab og 4.000 mg imdevimab (intravenøst) inklusiv sædvanlig behandling	Sædvanlig behandling alene
	n = 1.633	n = 1.520
Total mortalitet efter 28 dage hos seronegative forsøgspersoner		
Antal af forsøgspersoner med total mortalitet (%)	396 (24 %)	452 (30 %)
Frekvensrate (95 % konfidensinterval)	0,79 (0,69; 0,91) (p = 0,0009)	

Den totale mortalitet efter 28 dage hos seropositive patienter var 16 % (410/2.636) i casirivimab + imdevimab behandlingsarmen og 15 % (384/2.636) i den sædvanlige behandlingarm alene (frekvensrate 1,09 [95 % konfidensinterval; 0,94; 1,25]).

Den totale mortalitet efter 28 dage hos seronegative forsøgspersoner i alderen ≥ 80 år var hhv. 54,5 % (126/231) og 57,5 % (134/233) i casirivimab + imdevimab behandlingsarm og i den sædvanlige behandlingarm alene (frekvensrate 0,97 [95 % konfidensinterval; 0,76; 1,25]).

Statistisk test af det sekundære endepunkt blev udført uden for hierakiet og betragtes derfor som deskriptivt.

Det sekundære endepunkt, hospitalsudskrivning af patienter i live indenfor 28 dage, var mere almindelig hos den randomiserede seronegative population i behandling med casirivimab og imdevimab sammenlignet med sædvanlige behandling alene (64 % vs. 58 %; frekvensrate 1,19 [95 % konfidensinterval; 1,09; 1,31]), med et gennemsnitligt 4 dage kortere hospitalsophold (13 dage vs. 17 dage).

Blandt den randomiserede seronegative population, som ikke var tilkoblet invasiv mekanisk ventilation ved *baseline*, blev behandlingen med casirivimab og imdevimab associeret med en lav risiko for at progrediere til det sammensatte endepunkt, invasiv mekanisk ventilation eller død (31 % vs. 37 %; risikoratio 0,83 [95 % konfidensinterval; 0,75; 0,92]).

COV-2066

COV-2066 var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk studie, der evaluerer casirivimab og imdevimab til behandlingen af indlagte forsøgspersoner med COVID-19, som var tilkoblet iltapparat med lav ilttilførsel (f.eks. iltmaske eller iltbrille) eller ingen supplerende ilt. I dette fase 2/3 studie havde 1.197 forsøgspersoner et positivt SARS-CoV-2 qPCR resultat ved *baseline* og blev randomiseret 1:1:1 til en enkelt intravenøs infusion af 1.200 mg casirivimab og 1.200 mg imdevimab (n = 406), 4.000 mg casirivimab og 4.000 mg imdevimab (n = 398) eller placebo (n = 393). Alle forsøgspersoner fik casirivimab og imdevimab eller placebo ud over sædvanlig behandling alene for COVID-19. Det samlede patientudsnit var mindre end først antaget grundet den tidlige afslutning på studiet grundet flere måneder med lav rekrutteringsrate. Samlet set blev samme virkning observeret hos patienter uden supplerende ilttilførsel eller patienter tilkoblet apparater med lav ilttilførsel for doser af 2.400 mg casirivimab og imdevimab og doser af 8.000 mg casirivimab og imdevimab, hvilket indikerer en manglende dosis-virkning i denne population. Disse doseringsgrupper blev kombineret ved sammenligning med placebogruppen i virkningsanalysen.

Ved *baseline* var gennemsnitsalderen 62 år (med 44 % af forsøgspersonerne i alderen 65 år eller ældre), og 54 % af forsøgspersonerne var mænd, 43 % af forsøgspersonerne var seronegative, 48 % var seropositive og 9 % havde en ukent serostatus. Forsøgspersoner med respiratorisk støtte ved *baseline* inkluderede 44 % uden supplerende ilttilførsel og 56 % tilkoblet apparater med lav ilttilførsel. Før randomiseringen modtog omkring 33 % forsøgspersoner remdesivir, og 50 % modtog systemiske kortikosteroid, som en del af den sædvanlig baggrundsbehandling. *Baseline*-demografi og sygdomskaraktistika var jævnt fordelt på tværs af casirivimab- og imdevimab- og placebobehandlingsgrupperne.

Det primære virologiske virkningsendepunkt var tidsvægtet gennemsnit (TWA) dagligt ændring i virusmængde fra *baseline* ($\log_{10}$ kopier/ml) til og med dag 7, målt med RT-qPCR i NP podningsprøver hos forsøgspersoner som var seronegative og som havde et positivt SARS-CoV-2 RT-qPCR-testresultat ved *baseline*. Behandling med casirivimab og imdevimab for de kombinerede doseringsgrupper resulterede i en statistisk signifikant reduktion i de gennemsnitlige LS-virusmængder ($\log_{10}$ kopier/ml) sammenlignet med placebo (-0,28 $\log_{10}$ kopier/ml/dag for casirivimab og imdevimab; $p = 0,0172$).

Det primære kliniske endepunkt var andelen af forsøgspersoner, som døde, eller blev tilkoblet mekanisk ventilation med et positivt SARS-CoV-2 RT-qPCR-resultat.

Behandling med casirivimab og imdevimab i gruppen med kombinerede doser resulterede i en reduceret andel af forsøgspersoner med øget virusmængde, som døde eller blev tilkoblet mekanisk ventilation fra dag 6 til dag 29, men endepunktet opnåede ikke statistisk signifikans (relativ risikoreduktion [RRR] 25,5 % [95 % konfidensinterval; -16,2 %; 52,2 %]; $p = 0,2048$).

Behandlingen med casirivimab og imdevimab i gruppen med kombinerede doser resulterede i en 47,1 % RRR (95 % konfidensinterval; 10,2 %; 68,8 %) i andelen af seronegative forsøgspersoner, som døde eller blev tilkoblet mekanisk ventilation fra dag 6 til dag 29.

I en post hoc analyse af alle randomiserede forsøgspersoner (på tværs af alle faser og kohorter) i alderen ≥ 80 år, var den totale mortalitet fra dag 1 til dag 29 18,1 % (19/105 forsøgspersoner) i casirivimab + imdevimab behandlingsarmen (kombineret dosis) sammenlignet med 30,0 % (18/60 forsøgspersoner) i placeboarmen (risikoratio 0,60 [95 % konfidensinterval; 0,34; 1,06]).

Forebyggelse af COVID-19

COV-2069 var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk studie, der sammenligner 600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab indgivet subkutant med placebo til forebyggelse af COVID-19 ved asymptomatiske husstandskontakter med symptomatiske personer, der er inficeret med SARS-CoV-2 (indekstilfælde). Patienterne var ikke tidligere blevet vaccineret mod SARS-CoV-2.

Forsøgspersonerne blev randomiseret 1:1 til casirivimab og imdevimab eller placebo inden for 96 timer efter indsamling af de første prøver fra indekstilfældene, som viste et positivt resultat (RT-qPCR) for SARS-CoV-2. Randomiserede forsøgspersoner med et negativt SARS-CoV-2 RT-qPCR-testresultat ved *baseline* blev placeret i kohorte A, og forsøgspersoner med et positivt SARS-CoV-2 RT-qPCR-testresultat blev placeret i kohorte B.

Kohorte A

Den primære analysepopulation omfattede forsøgspersoner, der var SARS-CoV-2 RT-qPCR-negative og seronegative ved *baseline*. Forsøgspersoner, der var seropositive eller som havde ikke-fastslået/manglende *baseline*-serologi, blev udelukket fra den primære virkningsanalyse.

For den primære analysepopulation ved *baseline* var medianalderen 44 år (med 9 % af forsøgspersonerne i alderen 65 år eller ældre), og 54 % af forsøgspersonerne var kvinder. *Baseline*-demografi og sygdomskaraktéristika var jævnt fordelt i casirivimab- og imdevimab- og placebobehandlingsgrupperne.

Det primære endepunkt var andelen af forsøgspersoner, der udviklede symptomatisk RT-qPCR-bekræftet COVID-19 til og med dag 29. Der var en statistisk signifikant 81 % risikoreduktion i udviklingen af COVID-19 med behandling med casirivimab og imdevimab vs. placebo. I en sensitivitetsanalyse, som inkluderede alle RT-qPCR negative patienter, uanset serologisk status ved *baseline*, var der en statistisk signifikant 82 % risikoreduktion i udvikling af COVID-19 ved behandling med casirivimab og imdevimab i forhold til placebo.

Tabel 10: Primær analyse af studie COV-2069, kohorte A

	Casirivimab og imdevimab (enkelt dosis på 1.200 mg)	Placebo
Primær analysepopulation Seronegativ ved <i>baseline</i>	n = 753	n = 752
Risiko for COVID-19		
Til og med dag 29 (primært endepunkt)		
Ikke-justeret risikoreduktion (Justeret odds ratio, p-værdi) ¹	81 % (0,17; p < 0,0001)	
Antal personer med hændelser	11 (1,5 %)	59 (7,8 %)

¹ Konfidensinterval med p-værdi er baseret på odds ratio (casirivimab og imdevimab-gruppen vs placebo-gruppen) ved hjælp af logistisk regressionsmodel med de faste kategoriske virkning af behandlingsgruppe, aldersgruppe (alder i år: ≥ 12 til < 50 og ≥ 50) og region (USA vs uden for USA).

Kohorte B

Den primære analysepopulation omfattede asymptomatiske forsøgspersoner, der var SARS-CoV-2 RT-qPCR-positive og seronegative ved *baseline*.

For den primære analysepopulation ved *baseline* var medianalderen 40 år (med 11 % af forsøgspersonerne i alderen 65 år eller ældre), og 55 % af forsøgspersonerne var kvinder. *Baseline*-demografi og sygdomskaraktistika var jævnt fordelt i casirivimab- og imdevimab- og placebobehandlingsgrupperne.

Det primære virkningsrelaterede endepunkt var andelen af forsøgspersoner, der udviklede RT qPCR-bekræftet COVID-19 til og med dag 29. Der var en 31 % risikoreduktion i udviklingen af COVID-19 ved behandling med casirivimab og imdevimab i forhold til placebo. I en sensitivitetsanalyse, der inkluderede alle RT-qPCR-positive forsøgspersoner ved *baseline*, uanset serologisk status ved *baseline*, var der en 35 % risikoreduktion i RT-qPCR-bekræftet COVID-19 ved behandling med casirivimab og imdevimab sammenlignet med placebo.

Tabel 11: Primær analyse af studie COV-2069, kohorte B

	Casirivimab og imdevimab (enkelt dosis på 1.200 mg)	Placebo
Primær analysepopulation Seronegativ ved <i>baseline</i>	n = 100	n = 104
Risiko for COVID-19		
Samlet risikoreduktion til og med dag 29 (primært endepunkt)		
Ikke-justeret risikoreduktion (Justeret odds ratio, p-værdi)	31 % (0,54; p = 0,0380)	
Antal personer med hændelser	29 (29 %)	44 (42,3 %)

¹ Konfidensinterval med p-værdi er baseret på odds ratio (casirivimab og imdevimab-gruppen vs placebogruppen) ved hjælp af logistisk regressionsmodel med de faste kategoriske virkning af behandlingsgruppe, aldersgruppe (alder i år: ≥ 12 til < 50 og ≥ 50) og region (USA vs uden for USA).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Både casirivimab and imdevimab udviste lineær og dosisproportional farmakokinetik i de intravenøse (150 til 4.000 mg af hvert monoklonalt antistof) og subkutane (300 og 600 mg af hvert monoklonalt antistof) dosisområder, der er evalueret i kliniske studier.

Den gennemsnitlige maksimale koncentration (C_{max}), areal under kurven fra 0 til 28 dage (AUC_{0-28}) og koncentration 28 dage efter dosering (C_{28}) for casirivimab og imdevimab var sammenlignelige efter enten en enkelt 1.200 mg (600 mg af hvert monoklonalt antistof) intravenøs dosis (182,7 mg/l, 1.754,9 mg.dag/l, 37,9 mg/l, henholdsvis for casirivimab, og 181,7 mg/l, 1.600,8 mg.dag/l, 27,3 mg/l, henholdsvis for imdevimab), eller en enkelt 1.200 mg (600 mg af hver monoklonale antistof) subkutan dosis (52,5 mg/l, 1.121,7 mg.dag/l, 30,5 mg/l, henholdsvis for casirivimab, og 49,2 mg/l, 1.016,9 mg.dag/l, 25,9 mg/l, henholdsvis for imdevimab).

For det intravenøse regime på 8.000 mg (4.000 mg af hvert monoklonalt antistof) hos patienter, der krævede supplerende ilt, var den gennemsnitlige maksimale koncentration (C_{max}), areal under kurven fra 0 til 28 dage (AUC_{0-28}), og koncentrationen ved 28 dage efter dosering (C_{28}) med casirivimab og imdevimab 1.046 mg/l, 9.280 mg.dag/l, 165,2 mg/l, henholdsvis for casirivimab, og 1.132 mg/l, 8.789 mg.dag/l, 136,2 mg/l henholdsvis for imdevimab, efter en enkelt intravenøs dosis.

Ved profylakse før eksponering med intravenøse og subkutane regimer ved månedlig administration af 300 mg af både casirivimab og imdevimab efter en startdosis (støddosis) på 600 mg af både casirivimab og imdevimab svarer den forventede median for casirivimab og imdevimab $C_{trough,ss}$ i

serum til den observerede middelkoncentration i serum på dag 29 for en enkelt subkutan dosis på 1.200 mg casirivimab og imdevimab (600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab).

Absorption

Casirivimab og imdevimab administreret som en enkelt intravenøs dosis resulterer i maksimale serumkoncentrationer ved infusionens afslutning. Estimeret af median (interval) tid til at nå maksimal serumkoncentration af casirivimab og imdevimab (T_{max}) efter en enkelt subkutan dosis på 600 mg af hvert monoklonalt antistof er 6,7 (variation 3,4 - 13,6) dage og 6,6 (variation 3,4 - 13,6) dage for henholdsvis casirivimab og imdevimab.

Efter en enkelt subkutan dosis af hvert monoklonalt antistof havde casirivimab og imdevimab en estimeret biotilgængelighed på henholdsvis 71,8 % og 71,7 %.

Distribution

Det samlede distributionsvolumen, der estimeres via populationsfarmakokinetisk analyse, var henholdsvis 7.072 l og 7.183 l for casirivimab og imdevimab.

Biotransformation

Som humane monoklonale IgG1-antistoffer forventes casirivimab og imdevimab at blive nedbrudt til små peptider og aminosyrer via katabolske signalveje på samme måde som endogent IgG.

Elimination

Den gennemsnitlige (5.; 95. percentil) eliminationshalveringstid i serum efter en 600 mg dosis af hvert monoklonalt antistof var henholdsvis 29,8 (16,4, 43,1) dage og 26,2 (16,9, 35,6) dage for casirivimab og imdevimab. De gennemsnitlige (5.; 95. percentil) clearances var henholdsvis 0,188 (0,11, 0,30) og 0,227 (0,15, 0,35) for casirivimab og imdevimab.

Hos indlagte patienter som kræver supplerende ilt, var den gennemsnitlige (5.; 95. percentil) eliminationshalveringstid i serum efter en 4.000 mg dosis af hvert monoklonalt antistof henholdsvis 21,9 (12,4, 36,9) dage og 18,8 (11,7; 29,4) dage for casirivimab og imdevimab. De gennemsnitlige (5.; 95. percentil) clearances var henholdsvis 0,303 (0,156, 0,514) og 0,347 (0,188; 0,566) for casirivimab og imdevimab.

Ældre

I den populationsfarmakokinetiske analyse blev alder (18 år til 96 år) ikke identificeret som en signifikant kovariat på PK for hverken casirivimab og imdevimab.

Nedsat nyrefunktion

Casirivimab og imdevimab forventes ikke at gennemgå signifikant renal elimination på grund af deres molekylvægt (> 69 kDa).

Nedsat leverfunktion

Casirivimab og imdevimab forventes ikke at gennemgå signifikant elimination i leveren.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken for casirivimab og imdevimab efter intravenøs eller subkutan dosering er blevet undersøgt hos den pædiatriske population, i intervallet fra fødslen til < 18 år hos ikke-inficerede forsøgspersoner, patienter, der ikke var indlagte inficeret med SARS-CoV-2 eller husstandskontakter til personer inficeret med SARS-CoV-2, og indlagte patienter inficeret med SARS-CoV-2 ved brug af populationsfarmakokinetik. De farmakokinetiske egenskaber for casirivimab og imdevimab hos unge og børn, som ikke kræver supplerende ilt, er angivet i tabel 12.

Tabel 12: Farmakokinetiske egenskaber for casirivimab og imdevimab hos unge og børn, som ikke kræver supplerende ilt.

Parameter	Casirivimab:	Imdevimab:
Subkutan biotilgængelighed (%)	~89	~86
Gennemsnitlig terminal halveringstid (dage) (90 % CI)	35,5 (14; 57)	29,1 (16; 42,1)
Gennemsnitlig clearance (l/dag) (5., 95. percentil)	0,125 (0,04; 0,23)	0,157 (0,06; 0,28)

De vægtbaserede intravenøse doser, der anbefales i tabel 1 til patienter, som ikke kræver supplerende ilt, forventes at give eksponeringer hos unge og børn, der er sammenlignelige med eksponeringerne hos voksne, som får en intravenøs dosis på 1.200 mg Ronapreve (600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab).

Den forventede systemiske eksponering (C_{28} , C_{maks} og AUC_{d28}) efter intravenøs administration af casirivimab og imdevimab i de anbefalede doser hos unge og børn i alderen 2 år, som vejer mindst 10 kg, som ikke kræver supplerende ilt, er vist i tabel 13.

