

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ronapreve 300 mg + 300 mg injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Kombinasjonspaket 300 mg hetteglass til engangsbruk

Hvert hetteglass med kasirivimab inneholder 300 mg kasirivimab per 2,5 ml (120 mg/ml).

Hvert hetteglass med imdevimab inneholder 300 mg imdevimab per 2,5 ml (120 mg/ml).

Kasirivimab og imdevimab er to rekombinante, humane, monoklonale IgG1-antistoffer produsert ved rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesiske hamstere.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hvert hetteglass med kasirivimab inneholder 2,5 mg polysorbat 80.

Hvert hetteglass med imdevimab inneholder 2,5 mg polysorbat 80.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Klar til lett opaliserende og fargeløs til lysegul oppløsning med en pH på omtrent 6,0 og en osmolalitet fra 279 til 418 mmol/kg for kasirivimab og fra 283 til 425 mmol/kg for imdevimab.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ronapreve er indisert til:

- Behandling av covid-19 hos voksne, ungdom og barn i alderen 2 år og eldre som veier minst 10 kg og som ikke trenger supplerende oksygenbehandling og som har forhøyet risiko for å utvikle alvorlig covid-19.
- Behandling av covid-19 hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som veier minst 40 kg og får supplerende oksygenbehandling, som har negativt SARS-CoV-2 antistoff testresultat.
- Forebygging av covid-19 hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som veier minst 40 kg.

Ronapreve skal brukes i henhold til offisielle anbefalinger hvis tilgjengelig, og basert på informasjon om virkningen av kasirivimab og imdevimab på virusvarianter som sirkulerer på det aktuelle tidspunktet (se pkt 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrering skal utføres under forhold hvor behandling av alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, for eksempel anafylaksi, er mulig. Personer bør overvåkes etter administrering i henhold til lokal medisinsk praksis.

Dosering

Ronapreve kan administreres intravenøst eller subkutant avhengig av pasientens alder og kroppsvekt samt avhengig av tiltenkt bruk (dvs. behandling eller forebygging av covid-19).

Behandling av covid-19 hos voksne, ungdom og barn i alderen 2 år og eldre som veier minst 10 kg og som ikke trenger supplerende oksygenbehandling

Doseringsanbefalinger er vist i tabell 1. For disse pasientene bør behandling med kasirivimab og imdevimab initieres innen 7 dager etter at symptomene på covid-19 har startet.

Tabell 1: Anbefalt dosering for kasirivimab og imdevimab hos voksne, ungdom og barn i alderen 2 år og eldre som ikke trenger supplerende oksygen

Pasientens kroppsvekt	Antistoffdose	Volum av ferdigfylt infusjonspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose	Volum som skal trekkes opp av hvert hetteglass for ytterligere fortynning før administrering (se pkt 6.6)	Totalt volum for hver enkeltdose	Varighet av intravenøs infusjon
10 kg til under 20 kg	155 mg kasirivimab 155 mg imdevimab.	50 ml 100 ml 150 ml	1,3 ml fra ett hetteglass med 300 mg kasirivimab 1,3 ml fra ett hetteglass med 300 mg imdevimab	2,6 ml	2 timer
20 kg til under 40 kg	270 mg kasirivimab 270 mg imdevimab.	50 ml 100 ml 150 ml 250 ml	2,3 ml totalt med kasirivimab fra 300 mg-hetteglass til engangsbruk 2,3 ml totalt med imdevimab fra 300 mg-hetteglass til engangsbruk	4,6 ml	2 timer
Minst 40 kg	600 mg kasirivimab 600 mg imdevimab.	50 ml 100 ml 150 ml 250 ml	2,5 ml fra to 300 mg-hetteglass med kasirivimab 2,5 ml fra to 300 mg-hetteglass imdevimab	10 ml	20 eller 30 minutter avhengig av infusjonsvolum, se pkt 6.6

Hos barn i alderen 2 år til 11 år og hos alle pasienter som veier under 40 kg, skal kasirivimab og imdevimab administreres sammen som én enkelt intravenøs infusjon og bare via pumpe eller gravitasjon (se tabell 1).

Hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre og som veier minst 40 kg, skal kasirivimab og imdevimab administreres som en enkelt intravenøs infusjon eller som subkutan injeksjon (se tabell 1 og tabell 4). Se pkt. 4.4.

Behandling av covid-19 hos voksne og ungdom som veier minst 40 kg og som trenger supplerende oksygenbehandling

Doseringsanbefaling er 4 000 mg kasirivimab og 4 000 mg imdevimab gitt som en enkelt intravenøs infusjon (se tabell 2 i preparatomtalen (SPC) for Ronapreve).

Tabell 2: Doseringsanbefalinger for kasirivimab og imdevimab til behandling av voksne og ungdom som veier minst 40 kg og som trenger supplerende oksygenbehandling

Indikasjon	Antistoffdose	Volum av ferdigfylt infusjonspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose	Volum som skal trekkes opp fra hvert hetteglass for ytterligere fortynning før administrering (se pkt 6.6)	Totalt volum for hver enkeltdose	Varighet av intravenøs infusjon
Behandling (pasienter på supplerende oksygenbehandling)	4 000 mg kasirivimab og 4 000 mg imdevimab	250 ml*	33,3 ml totalt med kasirivimab fra 300 mg-hetteglass til engangsbruk 33,3 ml totalt med imdevimab fra 300 mg-hetteglass til engangsbruk <i>Se også preparatomtalen for Ronapreve 1332 mg + 1332 mg injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning</i>	66,6 ml	1 time

* Trekk opp og kast 66,6 ml av 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose fra infusjonsposen før kasirivimab og imdevimab tilsettes

Forebygging av covid-19 hos voksne og ungdom fra og med 12 år som veier minst 40 kg.

Profylakse etter eksponering

Doseringsanbefaling er 600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab administrert som en enkelt intravenøs infusjon eller som subkutan injeksjon (se tabell 3 og 4). Kasirivimab og imdevimab skal gis så snart som mulig etter kontakt med en person med covid-19.

Profylakse før eksponering

Startdosen er 600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab administrert som en enkelt intravenøs infusjon eller som subkutan injeksjon (se tabell 3 og 4). Påfølgende doser på 300 mg kasirivimab og 300 mg imdevimab administrert som en enkelt intravenøs infusjon eller subkutan injeksjon, kan gis hver 4. uke inntil profylakse ikke lenger er nødvendig. Det finnes ikke data for gjentatt dosering utover 24 uker (6 doser).

Tabell 3: Doseringsanbefalinger for kasirivimab og imdevimab til forebygging hos voksne og ungdom som veier minst 40 kg

Indikasjon	Antistoffdose	Volum av ferdigfylt infusjonspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose	Volum som skal trekkes opp fra hvert hetteglass for ytterligere fortynning før administrering (se pkt 6.6)	Totalt volum for hver enkeltdose	Varighet av intravenøs infusjon
Profylakse etter eksponering (enkeltdose) Profylakse før eksponering (startdose)	600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab	50 ml 100 ml 150 ml 250 ml	2,5 ml med kasirivimab fra to 300 mg hetteglass 2,5 ml med imdevimab fra to 300 mg hetteglass	10 ml	20 eller 30 minutter (avhengig av fortynningsvolum, se pkt 6.6)
Profylakse før eksponering (gjentatt dose)	300 mg kasirivimab og 300 mg imdevimab	50 ml 100 ml 150 ml 250 ml	2,5 ml med kasirivimab fra ett 300 mg hetteglass 2,5 ml med imdevimab fra ett 300 mg hetteglass	5 ml	20 eller 30 minutter (avhengig av fortynningsvolum, se pkt 6.6)

Glemt dose

Ved gjentatt dosering for profylakse før eksponering, dersom en dose av Ronapreve blir glemt skal den administreres så snart som mulig. Deretter skal administrasjonsplanen justeres for å opprettholde passende intervall mellom dosene.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter i alderen ≥ 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av kasirivimab og imdevimab har ikke blitt fastslått blant følgende grupper da det ikke finnes tilgjengelige data:

- barn i alderen < 2 år som veier < 10 kg, som ikke trenger supplerende oksygen for behandling av covid-19
- barn i alderen < 12 år som veier < 40 kg, som får supplerende oksygen for behandling av covid-19
- barn i alderen < 12 år som veier < 40 kg for forebygging av covid-19

Administrasjonsmåte

Ronapreve er kun til intravenøs eller subkutan bruk. Hvert hetteglass er til engangsbruk.