Tabel 13: Forventet systemisk eksponering for casirivimab og imdevimab hos unge og børn i alderen 2 år og derover, som vejer ≥ 10 kg, som ikke kræver supplerende ilt.

Population	IV dosis (pr. mAb)	Eksponeringsmålepunkter	Casirivimab (gennemsnit $\pm$ SD)	Imdevimab (gennemsnit $\pm$ SD)
Voksne ≥ 40 kg	600 mg IV	AUC_{d28} (mg*dag/l)	1.664,0 $\pm$ 451,2	1.518,7 $\pm$ 410,6
		C_{28} (mg/l)	33,8 $\pm$ 12,2	27,5 $\pm$ 10,7
		C_{max} (mg/l)	166,2 $\pm$ 64,9	167,7 $\pm$ 64,5
Pædiatriske patienter ≥ 20 til < 40 kg	270 mg IV	AUC_{d28} (mg*dag/l)	1.657,5 $\pm$ 303,4	1.512,5 $\pm$ 271,5
		C_{28} (mg/l)	38,5 $\pm$ 8,2	31,6 $\pm$ 7,6
		C_{max} (mg/l)	151,4 $\pm$ 52,4	151,5 $\pm$ 51,8
Pædiatriske patienter ≥ 10 til < 20 kg	155 mg IV	AUC_{d28} (mg*dag/l)	1.502,9 $\pm$ 251,3	1.371,7 $\pm$ 224,4
		C_{28} (mg/l)	37,0 $\pm$ 6,7	30,6 $\pm$ 6,3
		C_{max} (mg/l)	133,4 $\pm$ 44,4	132,8 $\pm$ 43,6

AUC_{0-28} = Arealet under koncentrationstidskurven for 28 dages interval efter dosering;

C_{28} = oncentration på dag 28 efter enkeltdosis; C_{max} = Maksimal (spids) koncentration for 28 dages interval efter dosering; IV = Intravenøs; mAb = monoklonalt antistof; SD = Standardafvigelse.

Farmakokinetikken for casirivimab og imdevimab hos pædiatriske patienter, som kræver supplerende ilt, er ikke klarlagt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Karcinogenicitets-, genotoksicitets- og reproduktionstoksikologiske studier er ikke blevet udført med casirivimab og imdevimab. Antistoffer som casirivimab og imdevimab forventes ikke at udvise genotoksicitet eller karcinogenicitet. I krydsreaktivitetsstudier i væv med casirivimab og imdevimab ved brug af væv fra voksne mennesker og aber og humant fostervæv blev der ikke påvist nogen binding.

I et toksikologistudie med cynomolgusaber blev der ikke observeret ændringer i levertal (mindre forbigående stigninger i ASAT og ALAT).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

L-histidin
L-histidinmonohydrochloridmonohydrat
Polysorbat 80 (E 433)
Sukrose
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas: 2 år

Sampakket 300 mg endosis hætteglas

Efter første anbrud: Lægemidlet skal bruges straks, og eventuelt resterende produkt skal kasseres.

Fortyndet opløsning til intravenøs administration

Opløsning i hætteglas kræver fortynding inden administration. Den tilberedte infusionsopløsning er beregnet til at blive brugt med det samme. De kemiske og fysiske data for stabilitet under brug er blevet demonstreret i 20 timer ved stuetemperatur (op til 25 °C) og 72 timer ved 2 °C til 8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den tilberedte infusionsopløsning bruges straks. Hvis produktet ikke anvendes straks, er opbevaringstiden og -betingelserne inden anvendelse brugerens ansvar og bør normalt ikke være over 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre fortynding er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Hvis den har været opbevaret i køleskab, skal den intravenøse infusionspose ækvilibreres til stuetemperatur i cirka 30 minutter før administration.

Opbevaring af sprøjter til subkutan administration

De klargjorte sprøjter skal administreres med det samme. De kemiske og fysiske data for stabilitet under brug er blevet demonstreret i 24 timer ved stuetemperatur (op til 25 °C) og 72 timer ved 2 °C til 8 °C. Hvis produktet ikke anvendes straks, er opbevaringstiden og -betingelserne inden anvendelse brugerens ansvar og bør normalt ikke være over 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre klargøring er

foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Hvis de har været opbevaret i køleskab, skal sprøjterne ækvilibreres til stuetemperatur i cirka 10 – 15 minutter før administration.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Må ikke rystes.

Opbevar hætteglassene i den originale karton for at beskytte mod lys.

For opbevaringsbetingelser efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ronapreve leveres i 6 ml klare type 1-hætteglas.

Ronapreve 300 mg + 300 mg opløsning til infusion/injektion, endosis hætteglas

Hver karton indeholder 1 hætteglas af hvert antistof:

Pakning med to 6 ml klare type I-hætteglas med butylgummiprop indeholdende et hætteglas med 2,5 ml opløsning af 300 mg casirivimab og et hætteglas med 2,5 ml opløsning af 300 mg imdevimab.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Klargøring til intravenøs infusion

Ronapreve skal klargøres af en sundhedsperson ved brug af aseptisk teknik:

1. Tag casirivimab- og imdevimab-hætteglassene ud af køleskabet og lad dem ækvilibrere til stuetemperatur i cirka 20 minutter før klargøring.
 - Må ikke udsættes for direkte varme.
 - Ryst ikke hætteglassene.
2. Inspicer hætteglassene med casirivimab og imdevimab visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Hvis en af delene observeres, skal hætteglasset kasseres og udskiftes med et nyt hætteglas.
 - Opløsningen for hvert hætteglas skal være klar til let opaliserende, farveløs til lysegul.
3. Fremskaf en fyldt intravenøs infusionspose [fremstillet af polyvinylchlorid (PVC) eller polyolefin (PO)] indeholdende enten 50 ml, 100 ml, 150 ml eller 250 ml af 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid til injektion eller 50 mg/ml (5 %) dextrose til injektion.
4. Anvend en steril sprøjte og nål, træk den relevante mængde casirivimab og imdevimab ud af hvert hætteglas og injicer i en fyldt infusionspose indeholdende 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid til injektion eller 50 mg/ml (5 %) dextrose til injektion (se pkt. 4.2, tabel 1, 2 og 3).
5. Bland forsigtigt infusionsposen ved at vende den op og ned. Må ikke rystes.
6. Ronapreve indeholder ikke konserveringsmidler, og derfor bør den fortyndede infusionsopløsning administreres med det samme.

Administration ved intravenøs infusion

- Saml det anbefalede infusionsmateriale:
 - Infusionssæt af polyvinylchlorid (PVC), polyethylen (PE)-foret PVC eller polyurethan (PU)
 - 0,2 µm til 5 µm in-line- eller add-on- endefilter af polyethersulfon, polysulfon eller polyamidfilter til intravenøs administration.
- Sæt infusionssættet på den intravenøse pose.
- Prime infusionssættet.

- Administrer hele infusionsopløsningen i posen via pumpe eller tyngdekraft gennem en intravenøs slange, der indeholder et sterilt 0,2 µm til 5 µm in-line- eller add-on-filter af polyethersulfon-, polysulfon- eller polyamid til intravenøs administration.
- Den klargjorte infusionsopløsning bør ikke administreres samtidigt med andre lægemidler. Kompatibiliteten mellem casirivimab- og imdevimab- injektion med intravenøse opløsninger og andre lægemidler end 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid til injektion eller 50 mg/ml (5 %) dextrose til injektion er ikke kendt.
- Når infusionen er gennemført, skylles slangen med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid til injektion eller 50 mg/ml (5 %) dextrose til injektion for at sikre levering af den nødvendige dosis.
- Enkeltpersoner bør overvåges efter intravenøs infusion i henhold til lokal medicinsk praksis.

Klargøring til subkutan injektion

Tag casirivimab- og imdevimab-hætteglassene ud af køleskabet og lad dem ækvilibrere til stuetemperatur i cirka 20 minutter før klargøring.

Må ikke udsættes for direkte varme.

Ryst ikke hætteglassene.

Inspicer hætteglassene med casirivimab og imdevimab visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Hvis en af delene observeres, skal hætteglasset kasseres og udskiftes med et nyt hætteglas. Opløsningen for hvert hætteglas skal være klar til let opaliserende, farveløs til lysegul.

1. Ronapreve skal klargøres ved hjælp med det rette antal sprøjter (se pkt. 4.2, tabel 4). Fremskaf 3 ml eller 5 ml polypropylensprøjter med luer-forbindelse og 21-gauge overførselskanyler.
2. Anvend en steril sprøjte og nål, træk den relevante mængde casirivimab og imdevimab fra hvert hætteglas ind i hver sprøjte (se pkt. 4.2, tabel 4) med i alt 4 sprøjter til den samlede dosis på 1.200 mg og i alt 2 sprøjter til den samlede dosis på 600 mg. Opbevar eventuelt resterende produkt som angivet i pkt. 6.3.
3. Udskift 21-gauge overførselskanylen med en 25-gauge eller 27-gauge kanylen til subkutan injektion.
4. Dette produkt indeholder ikke konserveringsmidler, og derfor bør de klargjorte sprøjter administreres med det samme. Hvis øjeblikkelig administration ikke er mulig, skal de klargjorte casirivimab- og imdevimab-sprøjter opbevares ved 2 °C til 8 °C i højst 72 timer og ved stuetemperatur op til 25°C i højst 24 timer. Hvis den har været opbevaret i køleskab, skal sprøjterne ækvilibreres til stuetemperatur i cirka 10 – 15 minutter før administration.

Administration ved subkutan injektion

- Til administration af Ronapreve 1.200 mg dosis (600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab) samles 4 sprøjter (se pkt. 4.2, tabel 4) og der gøres klar til subkutane injektioner.
- Til administration af Ronapreve 600 mg dosis (300 mg casirivimab og 300 mg imdevimab) samles 2 sprøjter (se pkt. 4.2, tabel 4) og der gøres klar til subkutane injektioner.
- På grund af volumen, administrer de subkutane injektioner én efter én på forskellige steder (i øverste del af lårene, udvendige side af overarm eller maven, dog skal 5 cm rundt om navlen og taljen undgås).

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Følgende punkter bør nøje overholdes vedrørende brug og bortskaffelse af sprøjter og andre skarpe genstande:

- Kanyler og sprøjter må aldrig genanvendes.
- Placer alle kanyler og sprøjter i kanyleboks (punkteringsfri beholder til bortskaffelse).

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/21/1601/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 12. november 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ronapreve 1.332 mg + 1.332 mg injektions-/infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Sampakket 1.332 mg flerdosis hætteglas

Hvert casirivimab flerdosis hætteglas indeholder 1.332 mg casirivimab pr. 11,1 ml (120 mg/ml).

Hvert imdevimab flerdosis hætteglas indeholder 1.332 mg imdevimab pr. 11,1 ml (120 mg/ml).

Casirivimab og imdevimab er to IgG1 rekombinante humane monoklonale antistoffer produceret ved rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesisk hamster.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas med casirivimab indeholder 11,1 mg polysorbat 80.

Hvert hætteglas med imdevimab indeholder 11,1 mg polysorbat 80.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektions-/infusionsvæske, opløsning.

Klar til let opaliserende og farveløs til svagt gul opløsning med en pH-værdi på ca. 6,0 og en osmolalitet varierende fra 279 til 418 mmol/kg for casirivimab og fra 283 til 425 mmol/kg for imdevimab.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ronapreve er indiceret til:

- Behandling af COVID-19 hos voksne, unge og børn i alderen 2 år og ældre som vejer mindst 10 kg, ikke kræver supplerende ilt og har forøget risiko for at udvikle alvorlig COVID-19.
- Behandling af COVID-19 hos voksne og unge i alderen 12 år og ældre som vejer mindst 40 kg, får supplerende ilt og som har et negativt SARS-CoV-2 antistoftestresultat.
- Forebyggelse af COVID-19 hos voksne og unge i alderen 12 år og ældre som vejer mindst 40 kg.

Ronapreve bør anvendes i overensstemmelse med officielle anbefalinger, hvor disse er tilgængelige, og baseret på information om aktiviteten af casirivimab og imdevimab mod aktuelle cirkulerende virale varianter (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Administration bør ske under forhold, hvor behandling af alvorlige overfølsomhedsreaktioner, såsom anafylaksi, er mulig. Enkeltpersoner bør overvåges efter administration i henhold til lokal medicinsk praksis.

Dosering

Ronapreve bør administreres intravenøst eller subkutant, afhængigt af patientens alder og kropsvægt, og afhængigt af den tilsigtede anvendelse (dvs. behandling eller forebyggelse af COVID-19).

Behandling af COVID-19 hos voksne, unge og børn i alderen 2 år og ældre, der vejer mindst 10 kg, og som ikke kræver supplerende ilt

Doseringsanbefalinger er vist i tabel 1. For disse patienter bør behandling med casirivimab og imdevimab initieres inden for 7 dage efter debut af symptomer på COVID-19.

Tabel 1: Doseringsanbefalinger for casirivimab og imdevimab til behandling af voksne, unge og børn i alderen 2 år og ældre, som ikke kræver supplerende ilt

Patientens kropsvægt	Antistofdosis	Størrelse af fyldt infusionspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid- eller 50 mg/ml (5 %) dextrose	Volumen, der skal trækkes ud af hvert hætteglas, skal fortyndes yderligere før administration (se pkt. 6.6)	Totalt volumen pr. enkeltdosis	Varighed af intravenøs infusion
10 kg til mindre end 20 kg	155 mg casirivimab 155 mg imdevimab.	50 ml 100 ml 150 ml	1,3 ml fra et casirivimab 1.332 mg flerdosis hætteglas 1,3 ml fra et imdevimab 1.332 mg flerdosis hætteglas	2,6 ml	2 timer
20 kg til mindre end 40 kg	270 mg casirivimab 270 mg imdevimab.	50 ml 100 ml 150 ml 250 ml	2,3 ml casirivimab i alt fra et 1.332 mg flerdosis hætteglas 2,3 ml imdevimab i alt fra et 1.332 mg flerdosis hætteglas	4,6 ml	2 timer
Mindst 40 kg	600 mg casirivimab 600 mg imdevimab.	50 ml 100 ml 150 ml 250 ml	5 ml fra et casirivimab 1.332 mg flerdosis hætteglas 5 ml fra et imdevimab 1.332 mg flerdosis hætteglas	10 ml	20 eller 30 minutter (afhængigt af infusionsvolumen, se pkt. 6.6)

Patientens kropsvægt	Antistofdosis	Størrelse af fyldt infusionspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid- eller 50 mg/ml (5 %) dextrose	Volumen, der skal trækkes ud af hvert hætteglas, skal fortyndes yderligere før administration (se pkt. 6.6)	Totalt volumen pr. enkeltdosis	Varighed af intravenøs infusion
			flerdosis hætteglas		

Hos børn i alderen 2 år til 11 år og hos alle patienter, som vejer mindre end 40 kg, administreres casirivimab og imdevimab sammen som en enkelt intravenøs infusion udelukkende via pumpe eller tyngdekraft (se tabel 1).

Hos voksne og unge i alderen 12 år og ældre, som vejer mindst 40 kg, administreres casirivimab og imdevimab som en enkelt intravenøs infusion eller som en subkutan injektion (se tabel 1 og tabel 4). Se pkt. 4.4.

Behandling af COVID-19 hos voksne og unge patienter, som vejer mindst 40 kg og som kræver supplerende ilt

Anbefalet dosering er 4.000 mg casirivimab og 4.000 mg imdevimab administreret som en enkelt intravenøs infusion (se tabel 2 i produktresuméet for Ronapreve).

Tabel 2: Doseringsanbefalinger for casirivimab og imdevimab til behandling af voksne og unge patienter, der vejer mindst 40 kg, og som kræver supplerende ilt

Indikation	Antistofdosis	Størrelse af fyldt infusionspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid- eller 50 mg/ml (5 %) dextrose	Volumen, der skal trækkes ud af hvert hætteglas, skal fortyndes yderligere før administration (se pkt. 6.6)	Totalt volumen pr. enkeltdosis	Varighed af intravenøs infusion
Behandling (patienter på supplerende ilt)	4.000 mg casirivimab og 4.000 mg imdevimab	250 ml	33,3 ml i alt fra casirivimab 1.332 mg flerdosis hætteglas 33,3 ml i alt fra imdevimab 1.332 mg flerdosis hætteglas	66,6 ml	1 time

* Træk 66,6 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid eller 50 mg/ml (5 %) dextrose op af infusionsposen, før casirivimab og imdevimab tilføjes

Forebyggelse af COVID-19 hos voksne og unge patienter i alderen 12 år og ældre, som vejer mindst 40 kg.

Profylakse efter eksponering

Den anbefalede dosis er 600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab administreret som en enkelt intravenøs infusion eller som en subkutan injektion (se tabel 3 og 4).

Casirivimab med imdevimab bør gives så hurtigt som muligt efter kontakt med et tilfælde af COVID-19.

Profylakse før eksponering

Startdosis er 600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab administreret som en enkelt intravenøs infusion eller som en subkutan injektion (se tabel 3 og 4). Efterfølgende doser af 300 mg casirivimab og 300 mg imdevimab administreret som en enkelt infusion eller som subkutan injektion kan gives hver 4. uge indtil profylakse ikke længere er nødvendig. Der foreligger ingen data om gentagne doser ud over 24 uger (6 doser).