Intravenøs infusjon

For detaljerte instruksjoner om klargjøring og administrering av dette legemidlet, se pkt. 6.6.

Infusjonshastigheten kan reduseres, settes på vent eller avbrytes hvis pasienten utvikler tegn til infusjonsrelaterte bivirkninger eller andre reaksjoner (se pkt. 4.4).

Subkutan injeksjon

For detaljerte instruksjoner om klargjøring og administrering av dette legemidlet, se pkt. 6.6.

Subkutane injeksjoner med kasirivimab og imdevimab skal gis etter hverandre på ulike injeksjonssteder (øvre del av låret, ytre overarm eller abdomen, bortsett fra 5 cm rundt navlen og midjen).

Tabell 4: Klargjøring av 600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab eller 300 mg kasirivimab og 300 mg imdevimab ved subkutan injeksjon

Indikasjon	Dose Ronapreve	Totalt volum for 1 dose	Volum som skal trekkes opp fra hvert hetteglass for å klargjøre 4 sprøyter
Behandling (pasienter i alderen 12 år og eldre som veier minst 40 kg og som ikke bruker supplerende oksygen), Profylakse etter eksponering (enkeltdose), Profylakse før eksponering (startdose)	600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml fra to 300 mg hetteglass til engangsbruk med kasirivimab 2,5 ml fra to 300 mg hetteglass til engangsbruk med imdevimab
Indikasjon	Dose Ronapreve	Totalt volum for 1 dose	Volum som skal trekkes opp fra hvert hetteglass for å klargjøre 2 sprøyter
Profylakse før eksponering (gjentatt dose)	300 mg kasirivimab og 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml fra ett 300 mg hetteglass til engangsbruk med kasirivimab 2,5 ml fra ett 300 mg hetteglass til engangsbruk med imdevimab

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Antiviral resistens

Kasirivimab og imdevimab ble utviklet for å være effektive mot SARS-CoV-2 før det oppsto omikronvarianter. På grunn av reduksjonen i in vitro-nøytraliserende aktivitet forventes ikke kasirivimab og imdevimab å gi beskyttelse mot infeksjon med virusvarianter som har mutasjoner i spikeproteiner som er karakteristiske for omikronvarianter (se punkt 5.1).

Kunnskap om sirkulerende SARS-CoV-2 virus' kjennetegn, inkludert regionale eller geografiske forskjeller, samt tilgjengelig informasjon om virusets følsomhet for Ronapreve, skal tas i betraktning ved avgjørelser om bruk av Ronapreve for behandling eller profylakse. Se pkt. 5.1.

Pasienter som får Ronapreve som profylakse, bør informeres om muligheten for at gjennombruddsinfeksjoner kan oppstå. Hvis tegn eller symptomer på covid-19 oppstår (de vanligste symptomene inkluderer feber, frysninger, sår hals, hoste, tretthet og nyoppstått tap av smak eller luktesans; de mest alvorlige symptomene inkluderer pustevansker eller kortpustethet, tap av tale eller mobilitet, eller forvirring og brystmerter), skal pasienten rådes til å oppsøke medisinsk hjelp omgående.

Subkutan administrering ved behandling av covid-19

Den kliniske effekten av Ronapreve gitt subkutan for behandling av covid-19 er ikke evaluert i kliniske studier (se pkt. 5.1). Farmakokinetikken til kasirivimab og imdevimab i løpet av de første 48 timene etter subkutan administrering av 600 mg av hvert av de monoklonale antistoffene indikerer lavere serumeksponering sammenlignet med intravenøs administrering av samme dose. Det er uvisst om forskjellene i initiell systemisk eksponering resulterer i ulik klinisk effekt. Det anbefales at subkutan administrasjonsvei kun brukes dersom intravenøs administrering ikke er gjennomførbart og vil føre til forsinkelse i behandling.

Overfølsomhetsreaksjoner inkludert anafylaksi

Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, har vært rapportert ved administrering av kasirivimab og imdevimab (se pkt. 4.8). Dersom det oppstår tegn til eller symptomer på en klinisk signifikant overfølsomhetsreaksjon eller anafylaksi, skal administreringen umiddelbart avbrytes og behandling med egnede legemidler og/eller støttebehandling startes.

Tilfeller av konvulsiv synkope har vært observert etter intravenøs og subkutan administrasjon (se pkt. 4.8). Konvulsiv synkope skal skilles fra anfall og behandles som klinisk indisert.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) har vært observert under intravenøs administrering av kasirivimab og imdevimab.

IRR observert i kliniske studier var for det meste av moderat alvorlighetsgrad og ble vanligvis observert under eller innen 24 timer etter infusjon. De hyppigst rapporterte tegn og symptomer på disse reaksjonene inkluderte kvalme, frysninger, svimmelhet (eller synkope), utslett, urticaria, kløe, takypné og rødme. Infusjonsrelaterte reaksjoner kan imidlertid oppstå som alvorlige eller livstruende hendelser og omfatte andre tegn og symptomer.

Dersom en IRR oppstår, kan infusjonen settes på vent, gis med redusert hastighet eller stoppes.

Polysorbat

Dette legemidlet inneholder 2,5 mg polysorbat 80 i hvert hetteglass med 300 mg/2,5 ml kasirivimab og 300 mg/2,5 ml imdevimab. Dette tilsvarer 1 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiskereaksjoner. Det skal tas hensyn til dette hos pasienter med kjente allergier.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle interaksjonsstudier har blitt utført. Kasirivimab og imdevimab er monoklonale antistoffer som ikke skilles ut via nyrer eller metaboliseres av cytokrom P450-enzym. Interaksjoner med andre samtidige legemidler som skilles ut via nyrer eller som er substrater, induktorer eller hemmere av cytokrom P450-enzym er derfor usannsynlig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrensede data på bruk av kasirivimab og imdevimab hos gravide kvinner. I data fra totalt 364 gravide kvinner eksponert for kasirivimab og imdevimab fra kliniske studier, registerbasert kohort og overvåkning etter markedsføring, ble det ikke identifisert bivirkninger knyttet til graviditeten eller helsen til fosteret i utvikling forbundet med bruk av kasirivimab og imdevimab. Dyrestudier er ikke gjennomført med hensyn på reproduksjonstoksisitet. Humane immunglobulin G1 (IgG1)-antistoffer er kjent for å krysse placenta. Det er ukjent om den potensielle overføringen av kasirivimab og imdevimab gir noen behandlingsnytte eller risiko for fosteret under utvikling. Kasirivimab og imdevimab binder seg imidlertid til spike-proteinet på SARS-CoV-2 og da det ikke er sett noen kryss-reaktivitet med reproduktivt- eller føtalt vev i kryss-reaktivitetsstudier på vev, forventes det ingen negativ effekt på fosteret under utvikling. Ronapreve skal kun brukes under graviditet dersom den potensielle nytten veier opp for den potensielle risikoen for mor og foster, som tar i betraktning alle tilknyttede helsemessige faktorer. Dersom en kvinne blir gravid under behandling med dette legemidlet, bør personen informeres om at potensiell risiko for fosteret er ukjent.

Amming

Det er ikke kjent om kasirivimab og imdevimab skilles ut i morsmelk hos mennesker, men maternalt IgG kan overføres til morsmelken i løpet av de første dagene etter fødselen. Siden kasirivimab og imdevimab binder seg direkte til spike-proteinet på SARS-CoV-2 og på grunn av lav systemisk absorpsjon etter oralt inntak av antistoffer, kan bruk av Ronapreve vurderes under amming dersom det er klinisk indisert.

Fertilitet

Ingen fertilitetsstudier har blitt utført.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ronapreve har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Totalt har 8 796 personer (6 373 via intravenøs administrasjon og 2 423 via subkutan administrasjon) blitt behandlet med kasirivimab og imdevimab i kliniske studier.

De vanligst rapporterte bivirkningene er overfølsomhetsreaksjoner, som inkluderer infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) og reaksjoner på injeksjonsstedet (ISR).

Bivirkningstabell

Bivirkningene i tabell 5 nedenfor er oppført etter organklasser og frekvens. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$) og svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

Tabell 5: Liste over bivirkninger identifisert i kliniske studier og etter markedsføring:

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvenskategori
Intravenøs administrasjon		
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaksi	Sjeldne
	Hypersensitivitet	Sjeldne
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet* Konvulsiv synkope	Mindre vanlige Ukjent
Karsykdommer	Rødme*	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Takypné*	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme*	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Kløe*	Mindre vanlige
	Utslett*	Mindre vanlige
	Urticaria*	Sjeldne
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Frysninger*	Mindre vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Infusjonsrelaterte reaksjoner	Mindre vanlige
Subkutan administrasjon		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Lymfadenopati	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Kløe ¹ *	Sjeldne
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner på injeksjonsstedet ¹	Vanlige

¹ ISR inkluderer erytem, kløe, ekkymose, ødem, smerte, ømhet, urticaria og konvulsiv synkope

* I enkelte tilfeller har symptomer på IRR og ISR blitt rapportert som individuelle bivirkninger

Pediatrisk populasjon

Intravenøs administrering

I COV-2067-studien ble 98 ungdommer ≥ 12 og < 18 år og 102 barn ≥ 2 og < 12 år behandlet med kasirivimab og imdevimab. I RECOVERY studien ble 4 ungdommer ≥ 12 og < 18 år behandlet med kasirivimab og imdevimab. Sikkerhetsprofilen som ble observert på tvers av disse studiene, var tilsvarende som for voksne pasienter.

Subkutan administrering

I studie COV-2069 fikk 66 ungdommer ≥ 12 og < 18 år behandling med kasirivimab og imdevimab. Den observerte sikkerhetsprofilen var tilsvarende som for voksne pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Doser opptil 4000 mg hver av kasirivimab og imdevimab har blitt administrert i kliniske studier. Det er ingen tilgjengelige data for høyere doser enn dette.

Det er ingen kjent spesifikk antidot mot overdosering med kasirivimab og imdevimab. Behandling av overdosering skal bestå av generell støttebehandling, inkludert måling av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske tilstand.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsera og immunglobuliner, antivirale monoklonale antistoffer.
ATC-kode: J06BD07

Virkningsmekanisme

Kasirivimab (IgG1 κ) og imdevimab (IgG1 λ) er to rekombinante humane monoklonale antistoffer som er uforandrede i Fc-delen. Kasirivimab og imdevimab binder seg til ikke-overlappende epitoper av det spike-protein-reseptorbindende domenet (RBD) av SARS-CoV-2. Dette hindrer RBD i å binde seg til den humane ACE2-reseptoren og hindrer dermed viruset i å komme inn i celler.

In-vitro antiviral aktivitet

I en SARS-CoV-2 virus nøytraliseringsanalyse i Vero E6-celler, nøytraliserte kasirivimab, imdevimab og kasirivimab og imdevimab sammen, SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 isolat) med EC₅₀-verdier på henholdsvis 37,4 pM (0,006 mikrog/ml), 42,1 pM (0,006 mikrog/ml) og 31,0 pM (0,005 mikrog/ml).

Resistens

Det er en potensiell risiko for behandlingssvikt på grunn av utviklingen av virusvarianter som er resistente mot kasirivimab og imdevimab administrert sammen.

Den nøytraliserende aktiviteten til kasirivimab, imdevimab, og kasirivimab og imdevimab sammen ble vurdert opp mot varianter av S-protein, inkludert kjente bekymringsverdige varianter/varianter av interesse, varianter identifisert i *in vitro* «escape»-studier og varianter fra offentlig tilgjengelig SARS-CoV-2 genomdata hentet fra Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID). Kasirivimab og imdevimab's nøytraliserende aktivitet mot bekymringsverdige varianter/varianter av interesse er vist i tabell 6.

Tabell 6: Nøytraliseringsdata for pseudotypet viruslignende partikkel for hele sekvenser eller viktige SARS-CoV-2 S-proteinvariantsubstitusjoner fra varianter av interesse/bekymringsverdige varianter* med kasirivimab og imdevimab alene eller sammen

Avstamning med spike-protein-substitusjoner	Viktige testede substitusjoner	Redusert følsomhet for kasirivimab og imdevimab sammen	Redusert følsomhet for kasirivimab alene	Redusert følsomhet for imdevimab alene
B.1.1.7 (alfa)	Hele S-proteinet ^a	ingen endring ^e	ingen endring ^e	ingen endring ^e
B.1.351 (beta)	Hele S-proteinet ^b	ingen endring ^e	45 ganger	ingen endring ^e
P.1 (gamma)	Hele S-proteinet ^c	ingen endring ^e	418 ganger	ingen endring ^e
B.1.617.2 (delta)	Hele S-proteinet ^g	ingen endring ^e	ingen endring ^e	ingen endring ^e
B.1.617.2/ AY.3 (delta)	L452R+T478K	ingen endring ^e	ingen endring ^e	ingen endring ^e
AY.1/AY.2 (delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	ingen endring ^e	9 ganger	ingen endring ^e
AY 4.2 (delta)	Y145H+A222V+L452R+T478K	ingen endring ^e	ingen endring ^e	ingen endring ^e
B.1.427/B.1.429 (epsilon)	L452R	ingen endring ^e	ingen endring ^e	ingen endring ^e
B.1.526 (iota) ^f	E484K	ingen endring ^e	25 ganger	ingen endring ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (kappa)	L452R+E484Q	ingen endring ^e	7 ganger	ingen endring ^e
B.1.621/B.1.621.1 (mu)	R346K, E484K, N501Y	ingen endring ^e	23 ganger	ingen endring ^e
C.37 (lambda)	L452Q+F490S	ingen endring ^e	ingen endring ^e	ingen endring ^e
B.1.1.529/BA.1 (omikron)	Hele S-proteinet ^h	> 1 013 ganger	> 1 732 ganger	> 754 ganger
BA.1.1 (omikron)	Hele S-proteinet ⁱ	> 1 461 ganger	> 1 336 ganger	> 1 109 ganger
BA.2 (omikron) ^j	Hele S-proteinet ^k	325 ganger	> 1 369 ganger	264 ganger
BA.2.12.1 (omikron) ^j	Hele S-proteinet ^l	275 ganger	> 702 ganger	138 ganger
BA.2.75 (omikron) ^j	Hele S-proteinet ^m	881 ganger	289 ganger	> 1 148 ganger
BA.3 (omikron)	Hele S-proteinet ⁿ	> 1 457 ganger	> 1 259 ganger	> 900 ganger
BA.4/BA.5 (omikron) ^j	Hele S-proteinet ^o	201 ganger	> 653 ganger	54 ganger
BA.4.6 (omikron) ^j	Hele S-proteinet ^p	> 1 611 ganger	> 687 ganger	> 1 148 ganger
BQ.1 (omikron) ^j	Hele S-proteinet ^q	> 1 913 ganger	> 1 329 ganger	> 1 615 ganger
BQ.1.1 (omikron) ^j	Hele S-proteinet ^r	> 1 368 ganger	> 1 171 ganger	> 1 377 ganger
XBB (omikron) ^j	Hele S-proteinet ^s	> 1 368 ganger	> 1 171 ganger	> 1 377 ganger

- ^a Pseudotypet VLP som uttrykker hele B.1.1.7 (alpha)-variantens spike-protein ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes i varianten: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.
- ^b Pseudotypet VLP som uttrykker hele B.1.351 (beta)-variantens spike-protein ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes i varianten: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.
- ^c Pseudotypet VLP som uttrykker hele P.1 (gamma)-variantens spike-protein ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes i varianten: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F
- ^d For AY.1: Pseudotypet VLP som uttrykker hele variantens spike-protein ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes i varianten: (T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N).
- ^e Ingen endring: ≤ 5 ganger nedsatt følsomhet.
- ^f Ikke alle isolater som avstammer fra iota har E484K-substitusjonen (per februar 2021).
- ^g Pseudotypet VLP som uttrykker hele B.1.617.2 (delta)-variantens spike-protein ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes i varianten: T19R, G142D, E156G, F157del, R158del, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N
- ^h Pseudotypet VLP som uttrykker hele B.1.1.529/BA.1 (omikron)-variantens spike-protein ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes 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 (omikron)-variantens spike-protein ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes 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 verdiene representerer det geometriske gjennomsnittet fra minst 3 gjentatte analyser
- ^k Pseudotypet VLP med hele BA.2 (omikron)-variantens spike-protein ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes 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 (omikron)-variantens spike-protein ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes 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 (omikron) variantens spike-protein ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes 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 (omikron)-variantens spike-protein ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes 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 (omikron)-variantenes spike-protein ble testet. BA.4 og BA.5 har identiske S-proteinsekvenser. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes 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 (omikron)-variantens spike-protein ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes 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 (omikron)-variantens spike-protein ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes 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 (omikron) variantens spike-protein ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes 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 (omikron)-variantens spike-protein ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes 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
- *Varianter av bekymring/interesse som definert av Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2021)
{<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}

Se tabell 7 for en utfyllende liste over autentiske SARS-CoV-2 bekymringsverdige varianter/varianter av interesse hvor følsomhet for kasirivimab og imdevimab alene og sammen ble undersøkt.