Tabel 3: Doseringsanbefalinger for casirivimab og imdevimab til forebyggelse hos voksne og unge patienter, som vejer mindst 40 kg

Indikation	Antistofdosis	Størrelse af fyldt infusionspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid- eller 50 mg/ml (5 %) dextrose	Volumen, der skal trækkes ud af hvert hætteglas, skal fortyndes yderligere før administration (se pkt. 6.6)	Totalt volumen pr. enkeltdosis	Varighed af intravenøs infusion
Profylakse efter eksponering (enkeltdosis)	600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab	50 ml 100 ml 150 ml 250 ml	5 ml fra et casirivimab 1.332 mg flerdosis hætteglas	10 ml	20 eller 30 minutter (afhængigt af det fortyndede volumen, se pkt. 6.6)
Profylakse før eksponering (startdosis)			5 ml fra et imdevimab 1.332 mg flerdosis hætteglas		
Profylakse før eksponering (gentaget dosis)	300 mg casirivimab og 300 mg imdevimab	50 ml 100 ml 150 ml 250 ml	2,5 ml fra et casirivimab 1.332 mg flerdosis hætteglas 2,5 ml fra et imdevimab 1.332 mg flerdosis hætteglas	5 ml	20 eller 30 minutter (afhængigt af det fortyndede volumen, se pkt. 6.6)

Glemte doser

I tilfælde af at en dosis Ronapreve glemmes ved gentagen dosering for profylakse før eksponering, skal den administreres hurtigst muligt. Derefter skal doseringsplanen justeres for at opretholde det rigtige interval mellem doseme.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke påkrævet til patienter i alderen ≥ 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke påkrævet (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Ingen dosisjustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af casirivimab og imdevimab er ikke klarlagt i de nedenstående grupper, da der ikke foreligger nogen data:

- børn i alderen < 2 år, som vejer < 10 kg, som ikke kræver supplerende ilt til behandling af COVID-19
- børn i alderen < 12 år, som vejer < 40 kg, der får supplerende ilt til behandling af COVID-19
- børn i alderen < 12 år, som vejer < 40 kg til forebyggelse af COVID-19

Administration

Ronapreve er kun til intravenøs eller subkutanbrug. Hvert hætteglas er til flergangsbrug.

Intravenøs infusion

For detaljerede instruktioner om klargøring og administration af Ronapreve, se pkt. 6.6.

Infusionen kan sænkes, eller infusionen kan afbrydes eller stoppes, hvis patienten udvikler tegn på infusionsrelaterede hændelser eller andre uønskede reaktioner (se pkt. 4.4).

Subkutan injektion

For detaljerede instruktioner om klargøring og administration af dette lægemiddel, se pkt. 6.6.

Subkutane injektioner med casirivimab og imdevimab skal gives forskellige steder på kroppen (i øverste del af låret, udvendige side af overarm eller maven, dog skal 5 cm rundt om navlen og taljen undgås).

Tabel 4: Klargøring af 600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab eller 300 mg casirivimab og 300 mg imdevimab til subkutan injektion

Indikation	Ronapreve-dosis	Samlet volumen for 1 dosis	Volumen, der skal trækkes ud af hvert hætteglas for at klargøre 4 sprøjter
Behandling (patienter i alderen 12 år og ældre, som vejer mindst 40 kg, og som ikke får supplerende ilt), profylakse efter eksponering (enkeltdosis), Profylakse før eksponering (startdosis)	600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml fra et 1.332 mg flerdosishætteglas med casirivimab 2,5 ml fra et 1.332 mg flerdosishætteglas med imdevimab
Indikation	Ronapreve-dosis	Samlet volumen for 1 dosis	Volumen, der skal trækkes ud af hvert hætteglas for at klargøre 2 sprøjter
Profylakse før eksponering (gentagen dosis)	300 mg casirivimab og 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml fra et 1.332 mg flerdosishætteglas med casirivimab 2,5 ml fra et 1.332 mg flerdosishætteglas med imdevimab

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Antiviral resistens

Casirivimab og imdevimab blev udviklet til at virke mod SARS-CoV-2 inden fremkomsten af Omicron-varianter. På grund af reduktionen af *in vitro*-neutraliserende aktivitet forventes casirivimab og imdevimab ikke at yde beskyttelse mod infektion med virale varianter, der udviser mutationer i Spike-proteinet, som er karakteristisk for Omicron-varianter (se pkt. 5.1).

Beslutninger vedrørende brugen af Ronapreve til behandling eller forebyggelse skal tages under hensyntagen til kendskabet til karakteristika ved de cirkulerende SARS-CoV-2 vira, herunder regionale eller geografiske forskelle samt foreliggende information om følsomhedsmønstre over for Ronapreve. Se pkt. 5.1.

Patienter, der får Ronapreve til profylakse, skal informeres om muligheden for, at der kan opstå gennembrudsinfektioner. Hvis der opstår tegn eller symptomer på COVID-19 (de mest almindelige symptomer omfatter feber, kulderystelser, ondt i halsen, hoste, træthed og nyt tab af smags- eller lugtesans; de mest alvorlige symptomer omfatter vejrtrækningsbesvær eller åndenød, tab af tale eller mobilitet eller forvirring og brystsmerte), skal den enkelte patient rådes til straks at søge lægehjælp.

Subkutan administration til behandling af COVID-19

Den kliniske virkning af Ronapreve når den gives via den subkutane rute er ikke blevet evalueret i det pivotale behandlingsstudie COV-2067 (se pkt 5.1). Farmakokinetikken af casirivimab og imdevimab viser i de første 48 timer en lavere serumkoncentration efter subkutan administration af 600mg af hvert af de to monoklonale antistoffer, sammenlignet med intravenøs administration af samme dosis. Det anbefales, at den subkutane administrationsvej kun anvendes, hvis den intravenøse administration ikke er mulig, og hvis den leder til forsinkelse i behandlingen.

Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi

Overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, er blevet rapporteret ved administration af casirivimab og imdevimab (se pkt. 4.8). Hvis der opstår tegn eller symptomer på en klinisk signifikant overfølsomhedsreaktion eller anafylaksi, skal administrationen straks afbrydes, og passende lægemidler og/eller understøttende behandling startes.

Tilfælde af konvulsiv synkope er observeret ved intravenøs og subkutan administration (se pkt. 4.8). Konvulsiv synkope bør differentieres fra krampeanfald og behandles som klinisk indiceret.

Infusionsrelaterede reaktioner

Infusionsrelaterede reaktioner (IRR'er) er blevet observeret ved intravenøs administration af casirivimab og imdevimab.

IRR'er observeret i kliniske studier var for det meste af moderat sværhedsgrad og blev typisk observeret under eller inden for 24 timer efter infusionen. De oftest indberettede tegn og symptomer op disse reaktioner var kvalme, kulderystelser, svimmelhed (eller synkope), udslæt, nældefeber, kløe, hurtig vejrtrækning og rødme. Infusionsrelaterede reaktioner kan imidlertid vise sig som alvorlige eller livstruende hændelser og kan omfatte andre tegn og symptomer.

Hvis der opstår en IRR, kan infusionen blive afbrudt, bremsset eller stoppet.

Polysorbat

Dette lægemiddel indeholder 11,1 mg polysorbat 80 i hvert hætteglas med 1.332 mg/11,1 ml casirivimab og 1.332 mg/11,1 ml imdevimab, svarende til 1 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

Der skal tages højde for patientens kendte allergier.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle forsøg med lægemiddelinteraktion. Casirivimab og imdevimab er monoklonale antistoffer, som ikke udskilles renalt eller metaboliseres af cytokrom P450-enzym; interaktioner med samtidige lægemidler, der udskilles via nyrerne, eller som er substrater, induktorer eller hæmmere af cytokrom P450-enzym, er derfor usandsynlige.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er begrænset data fra brug af casirivimab og imdevimab hos gravide kvinder. Data fra gravide kvinder eksponeret for casirivimab og imdevimab, fra kliniske studier, register-baseret kohort og overvågning efter markedsføring, herunder i alt 364 eksponerede gravide kvinder, identificerede ikke bivirkninger forbundet med casirivimab og imdevimab på graviditet eller på sundheden hos det voksende foster. Der er ikke udført dyrestudier med hensyn til reproduktionstoksicitet. Human

immunglobulin G1 (IgG1)-antistoffer er kendt for at krydse placenta. Det er ukendt, om den potentielle overførsel af casirivimab og imdevimab udgør en behandlingsmæssig fordel eller risiko for det voksende foster. Idet casirivimab og imdevimab er direkte målrettet mod SARS-CoV-2's spikeprotein og i betragtning af udebleven krydsreaktivitet med reproduktions- eller fostervæv i krydsreaktivitetsforsøg, forventes der dog ikke negative virkninger for det voksende foster. Ronapreve bør kun bruges under graviditet, hvis den potentielle fordel berettiger den potentielle risiko for moderen og fosteret efter overvejelse af alle tilknyttede sundhedsfaktorer. Hvis en kvinde bliver gravid, mens hun tager dette lægemiddel, skal personen informeres om, at enhver potentiel risiko for fosteret er ukendt.

Amning

Det vides ikke, om casirivimab og imdevimab udskilles i modermælk, men maternel IgG vides at overføres til modermælk i løbet af de første dage efter fødsel. Idet casirivimab og imdevimab er direkte målrettet mod SARS-CoV-2's spikeprotein og i betragtning af lav systemisk absorption efter oral indtagelse af antistoffer, kan administration af Ronapreve under amning overvejes på klinisk indikation.

Fertilitet.

Der er ikke udført fertilitetsstudier.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ronapreve påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Samlet set er 8.796 forsøgspersoner (6.373 via intravenøs administration og 2.423 via subkutan administration) blevet behandlet med casirivimab og imdevimab i kliniske studier.

De hyppigst indberettede bivirkninger er overfølsomhedsreaktioner, som omfatter infusionsrelaterede reaktioner (IRR'er) og reaktioner på injektionsstedet (ISR'er).

Tabeloversigt over bivirkninger

Bivirkningerne i tabel 5 er anført nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheder er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$).

Tabel 5: Liste over bivirkninger identificeret fra kliniske studier og efter markedsføring i tabelform:

Systemorganklasse	Bivirkning	Frekvenskategori
Intravenøs administration		
Immunsystemet	Anafylaksi	Sjælden
	Overfølsomhed	Sjælden
Nervesystemet	Svimmelhed*	Ikke almindelig
	Konvulsiv synkope	Ukendt

Systemorganklasse	Bivirkning	Frekvenskategori
Vaskulære sygdomme	Rødme*	Ikke almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Hurtig vejrtrækning	Ikke almindelig
Mavetarmkanalen	Kvalme*	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Kløe*	Ikke almindelig
	Udslæt*	Ikke almindelig
	Nældefeber*	Sjælden
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Kuldegysninger*	Ikke almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Infusionsrelaterede reaktioner	Ikke almindelig
Subkutan administration		
Blod og lymfesystem	Lymfadenopati	Ikke almindelig
Nervesystemet	Svimmelhed	Ikke almindelig
Hud og subkutane væv	Kløe ¹ *	Sjælden
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktioner på injektionsstedet ¹	Almindelig

¹ ISR inkluderer erytem, pruritus, ekkymose, ødem, smerter, ømhed, nældefeber og konvulsiv synkope

* I nogle tilfælde er symptomer på IRR'er og ISR'er blevet indberettet som individuelle bivirkninger

Pædiatrisk population

Intravenøs administration

I studie COV-2067 fik 98 unge ≥ 12 og < 18 år og 102 børn ≥ 2 og < 12 år behandling med casirivimab og imdevimab. I RECOVERY-studiet fik 4 unge ≥ 12 og < 18 år behandling med casirivimab og imdevimab. Den observerede sikkerhedsprofil på tværs af disse studier lignede den hos voksne patienter.

Subkutan administration

I studie COV-2069, fik 66 unge ≥ 12 og < 18 år behandling med casirivimab og imdevimab. Den observerede sikkerhedsprofil lignede den hos voksne patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Doser op til 4.000 mg af henholdsvis casirivimab og imdevimab er blevet administreret i kliniske studier. Der foreligger ingen data ud over denne dosis.

Der er ingen kendt specifik modgift mod overdosering af casirivimab og imdevimab. Behandling af overdosering bør bestå af generelle understøttende foranstaltninger, herunder overvågning af vitale tegn og observation af patientens kliniske status.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsera og immunoglobuliner, antivirale monoklonale antistoffer. ATC-kode: J06BD07

Virkningsmekanisme

Casirivimab (IgG1 κ) og imdevimab (IgG1 λ) er to rekombinante humane monoklonale antistoffer, som er umodificerede i Fc-regionerne. Casirivimab og imdevimab binder til ikke-overlappende epitoper af spikeproteinets receptorbindingsdomæne (RBD) i SARS-CoV-2. Dette forhindrer RBD-binding til den humane ACE2-receptor og forhindrer dermed virus i at trænge ind i cellerne.

In-vitro antiviral aktivitet

I et SARS-CoV-2-virusneutraliseringsassay med Vero E6-celler neutraliserede casirivimab, imdevimab samt casirivimab og imdevimab sammen SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020-isolat) med EC₅₀-værdier på henholdsvis 37,4 pM (0,006 µg/ml) og 42,1 pM (0,006 µg/ml) og 31,0 pM (0,005 µg/ml).

Resistens

Der er en potentiel risiko for behandlingssvigt på grund af udviklingen af virale varianter, der er resistente over for casirivimab og imdevimab administreret sammen.

Neutraliseringsaktiviteten af casirivimab, imdevimab samt casirivimab og imdevimab sammen blev vurderet i forhold til S-proteinvarianter, herunder kendte *Variants of Concern/Interest*, varianter identificeret i in vitro escape-studier og varianter fra offentligt tilgængelige SARS-CoV-2-genomdata hentet fra Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID). Casirivimab og imdevimabs neutraliserende aktivitet over for *Variants of Concern/Interest* er vist i tabel 6.

Tabel 6: Data om pseudotypet viruslignende partikelneutralisering for substitutioner af komplet sekvens- eller centrale SARS-CoV-2 S-proteinvarianter fra *Variants of Concern/Interest med casirivimab og imdevimab alene eller sammen**

Stamme med spikeproteinsubstitutioner	Testede centrale substitutioner	Reduceret følsomhed over for casirivimab og imdevimab sammen	Reduceret følsomhed over for casirivimab alene	Reduceret følsomhed over for imdevimab alene
B.1.1.7 (Alfa)	Komplet S-protein ^a	ingen ændring ^e	ingen ændring ^e	ingen ændring ^e
B.1.351 (Beta)	Komplet S-protein ^b	ingen ændring ^e	45 gange	ingen ændring ^e
P.1 (Gamma)	Komplet S-protein ^c	ingen ændring ^e	418 gange	ingen ændring ^e
B.1.617.2 (Delta)	Komplet S-protein ^e	ingen ændring ^e	ingen ændring ^e	ingen ændring ^e
B.1.617.2/ AY.3 (Delta)	L452R+T478K	ingen ændring ^e	ingen ændring ^e	ingen ændring ^e

Stamme med spikeproteinsubstitutioner	Testede centrale substitutioner	Reduceret følsomhed over for casirivimab og imdevimab sammen	Reduceret følsomhed over for casirivimab alene	Reduceret følsomhed over for imdevimab alene
AY.1/AY.2 (Delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	ingen ændring ^e	9 gange	ingen ændring ^e
AY 4.2 (Delta)	Y145H+A222V+L452R+T478K	ingen ændring ^e	ingen ændring ^e	ingen ændring ^e
B.1.427/B.1.429 (Epsilon)	L452R	ingen ændring ^e	ingen ændring ^e	ingen ændring ^e
B.1.526 (Iota) ^f	E484K	ingen ændring ^e	25 gange	ingen ændring ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (Kappa)	L452R+E484Q	ingen ændring ^e	7 gange	ingen ændring ^e
B.1.621/B.1.621.1 (Mu)	R346K, E484K, N501Y	ingen ændring ^e	23 gange	ingen ændring ^e
C.37 (Lambda)	L452Q+F490S	ingen ændring ^e	ingen ændring ^e	ingen ændring ^e
B.1.1.529/BA.1 (Omicron)	Komplet S-protein ^h	> 1.013 gange	> 1.732 gange	> 754 gange
BA.1.1 (Omicron)	Komplet S-protein ⁱ	> 1.461 gange	> 1.336 gange	>1.109 gange
BA.2 (Omicron) ^j	Komplet S-protein ^k	325 gange	> 1.369 gange	264 gange
BA.2.12.1 (Omicron) ^j	Komplet S-protein ^l	275 gange	> 702 gange	138 gange
BA.2.75 (Omicron) ^j	Komplet S-protein ^m	881 gange	289 gange	> 1.148 gange
BA.3 (Omicron)	Komplet S-protein ⁿ	> 1.457 gange	> 1.259 gange	> 900 gange
BA.4/BA.5 (Omicron) ^j	Komplet S-protein ^o	201 gange	> 653 gange	54 gange
BA.4.6 (Omicron) ^j	Komplet S-protein ^p	>1.611 gange	> 687 gange	> 1.148 gange
BQ.1 (Omicron) ^j	Komplet S-protein ^q	> 1.913 gange	> 1.329 gange	> 1.615 gange
BQ.1.1 (Omicron) ^j	Komplet S-protein ^r	> 1.368 gange	> 1.171 gange	> 1.377 gange
XBB (Omicron) ^j	Komplet S-protein ^s	>1.368 gange	> 1.171 gange	> 1.377 gange

^a Pseudotypet VLP, der udtrykker hele B.1.1.7 (Alpha)-variantens spikeprotein, blev testet. Følgende ændringer fra vildtype spikeprotein findes i varianten: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Pseudotypet VLP, der udtrykker hele B.1.351 (Beta)-variantens spikeprotein, blev testet. Følgende ændringer fra vildtype spikeprotein findes i varianten: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Pseudotypet VLP, der udtrykker hele P.1 (Gamma)-variantens spikeprotein, blev testet. Følgende ændringer fra vildtype spikeprotein findes i varianten: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

^d For AY.1: Pseudotypet VLP, der udtrykker hele variantens spikeprotein blev testet. Følgende ændringer fra vildtype spikeprotein findes i varianten: (T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N).