Tabell 7: Nøytraliseringsdata for autentiske SARS-CoV-2-varianter av interesse/bekymringsverdige varianter med kasirivimab og imdevimab alene eller sammen

Avstamning med spike-protein-substitusjoner	Redusert følsomhet for kasirivimab og imdevimab sammen	Redusert følsomhet for kasirivimab alene	Redusert følsomhet for imdevimab alene
B.1.1.7 (alfa)	ingen endring ^a	ingen endring ^a	ingen endring ^a
B.1.351 (beta)	ingen endring ^a	5 ganger	ingen endring ^a
P.1 (gamma)	ingen endring ^a	>371 ganger	ingen endring ^a
AY.1 (delta)	ingen endring ^a	ingen endring ^a	ingen endring ^a
B.1.617.1 (kappa)	ingen endring ^a	6 ganger	ingen endring ^a
B.1.617.2 (delta)	ingen endring ^a	ingen endring ^a	ingen endring ^a
C.37 (lambda)	ingen endring ^a	ingen endring ^a	ingen endring ^a
B.1.621 (mu)	ingen endring ^a	ingen endring ^a	ingen endring ^a
BA.2 (omikron)	513 ganger	> 531 ganger	1 028 ganger
BA.2.12.1 (omikron)	239 ganger	> 531 ganger	1 081 ganger
BA.4 (omikron)	617 ganger	> 1 191 ganger	473 ganger

^a Ingen endring: ≤ 5 ganger nedsatt følsomhet.

Klinisk effekt

Behandling av covid-19

COV-2067 – voksen kohort (≥ 18 år)

COV-2067 var en randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert klinisk studie som evaluerte kasirivimab og imdevimab til behandling av personer med covid-19 (symptomatisk med SARS-CoV-2 målt ved kvantitativ revers transkriptase polymerase kjedereaksjon [RT-qPCR]) som ikke hadde behov for supplerende oksygenbehandling og som hadde økt risiko for alvorlig sykdomsprogresjon.

I fase 3, kohort 1 av denne studien ble personer som ikke tidligere var vaksinert mot SARS-CoV-2 randomisert innen 7 dager etter symptomstart til en enkelt intravenøs infusjon med 600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab (n = 1347), 1200 mg kasirivimab og 1200 mg imdevimab (n = 2036) eller placebo (n = 2009).

Personer i fase 3 kohort 1 hadde minst én protokoll-listet risikofaktor for å utvikle alvorlig covid-19 (disse inkluderte alder > 50 år, overvekt definert som BMI ≥ 30 kg/m², kardiovaskulær sykdom inkludert hypertensjon, kronisk lungesykdom inkludert astma, type 1 og 2 diabetes mellitus, kronisk nyresykdom inkludert de som får dialyse, kronisk leversykdom, graviditet og immunsuppresjon).

Median alder var 50 år (13,1 % av personene var 65 år eller eldre) og 51,4 % av personene var kvinner. Demografi og sykdomskaraktistikker ved utgangspunktet var godt balansert på tvers av behandlingsgruppene med kasirivimab og imdevimab og placebo.

Det primære endepunktet var andelen forsøkspersoner med ≥ 1 covid-19-relatert sykehusinnleggelse eller død av enhver årsak til og med dag 29.

Tabell 8: Oppsummering av fase 3-resultater av primært endepunkt for COV-2067-studien

	1200 mg i.v.	Placebo	2400 mg i.v.	Placebo
	n = 1192	n = 1193	n = 1812	n = 1790
Pasienter i mFAS med ≥ 1 covid-19-relatert sykehusinnleggelse eller dødsfall til og med dag 29				
Risikoreduksjon	72,5 % (p < 0,0001)		70,9 % (p < 0,0001)	
Antall pasienter med hendelser	11 (0,9 %)	40 (3,4 %)	23 (1,3 %)	78 (4,4 %)

mFAS: modifisert fullt analysesett inkluderte forsøkspersoner med et positivt SARS-CoV-2 RT-qPCR-resultat fra nasofaryngeal (NP) vattpinne ved randomisering, og med minst en risikofaktor for alvorlig covid-19.

Median tid før symptomene opphørte, i henhold til registreringer i en studiespesifikk daglig symptomdagbok, var redusert fra 13 dager med placebo til 10 dager med begge doser av kasirivimab og imdevimab (p < 0,0001).

COV-2067 – Pediatrisk kohort (< 18 år)

I kohort 2 av denne studien ble 206 forsøkspersoner yngre enn 18 år med minst én risikofaktor for alvorlig covid-19, randomisert til én enkelt intravenøs infusjon med kasirivimab og imdevimab med en dose på 1 200 mg (eller tilsvarende dose per kroppsvekt; n=129), kasirivimab og imdevimab med en dose på 2 400 mg (eller tilsvarende dose per kroppsvekt; n=75) eller placebo (n=2). Etter den forhåndsspesifiserte interimanalysen hos voksne pasienter, ble placeboarmen fjernet.

Median alder var 11 år (50 % av forsøkspersonene var yngre enn 12 år).

Effektendepunktene var deskriptive og ble evaluert hos forsøkspersoner med et positivt SARS-CoV-2 RT-qPCR-resultat fra nasofaryngeale vattpinner ved randomisering. Det var ingen dødsfall eller sykehusinnleggelser relatert til covid-19 i den pediatriske kohorten.

RECOVERY

RECOVERY er en pågående multisenter, randomisert, kontrollert, åpen plattform studie som evaluerer effekt og sikkerhet av mulige behandlinger for pasienter innlagt på sykehus med covid-19. RECOVERY inkluderte innlagte pasienter uten supplerende oksygen, som fikk behandling med «low» eller «high flow» oksygenmaske, ikke-invasiv eller invasiv ventilering og ECMO. I denne studien ble 9785 pasienter i Storbritannia randomisert til en enkelt i.v. infusjon med 4000 mg kasirivimab og 4000 mg imdevimab i tillegg til vanlig behandling (n = 4839) eller vanlig standardbehandling alene (n = 4946; heretter referert til som vanlig behandling alene). Pasientene kunne motta mellom 0 og 4 behandlinger i tillegg til vanlig standardbehandling.

Pasientene hadde klinisk mistenkt eller laboratorie-bekreftet SARS-CoV-2 infeksjon og ble inkludert uavhengig av hva slags respiratorisk støtte de hadde behov for. Serologi testresultater ved baseline ble brukt for å definere analysepopulasjonen.

Ved baseline var median alder 62 år (med 30 % av pasientene i alderen 70 år eller eldre, 11 ungdommer ≥ 12 og < 18 år ble inkludert) og 63 % av pasientene var menn. Demografi og sykdomskarakteristikk var godt balansert mellom behandlingsgruppene som fikk enten kasirivimab og imdevimab eller vanlig behandling alene. Pasienter ble inkludert i studien da B.1.1.7 (alfa) varianten var den dominerende varianten i Storbritannia. Respiratorisk støtte som ble gitt til pasientene inkluderte 7 % uten supplerende oksygen, 61 % fikk enkel oksygen, 26 % fikk ikke-invasiv ventilering og 6 % fikk invasiv ventilering (inkludert 17 pasienter på ECMO). Hos pasienter som var seronegative ved baseline, var 10 % uten supplerende oksygen ved baseline, 66 % var på enkel oksygen, 21 % var

på ikke-invasiv ventilering, og 2 % var på invasiv ventilering (inkludert 1 pasient på ECMO). Omtrent 94 % av alle randomiserte pasienter fikk kortikosteroider som en del av standardbehandlingen.

Det primære endepunktet var mortalitet uansett årsak ved dag 28 hos alle randomiserte pasienter som var seronegative ved baseline. Resultatene er presentert i tabell 9.