^e Ingen ændring: ≤ 5-foldig reduktion i følsomhed.

^f Ikke alle isolater af Iota-stammen har substitutionen E484K (pr. februar 2021).

^g Pseudotypet VLP, der udtrykte hele B.1.617.2 (Delta)-variantens spikeprotein, blev testet. Følgende ændringer fra vildtype spikeprotein findes i varianten: T19R, G142D, E156G, F157del, R158del, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N

^h Pseudotypet VLP, der udtrykker hele B.1.1.529/BA.1 (Omicron)-variantens spikeprotein, blev testet. Følgende ændringer fra vildtype spikeprotein findes i varianten: 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.

^j Pseudotypet VLP med hele BA.1.1 (Omicron)-variantens spikeprotein blev testet. Følgende ændringer fra vildtype spikeprotein findes i varianten: A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, R346K, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F

^j De viste værdier repræsenterer det geometriske gennemsnit fra mindst 3 gentagne analyser

^k Pseudotypet VLP med hele BA.2 (Omicron)-variantens spikeprotein blev testet. Følgende ændringer fra vildtype spikeprotein findes i varianten: T19I, del24-26, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

^l Pseudotypet VLP med hele BA.2.12.1 (Omicron)-variantens spikeprotein blev testet. Følgende ændringer fra vildtype spikeprotein findes i varianten: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452Q, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, S704L, N764K, D796Y, Q954H, N969K

^m Pseudotypet VLP med hele BA.2.75 (Omicron)-variantens spikeprotein blev testet. Følgende ændringer fra vildtype spikeprotein findes i varianten: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, G142D, K147E, W152R, F157L, I210V, V213G, G257S, G339H, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, G446S, N460K, S477N, T478K, E484A, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

ⁿ Pseudotypet VLP med hele BA.3 (Omicron)-variantens spikeprotein blev testet. Følgende ændringer fra vildtype spikeprotein findes i varianten: A67V, H69del, V70del, T95I, G142D, V143del, Y144del, Y145del, N211del, L212I, G339D, S371F, S373P, S375F, D405N, K417N, N440K, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

^o Pseudotypet VLP med hele BA.4/BA.5 (Omicron)-variantens spikeprotein blev testet. BA.4 og BA.5 har identiske S-proteinsekvenser. Følgende ændringer fra vildtype spikeprotein findes i varianten: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452R, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

^p Pseudotypet VLP med hele BA.4.6 (Omicron)-variantens spikeprotein blev testet. Følgende ændringer fra vildtype spikeprotein findes i varianten: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, R346T, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, L452R, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

^q Pseudotypet VLP med hele BQ.1 (Omicron)-variantens spikeprotein blev testet. Følgende ændringer fra vildtype spikeprotein findes i varianten: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, K444T, L452R, N460K, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

^r Pseudotypet VLP med hele BQ.1.1 (Omicron)-variantens spikeprotein blev testet. Følgende ændringer fra vildtype spikeprotein findes i varianten: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, H69del, V70del, G142D, V213G, G339D, R346T, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, K444T, L452R, N460K, S477N, T478K, E484A, F486V, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

^s Pseudotypet VLP med hele XBB (Omicron)-variantens spike-protein blev testet. Følgende ændringer fra vildtype spikeprotein findes i varianten: T19I, L24del, P25del, P26del, A27S, V83A, G142D, Y144-, H146Q, Q183E, V213E, G339H, R346T, L368I, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, V445P, G446S, N460K, S477N, T478K, E484A, F486S, F490S, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K

*Variants of Concern/Interest som defineret af Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2021)

{<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}

Se tabel 7 for en omfattende liste over autentiske SARS-CoV-2 Variants of Concern/Interest vurderet for følsomhed over for casirivimab og imdevimab alene og sammen.

Tabel 7: Neutraliseringsdata for autentiske SARS-CoV-2 Variants of Concern/Interest med casirivimab og imdevimab alene eller sammen

Stamme med spikeproteinsubstitutioner	Reduceret følsomhed over for casirivimab og imdevimab sammen	Reduceret følsomhed over for casirivimab alene	Reduceret følsomhed over for imdevimab alene
B.1.1.7 (Alfa)	ingen ændring ^a	ingen ændring ^a	ingen ændring ^a
B.1.351 (Beta)	ingen ændring ^a	5 gange	ingen ændring ^a
P.1 (Gamma)	ingen ændring ^a	371 gange	ingen ændring ^a
AY.1 (Delta)	ingen ændring ^a	ingen ændring ^a	ingen ændring ^a
B.1.617.1 (Kappa)	ingen ændring ^a	6 gange	ingen ændring ^a
B.1.617.2 (Delta)	ingen ændring ^a	ingen ændring ^a	ingen ændring ^a
C.37 (Lambda)	ingen ændring ^a	ingen ændring ^a	ingen ændring ^a
B.1.621 (Mu)	ingen ændring ^a	ingen ændring ^a	ingen ændring ^a

Stamme med spikeproteinsubstitutioner	Reduceret følsomhed over for casirivimab og imdevimab sammen	Reduceret følsomhed over for casirivimab alene	Reduceret følsomhed over for imdevimab alene
BA.2 (Omicron)	513 gange	> 531 gange	1.028 gange
BA.2.12.1 (Omicron)	239 gange	> 531 gange	1.081 gange
BA.4 (Omicron)	617 gange	> 1.191 gange	473 gange

^a Ingen ændring: ≤ 5 -foldig reduktion i følsomhed.

Klinisk effekt

Behandling af COVID-19

COV-2067 – Kohorte med voksne (≥ 18 år)

COV-2067 var et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret klinisk studie, der vurderer casirivimab og imdevimab til behandling af personer med COVID-19 (symptomatisk med SARS-CoV-2 konstateret ved *quantitative reverse transcription polymerase chain reaction* [RT-qPCR]), som ikke krævede supplerende ilt, og som var i forøget risiko for at udvikle alvorlig sygdom.

I fase 3, kohorte 1 af dette studie blev forsøgspersoner, som ikke tidligere var blevet vaccineret mod SARS-CoV-2 inden for 7 dage efter de første symptomer randomiseret til grupper med en enkelt intravenøs infusion af 600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab ($n = 1.347$), 1.200 mg casirivimab og 1.200 mg imdevimab ($n = 2.036$), eller placebo ($n = 2.009$).

Forsøgspersoner i fase 3, kohorte 1 havde mindst én risikofaktor som anført i protokollen for at udvikle alvorlig COVID-19 (disse omfattede alder > 50 år, svær overvægt defineret som BMI ≥ 30 kg/m², kardiovaskulær sygdom, herunder hypertension, kronisk lungesygdom, herunder astma, type 1 og type 2 diabetes mellitus, kronisk nyresygdom, herunder personer i dialyse, kronisk leversygdom, graviditet og immunosuppression).

Medianalderen var 50 år (med 13,1 % af forsøgspersonerne i alderen 65 år eller ældre), og 51,4 % af forsøgspersonerne var kvinder. Baseline-demografi og sygdomskaraktistika var jævnt fordelt i casirivimab- og imdevimab- og placebobehandlingsgrupperne.

Det primære endepunkt var andelen af forsøgspersoner med ≥ 1 COVID-19-relateret hospitalsindlæggelse eller død af enhver årsag til og med dag 29.

Tabel 8: Oversigt over vigtige fase 3-resultater fra COV-2067-studiet

	1.200 mg IV n = 1.192	Placebo n = 1.193	2.400 mg IV n = 1.812	Placebo n = 1.790
Patienter i mFAS med ≥ 1 COVID-19-relateret hospitalsindlæggelse eller død til og med dag 29				
Risikoreduktion	72,5 % ($p < 0,0001$)		70,9 % ($p < 0,0001$)	
Antal patienter med hændelser	11 (0,9 %)	40 (3,4 %)	23 (1,3 %)	78 (4,4 %)

mFAS: modificeret fuldt analysesæt, herunder forsøgspersoner med et positivt SARS-CoV-2 RT-qPCR-resultat fra nasopharyngeal (NP) podning ved randomisering, og med mindst én risikofaktor for alvorlig COVID-19.

Mediantiden til symptomophør, som registreret i en forsøgsspecifik daglig symptomdagbog, var reduceret fra 13 dage med placebo til 10 dage med begge doser casirivimab og imdevimab ($p < 0,0001$).

COV-2067 – Kohorte med pædiatriske patienter (< 18 år)

I kohorte 2 af dette studie blev 206 forsøgspersoner under 18 år med mindst én risikofaktor for svær COVID-19 randomiseret til en enkelt intravenøs infusion med casirivimab og imdevimab ved en dosis på 1.200 mg (eller en legemsvægtsækvivalentdosis; n = 129), casirivimab og imdevimab 2.400 mg dosis (eller legemsvægtsækvivalentdosis; n = 75) eller placebo (n = 2). Efter den forud specificerede interimanalyse hos voksne patienter blev placeboarmen fjernet.

Medianalderen var 11 år (med 50 % af forsøgspersonerne under 12 år).

Effektendepunkterne var deskriptive og blev evalueret hos forsøgspersoner med et positivt SARS-CoV-2 RT-qPCR-resultat fra NP-podning ved randomisering. Der var ingen dødsfald eller COVID-19-relaterede indlæggelser i den pædiatriske kohorte.

RECOVERY

RECOVERY er et igangværende multicenter, randomiseret, kontrolleret, åbent platformsstudie, der evaluerer virkningen og sikkerheden af potentielle behandlinger hos indlagte personer med COVID-19. RECOVERY inkluderede indlagte patienter, som ikke fik ilt, som fik iltterapi med lavt eller højt flow, som fik ikke-invasiv eller invasiv ventilation og ECMO. I dette studie blev 9.785 personer fra Storbritannien (UK) randomiseret til en enkelt i.v. infusion med 4.000mg casirivimab og 4.000 mg imdevimab plus sædvanlig behandling (n = 4.839) eller sædvanlig standardbehandling alene (n = 4.946, herefter kaldet sædvanlig behandling alene). Patienterne kunne få imellem 0 og 4 behandlinger ud over standardbehandlingen.

Forsøgspersonerne havde klinisk formodet SARS-CoV-2-infektion eller laboratoriebekræftet SARS-CoV-2-infektion og blev inkluderet uden hensyntagen til deres påkrævede respiratoriske støtte. *Baseline*-resultater af serologitesten blev brugt til at definere analysepopulationerne.

Ved *baseline* var gennemsnitsalderen 62 år (med 30 % af forsøgspersonerne i alderen 70 år eller ældre, 11 unge ≥ 12 og < 18 år blev inkluderet), og 63 % af forsøgspersonerne var mænd. *Baseline*-demografi og sygdomskaraktistika var jævnt fordelt i casirivimab- og imdevimabbehandlingsgruppene, samt i gruppen der kun fik sædvanlig behandling alene. Forsøgspersonerne blev inkluderet i studiet, da B.1.1.7 (alpha) varianten var den dominerende variant i UK. Forsøgspersoner, der modtog respiratorisk støtte, inkluderede 7 %, som ikke fik supplerende ilttilførsel, 61 % som fik simpelt ilttilførsel, 26 % som fik non-invasiv ventilation, og 6 % som fik invasiv ventilation (inklusive 17 patienter på ECMO). For forsøgspersoner som var seronegative ved *baseline* fik 10 % ingen supplerende ilt ved *baseline*, 66 % fik simpel ilt, 21 % fik non-invasiv ventilation og 2 % fik invasiv ventilation (inklusive en patient på ECMO). Rundt regnet 94 % af alle randomiserede forsøgspersonerne fik kortikosteroider som en del af baggrundsstandardbehandlingen.

Det primære endepunkt var mortalitet uanset årsag efter 28 dage hos alle randomiseret forsøgspersoner, der var seronegative ved *baseline*. Resultaterne er vist i tabel 9.

Tabel 9: Oversigt over de primære endepunktsresultater fra RECOVERY-studiet

	4.000 mg casirivimab og 4.000 mg imdevimab (intravenøst) inklusiv sædvanlig behandling	Sædvanlig behandling alene
	n = 1.633	n = 1.520
Total mortalitet efter 28 dage hos seronegative forsøgspersoner		
Antal af forsøgspersoner med total mortalitet (%)	396 (24 %)	452 (30 %)

	4.000 mg casirivimab og 4.000 mg imdevimab (intravenøst) inklusiv sædvanlig behandling	Sædvanlig behandling alene
Frekvensrate (95 % konfidensinterval)	0,79 (0,69; 0,91) (p = 0,0009)	

Den totale mortalitet efter 28 dage hos seropositive patienter var 16 % (410/2.636) i casirivimab + imdevimab behandlingsarmen og 15 % (384/2.636) i sædvanlig behandlingarmen alene (frekvensrate 1,09 [95 % konfidensinterval; 0,94; 1,25]).

Den totale mortalitet efter 28 dage hos seronegative forsøgspersoner i alderen ≥ 80 år var hhv. 54,5 % (126/231) og 57,5 % (134/233) i casirivimab + imdevimab behandlingsarm og i den sædvanlige behandlingsarm alene (frekvensrate 0,97 [95 % konfidensinterval; 0,76; 1,25]).

Statistisk test af det sekundære endepunkt blev udført uden for hierakiet og betragtes derfor som deskriptivt.

Det sekundære endepunkt, hospitalsudskrivning af patienter i live indenfor 28 dage, var mere almindelig hos den randomiserede seronegative population i behandling med casirivimab og imdevimab sammenlignet med sædvanlige behandling alene (64 % vs. 58 %; frekvensrate 1,19, 95 % konfidensinterval, 1,09; 1,31), med et gennemsnitligt 4 dage kortere hospitalsophold (13 dage vs. 17 dage).

Blandt den randomiserede seronegative population, som ikke var tilkoblet invasiv mekanisk ventilation ved *baseline*, blev behandlingen med casirivimab og imdevimab associeret med en lav risiko for at progrediere til det sammensatte endepunkt, invasiv mekanisk ventilation eller død (31 % vs. 37 %; risikoratio 0,83 [95 % konfidensinterval; 0,75; 0,92]).

COV-2066

COV-2066 var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk studie, der evaluerer casirivimab og imdevimab til behandlingen af indlagte forsøgspersoner med COVID-19, som var tilkoblet iltapparat med lav ilttilførsel (f.eks. iltmaske eller iltbrille) eller ingen supplerende ilt. I dette fase 2/3 studie havde 1.197 forsøgspersoner et positivt SARS-CoV-2 qPCR resultat ved *baseline* og blev randomiseret 1:1:1 til en enkelt intravenøs infusion af 1.200 mg casirivimab og 1.200 mg imdevimab (n = 406), 4.000 mg casirivimab og 4.000 mg imdevimab (n = 398) eller placebo (n = 393). Alle forsøgspersoner fik casirivimab og imdevimab eller placebo ud over sædvanlig behandling alene for COVID-19. Det samlede patientudsnit var mindre end først antaget grundet den tidlige afslutning på studiet grundet flere måneder med lav rekrutteringsrate. Samlet set blev samme virkning observeret hos patienter uden supplerende ilttilførsel eller patienter tilkoblet apparater med lav ilttilførsel for doser af 2.400 mg casirivimab og imdevimab og doser af 8.000 mg casirivimab og imdevimab, hvilket indikerer en manglende dosis-virkning i denne population. Disse doseringsgrupper blev kombineret ved sammenligning med placebogruppen i virkningsanalysen.

Ved *baseline* var gennemsnitsalderen 62 år (med 44 % af forsøgspersonerne i alderen 65 år eller ældre), og 54 % af forsøgspersonerne var mænd, 43 % af forsøgspersonerne var seronegative, 48 % var seropositive og 9 % havde en ukent serostatus. Forsøgspersoner med respiratorisk støtte ved *baseline* inkluderede 44 % uden supplerende ilttilførsel og 56 % tilkoblet apparater med lav ilttilførsel. Før randomiseringen modtog omkring 33 % forsøgspersoner remdesivir, og 50 % modtog systemiske kortikosteroid, som en del af den sædvanlig baggrundsbehandling. *Baseline*-demografi og sygdomskaraktistika var jævnt fordelt på tværs af casirivimab- og imdevimab- og placebobehandlingsgrupperne.

Det primære virologiske virkningsendepunkt var tidsvægtet gennemsnit (TWA) dagligt ændring i virusmængde fra *baseline* ($\log_{10}$ kopier/ml) til og med dag 7, målt med RT-qPCR i NP podningsprøver hos forsøgspersoner som var seronegative og som havde et positivt SARS-CoV-2 RT-qPCR-testresultat ved *baseline*. Behandling med casirivimab og imdevimab for de kombinerede doseringsgrupper resulterede i en statistisk signifikant reduktion i de gennemsnitlige LS-virusmængder ($\log_{10}$ kopier/ml) sammenlignet med placebo ($-0.28 \log_{10}$ kopier/ml/dag for casirivimab og imdevimab; $p = 0,0172$).

Det primære kliniske endepunkt var andelen af forsøgspersoner, som døde, eller blev tilkoblet mekanisk ventilation med et positivt SARS-CoV-2 RT-qPCR-resultat.

Behandling med casirivimab og imdevimab i gruppen med kombinerede doser resulterede i en reduceret andel af forsøgspersoner med øget virusmængde, som døde eller blev tilkoblet mekanisk ventilation fra dag 6 til dag 29, men endepunktet opnåede ikke statistisk signifikans (relativ risikoreduktion [RRR] 25,5 % [95 % konfidensinterval; -16,2 %; 52,2 %]; $p = 0,2048$).