Tabell 9: Oppsummering av resultater for primært endepunkt fra RECOVERY studien

	4000 mg kasirivimab og 4000 mg imdevimab (intravenøst) pluss vanlig behandling	Vanlig behandling alene
	n = 1633	n = 1520
Mortalitet uansett årsak ved dag 28 hos seronegative pasienter		
Antall døde pasienter uansett årsak (%)	396 (24 %)	452 (30 %)
Rate Ratio (95 % KI)	0,79 (0,69, - 0,91) (p = 0.0009)	

Hos seropositive pasienter var mortalitet uansett årsak ved dag 28, 16 % (410/2636) i kasirivimab+imdevimab armen og 15 % (384/2636) i vanlig behandlingsarm alene (rate ratio 1,09 [95 % KI: 0,94, 1,25]).

Hos seronegative pasienter i alder ≥ 80 år, var mortalitet uansett årsak ved dag 28, 54,5 % (126/231) og 57,5 % (134/233) i kasirivimab+imdevimab og vanlig behandlingsarm alene henholdsvis (rate ratio 0,97 [95 % KI: 0,76, 1,25]).

Statistisk testing av det sekundære endepunktet er gjort utenfor hierarkiet og må derfor anses som deskriptiv.

Det sekundære endepunktet om å bli utskrevet fra sykehus i live innen 28 dager var mer vanlig i den totale randomiserte seronegative populasjonen som ble behandlet med kasirivimab og imdevimab sammenlignet med vanlig behandling alene (64 % vs. 58 %; rate ratio 1,19 [95 % KI: 1,09, 1,31]), med en median 4 dagers kortere sykehusinnleggelse (13 dager vs. 17 dager).

I den totale randomiserte seronegative populasjonen som ikke fikk invasiv mekanisk ventilering ved baseline ble behandling med kasirivimab og imdevimab assosiert med lavere risiko for progresjon til det sammensatte endepunktet om invasiv mekanisk ventilering eller død (31 % vs. 37 %, risk ratio 0,83 [95 % KI: 0,75, 0,92]).

COV-2066

COV-2066 var en randomisert, dobbelt-blind, placebokontrollert klinisk studie som evaluerte kasirivimab og imdevimab i behandling av sykehusinnlagte pasienter med covid-19 og med «low-flow» oksygenutstyr (f.eks. ansiktsmaske eller nesekanyler) eller ingen oksygenbehandling. I denne fase 2/3 studien ble det randomisert 1197 pasienter 1:1:1 som hadde en positiv SARS CoV 2 RT-qPCR resultat ved baseline til en enkelt intravenøs infusjon med 1200 mg kasirivimab og 1200 mg imdevimab (n = 406), 4000 mg kasirivimab og 4000 mg imdevimab (n = 398) eller placebo (n = 393). Alle pasientene fikk kasirivimab og imdevimab eller placebo i tillegg til vanlig behandling for covid-19. Det totale antall pasienter var lavere enn forventet på grunn av tidlig terminering av studien etter flere måneder med lav rekruttering. Totalt sett ble det observert lignende effekt hos pasientene uten oksygenbehandling eller «low-flow» oksygenutstyr for kasirivimab og imdevimab 2400 mg og kasirivimab og imdevimab 8000 mg, noe som indikerer fravær av doseeffekt i denne populasjonen. De to behandlingsgruppene ble slått sammen når de ble sammenlignet med placebo-gruppen i effektanalysen.

Ved baseline var median alder 62 år (med 44 % av pasientene i alderen 65 år eller eldre), og 54 % av pasientene var menn, 43 % var seronegative, 48 % var seropositive og 9 % hadde ukjent serostatus. Respiratorisk støtte som ble gitt til pasientene ved baseline inkluderte 44 % uten oksygenbehandling

og 56 % brukte «low-flow» oksygenutstyr. Før randomisering fikk omtrent 33 % av pasientene remdesivir og 50 % fikk systemiske kortikosteroider som del av vanlig behandling. Demografi og sykdomskarakteristikk ved baseline var godt balansert mellom behandlingsgruppene som fikk enten kasirivimab og imdevimab eller placebo.

Det primære virologiske effektendepunktet var tidsvektet gjennomsnittlig (TWA) daglig endring i virusmengde fra baseline ($\log_{10}$ kopier/ml) frem til dag 7, målt med RT-qPCR i NP vattpinneprøver hos pasienter som var seronegative og hadde positiv SARS-CoV-2 RT-qPCR resultat ved baseline. Behandling med kasirivimab og imdevimab i den kombinerte doseringsgruppen viste en statistisk signifikant reduksjon i LS gjennomsnittlig virusmengde ($\log_{10}$ kopier/ml) sammenlignet med placebo ($-0,28 \log_{10}$ kopier/ml/dag for kasirivimab og imdevimab; $p = 0,0172$).

Det primære kliniske endepunktet var andelen pasienter med positiv SARS-CoV-2 RT-qPCR resultat som enten døde eller måtte få mekanisk ventilering.

Behandling med kasirivimab og imdevimab i den kombinerte doseringsgruppen resulterte i redusert andel pasienter med høy virusmengde som enten døde eller måtte få mekanisk ventilering i tidsperioden fra dag 6 til dag 29, men endepunktet oppnådde ikke statistisk signifikans (relativ reduksjon i risiko [RRR] 25,5 % [95 % KI: -16,2 %, 52,2 %]; $p = 0,2048$).

Behandling med kasirivimab og imdevimab i den kombinerte doseringsgruppen resulterte i 47,1 % RRR (95 % KI: 10,2 %, 68,8 %) i andelen seronegative pasienter som enten døde eller måtte få mekanisk ventilering i tidsperioden fra dag 6 til dag 29.

I en post hoc analyse av alle randomiserte seronegative pasienter i alder ≥ 80 år, var mortalitet uansett årsak fra dag 1 til dag 29, 18,1 % (19/105 pasienter) og 30,0 % (18/60 pasienter) i kasirivimab+imdevimab (kombinert dose) og placebo armene, henholdsvis (risk ratio 0,60 [95 % KI: 0,34, 1,06]).

Forebygging av covid-19

COV-2069 var en randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert klinisk studie som sammenlignet 600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab gitt subkutant med placebo med hensyn til forebygging av covid-19 hos personer uten symptomer i samme husholdning med personer smittet med SARS-CoV-2 (indekstilfeller). Personene hadde ikke tidligere blitt vaksinert mot SARS-CoV-2.

Personene ble randomisert i forholdet 1:1 til kasirivimab og imdevimab eller placebo innen 96 timer etter innsamling av indekstilfellenes første positive SARS-CoV-2-diagnostiske prøve (RT-qPCR).

Randomiserte personer med et negativt SARS-CoV-2 RT-qPCR-testresultat ved utgangspunktet, ble tilsluttet kohort A og personer med et positivt SARS-CoV-2 RT-qPCR-testresultat ble tilsluttet kohort B.

Kohort A

Den primære analysepopulasjonen inkluderte forsøkspersoner som var SARS-CoV-2 RT-qPCR-negative og seronegative ved utgangspunktet. Forsøkspersoner som var seropositive eller som hadde ubestemt/manglende utgangsverdi for serologi ble ekskludert fra den primære effektanalysen.

For den primære analysepopulasjonen ved utgangspunktet var medianalder 44 år (med 9 % av forsøkspersonene i alderen 65 år eller eldre) og 54 % av personene var kvinner. Demografi og sykdomskarakteristikk ved utgangspunktet var godt balansert på tvers av behandlingsgruppene for kasirivimab og imdevimab og placebo.

Det primære endepunktet var andelen forsøkspersoner som utviklet symptomatisk covid-19 bekreftet ved RT-qPCR innen utgangen av dag 29. Det var en statistisk signifikant reduksjon på 81 % i risiko for utvikling av covid-19 ved behandling med kasirivimab og imdevimab versus placebo. I en

sensitivitetsanalyse som inkluderte alle RT-qPCR-negative personer ved utgangspunktet, uavhengig av serologisk status ved utgangspunktet, var det en statistisk signifikant 82 % risikoreduksjon i utviklingen av covid-19 med behandling med kasirivimab og imdevimab sammenlignet med placebo.

Tabell 10: Primær analyse av studie COV-2069, kohort A

	Kasirivimab og imdevimab (enkeltdose 1200 mg)	Placebo
Primær analysepopulasjon: seronegative ved utgangspunktet	n = 753	n = 752
Risiko for covid-19		
Til og med dag 29 (primært endepunkt)		
Ujustert risikoreduksjon (Justert Odds-ratio, p-verdi) ¹	81 % (0,17; p < 0,0001)	
Antall personer med hendelser	11 (1,5 %)	59 (7,8 %)

¹ Konfidensintervallet (KI) med p-verdi er basert på odds-ratio (kasirivimab og imdevimab gruppe vs. placebogruppe) ved bruk av logistisk regresjonsmodell med faste kategoriske effekter av behandlingsgruppe, aldersgruppe (alder i år: ≥ 12 til < 50 og ≥ 50), og region (USA vs. ekskl. USA).

Kohort B

Den primære analysepopulasjonen inkluderte asymptomatiske personer som var SARS-CoV-2 RT-qPCR-positive og seronegative ved utgangspunktet.

For den primære analysepopulasjonen ved utgangspunktet var medianalder 40 år (med 11 % av personene i alderen 65 år eller eldre) og 55 % av personene var kvinner. Demografi og sykdomskarakteristikk ved utgangspunktet var godt balansert på tvers av behandlingsgruppene for kasirivimab og imdevimab og placebo.

Det primære effektendepunktet var andelen forsøkspersoner som utviklet covid-19 bekreftet ved RT-qPCR innen utgangen av dag 29. Det var en 31 % risikoreduksjon i utviklingen av covid-19 ved behandling med kasirivimab og imdevimab versus placebo. I en sensitivitetsanalyse som inkluderte alle forsøkspersonene som ved utgangspunktet var RT-qPCR positive, uavhengig av serologistatus ved utgangspunktet, var det en 35 % reduksjon i risiko for RT-qPCR bekreftet covid-19 med kasirivimab og imdevimab sammenlignet med placebo.

Tabell 11: Primær analyse av studie COV-2069, kohort B

	Kasirivimab og imdevimab (enkeltdose 1200 mg)	Placebo
Primær analysepopulasjon: seronegative ved utgangspunktet	n = 100	n = 104
Risiko for covid-19		
Samlet risikoreduksjon til og med dag 29 (primært endepunkt)		
Ujustert risikoreduksjon (Justert Odds-ratio, p-verdi) ¹	31 % (0,54; p = 0,0380)	
Antall personer med hendelser	29 (29 %)	44 (42,3 %)

¹ Konfidensintervallet (KI) med p-verdi er basert på odds-ratio (kasirivimab og imdevimab gruppe vs. placebogruppe) ved bruk av logistisk regresjonsmodell med faste kategoriske effekter av behandlingsgruppe, aldersgruppe (alder i år: ≥ 12 til < 50 og ≥ 50), og region (USA vs. ekskl. USA).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Både kasirivimab og imdevimab viste lineær og doseproporsjonal PK gjennom hele det intravenøse (150 til 4000 mg av hvert monoklonale antistoff) og subkutane (300 og 600 mg av hvert monoklonale antistoff) doseringsspekteret som ble evaluert i kliniske studier.

Gjennomsnittlig maksimalkonsentrasjon ($C_{\max}$), areal under kurven fra 0 til 28 dager (AUC_{0-28}) og konsentrasjon 28 dager etter dosering (C_{28}) for kasirivimab og imdevimab var sammenlignbar etter enten en enkelt 1200 mg (600 mg av hvert monoklonale antistoff) intravenøs dose (henholdsvis 182,7 mg/l, 1754,9 mg.dag/l, 37,9 mg/l for kasirivimab og henholdsvis 181,7 mg/l, 1600,8 mg.dag/l, 27,3 mg/l for imdevimab), eller en enkelt 1200 mg (600 mg av hvert monoklonale antistoff) subkutan dose (henholdsvis 52,5 mg/l, 1121,7 mg.dag/l, 30,5 mg/l for kasirivimab og henholdsvis 49,2 mg/l, 1016,9 mg.dag/l, 25,9 mg/l for imdevimab).

For det intravenøse regimet 8000 mg (4000 mg av hvert monoklonale antistoff) til pasienter som trengte supplerende oksygen, var gjennomsnittlig maksimalkonsentrasjon ($C_{\max}$), areal under kurven fra 0 til 28 dager (AUC_{0-28}) og konsentrasjon 28 dager etter dosering (C_{28}) for kasirivimab og imdevimab, henholdsvis 1046 mg/l, 9280 mg.dag/l, 165,2 mg/l for kasirivimab og 1132 mg/l, 8789 mg.dag/l, 136,2 mg/l for imdevimab etter én enkel intravenøs dose.

For profylakse før eksponering med intravenøse og subkutane regimer med månedlig administrering av 300 mg hver av kasirivimab og imdevimab etter en startdose på 600 mg hver av kasirivimab og imdevimab, er median forventet laveste serumkonsentrasjon ved steady state tilsvarende observerte gjennomsnittlige serumkonsentrasjoner på dag 29 for en enkelt subkutan dose på 1200 mg kasirivimab og imdevimab (600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab).

Absorpsjon

Kasirivimab og imdevimab administrert som en enkelt intravenøs dose resulterer i en toppkonsentrasjon i serum på slutten av infusjonen. Estimaten for median (variasjon) tid til oppnådd maksimal serumkonsentrasjon for kasirivimab og imdevimab ($T_{\max}$) etter en enkelt subkutan dose på 600 mg av hvert monoklonale antistoff er henholdsvis 6,7 (variasjon 3,4 – 13,6) dager og 6,6 (variasjon 3,4 – 13,6) dager for kasirivimab og imdevimab. Etter en enkelt subkutan dose på 600 mg av hvert monoklonale antistoff hadde kasirivimab og imdevimab en estimert biotilgjengelighet på henholdsvis 71,8 % og 71,7 %.

Distribusjon

Det totale distribusjonsvolumet estimert via farmakokinetisk populasjonsanalyse var 7,072 l og 7,183 l for henholdsvis kasirivimab og imdevimab.

Biotransformasjon

Som humane monoklonale IgG1-antistoffer er det forventet at kasirivimab og imdevimab blir degradert til små peptider og aminosyrer via katabolske veier på samme måte som endogent IgG.

Eliminasjon

Den gjennomsnittlige (5., 95. persentil) halveringstiden for eliminasjon i serum etter en 600 mg dose av hvert monoklonale antistoff var henholdsvis 29,8 (16,4, 43,1) dager og 26,2 (16,9, 35,6) dager for kasirivimab og imdevimab. De gjennomsnittlige (5., 95. persentil) clearances var henholdsvis 0,188 (0,11, 0,30) og 0,227 (0,15, 0,35) for kasirivimab og imdevimab.

For pasienter som trengte supplerende oksygen, var den gjennomsnittlige (5., 95. persentil) halveringstiden for eliminasjon i serum etter en 4000 mg dose av hvert monoklonale antistoff 21,9 (12,4, 36,9) dager og 18,8 (11,7, 29,4) dager for henholdsvis kasirivimab og imdevimab. De gjennomsnittlige (5., 95. persentil) clearances var 0,303 (0,156, 0,514) og 0,347 (0,188, 0,566) for henholdsvis kasirivimab og imdevimab.

Eldre

I den farmakokinetiske populasjonsanalysen ble alder (18 år til 96 år) ikke identifisert som et signifikant kovariat for farmakokinetikken til kasirivimab og imdevimab.

Nedsatt nyrefunksjon

Det forventes ikke at kasirivimab og imdevimab gjennomgår signifikant renal eliminasjon på grunn av molekylvekten (> 69 kDa).

Nedsatt leverfunksjon

Kasirivimab og imdevimab forventes ikke å gjennomgå signifikant hepatisk eliminasjon.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til kasirivimab og imdevimab etter intravenøs eller subkutan dosering er undersøkt i den pediatriske populasjonen, fra fødsel til < 18 år hos ikke-infiserte forsøkspersoner, ikke-sykehusinnlagte pasienter infisert med SARS-CoV-2 eller kontakter i husholdningen til personer infisert med SARS-CoV-2 og sykehusinnlagte pasienter infisert med SARS-CoV-2, ved å bruke populasjonsfarmakokinetikk. De farmakokinetiske egenskapene til kasirivimab og imdevimab hos ungdom og barn som ikke trenger supplerende oksygen er vist i tabell 12.

Tabell 12: Farmakokinetiske egenskaper for kasirivimab og imdevimab hos ungdom og barn som ikke trenger supplerende oksygen.