Behandlingen med casirivimab og imdevimab i gruppen med kombinerede doser resulterede i en 47,1 % RRR (95 % konfidensinterval; 10,2 %; 68,8 %) i andelen af seronegative forsøgspersoner, som døde eller blev tilkoblet mekanisk ventilation fra dag 6 til dag 29.

I en post hoc analyse af alle randomiserede forsøgspersoner (på tværs af alle faser og kohorter) i alderen ≥ 80 år, var den totale mortalitet fra dag 1 til dag 29 18,1 % (19/105 forsøgspersoner) i casirivimab + imdevimab behandlingsarmen (kombineret dosis) sammenlignet med 30,0 % (18/60 forsøgspersoner) i placeboarmen (risikoratio 0,60 [95 % konfidensinterval; 0,34; 1,06]).

Forebyggelse af COVID-19

COV-2069 var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk studie, der sammenligner 600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab indgivet subkutant med placebo til forebyggelse af COVID-19 ved asymptomatiske husstandskontakter med symptomatiske personer, der er inficeret med SARS-CoV-2 (indekstilfælde). Patienterne var ikke tidligere blevet vaccineret mod SARS-CoV-2.

Forsøgspersonerne blev randomiseret 1:1 til casirivimab og imdevimab eller placebo inden for 96 timer efter indsamling af de første prøver fra indekstilfældene, som viste et positivt resultat (RT-qPCR) for SARS-CoV-2. Randomiserede forsøgspersoner med et negativt SARS-CoV-2 RT-qPCR-testresultat ved *baseline* blev placeret i kohorte A, og forsøgspersoner med et positivt SARS-CoV-2 RT-qPCR-testresultat blev placeret i kohorte B.

Kohorte A

Den primære analysepopulation omfattede forsøgspersoner, der var SARS-CoV-2 RT-qPCR-negative og seronegative ved *baseline*. Forsøgspersoner, der var seropositive eller som havde ikke-fastslået/manglende *baseline*-serologi, blev udelukket fra den primære virkningsanalyse.

For den primære analysepopulation ved *baseline* var medianalderen 44 år (med 9 % af forsøgspersonerne i alderen 65 år eller ældre), og 54 % af forsøgspersonerne var kvinder. *Baseline*-demografi og sygdomskaraktistika var jævnt fordelt i casirivimab- og imdevimab- og placebobehandlingsgrupperne.

Det primære endepunkt var andelen af forsøgspersoner, der udviklede symptomatisk RT qPCR-bekræftet COVID-19 til og med dag 29. Der var en statistisk signifikant 81 % risikoreduktion i udviklingen af COVID-19 med behandling med casirivimab og imdevimab vs. placebo. I en sensitivitetsanalyse, som inkluderede alle RT-qPCR negative patienter, uanset serologisk status ved *baseline*, var der en statistisk signifikant 82 % risikoreduktion i udvikling af COVID-19 ved behandling med casirivimab og imdevimab i forhold til placebo.

Tabel 10: Primær analyse af forsøg COV-2069, kohorte A

	Casirivimab og imdevimab (enkelt dosis på 1.200 mg)	Placebo
Primær analysepopulation Seronegativ ved <i>baseline</i>	n = 753	n = 752
Risiko for COVID-19		
Til og med dag 29 (primært endepunkt)		
Ikke-justeret risikoreduktion (Justeret odds ratio, p-værdi) ¹	81 % (0,17; p < 0,0001)	
Antal personer med hændelser	11 (1,5 %)	59 (7,8 %)

¹ Konfidensinterval (KI) med p-værdi er baseret på odds ratio (casirivimab og imdevimab-gruppen vs placebogruppen) ved hjælp af logistisk regressionsmodel med de faste kategoriske virkning af behandlingsgruppe, aldersgruppe (alder i år: ≥ 12 til < 50 og ≥ 50) og region (USA vs uden for USA).

Kohorte B

Den primære analysepopulation omfattede asymptomatiske forsøgspersoner, der var SARS-CoV-2 RT-qPCR-positive og seronegative ved *baseline*.

For den primære analysepopulation ved *baseline* var medianalderen 40 år (med 11 % af forsøgspersonerne i alderen 65 år eller ældre), og 55 % af forsøgspersonerne var kvinder. *Baseline*-demografi og sygdomskaraktistika var jævnt fordelt i casirivimab- og imdevimab- og placebobehandlingsgrupperne.

Det primære virkningsrelaterede endepunkt var andelen af forsøgspersoner, der udviklede RT-qPCR-bekræftet COVID-19 til og med dag 29. Der var en 31 % risikoreduktion i udviklingen af COVID-19 ved behandling med casirivimab og imdevimab i forhold til placebo. I en sensitivitetsanalyse, der inkluderede alle RT-qPCR-positive forsøgspersoner ved *baseline*, uanset serologisk status ved *baseline*, var der en 35 % risikoreduktion i RT-qPCR-bekræftet COVID-19 ved behandling med casirivimab og imdevimab sammenlignet med placebo.

Tabel 11: Primær analyse af studie COV-2069, kohorte B

	Casirivimab og imdevimab (enkelt dosis på 1.200 mg)	Placebo
Primær analysepopulation Seronegativ ved <i>baseline</i>	n = 100	n = 104
Risiko for COVID-19		
Samlet risikoreduktion til og med dag 29 (primært endepunkt)		
Ikke-justeret risikoreduktion (Justeret odds ratio, p-værdi)	31 % (0,54; p = 0,0380)	
Antal personer med hændelser	29 (29 %)	44 (42,3 %)

¹ Konfidensinterval (KI) med p-værdi er baseret på odds ratio (casirivimab og imdevimab-gruppen vs placebogruppen) ved hjælp af logistisk regressionsmodel med de faste kategoriske virkning af behandlingsgruppe, aldersgruppe (alder i år: ≥ 12 til < 50 og ≥ 50) og region (USA vs uden for USA).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Både casirivimab and imdevimab udviste lineær og dosisproportional farmakokinetik i de intravenøse (150 til 4.000 mg af hvert monoklonalt antistof) og subkutane (300 og 600 mg af hvert monoklonalt antistof) dosisområder, der er evalueret i kliniske studier.

Den gennemsnitlige maksimale koncentration (C_{max}), areal under kurven fra 0 til 28 dage (AUC_{0-28}) og koncentration 28 dage efter dosering (C_{28}) for casirivimab og imdevimab var sammenlignelige efter

enten en enkelt intravenøs dosis på 1.200 mg (600 mg af hvert monoklonalt antistof) (182,7 mg/l, 1.754,9 mg.dag/l, 37,9 mg/l, henholdsvis for casirivimab, og 181,7 mg/l, 1.600,8 mg.dag/l, 27,3 mg/l, henholdsvis for imdevimab), eller en enkelt 1.200 mg (600 mg af hver monoklonale antistof) subkutan dosis (52,5 mg/l, 1.121,7 mg.dag/l, 30,5 mg/l, henholdsvis for casirivimab, og 49,2 mg/l, 1.016,9 mg.dag/l, 25,9 mg/l, henholdsvis for imdevimab).

For det intavenøse regime på 8.000 mg (4.000 mg af hvert monoklonalt antistof) hos patienter, der krævede supplerende ilt, var den gennemsnitlige maksimale konsentraktion (C_{max}), areal under kurven fra 0 til 28 dage (AUC_{0-28}), og koncentrationen ved 28 dage efter dosering (C_{28}) med casirivimab og imdevimab 1.046 mg/l, 9.280 mg.dag/l, 165,2 mg/l, henholdsvis for casirivimab, og 1.132mg/l, 8.789 mg.dag/l, 136,2 mg/l henholdsvis for imdevimab, efter en enkelt intravenøs dosis.

Ved profylakse før eksponering med intravenøse og subkutane regimer ved månedlig administration af 300 mg af både casirivimab og imdevimab efter en startdosis (støddosis) på 600 mg af både casirivimab og imdevimab svarer den forventede median for casirivimab og imdevimab $C_{trough,ss}$ i serum til den observerede middelkoncentration i serum på dag 29 for en enkelt subkutan dosis på 1.200 mg casirivimab og imdevimab (600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab).

Absorption

Casirivimab og imdevimab administreret som en enkelt intravenøs dosis resulterer i maksimale serumkoncentrationer ved infusionens afslutning. Estimeret af median (interval) tid til at nå maksimal serumkoncentration af casirivimab og imdevimab (T_{max}) efter en enkelt subkutan dosis på 600 mg af hvert monoklonalt antistof er 6,7 (variation 3,4 - 13,6) dage og 6,6 (variation 3,4 - 13,6) dage for henholdsvis casirivimab og imdevimab.

Efter en enkelt subkutan dosis af hvert monoklonalt antistof havde casirivimab og imdevimab en estimeret biotilgængelighed på henholdsvis 71,8 % og 71,7 %.

Distribution

Det samlede distributionsvolumen, der estimeres via populationsfarmakokinetisk analyse, var henholdsvis 7.072 l og 7.183 l for casirivimab og imdevimab.

Biotransformation

Som humane monoklonale IgG1-antistoffer forventes casirivimab og imdevimab at blive nedbrudt til små peptider og aminosyrer via katabolske signalveje på samme måde som endogent IgG.

Elimination

Den gennemsnitlige (5.; 95. percentil) eliminationshalveringstid i serum efter en 600 mg dosis af hvert monoklonalt antistof var henholdsvis 29,8 (16,4; 43,1) dage og 26,2 (16,9; 35,6) dage for casirivimab og imdevimab. De gennemsnitlige (5.; 95. percentil) clearances var henholdsvis 0,188 (0,11, 0,30) og 0,227 (0,15, 0,35) for casirivimab og imdevimab.

Hos indlagte patienter som kræver supplerende ilt, var den gennemsnitlige (5.; 95. percentil) eliminationshalveringstid i serum efter en 4.000 mg dosis af hvert monoklonalt antistof henholdsvis 21,9 (12,4, 36,9) dage og 18,8 (11,7, 29,4) dage for casirivimab og imdevimab. De gennemsnitlige (5.; 95. percentil) clearances var henholdsvis 0,303 (0,156, 0,514) og 0,347 (0,188, 0,566) for casirivimab og imdevimab.

Ældre

I den populationsfarmakokinetiske analyse blev alder (18 år til 96 år) ikke identificeret som en signifikant kovariat på PK for casirivimab og imdevimab.

Nedsat nyrefunktion

Casirivimab og imdevimab forventes ikke at gennemgå signifikant renal elimination på grund af deres molekylvægt (> 69 kDa).

Nedsat leverfunktion

Casirivimab og imdevimab forventes ikke at gennemgå signifikant elimination i leveren.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken for casirivimab og imdevimab efter intravenøs eller subkutan dosering er blevet undersøgt hos den pædiatriske population, i intervallet fra fødslen til < 18 år hos ikke-inficerede forsøgspersoner, patienter, der ikke var indlagte, inficeret med SARS-CoV-2 eller husstandskontakter til personer inficeret med SARS-CoV-2, og indlagte patienter inficeret med SARS-CoV-2 ved brug af populationsfarmakokinetik. De farmakokinetiske egenskaber for casirivimab og imdevimab hos unge og børn, som ikke kræver supplerende ilt, er angivet i tabel 12.

Tabel 12: Farmakokinetiske egenskaber for casirivimab og imdevimab hos unge og børn, som ikke kræver supplerende ilt.

Parameter	Casirivimab:	Imdevimab:
Subkutan biotilgængelighed (%)	~89	~86
Gennemsnitlig terminal halveringstid (dage) (90 % CI)	35,5 (14; 57)	29,1 (16; 42,1)
Gennemsnitlig clearance (l/dag) (5., 95. percentil)	0,125 (0,04; 0,23)	0,157 (0,06; 0,28)

De vægtbaserede intravenøse doser, der anbefales i tabel 1 til patienter, som ikke kræver supplerende ilt, forventes at give eksponeringer hos unge og børn, der er sammenlignelige med eksponeringerne hos voksne, som får en intravenøs dosis på 1.200 mg Ronapreve (600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab).

Den forventede systemiske eksponering (C_{28} , C_{max} og AUC_{d28}) efter intravenøs administration af casirivimab og imdevimab i de anbefalede doser hos unge og børn i alderen 2 år, som vejer mindst 10 kg, og som ikke kræver supplerende ilt, er vist i tabel 13.

Tabel 13: Forventet systemisk eksponering for casirivimab og imdevimab hos unge og børn i alderen 2 år og derover, som vejer ≥ 10 kg, som ikke kræver supplerende ilt.

Population	IV dosis (pr. mAb)	Eksponeringsmålepunkter	Casirivimab (gennemsnit $\pm$ SD)	Imdevimab (gennemsnit $\pm$ SD)
Voksne ≥ 40 kg	600 mg IV	AUC_{d28} (mg*dag/l)	1.664,0 $\pm$ 451,2	1.518,7 $\pm$ 410,6
		C_{28} (mg/L)	33,8 $\pm$ 12,2	27,5 $\pm$ 10,7
		C_{max} (mg/l)	166,2 $\pm$ 64,9	167,7 $\pm$ 64,5
Pædiatriske patienter ≥ 20 til < 40 kg	270 mg IV	AUC_{d28} (mg*dag/l)	1.657,5 $\pm$ 303,4	1.512,5 $\pm$ 271,5
		C_{28} (mg/L)	38,5 $\pm$ 8,2	31,6 $\pm$ 7,6
		C_{max} (mg/l)	151,4 $\pm$ 52,4	151,5 $\pm$ 51,8

Population	IV dosis (pr. mAb)	Eksponeringsmålepunkter	Casirivimab (gennemsnit ± SD)	Imdevimab (gennemsnit ± SD)
Pædiatriske patienter ≥ 10 til < 20 kg	155 mg IV	AUC _{d28} (mg*dag/l)	1.502,9 ± 251,3	1.371,7 ± 224,4
		C ₂₈ (mg/L)	37,0 ± 6,7	30,6 ± 6,3
		C _{max} (mg/l)	133,4 ± 44,4	132,8 ± 43,6

AUC₀₋₂₈ = Arealet under koncentrations-tids-kurven for 28 dages interval efter dosering;

C₂₈ = Koncentration på dag 28 efter enkeltdosis; C_{max} = Maksimal (top) koncentration for 28 dages interval efter dosering; IV = Intravenøs; mAb = monoklonalt antistof; SD = Standardafvigelse.

Farmakokinetikken for casirivimab og imdevimab hos pædiatriske patienter, som kræver supplerende ilt, er ikke klarlagt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Karcinogenicitets-, genotoksicitets- og reproduktionstoksikologiske studier er ikke blevet udført med casirivimab og imdevimab. Antistoffer som casirivimab og imdevimab forventes ikke at udvise genotoksicitet eller karcinogenicitet. I krydsreaktivitetsstudier i væv med casirivimab og imdevimab ved brug af væv fra voksne mennesker og aber og humant fostervæv blev der ikke påvist nogen binding.

I et toksikologistudie med cynomolgusaber blev der ikke observeret ændringer i levertal (mindre forbigående stigninger i ASAT og ALAT).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

L-histidin

L-histidinmonohydrochloridmonohydrat

Polysorbat 80 (E 433)

Sukrose

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas: 2 år

Sampakket 1.332 mg flerdosis hætteglas

Efter første anbrud: Hvis produktet i hætteglasset ikke bruges med det samme, kan det opbevares i 16 timer ved stuetemperatur op til 25 °C eller højst 48 timer i køleskab (2 °C til 8 °C). Ud over disse tider og betingelser er opbevaring under brug brugerens ansvar.

Fortyndet opløsning til intravenøs administration

Opløsning i hætteglas kræver fortynding inden administration. Den tilberedte infusionsopløsning er beregnet til at blive brugt med det samme. De kemiske og fysiske data for stabilitet under brug er blevet demonstreret i 20 timer ved stuetemperatur (op til 25 °C) og 72 timer ved 2 °C til 8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den tilberedte infusionsopløsning bruges straks. Hvis produktet ikke anvendes straks, er opbevaringstiden og -betingelserne inden anvendelse brugerens ansvar og bør normalt ikke være over 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre fortynding er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Hvis den har været opbevaret i køleskab, skal den intravenøse infusionspose ækvilibreres til stuetemperatur i cirka 30 minutter før administration.

Opbevaring af sprøjter til subkutan administration

De klargjorte sprøjter skal administreres med det samme. De kemiske og fysiske data for stabilitet under brug er blevet demonstreret i 24 timer ved stuetemperatur (op til 25 °C) og 72 timer ved 2 °C til 8 °C. Hvis produktet ikke anvendes straks, er opbevaringstiden og -betingelserne inden anvendelse brugerens ansvar og bør normalt ikke være over 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre klargøring er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Hvis de har været opbevaret i køleskab, skal sprøjterne ækvilibreres til stuetemperatur i cirka 10 – 15 minutter før administration.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Må ikke rystes.

Opbevar hætteglassene i den originale karton for at beskytte mod lys.

For opbevaringsbetingelser efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ronapreve leveres i 20 ml klare type 1-hætteglas.

Ronapreve 1.332 mg + 1.332 mg opløsning til infusion/injektion, flerdosis hætteglas

Hver karton indeholder 1 hætteglas af hvert antistof:

Pakning med to 20 ml klare type I-hætteglas med butylgummiprop indeholdende et hætteglas med 11,1 ml opløsning af 1.332 mg casirivimab og et hætteglas med 11,1 ml opløsning af 1.332 mg imdevimab.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Klargøring til intravenøs infusion

Ronapreve skal klargøres af en sundhedsperson ved brug af aseptisk teknik:

1. Tag casirivimab- og imdevimab-hætteglassene ud af køleskabet og lad dem ækvilibrere til stuetemperatur i cirka 20 minutter før klargøring.
 - Må ikke udsættes for direkte varme.
 - Ryst ikke hætteglassene.
2. Inspicer hætteglassene med casirivimab og imdevimab visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Hvis en af delene observeres, skal hætteglasset kasseres og udskiftes med et nyt hætteglas.
 - Opløsningen for hvert hætteglas skal være klar til let opaliserende, farveløs til lysegul.