Parameter	Kasirivimab	Imdevimab
Subkutan biotilgjengelighet (%)	~89	~86
Gjennomsnittlig terminal halveringstid (dager) (90 % KI)	35,5 (14, 57)	29,1 (16, 42,1)
Gjennomsnittlig clearance (l/dag) (5., 95. persentil)	0,125 (0,04, 0,23)	0,157 (0,06, 0,28)

De vektbaserte intravenøse dosene som er anbefalt i tabell 1 for pasienter som ikke trenger supplerende oksygen, forventes å gi eksponeringer hos ungdom og barn som er sammenlignbare med de hos voksne som får en intravenøs dose på 1 200 mg Ronapreve (600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab).

Forventet systemisk eksponering (C_{28} , C_{max} og AUC_{d28}) etter intravenøs administrering av kasirivimab og imdevimab ved anbefalte doser hos ungdom og barn fra 2 år som veier minst 10 kg og som ikke trenger supplerende oksygenbehandling, er vist i tabell 13.

Tabell 13: Forventet systemisk eksponering av kasirivimab og imdevimab hos ungdom og barn fra 2 år og eldre som veier ≥ 10 kg og som ikke trenger supplerende oksygenbehandling.

Populasjon	I.v.-dose (per mAb)	Eksponeringsparameter	Kasirivimab (gjennomsnitt $\pm$ SA)	Imdevimab (gjennomsnitt $\pm$ SA)
Voksne ≥ 40 kg	600 mg i.v.	AUC_{d28} (mg*dag/l)	1664,0 $\pm$ 451,2	1518,7 $\pm$ 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
Barn ≥ 20 til < 40 kg	270 mg i.v.	AUC_{d28} (mg*dag/l)	1657,5 $\pm$ 303,4	1512,5 $\pm$ 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
Barn ≥ 10 til < 20 kg	155 mg i.v.	AUC_{d28} (mg*dag/l)	1502,9 $\pm$ 251,3	1371,7 $\pm$ 224,4
		C_{28} (mg/l)	37,0 $\pm$ 6,7	30,6 $\pm$ 6,3

Populasjon	I.v.-dose (per mAb)	Eksponerings- parameter	Kasirivimab (gjennomsnitt ± SA)	Imdevimab (gjennomsnitt ± SA)
		C _{max} (mg/l)	133,4 ± 44,4	132,8 ± 43,6

AUC₀₋₂₈ = areal under konsentrasjons-tidskurven i 28 dagers intervall etter dosering; C₂₈ = konsentrasjon på dag 28 etter enkeltdose; C_{max} = maksimal konsentrasjon i intervallet på 28 dager etter dosering; i.v. = intravenøst; mAb = monoklonalt antistoff; SA = standardavvik.

Farmakokinetikken til kasirivimab og imdevimab hos barn som trenger supplerende oksygen har ikke blitt fastslått.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier på karsinogenisitet, gentoksisitet og reproduksjonstoksikologi har ikke blitt utført for kasirivimab og imdevimab. Antistoffer som kasirivimab og imdevimab forventes ikke å ha genotoksisk eller karsinogent potensiale. I kryss-reaktivitetsstudier med kasirivimab og imdevimab ved bruk av vev fra voksne mennesker og aper, og føtalt humant vev, ble ingen binding detektert.

I en toksikologisk studie på cynomolgus aper ble det observert ikke-uheldige leverfunn (små, forbigående økninger i ASAT og ALAT).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

L-histidin
L-histidinmonohydrokloridmonohydrat
Polysorbat 80 (E 433)
Sukrose
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass: 2 år

Kombinasjonspakket 300 mg hetteglass til engangsbruk

Etter første punktering: Legemidlet skal brukes umiddelbart, rester av preparatet skal kastes.

Fortynnet oppløsning for intravenøs administrasjon

Oppløsningen i hetteglass må fortynnes før administrering. Den klargjorte infusjonsvæsken er ment til umiddelbar bruk. De kjemiske og fysiske bruksstabilitetsdataene er vist i 20 timer ved romtemperatur (ved høyst 25 °C) og 72 timer ved 2 °C til 8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal den klargjorte infusjonsløsningen brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Dersom den intravenøse infusjonsposen oppbevares i kjøleskap, la den ligge i romtemperatur i ca. 30 minutter før administrering.

Oppbevaring av sprøyter for subkutan administrasjon

De klargjorte sprøytene skal administreres umiddelbart. De kjemiske og fysiske bruksstabilitetsdataene er vist i 24 timer ved romtemperatur (ved høyst 25 °C) og 72 timer ved 2 °C til 8 °C. Hvis de ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre klargjøringen har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Dersom sprøytene oppbevares i kjøleskap, la de ligge i romtemperatur i ca. 10–15 minutter før administrering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Skal ikke ristes.

Oppbevar hetteglassene i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ronapreve leveres i 6 ml hetteglass av klart type 1-glass.

Ronapreve 300 mg + 300 mg injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning, hetteglass til engangsbruk

Hver eske inneholder ett hetteglass av hvert antistoff:

Pakning med to 6 ml hetteglass av klart type I-glass med butylgummipropp som inneholder ett hetteglass med 2,5 ml oppløsning av 300 mg kasirivimab og ett hetteglass med 2,5 ml oppløsning av 300 mg imdevimab

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Klargjøring for intravenøs infusjon

Ronapreve skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk:

1. Ta ut hetteglassene med kasirivimab og imdevimab fra kjøleskap og la de stå i ca. 20 minutter for å oppnå romtemperatur før klargjøring.
 - Ikke eksponer for direkte varme.
 - Ikke rist hetteglassene.
2. Inspiser hetteglassene med kasirivimab og imdevimab visuelt for partikler eller misfarging før administrering. Dersom noe av dette observeres må hetteglasset kasseres og erstattes av et nytt hetteglass.
 - Oppløsningen i hvert hetteglass skal være klar til lett opaliserende, fargeløs til lysegul.
3. Finn frem en ferdigfylt intravenøs infusjonspose (laget av polyvinylklorid [PVC] eller polyolefin [PO]) som inneholder enten 50 ml, 100 ml, 150 ml eller 250 ml med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid infusjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukose injeksjonsløsning, oppløsning.
4. Med en steril sprøyte og kanyle, trekk opp det passende volumet av kasirivimab og imdevimab fra hvert respektive hetteglass og injiser inn i en ferdigfylt infusjonspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid infusjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukose injeksjonsløsning, oppløsning (se pkt. 4.2, tabell 1, 2 og 3).
5. Bland infusjonsposen ved å snu den forsiktig opp-ned. Ikke rist.
6. Ronapreve er uten konserveringsmidler, og den fortynnete infusjonsvæsken skal derfor administreres umiddelbart.

Administrasjon ved intravenøs infusjon

- Finn frem de anbefalte materialene for infusjon:
 - Infusjonssett av polyvinylklorid (PVC), polyetylen (PE)-kledd PVC, eller polyuretan (PU).
 - "In-line" (integrert) eller "add-on" (monterbart) endefilter på 0,2 mikrometer til 5 mikrometer bestående av polyetersulfon, polysulfon eller polyamid for intravenøs administrasjon.
- Koble infusjonssettet til den intravenøse infusjonsposen.
- Klargjør infusjonssettet.
- Administrer hele infusjonsvæsken i infusjonsposen via pumpe eller drypp gjennom en intravenøs slange som inneholder et sterilt, "in-line" (integrert) eller "add-on" (monterbart) endefilter på 0,2 mikrometer til 5 mikrometer av polyetersulfon, polysulfon eller polyamid for intravenøs administrering.
- Den klargjorte infusjonsvæsken bør ikke administreres samtidig med andre legemidler. Kompatibiliteten av kasirivimab og imdevimab injeksjonsvæske, oppløsning sammen med intravenøse oppløsninger og legemidler annet enn 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid infusjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukose injeksjonsløsning, oppløsning er ikke kjent.
- Etter at infusjonen er fullført, skyll slangene med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid infusjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukose injeksjonsløsning, oppløsning for å sikre at hele den nødvendige dosen er administrert.
- Personer bør overvåkes etter intravenøs infusjon i henhold til lokal medisinsk praksis.

Klargjøring for subkutan injeksjon

Ta ut hetteglassene med kasirivimab og imdevimab fra kjøleskap og la de stå i ca. 20 minutter for å oppnå romtemperatur før klargjøring.

Ikke utsett for direkte varme.

Ikke rist hetteglassene.