3. Fremskaf en fyldt intravenøs infusionspose [fremstillet af polyvinylchlorid (PVC) eller polyolefin (PO)] indeholdende enten 50 ml, 100 ml, 150 ml eller 250 ml af 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid til injektion eller 50 mg/ml (5 %) dextrose til injektion.
4. Anvend en steril sprøjte og nål, træk den relevante mængde casirivimab og imdevimab ud af hvert hætteglas og injicer i en fyldt infusionspose indeholdende 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid til injektion eller 50 mg/ml (5 %) dextrose til injektion (se pkt. 4.2, tabel 1, 2 og 3).
5. Bland forsigtigt infusionsposen ved at vende den op og ned. Må ikke rystes
6. Ronapreve indeholder ikke konserveringsmidler, og derfor bør den fortyndede infusionsopløsning administreres med det samme.

Administration ved intravenøs infusion

- Saml det anbefalede infusionsmateriale:
 - Infusionssæt af polyvinylchlorid (PVC), polyethylen (PE)-foret PVC eller polyurethan (PU)
 - 0,2 µm til 5 µm in-line- eller add-on- endefilter af polyethersulfon, polysulfon eller polyamidfilter til intravenøs administration.
- Sæt infusionssættet på den intravenøse pose.
- Prime infusionssættet.
- Administrer hele infusionsopløsningen i posen via pumpe eller tyngdekraft gennem en intravenøs slange, der indeholder et sterilt 0,2 µm til 5 µm in-line- eller add-on-filter af polyethersulfon-, polysulfon- eller polyamid til intravenøs administration.
- Den klargjorte infusionsopløsning bør ikke administreres samtidigt med andre lægemidler. Kompatibiliteten mellem casirivimab- og imdevimab-injektion med intravenøse opløsninger og andre lægemidler end 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid til injektion eller 50 mg/ml (5 %) dextrose til injektion er ikke kendt.
- Når infusionen er gennemført, skylles slangen med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid til injektion eller 50 mg/ml (5 %) dextrose til injektion for at sikre levering af den nødvendige dosis.
- Enkeltpersoner bør overvåges efter intravenøs infusion i henhold til lokal medicinsk praksis.

Klargøring til subkutan injektion

Tag casirivimab- og imdevimab-hætteglassene ud af køleskabet og lad dem ækvilibrere til stuetemperatur i cirka 20 minutter før klargøring.

Må ikke udsættes for direkte varme.

Ryst ikke hætteglassene.

Inspicer hætteglassene med casirivimab og imdevimab visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Hvis en af delene observeres, skal hætteglasset kasseres og udskiftes med et nyt hætteglas. Opløsningen for hvert hætteglas skal være klar til let opaliserende, farveløs til lysegul.

1. Ronapreve skal klargøres ved hjælp med det rette antal sprøjter (se pkt. 4.2, tabel 4). Fremskaf 3 ml eller 5 ml polypropylensprøjter med luer-forbindelse og 21-gauge overførselskanyler.
2. Anvend en steril sprøjte og nål, træk den relevante mængde casirivimab og imdevimab fra hvert hætteglas ind i hver sprøjte (se pkt. 4.2, tabel 4) med i alt 4 sprøjter til den samlede dosis på 1.200 mg og i alt 2 sprøjter til den samlede dosis på 600 mg. Opbevar eventuelt resterende produkt som angivet i pkt. 6.3.
3. Udskift 21-gauge overførselskanylen med en 25-gauge eller 27-gauge kanylen til subkutan injektion.
4. Dette produkt indeholder ikke konserveringsmidler, og derfor bør de klargjorte sprøjter administreres med det samme. Hvis øjeblikkelig administration ikke er mulig, skal de klargjorte casirivimab- og imdevimab-sprøjter opbevares ved 2 °C til 8 °C i højst 72 timer og ved stuetemperatur op til 25 °C i højst 24 timer. har være opbevaret i køleskab, skal sprøjterne ækvilibreres til stuetemperatur i cirka 10 – 15 minutter før administration.

Administration ved subkutan injektion

- Til administration af Ronapreve 1.200 mg dosis (600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab) samles 4 sprøjter (se pkt. 4.2, tabel 4) og der gøres klar til subkutane injektioner.
- Til administration af Ronapreve 600 mg dosis (300 mg casirivimab og 300 mg imdevimab) samles 2 sprøjter (se pkt. 4.2, tabel 4) og der gøres klar til subkutane injektioner.
- Administrer de subkutane injektioner én efter én på forskellige steder (i øverste del af lårene, udvendige side af overarm eller maven, dog skal 5 cm rundt om navlen og taljen undgås).

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer. Følgende punkter bør nøje overholdes vedrørende brug og bortskaffelse af sprøjter og andre skarpe genstande:

- Kanyler og sprøjter må aldrig genanvendes.
- Placer alle kanyler og sprøjter i kanyleboks (punkteringsfri beholder til bortskaffelse).

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/21/1601/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 12. november 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE
STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(ER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstilleme) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
USA

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- På anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- Når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON - Engangsbrug****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ronapreve 300 mg + 300 mg injektions-/infusionsvæske, opløsning
casirivimab/imdevimab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et hætteglas indeholder 300 mg/2,5 ml casirivimab (120 mg/ml).
Et hætteglas indeholder 300 mg/2,5 ml imdevimab (120 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmonohydrat, polysorbat 80, sukrose, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektions-/infusionsvæske, opløsning
300 mg/2,5 ml
2 hætteglas med 2,5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug
Til intravenøs eller subkutan anvendelse
Ved i.v. skal casirivimab og imdevimab administreres sammen
Ved s.c. skal casirivimab og imdevimab administreres en ad gangen
Kun til engangsbrug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses. **Ryst ikke hætteglassene.** Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/21/1601/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET PÅ HÆTTEGLAS MED CASIRIVIMAB – hætteglas til engangsbrug****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Ronapreve 300 mg + 300 mg injektions-/infusionsvæske, opløsning
casirivimab
i.v./s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

300 mg/2,5 ml

6. ANDET

Skal administreres med imdevimab

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET PÅ HÆTTEGLAS MED IMDEVIMAB hætteglas til engangsbrug****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Ronapreve 300 mg + 300 mg injektions/-infusionsvæske, opløsning
imdevimab
i.v./s.c

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

300 mg/2,5 ml

6. ANDET

Skal administreres med casirivimab

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON -Flerdosis****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Ronapreve 1.332 mg + 1.332 mg injektions-/infusionsvæske, opløsning
casirivimab/imdevimab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et flerdosis hætteglas indeholder 1.332 mg/11,1 ml casirivimab (120 mg/ml).
Et flerdosis hætteglas indeholder 1.332 mg/11,1 ml imdevimab (120 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmonohydrat, polysorbat 80, sukrose, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektions/infusionsvæske, opløsning

1.332 mg/11,1 ml

2 flerdosishætteglas med 11,1 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug

Til intravenøs eller subkutan anvendelse

Ved i.v. skal casirivimab og imdevimab administreres sammen

Ved s.c skal casirivimab og imdevimab administreres en ad gangen

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses. **Ryst ikke hætteglassene.** Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1601/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET PÅ HÆTTEGLAS MED CASIRIVIMAB – Flerdosis hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Ronapreve 1.332 mg + 1.332 mg injektions-/infusionsvæske, opløsning
casirivimab
i.v./s.c

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1.332 mg/11,1 ml

6. ANDET

Skal administreres med imdevimab

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET PÅ HÆTTEGLAS MED IMDEVIMAB – Flerdosis hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Ronapreve 1.332 mg + 1.332 mg injektions-/infusionsvæske, opløsning
imdevimab
i.v./s.c

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1.332 mg/11,1 ml

6. ANDET

Skal administreres med casirivimab

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Ronapreve 300 mg + 300 mg injektions/infusionsvæske, opløsning casirivimab og imdevimab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Ronapreve
3. Sådan får du Ronapreve
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Ronapreve består af de aktive stoffer 'casirivimab' og 'imdevimab'. Casirivimab og imdevimab er en type protein kaldet 'monoklonale antistoffer'.

Anvendelse

Ronapreve bruges til at behandle voksne, unge og børn fra 2 år, som vejer mindst 10 kg, med COVID-19, som ikke kræver ilt til at behandle COVID-19 og som efter lægens skøn har forøget risiko for, at sygdommen bliver alvorlig.

Ronapreve bruges til at behandle COVID-19 hos voksne og unge fra 12 år, som vejer mindst 40 kg, kræver ilt til behandling af COVID-19 og som tester negativ for antistoffer (proteiner i kroppens forsvarssystem) mod COVID-19.

Ronapreve bruges til at forebygge COVID-19 hos voksne og unge fra 12 år, som vejer mindst 40 kg.

Sådan fungerer Ronapreve

Ronapreve binder sig til et protein på overfladen af coronavirus kaldet 'spikeproteinet'. Dette forhindrer virussen i at komme ind i dine celler og i at sprede sig mellem cellerne.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Ronapreve

Du må ikke få Ronapreve

- hvis du er allergisk over for casirivimab, imdevimab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Ronapreve (angivet i afsnit 6).

Tal med lægen eller sygeplejersken så hurtigt som muligt, hvis dette gælder dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

- Dette lægemiddel kan forårsage allergiske reaktioner eller reaktioner efter infusionen eller injektionen. Tegnene på disse reaktioner er anført i afsnit 4. Fortæl det straks til lægen, hvis du får et eller flere af disse tegn eller symptomer.
- Dette lægemiddel indeholder 2,5 mg polysorbat 80 i hvert hætteglas med 300 mg/2,5 ml casirivimab og 300 mg/2,5 ml imdevimab, svarende til 1 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Fortæl det til lægen, hvis du eller dit barn har nogen kendte allergier.

Børn og unge

- Giv ikke dette lægemiddel til børn under 2 år eller som vejer mindre end 10 kg.
- Giv ikke dette lægemiddel til børn under 12 år eller unge, der vejer mindre end 40 kg, som har brug for ilt til at behandle COVID-19.
- Giv ikke dette lægemiddel til børn under 12 år eller unge, der vejer mindre end 40 kg til forebyggelse af COVID-19.

Brug af andre lægemidler sammen med Ronapreve

Inden du får Ronapreve, skal du fortælle lægen eller sygeplejersken, der giver dig det, hvis du tager andre lægemidler eller for nyligt har taget andre lægemidler.

Når du har fået Ronapreve:

- Skal du fortælle lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, at du har fået dette lægemiddel til behandling eller forebyggelse af COVID-19
- Skal du fortælle lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, at du har fået dette lægemiddel, hvis du får en COVID-19-vaccine.

Graviditet og amning

Fortæl det til din læge eller sygeplejerske, hvis du er gravid, eller har mistanke om, at du er gravid.

- Det skyldes, at der ikke er tilstrækkelig information til at være sikker på, at dette lægemiddel er sikker til brug under graviditet.
- Dette lægemiddel vil kun blive givet, hvis de potentielle fordele ved behandlingen opvejer de potentielle risici for moderen og det ufødte barn.

Fortæl det til din læge eller sygeplejerske, hvis du ammer.

- Det vides nemlig endnu ikke, om dette lægemiddel går over i modermælken hos mennesker - eller hvilke virkninger det kan have på barnet eller mælkeproduktionen.
- Din læge vil hjælpe dig med at beslutte, om du skal fortsætte med at amme eller starte behandlingen med dette lægemiddel.
- Du bliver nødt til at overveje de potentielle fordele ved behandling for dig - sammenlignet med de sundhedsmæssige fordele og risici ved amning for dit barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel forventes ikke at påvirke evnen til at køre bil.

3. Sådan får du Ronapreve

Hvor meget gives der?

Den anbefalede dosis til behandling af COVID-19 vil afhænge af din vægt og alvorligheden af sygdommen.

Den anbefalede dosis til behandling af COVID-19 hos voksne, unge og børn, som ikke har brug for behandling med ilt, er:

- 155 mg casirivimab og 155 mg imdevimab hos personer, der vejer 10 kg til mindre end 20 kg.
- 270 mg casirivimab og 270 mg imdevimab hos personer, der vejer 20 kg til mindre end 40 kg.
- 600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab hos personer, der vejer mindst 40 kg.

Hos voksne og unge i alderen 12 år og ældre, der vejer mindst 40 kg, som har brug for behandling med ilt, er den anbefalede dosis til behandling af COVID-19 4.000 mg casirivimab og 4.000 mg imdevimab.

Den anbefalede dosis for forebyggelse af COVID-19 hos voksne og unge i alderen 12 år og ældre, der vejer mindst 40 kg, er 600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab.

Den anbefalede dosis til kontinuerlig forebyggelse af COVID-19 hos voksne og unge i alderen 12 år og ældre, der vejer mindst 40 kg, er 600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab som startdosis, og de efterfølgende doser er 300 mg casirivimab og 300 mg imdevimab en gang hver fjerde uge.

Hvordan gives dette lægemiddel?

Casirivimab og imdevimab kan gives sammen som en enkelt infusion (drop) i en vene over 20 minutter til 2 timer. Hos patienter i alderen 12 år og ældre, der vejer mindst 40 kg, og som ikke har brug for behandling med ilt, kan dette lægemiddel også gives som injektioner under huden umiddelbart efter hinanden på forskellige steder på kroppen, hvis en infusion vil forsinke behandlingen. Din læge eller sygeplejerske vil beslutte, hvor længe du vil blive overvåget, efter at du har fået lægemidlet. Dette er i tilfælde af, at du får bivirkninger.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af dette lægemiddel.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Følgende bivirkninger er blevet rapporteret med Ronapreve.

Reaktioner efter infusionen

Fortæl det straks til din læge, hvis du får nogle af disse tegn på en allergisk reaktion eller reaktion, der er anført nedenfor under eller efter infusionen. Infusionen skal muligvis gives ved lavere hastighed, afbrydes eller stoppes, og du kan få brug for andre lægemidler til behandling af symptomerne. Tegn eller symptomer på allergisk reaktion eller infusionsrelaterede reaktioner kan omfatte:

Ikke almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- kvalme
- kulderystelser
- svimmelhed (besvimelse)
- hedeure
- kløe

- unormal hurtig vejrtrækning
- udslæt

Sjældne: kan forekomme op til 1 ud af 1.000 personer

- alvorlig allergisk reaktion (anafylaksi)
- allergisk reaktion
- kløende udslæt

Andre bivirkninger rapporteret (hyppighed ikke kendt):

- Besvimelse, som kan være ledsaget af muskelspasmer eller kramper

Reaktioner efter subkutan (under huden) injektion

Fortæl det straks til din læge, hvis du får nogle af disse tegn på en reaktion efter injektionerne.

Almindelige: kan forekomme op til 1 ud af 10 personer

- rødme blå mærker, hævelse, smerter eller kløende udslæt på injektionsstedet

Ikke almindelige: kan forekomme op til 1 ud af 100 personer

- svimmelhed
- hævede lymfeknuder tæt på injektionsstedet

Sjældne: kan forekomme op til 1 ud af 1.000 personer

- kløe

Andre bivirkninger rapporteret (hyppighed ikke kendt):

- Besvimelse, som kan være ledsaget af muskelspasmer eller kramper

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på etiketten på æsken og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Ronapreve opbevares af sundhedspersonalet på hospitalet eller klinikken under følgende betingelser:

- **Før brug** opbevares uåbnet koncentreret Ronapreve-opløsning i køleskab indtil den dag, hvor den skal bruges. Før den fortyndes, skal den koncentrerede opløsning have opnået stuetemperatur.
- **Når den er fortyndet, skal** Ronapreve bruges med det samme. Om nødvendigt kan posen med fortyndet opløsning opbevares ved 2 °C til 8 °C i højst 72 timer og ved stuetemperatur op til 25 °C i højst 20 timer. Hvis den har været opbevaret i køleskab, skal infusionsopløsningen ækvilibreres til stuetemperatur i cirka 30 minutter før administration.
- Klargjorte sprøjter skal bruges straks. Opbevar om nødvendigt de klargjorte sprøjter ved 2 °C til 8 °C i højst 72 timer og ved stuetemperatur op til 25 °C i højst 24 timer. Hvis de er nedkølet, skal sprøjterne ækvilibreres til stuetemperatur i cirka 10 – 15 minutter før administration.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis du bemærker partikler eller misfarvning.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ronapreve indeholder

- De aktive stoffer er casirivimab eller imdevimab. Hvert 6 ml engangshætteglas til engangsbrug indeholder 300 mg casirivimab eller 300 mg imdevimab.
- Øvrige indholdsstoffer er L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmonohydrat, polysorbat 80, sukrose og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Ronapreve er en opløsning til injektion/infusion. Det er en klar til let opliserende og farveløs til lysegul opløsning, som fås i æsker, der indeholder 2 hætteglas pr. pakke, et hætteglas for hvert aktivt stof.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller:

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/ Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tlf.: +32 (0) 2525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tlf.: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(Se Ireland)

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner: Se produktresuméet for yderligere information.

Instruktioner til sundhedspersoner

Ronapreve 300 mg + 300 mg injektions/infusionsvæske, opløsning

Casirivimab og imdevimab skal administreres sammen ved intravenøs infusion (efter fortynding) eller efter hinanden som subkutan injektion

Casirivimab:

Hvert hætteglas til engangsbrug indeholder 300 mg casirivimab pr. 2,5 ml (120 mg/ml) som en klar til let opaliserende og farveløs til lysegul opløsning.

Imdevimab:

Hvert hætteglas til engangsbrug indeholder 300 mg imdevimab pr. 2,5 ml (120 mg/ml) som en klar til let opaliserende og farveløs til lysegul opløsning.

Resumé af behandling og forebyggelse

Ronapreve er indiceret til:

- Behandling af COVID-19 hos voksne, unge og børn i alderen 2 år og ældre, som vejer mindst 10 kg, som ikke kræver supplerende ilt, og som har forøget risiko for at udvikle alvorlig COVID-19.
- Behandling af COVID-19 hos voksne og unge i alderen 12 år og ældre, som vejer mindst 40 kg, får supplerende ilt og har et negativt SARS-CoV-2 antistoftestresultat.
- Forebyggelse af COVID-19 hos voksne og unge i alderen 12 år og ældre som vejer mindst 40 kg.

Afhængigt af legemsvægten og den kliniske indikation, er den anbefalede dosis:

- 155 mg casirivimab og 155 mg imdevimab, eller
- 270 mg casirivimab og 270 mg imdevimab, eller
- 300 mg casirivimab og 300 mg imdevimab, eller
- 600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab, eller
- 4.000 mg casirivimab og 4.000 mg imdevimab

Klargøring til administration af intravenøs infusion

Ronapreve koncentreret opløsning skal fortyndes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning eller 50 mg/ml (5 %) dextrose til injektion til infusion under aseptiske forhold. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

1. Tag casirivimab- og imdevimab hætteglassene ud af køleskabet og lad dem ækvilibrere til stuetemperatur i cirka 20 minutter før tilberedning. Må ikke udsættes for direkte varme. Ryst ikke hætteglassene.
2. Inspicer hætteglassene med casirivimab og imdevimab visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Hvis en af delene observeres, skal hætteglasset kasseres og udskiftes med et nyt hætteglas.
 - Opløsningen for hvert hætteglas skal være klar til let opaliserende, farveløs til lysegul.

3. Fremskaf en fyldt intravenøs infusionspose (fremstillet af polyvinyl chlorid PVC eller polyolefin PO) indeholdende enten 50 ml, 100 ml, 150 ml eller 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid til injektion eller 50 mg/ml (5 %) dextrose til injektion.
4. Anvend en steril sprøjte og nål, træk den relevante mængde casirivimab og imdevimab ud af hvert hætteglas og injicer i en fyldt infusionspose indeholdende 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid til injektion eller 50 mg/ml (5 %) dextrose til injektion (se tabel 1 og 2).
5. Bland forsigtigt infusionsposen ved at vende den op og ned. Må ikke rystes!
6. Dette produkt indeholder ikke konserveringsmidler, og derfor bør den fortyndede infusionsopløsning administreres med det samme.
 - Hvis øjeblikkelig administration ikke er mulig, skal den fortyndede casirivimab- og imdevimab-infusionsopløsning opbevares ved 2 °C til 8 °C i højst 72 timer og ved stuetemperatur op til 25 °C i højst 20 timer. Hvis den er opbevaret i køleskab, skal infusionsopløsningen ækvilibreres til stuetemperatur i cirka 30 minutter før administration.

Tabel 1: Anbefalede instruktioner for fortynding og intravenøs infusion af 155 mg casirivimab og 155 mg imdevimab, 270 mg casirivimab og 270 mg imdevimab, 600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab eller 300 mg casirivimab og 300 mg imdevimab

Indikation	Størrelse af enkelt fyldt infusionspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller med 50 mg/ml (5 %) dextrose	Ronapreve-dosis	Samlet volumen for 1 dosis	Volumen, der skal trækkes ud af hvert hætteglas og injiceres i en enkelt fyldt infusionspose på 50-250 ml med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller med 50 mg/ml (5 %) dextrose til samtidig administration	Minimum infusionstid
Behandling (patienter, som vejer mellem 10 kg til mindre end 20 kg, og som ikke får supplerende ilt)	50 ml 100 ml 150 ml	155 mg casirivimab og 155 mg imdevimab	2,6 ml	1,3 ml fra et 300 mg engangshætteglas med casirivimab 1,3 ml fra et 300 mg engangshætteglas med imdevimab	2 timer
Behandling (patienter, som vejer 20 kg til mindre end 40 kg, og som ikke får supplerende ilt)	50 ml 100 ml 150 ml 250 ml	270 mg casirivimab og 270 mg imdevimab	4,6 ml	2,3 ml casirivimab i alt fra et 300 mg engangshætteglas 2,3 ml imdevimab i alt fra et 300 mg engangshætteglas	2 timer
Behandling (patienter, som vejer mindst 40 kg, som ikke får supplerende ilt), profylakse efter eksponering (enkeltdosis), Profylakse før eksponering (startdosis)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml fra to 300 mg engangshætteglas med casirivimab 2,5 ml fra to 300 mg engangshætteglas med imdevimab	20 minutter
	250 ml				30 minutter
Profylakse før eksponering (gentagen dosis)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg casirivimab og 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml fra et 300 mg engangshætteglas med casirivimab 2,5 ml fra et 300 mg engangshætteglas med imdevimab	20 minutter
	250 ml				30 minutter

Tabel 2: Anbefalede instruktioner for fortynding og intravenøs infusion af 4.000 mg casirivimab og 4.000 mg imdevimab

Indikation	Størrelse af enkelt fyldt infusionspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) dextrose	Ronapreve-dosis	Samlet volumen for 1 dosis	Volumen, der skal trækkes ud af hvert hætteglas og injiceres i en enkelt fyldt infusionspose på 50-250 ml med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) dextrose til samtidig administration	Minimum infusionstid
Behandling (patienter, som får supplerende ilt)	250 ml*	4.000 mg casirivimab og 4.000 mg imdevimab	66,6 ml	33,3 ml casirivimab i alt fra et 300 mg engangshætteglas 33,3 ml imdevimab i alt fra et 300 mg engangshætteglas	1 time

* Udtræk og kassér 66,6 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) dextrose fra infusionsposen før casirivimab og imdevimab tilføjes.

Administration som intravenøs infusion

Ronapreve infusionsvæske skal administreres af en kvalificeret sundhedsperson ved hjælp af aseptisk teknik.

- Saml det anbefalede infusionsmateriale:
 - Infusionssæt af polyvinylchlorid (PVC), polyethylen (PE)-foret PVC eller polyurethan (PU).
 - 0,2 µm til 5 µm in-line- eller add-on- endefilter af polyethersulfon, polysulfon eller polyamid til intravenøs administration.
- Sæt infusionssættet på den intravenøse pose.
- Prime infusionssættet.
- Administrer hele infusionsopløsningen i posen via pumpe eller tyngdekraft gennem en intravenøs slange, der indeholder et sterilt 0,2 µm til 5 µm in-line- eller add-on-filter af polyethersulfon-, polysulfon- eller polyamid til intravenøs administration
- Infusionen skal administreres over 20 minutter til 2 timer. Infusionshastigheden kan sænkes eller infusionen kan afbrydes eller stoppes, hvis patienten får tegn på infusionsrelaterede hændelser eller andre bivirkninger.
- Den klargjorte infusionsopløsning bør ikke administreres samtidigt med andre lægemidler. Kompatibiliteten mellem casirivimab- og imdevimab- injektion med intravenøse opløsninger og andre lægemidler end 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid til injektion eller 50 mg/ml (5 %) dextrose til injektion er ikke kendt.
- Når infusionen er gennemført, skylles slangen med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid til injektion eller 50 mg/ml (5 %) dextrose til injektion for at sikre levering af den nødvendige dosis.

Klargøring til subkutan injektion

Tag casirivimab og imdevimab hætteglassene ud af køleskabet og lad dem ækvilibrere til stuetemperatur i cirka 20 minutter før klargøring. Må ikke udsættes for direkte varme. Ryst ikke hætteglassene.

Inspicer hætteglassene med casirivimab og imdevimab visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Hvis en af delene observeres, skal hætteglasset kasseres og udskiftes med et nyt hætteglas. Opløsningen for hvert hætteglas skal være klar til let opaliserende, farveløs til lysegul.

1. Ronapreve skal tilberedes ved hjælp af det relevante antal sprøjter (se tabel 3). Fremskaf 3 ml eller 5 ml polypropylenssprøjter med luer-forbindelse og 21-gauge overførselskanyler.
2. Anvend en steril sprøjte og nål, træk den relevante mængde casirivimab og imdevimab fra hvert hætteglas ind i hver sprøjte (se tabel 3) med i alt 4 sprøjter for den samlede dosis på 1.200 mg og i alt 2 sprøjter for den samlede dosis på 600 mg. Opbevar resterende produkt som anvist.
3. Udskift 21-gauge overførselskanylen med en 25-gauge eller 27-gauge kanylen til subkutan injektion.
4. Dette produkt indeholder ikke konserveringsmidler, og derfor bør de klargjorte sprøjter administreres med det samme. Hvis øjeblikkelig administration ikke er mulig, skal de klargjorte casirivimab og imdevimab sprøjter opbevares ved 2 °C til 8 °C i højst 72 timer og ved stuetemperatur op til 25 °C i højst 24 timer. Hvis de er nedkølet, skal sprøjterne ækvilibreres til stuetemperatur i cirka 10 - 15 minutter før administration.

Tabel 3: Klargøring af 600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab eller 300 mg casirivimab og 300 mg imdevimab til subkutan injektion

Indikation	Ronapreve-dosis	Samlet volumen for 1 dosis	Volumen, der skal trækkes ud af hvert hætteglas for at klargøre 4 sprøjter
Behandling (patienter i alderen 12 år og ældre, der vejer mindst 40 kg, som ikke får supplerende ilt), profylakse efter eksponering (enkeltdosis), Profylakse før eksponering (start dosis)	600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml fra to 300 mg engangs hætteglas med casirivimab 2,5 ml fra to 300 mg engangs hætteglas med imdevimab
Indikation	Ronapreve-dosis	Samlet volumen for 1 dosis	Volumen, der skal trækkes ud af hvert hætteglas for at klargøre 2 sprøjter
Profylakse før eksponering (gentagen dosis)	300 mg casirivimab og 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml fra et 300 mg engangs hætteglas med casirivimab 2,5 ml fra et 300 mg engangs hætteglas med imdevimab

Administration af subkutan injektion

- Til administration af Ronapreve 1.200 mg dosis (600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab) samles 4 sprøjter (tabel 3), og der gøres klar til subkutane injektioner.
- Til administration af Ronapreve 600 mg dosis (300 mg casirivimab og 300 mg imdevimab) samles 2 sprøjter (tabel 3), og der gøres klar til subkutane injektioner.

- På grund af volumenet, skal subkutane injektioner med casirivimab og imdevimab gives forskellige steder på kroppen (i øverste del af låret, udvendige side af overarm eller maven, dog skal 5 cm rundt om navlen og taljen undgås).

Overvåg og rapporter bivirkninger

- Overvåg patienten for bivirkninger under og efter infusionen eller injektionen i henhold til gældende medicinsk praksis. Infusionshastigheden kan sænkes, eller infusionen kan afbrydes, hvis patienten udvikler tegn på infusionsrelaterede hændelser eller andre uønskede hændelser. Hvis der opstår tegn eller symptomer på en klinisk signifikant overfølsomhedsreaktion eller anafylaksi, skal administrationen straks afbrydes, og passende lægemiddel og/eller understøttende behandling startes.
- Indberet bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

Opbevaring

- **Før brug skal** hætteglas med casirivimab og imdevimab opbevares i køleskab mellem 2 °C og 8 °C, indtil de skal bruges. Må ikke bruges efter udløbsdatoen, der er markeret på hætteglassene/æskerne efter bogstaverne EXP.
- Casirivimab og imdevimab koncenterter er klare til let opaliserende og farveløse til lysegule opløsninger.
- **Før fortynding skal** hætteglas med casirivimab og imdevimab varmes op til stuetemperatur (op til 25 °C).
- Efter første anbrud af 6 ml hætteglasset skal lægemidlet bruges straks, og eventuelt resterende produkt skal kasseres.
- **Efter fortynding skal** Ronapreve administreres straks. Om nødvendigt kan poser med fortyndet opløsning opbevares i op til 20 timer ved stuetemperatur (op til 25 °C) og 2 °C til 8 °C i højst 72 timer. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den tilberedte infusionsopløsning bruges straks. Hvis produktet ikke anvendes straks, er opbevaringstiden og -betingelserne inden anvendelse brugerens ansvar og bør normalt ikke være over 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre fortynding er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Indlægsseddel: Information til patienten

Ronapreve 1.332 mg + 1.332 mg injektions/infusionsvæske, opløsning

casirivimab og imdevimab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Ronapreve
3. Sådan får du Ronapreve
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Ronapreve består af de aktive stoffer 'casirivimab' og 'imdevimab'. Casirivimab og imdevimab er en type protein kaldet 'monoklonale antistoffer'.

Anvendelse

Ronapreve bruges til at behandle voksne, unge og børn fra 2 år, som vejer mindst 10 kg, med COVID-19, som ikke kræver ilt til at behandle COVID-19 og som har forøget risiko for, at sygdommen bliver alvorlig efter lægens skøn.

Ronapreve bruges til at behandle COVID-19 hos voksne og unge fra 12 år, som vejer mindst 40 kg, kræver ilt til behandling af COVID-19 og som tester negativ for antistoffer (proteiner i kroppens forsvarssystem) mod COVID-19.

Ronapreve bruges til at forebygge COVID-19 hos voksne patienter og hos unge patienter fra 12 år, som vejer mindst 40 kg.

Sådan fungerer Ronapreve

Ronapreve binder sig til et protein på overfladen af coronavirus kaldet 'spikeproteinet'. Dette forhindrer virussen i at komme ind i dine celler og i at sprede sig mellem cellerne

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Ronapreve

Du må ikke få Ronapreve

- hvis du er allergisk over for casirivimab, imdevimab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Ronapreve (angivet i afsnit 6).

Tal med lægen eller sygeplejersken så hurtigt som muligt, hvis dette gælder dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

- Dette lægemiddel kan forårsage allergiske reaktioner eller reaktioner efter infusionen/injektionen. Tegnene på disse reaktioner er anført i afsnit 4. Fortæl det straks til lægen, hvis du får et eller flere af disse tegn eller symptomer.
- Dette lægemiddel indeholder 11,1 mg polysorbat 80 i hvert hætteglas med 1.332 mg/11,1 ml casirivimab og 1.332 mg/11,1 ml imdevimab, svarende til 1 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Fortæl det til lægen, hvis du eller dit barn har nogen kendte allergier.

Børn og unge

- Giv ikke dette lægemiddel til børn under 2 år eller som vejer mindre end 10 kg.
- Giv ikke dette lægemiddel til børn under 12 år eller unge, der vejer mindre end 40 kg, som har brug for ilt til at behandle COVID-19.
- Giv ikke dette lægemiddel til børn under 12 år eller unge, der vejer mindre end 40 kg til forebyggelse af COVID-19

Brug af andre lægemidler sammen med Ronapreve

Inden du får Ronapreve, skal du fortælle lægen eller sygeplejersken, der giver dig det, hvis du tager andre lægemidler eller for nyligt har taget andre lægemidler.

Når du har fået Ronapreve:

- Skal du fortælle lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, at du har fået dette lægemiddel til behandling eller forebyggelse af COVID-19
- Skal du fortælle lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet, at du har fået dette lægemiddel, hvis du får en COVID-19-vaccine.

Graviditet og amning

Fortæl det til din læge eller sygeplejerske, hvis du er gravid, eller har mistanke om, at du er gravid.

- Det skyldes, at der ikke er tilstrækkelig information til at være sikker på, at dette lægemiddel er sikker til brug under graviditet.
- Dette lægemiddel vil kun blive givet, hvis de potentielle fordele ved behandlingen opvejer de potentielle risici for moderen og det ufødte barn.

Fortæl det til din læge eller sygeplejerske, hvis du ammer.

- Det vides nemlig endnu ikke, om dette lægemiddel går over i modermælken hos mennesker - eller hvilke virkninger det kan have på barnet eller mælkeproduktionen.
- Din læge vil hjælpe dig med at beslutte, om du skal fortsætte med at amme eller starte behandlingen med dette lægemiddel.
- Du bliver nødt til at overveje de potentielle fordele ved behandling for dig - sammenlignet med de sundhedsmæssige fordele og risici ved amning for dit barn.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel forventes ikke at påvirke evnen til at køre bil.

3. Sådan får du Ronapreve

Hvor meget gives der?

Den anbefalede dosis til behandling af COVID-19 afhænger af din vægt og alvorligheden af sygdommen.

Den anbefalede dosis til behandling af COVID-19 hos voksne, unge og børn, som ikke har brug for behandling med ilt, er:

- 155 mg casirivimab og 155 mg imdevimab hos personer, der vejer 10 kg til mindre end 20 kg.
- 270 mg casirivimab og 270 mg imdevimab hos personer, der vejer 20 kg til mindre end 40 kg.
- 600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab hos personer, der vejer mindst 40 kg.

Hos voksne og unge i alderen 12 år og ældre, der vejer mindst 40 kg, som har brug for behandling med ilt, er den anbefalede dosis til behandling af COVID-19 4.000 mg casirivimab og 4.000mg imdevimab.

Den anbefalede dosis for forebyggelse af COVID-19 hos voksne og unge i alderen 12 år og ældre, der vejer mindst 40 kg, er 600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab.

Den anbefalede dosis til kontinuerlig forebyggelse af COVID-19 hos voksne og unge i alderen 12 år og ældre, der vejer mindst 40 kg, er 600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab som startdosis, og de efterfølgende doser er 300 mg casirivimab og 300 mg imdevimab en gang hver fjerde uge.

Hvordan gives dette lægemiddel?

Casirivimab og imdevimab kan gives sammen som en enkelt infusion (drop) i en vene over 20 minutter til 2 timer. Hos patienter i alderen 12 år og ældre, der vejer mindst 40 kg, og som ikke har brug for behandling med ilt, kan dette lægemiddel også gives som injektioner under huden umiddelbart efter hinanden på forskellige steder på kroppen hvis en infusion vil forsinke behandlingen. Din læge eller sygeplejerske vil beslutte, hvor længe du vil blive overvåget, efter at du har fået lægemidlet. Dette er i tilfælde af, at du får bivirkninger.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af dette lægemiddel.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Følgende bivirkninger er blevet rapporteret med Ronapreve.

Reaktioner efter infusionen

Fortæl det straks til din læge, hvis du får nogle af disse tegn på en allergisk reaktion eller reaktion, der er anført nedenfor under eller efter infusionen. Infusionen skal muligvis gives ved lavere hastighed, afbrydes eller stoppes, og du kan få brug for andre lægemidler til behandling af symptomerne. Tegn eller symptomer på allergisk reaktion eller infusionsrelaterede reaktioner kan omfatte:

Ikke almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- kvalme
- kulderystelser
- svimmelhed (besvimelse)
- hedeure
- kløe

- unormal hurtig vejrtrækning
- udslæt

Sjældne: kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer

- alvorlig allergisk reaktion (anafylaksi)
- allergisk reaktion
- kløende udslæt

Andre bivirkninger rapporteret (hyppighed ikke kendt):

- Besvimelse, som kan være ledsaget af muskelspasmer eller kramper.

Reaktioner efter subkutan (under huden) injektion

Fortæl det straks til din læge, hvis du får nogle af disse tegn på en reaktion efter injektionerne.

Almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- rødme, blå mærker, hævelse, smerter eller kløende udslæt på injektionsstedet

Ikke almindelige: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- svimmelhed
- hævede lymfeknuder tæt på injektionsstedet

Sjældne: kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer

- kløe

Andre bivirkninger rapporteret (hyppighed ikke kendt):

- Besvimelse, som kan være ledsaget af muskelspasmer eller kramper.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Du kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på etiketten på æsken og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Ronapreve opbevares af sundhedspersonalet på hospitalet eller klinikken under følgende betingelser:

- **Før brug** opbevares uåbnet koncentreret Ronapreve-opløsning i køleskab indtil den dag, hvor den skal bruges. Før den fortyndes, skal den koncentrerede opløsning have opnået stuetemperatur.
- **Når den er fortyndet, skal** Ronapreve bruges med det samme. Om nødvendigt kan poser med fortyndet opløsning opbevares ved 2 °C til 8 °C i højst 72 timer og ved stuetemperatur op til 25 °C i højst 20 timer. Hvis den har været opbevaret i køleskab, skal infusionsopløsningen ækvilibreres til stuetemperatur i cirka 30 minutter før administration.
- Klargjorte sprøjter skal bruges straks. Opbevar om nødvendigt de klargjorte sprøjter ved 2 °C til 8 °C i højst 72 timer og ved stuetemperatur op til 25 °C i højst 24 timer. Hvis de er nedkølet, skal sprøjterne ækvilibreres til stuetemperatur i cirka 10 – 15 minutter før administration.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis du bemærker partikler eller misfarvning.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ronapreve indeholder

- De aktive stoffer er casirivimab og imdevimab. Hvert 20 ml flerdosis hætteglas indeholder 1.332 mg casirivimab eller 1.332 mg imdevimab.
- Øvrige indholdsstoffer er L-histidin, L-histidinmonohydrochloridmonohydrat, polysorbat 80, sukrose og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Ronapreve er en opløsning til injektion/infusion. Det er en klar til let opliserende og farveløs til lysegul opløsning, som fås i æsker, der indeholder 2 hætteglas pr. pakke, et hætteglas for hvert aktivt stof.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller:

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/ Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tlf.: +32 (0) 2525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tlf.: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(Se Irland)

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er til kun sundhedspersoner: Se produktresuméet for yderligere information.

Instruktioner til sundhedspersoner

Ronapreve 1.332 mg + 1.332 mg injektions-/infusionsvæske, opløsning

Casirivimab og imdevimab skal administreres sammen ved intravenøs infusion (efter fortynding) eller efter hinanden som subkutan injektion

Casirivimab:

Hvert flerdosis hætteglas indeholder 1.332 mg casirivimab pr. 11,1 ml (120 mg/ml) som en klar til let opaliserende og farveløs til lysegul opløsning.

Imdevimab:

Hvert flerdosis hætteglas indeholder 1.332 mg imdevimab pr. 11,1 ml (120 mg/ml) som en klar til let opaliserende og farveløs til lysegul opløsning.

Resumé af behandling og forebyggelse

Ronapreve er indiceret til:

- Behandling af COVID-19 hos voksne, unge og børn i alderen 12 år og ældre, som vejer mindst 10 kg, som ikke kræver supplerende ilt og som har forøget risiko for at udvikle alvorlig COVID-19.
- Behandling af COVID-19 hos voksne og unge i alderen 12 år og ældre, som vejer mindst 40 kg, får supplerende ilt og har et negativt SARS-CoV-2 antistoftestresultat.
- Forebyggelse af COVID-19 hos voksne og unge i alderen 12 år og ældre, som vejer mindst 40 kg.

Afhængigt af legemsvægten og den kliniske indikation, så er den anbefalede dosis:

- 155 mg casirivimab og 155 mg imdevimab, eller
- 270 mg casirivimab og 270 mg imdevimab, eller
- 300 mg casirivimab og 300 mg imdevimab, eller
- 600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab, eller
- 4.000 mg casirivimab og 4.000 mg imdevimab

Klargøring til administration af intravenøs infusion

Ronapreve koncentreret opløsning skal fortyndes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning eller 50 mg/ml (5 %) dextrose til injektion til infusion under aseptiske forhold. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

1. Tag casirivimab- og imdevimab -hætteglassene ud af køleskabet og lad dem ækvilibrere til stuetemperatur i cirka 20 minutter før tilberedning. Må ikke udsættes for direkte varme. Ryst ikke hætteglassene.
2. Inspicer hætteglassene med casirivimab og imdevimab visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Hvis en af delene observeres, skal hætteglasset kasseres og udskiftes med et nyt hætteglas.
 - Opløsningen for hvert hætteglas skal være klar til let opaliserende, farveløs til lysegul.
3. Fremskaf en fyldt intravenøs infusionspose (fremstillet af polyvinyl chlorid (PVC) eller polyolefin (PO)) indeholdende enten 50 ml, 100 ml, 150 ml eller 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid til injektion eller 50 mg/ml (5 %) dextrose til injektion.

4. Anvend en steril sprøjte og nål, træk den relevante mængde casirivimab og imdevimab ud af hvert hætteglas og injicer i en fyldt infusionspose indeholdende 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid til injektion eller 50 mg/ml (5 %) dextrose til injektion (se tabel 1 og 2).
5. Bland forsigtigt infusionsposen ved at vende den op og ned. Må ikke rystes!
6. Dette produkt indeholder ikke konserveringsmidler, og derfor bør den fortyndede infusionsopløsning administreres med det samme.
 - Hvis øjeblikkelig administration ikke er mulig, skal den fortyndede casirivimab- og imdevimab-infusionsopløsning opbevares ved 2 °C til 8 °C i højst 72 timer og ved stuetemperatur op til 25 °C i højst 20 timer. Hvis den har været opbevaret i køleskab, skal infusionsopløsningen ækvilibreres til stuetemperatur i cirka 30 minutter før administration.

Tabel 1: Anbefalede instruktioner for fortynding og intravenøs infusion af 155 mg casirivimab og 155 mg imdevimab, 270 mg casirivimab og 270 mg imdevimab, 600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab eller 300 mg casirivimab og 300 mg imdevimab

Indikation	Størrelse af enkelt fyldt infusionspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller med 50 mg/ml (5 %) dextrose	Ronapreve-dosis	Samlet volumen for 1 dosis	Volumen, der skal trækkes ud af hvert hætteglas og injiceres i en enkelt fyldt infusionspose på 50-250 ml med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller med 50 mg/ml (5 %) dextrose til samtidig administration	Minimum infusionstid
Behandling (patienter, som vejer 10 kg til mindre end 20 kg, og som ikke får supplerende ilt)	50 ml 100 ml 150 ml	155 mg casirivimab og 155 mg imdevimab	2,6 ml	1,3 ml fra et 1.332 mg flerdosishætteglas med casirivimab 1,3 ml fra et 1.332 mg flerdosishætteglas med imdevimab	2 timer
Behandling (patienter, som vejer 20 kg til mindre end 40 kg, og som ikke får supplerende ilt)	50 ml 100 ml 150 ml 250 ml	270 mg casirivimab og 270 mg imdevimab	4,6 ml	2,3 ml fra et 1.332 mg flerdosishætteglas med casirivimab 2,3 ml fra et 1.332 mg flerdosishætteglas med imdevimab	2 timer
Behandling (patienter, som vejer mindst 40 kg, som ikke får supplerende ilt), profylakse efter eksponering (enkelt-dosis), Profylakse før eksponering (startdosis)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab	10 ml	5 ml fra et 1.332 mg flerdosishætteglas med casirivimab 5 ml fra et 1.332 mg flerdosishætteglas med imdevimab	20 minutter
	250 ml				30 minutter
Profylakse før eksponering (gentagen dosis)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg casirivimab og 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml fra et 1.332 mg flerdosishætteglas med casirivimab 2,5 ml fra et 1.332 mg flerdosishætteglas med imdevimab	20 minutter
	250 ml				30 minutter

Tabel 2: Anbefalede instruktioner for fortynding og intravenøs infusion af 4.000 mg casirivimab og 4.000 mg imdevimab

Indikation	Størrelse af enkelt fyldt infusionspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) dextrose	Ronapreve-dosis	Samlet volumen for 1 dosis	Volumen, der skal trækkes ud af hvert hætteglas og injiceres i en enkelt fyldt infusionspose på 50-250 ml med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) dextrose til samtidig administration	Minimum infusionstid
Behandling (patienter, som får supplerende ilt)	250 ml*	4.000 mg casirivimab og 4.000 mg imdevimab	66,6 ml	11,1 ml fra tre 1.332 mg flerdosishætteglas med casirivimab 11,1 ml fra tre 1.332 mg flerdosishætteglas med imdevimab	1 time

* Udtræk og kassér 66,6 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) dextrose fra infusionsposen før casirivimab og imdevimab tilføjes.

Administration som intravenøs infusion

Ronapreve infusionsvæske skal administreres af en kvalificeret sundhedsperson ved hjælp af aseptisk teknik.

- Saml det anbefalede infusionsmateriale:
 - Infusionssæt af polyvinylchlorid (PVC), polyethylen (PE)-foret PVC eller polyurethan (PU).
 - 0,2 µm til 5 µm in-line- eller add-on- endefilter af polyethersulfon, polysulfon eller polyamid til intravenøs administration.
- Sæt infusionssættet på den intravenøse pose.
- Prime infusionssættet.
- Administrer hele infusionsopløsningen i posen via pumpe eller tyngdekraft gennem en intravenøs slange, der indeholder et sterilt 0,2 µm til 5 µm in-line- eller add-on-filter af polyethersulfon-, polysulfon- eller polyamid til intravenøs administration
- Infusionen skal administreres over 20 minutter til 2 timer. Infusionshastigheden kan sænkes eller infusionen kan afbrydes eller stoppes, hvis patienten får tegn på infusionsrelaterede hændelser eller andre bivirkninger.
- Den klargjorte infusionsopløsning bør ikke administreres samtidigt med andre lægemidler. Kompatibiliteten mellem casirivimab og imdevimab injektion med intravenøse opløsninger og andre lægemidler end 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid til injektion eller 50 mg/ml (5 %) dextrose til injektion er ikke kendt.
- Når infusionen er gennemført, skylles slangen med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid til injektion eller 50 mg/ml (5 %) dextrose til injektion for at sikre levering af den nødvendige dosis.

Klargøring til subkutan injektion

Tag casirivimab og imdevimab hætteglassene ud af køleskabet og lad dem ækvilibrere til stuetemperatur i cirka 20 minutter før klargøring. Må ikke udsættes for direkte varme. Ryst ikke hætteglassene.

Inspicer hætteglassene med casirivimab og imdevimab visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Hvis en af delene observeres, skal hætteglasset kasseres og udskiftes med et nyt hætteglas. Opløsningen for hvert hætteglas skal være klar til let opaliserende, farveløs til lysegul.

1. Ronapreve skal tilberedes ved hjælp af det relevante antal sprøjter (se tabel 3). Fremskaf 3 ml eller 5 ml polypropylensprøjter med luer-forbindelse og 21-gauge overførselskanyler.
2. Anvend en steril sprøjte og nål, træk den relevante mængde casirivimab og imdevimab fra hvert hætteglas ind i hver sprøjte (se tabel 3) med i alt 4 sprøjter for den samlede dosis på 1.200 mg og i alt 2 sprøjter for den samlede dosis på 600 mg. Opbevar resterende produkt som anvist.
3. Udskift 21-gauge overførselskanylen med en 25-gauge eller 27-gauge kanylen til subkutan injektion.
4. Dette produkt indeholder ikke konserveringsmidler, og derfor bør de klargjorte sprøjter administreres med det samme. Hvis øjeblikkelig administration ikke er mulig, skal de klargjorte casirivimab og imdevimab sprøjter opbevares ved 2 °C til 8 °C i højst 72 timer og ved stuetemperatur op til 25 °C i højst 24 timer. Hvis de har været opbevaret i køleskab, skal sprøjterne ækvilibreres til stuetemperatur i cirka 10 – 15 minutter før administration.

Tabel 3 Klargøring af 600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab eller 300 mg casirivimab og 300 mg imdevimab til subkutan injektion

Indikation	Ronapreve-dosis	Samlet volumen for 1 dosis	Volumen, der skal trækkes ud af hvert hætteglas for at klargøre 4 sprøjter
Behandling (patienter i alderen 12 år, der vejer mindst 40 kg, som ikke får supplerende ilt), profylakse efter eksponering– (enkelt dosis), Profylakse før eksponering (initial dosis)	600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml (2x) fra et 1.332 mg flerdosishætteglas med casirivimab 2,5 ml (2x) fra et 1.332 mg flerdosishætteglas med imdevimab
Indikation	Ronapreve-dosis	Samlet volumen for 1 dosis	Volumen, der skal trækkes ud af hvert hætteglas for at klargøre 2 sprøjter
Profylakse før eksponering (gentagen dosis)	300 mg casirivimab og 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml (2x) fra et 1.332 mg multidosishætteglas med casirivimab 2,5 ml (2x) fra et 1.332 mg flerdosishætteglas med imdevimab

Administration af subkutan injektion

- Til administration af Ronapreve 1.200 mg dosis (600 mg casirivimab og 600 mg imdevimab) samles 4 sprøjter (tabel 3), og der gøres klar til subkutane injektioner.
- Til administration af Ronapreve 600 mg dosis (300 mg casirivimab og 300 mg imdevimab) samles 2 sprøjter (tabel 3), og der gøres klar til subkutane injektioner.
- På grund af volumenet, skal subkutane injektioner med casirivimab og imdevimab gives forskellige steder på kroppen (i øverste del af låret, udvendige side af overarm eller maven, dog skal 5 cm rundt om navlen og taljen undgås).

Overvåg og rapporter bivirkninger

- Overvåg patienten for bivirkninger under og efter infusionen eller injektionen i henhold til gældende medicinsk praksis. Infusionshastigheden kan sænkes, eller infusionen kan afbrydes, hvis patienten udvikler tegn på infusionsrelaterede hændelser eller andre uønskede hændelser. Hvis der opstår tegn eller symptomer på en klinisk signifikant overfølsomhedsreaktion eller anafylaksi, skal administrationen straks afbrydes, og passende lægemiddel og/eller understøttende behandling startes.
- Indberet bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

Opbevaring

- **Før brug skal** hætteglas med casirivimab og imdevimab opbevares i køleskab mellem 2 °C og 8 °C, indtil de skal bruges. Må ikke bruges efter udløbsdatoen, der er markeret på hætteglassene/æskerne efter bogstaverne EXP.
- Casirivimab og imdevimab koncenterater er klare til let opaliserende og farveløse til lysegule opløsninger.
- **Før fortynding skal** hætteglas med casirivimab og imdevimab varmes op til stuetemperatur (op til 25 °C).
- **Efter første anbrud af 20 ml hætteglasset kan lægemidlet i hætteglasset**, hvis det ikke bruges med det samme, opbevares i 16 timer ved stuetemperatur op til 25 °C eller i 48 timer i køleskab (2 °C og 8 °C). Det er brugerens ansvar, at opbevaringstider og -betingelser under brug overholdes.
- **Efter fortynding skal** Ronapreve administreres straks. Om nødvendigt kan poser med fortyndet opløsning opbevares i op til 20 timer ved stuetemperatur (op til 25 °C) og 2 °C til 8 °C i højst 72 timer. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den tilberedte infusionsopløsning bruges straks. Hvis produktet ikke anvendes straks, er opbevaringstiden og -betingelserne inden anvendelse brugerens ansvar og bør normalt ikke være over 24 timer ved 2 °C til 8 °C, medmindre fortynding er foretaget under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.