Inspiser hetteglassene med kasirivimab og imdevimab visuelt for partikler og misfarging før administrering. Dersom dette observeres må hetteglasset kasseres og erstattes av et nytt hetteglass. Oppløsningen i hvert hetteglass skal være klar til lett opaliserende, fargeløs til lysegul.

1. Ronapreve skal klargjøres ved bruk av et passende antall sprøyter (se pkt. 4.2, tabell 4). Finn frem 3 ml eller 5 ml polypropylenssprøyter med luer-tilkobling og 21-gauge kanyler til overføring.
2. Med en steril sprøyte og kanyler, trekk opp det passende volumet kasirivimab og imdevimab fra hvert respektive hetteglass i hver sin sprøyte (se pkt. 4.2, tabell 4) til totalt 4 sprøyter for kombinasjonsdosen på totalt 1200 mg og totalt 2 sprøyter for kombinasjonsdosen på totalt 600 mg. Oppbevar eventuelt gjenværende preparat som angitt i pkt. 6.3.
3. Bytt ut den 21-gauge overføringskanylen med en 25-gauge eller 27-gauge kanyler for subkutan injeksjon.
4. Legemidlet er uten konserveringsmiddel og de klargjorte sprøytene skal derfor administreres umiddelbart. Dersom umiddelbar administrering ikke er mulig, oppbevar sprøytene med kasirivimab og imdevimab ved 2 °C til 8 °C i maksimalt 72 timer eller ved romtemperatur ved høyst 25 °C i maksimalt 24 timer. Dersom sprøytene oppbevares i kjøleskap, la de ligge ca. 10-15 minutter for å oppnå romtemperatur før administrering.

Administrasjon ved subkutan injeksjon

- For administrering av 1200 mg dose av Ronapreve (600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab), hent frem 4 sprøyter (se pkt. 4.2, tabell 4) og klargjør for subkutan injeksjon.
- For administrering av 600 mg dose av Ronapreve (300 mg kasirivimab og 300 mg imdevimab), hent frem 2 sprøyter (se pkt. 4.2, tabell 4) og klargjør for subkutan injeksjon.

- På grunn av volumet, administrer de subkutane injeksjonene etter hverandre, på separate injeksjonssteder på øvre del av låret, ytre overarm eller abdomen, unngå området 5 cm rundt navlen og midjen.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Følgende punkter skal nøye overholdes når det gjelder bruk og avhending av sprøyter og andre medisinske skarpe gjenstander:

- Kanyler og sprøyter skal aldri gjenbrukes.
- Legg alle brukte kanyler og sprøyter i en beholder for skarpe gjenstander (punkteringssikker engangsbeholder).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/21/1601/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. november 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu..>

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Ronapreve 1332 mg + 1332 mg injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Kombinasjonspaket 1 332 ml flerdosehetteglass

Hvert flerdosehetteglass med kasirivimab inneholder 1332 mg kasirivimab per 11,1 ml (120 mg/ml).
Hvert flerdosehetteglass med imdevimab inneholder 1332 mg imdevimab per 11,1 ml (120 mg/ml).

Kasirivimab og imdevimab er to rekombinante, humane, monoklonale IgG1-antistoffer produsert ved rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesiske hamstere.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Hvert hetteglass med kasirivimab inneholder 11,1 mg polysorbat 80.
Hvert hetteglass med imdevimab inneholder 11,1 mg polysorbat 80.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Klar til lett opaliserende og fargeløs til lysegul oppløsning med en pH på omtrent 6,0 og en osmolalitet fra 279 til 418 mmol/kg for kasirivimab og fra 283 til 425 mmol/kg for imdevimab.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Ronapreve er indisert til:

- Behandling av covid-19 hos voksne, ungdom og barn i alderen 2 år og eldre som veier minst 10 kg og som ikke trenger supplerende oksygenbehandling og som har forhøyet risiko for å utvikle alvorlig covid-19.
- Behandling av covid-19 hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som veier minst 40 kg og får supplerende oksygenbehandling, som har negativt SARS-CoV-2 antistoff testresultat.
- Forebygging av covid-19 hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som veier minst 40 kg.

Ronapreve skal brukes i henhold til offisielle anbefalinger hvis tilgjengelig, og basert på informasjon om virkningen av kasirivimab og imdevimab på virusvarianter som sirkulerer på det aktuelle tidspunktet (se pkt 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrering skal utføres under forhold hvor behandling av alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, for eksempel anafylaksi, er mulig. Personer bør overvåkes etter administrering i henhold til lokal medisinsk praksis.

Dosering

Ronapreve kan administreres intravenøst eller subkutan avhengig av pasientens alder og kroppsvekt, samt avhengig av tiltenkt bruk (dvs. behandling eller forebygging av covid-19).

Behandling av covid-19 hos voksne, ungdom og barn i alderen 2 år og eldre som veier minst 10 kg og som ikke trenger supplerende oksygenbehandling

Doseringsanbefalinger er vist i tabell 1. For disse pasientene bør behandling med kasirivimab og imdevimab initieres innen 7 dager etter at symptomene på covid-19 har startet.

Tabell 1: Anbefalt dosering for kasirivimab og imdevimab hos voksne, ungdom og barn i alderen 2 år og eldre som ikke trenger supplerende oksygen

Pasientens kroppsvekt	Antistoffdose	Volum av ferdigfylt infusjonspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose	Volum som skal trekkes opp fra hvert hetteglass for ytterligere fortynning før administrering (se pkt 6.6)	Totalt volum for hver enkeltdose	Varighet av intravenøs infusjon
10 kg til under 20 kg	155 mg kasirivimab 155 mg imdevimab.	50 ml 100 ml 150 ml	1,3 ml fra ett flerdosehetteglass med 1 332 mg kasirivimab 1,3 ml fra ett flerdosehetteglass med 1 332 mg imdevimab	2,6 ml	2 timer
20 kg til under 40 kg	270 mg kasirivimab 270 mg imdevimab.	50 ml 100 ml 150 ml 250 ml	2,3 ml totalt fra ett flerdosehetteglass med 1 332 mg kasirivimab 2,3 ml totalt fra ett flerdosehetteglass med 1 332 mg imdevimab	4,6 ml	2 timer
Minst 40 kg	600 mg kasirivimab 600 mg imdevimab.	50 ml 100 ml 150 ml 250 ml	5 ml fra ett flerdosehetteglass med 1 332 mg kasirivimab 5 ml fra ett flerdosehetteglass med 1 332 mg imdevimab	10 ml	20 eller 30 minutter avhengig av infusjonsvolum, se pkt 6.6)

Hos barn i alderen 2 til 11 år og hos alle pasienter som veier under 40 kg, skal kasirivimab og imdevimab administreres sammen som én enkelt intravenøs infusjon og bare via pumpe eller gravitasjon (se tabell 1).

Hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre og som veier minst 40 kg, skal kasirivimab og imdevimab administreres som en enkelt intravenøs infusjon eller som subkutan injeksjon (se tabell 1 og tabell 4). Se pkt. 4.4.

Behandling av covid-19 hos voksne og ungdom som veier minst 40 kg og som trenger supplerende oksygenbehandling

Doseringsanbefaling er 4 000 mg kasirivimab og 4 000 mg imdevimab administrert som en enkelt intravenøs infusjon (se tabell 2 i preparatomtalen (SPC) for Ronapreve).

Tabell 2: Doseringsanbefalinger for kasirivimab og imdevimab til behandling av voksne og ungdom som veier minst 40 kg og som trenger supplerende oksygenbehandling

Indikasjon	Antistoffdose	Volum av ferdigfylt infusjonspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose	Volum som skal trekkes opp fra hvert hetteglass for ytterligere fortynning før administrering (se pkt 6.6)	Totalvolum per enkeltdose	Varighet av intravenøs infusjon
Behandling (pasienter på supplerende oksygenbehandling)	4 000 mg kasirivimab og 4 000 mg imdevimab	250 ml*	33,3 ml totalt fra flerdosehetteglass med 1 332 mg kasirivimab 33,3 ml totalt fra flerdosehetteglass med 1 332 mg imdevimab <i>Se også preparatomtalen for Ronapreve 1332 mg + 1332 mg injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning</i>	66,6 ml	1 time

* Trekk opp og kast 66,6 ml av 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose fra infusjonsposen før kasirivimab og imdevimab tilsettes

Forebygging av covid-19 hos voksne og ungdom fra og med 12 år som veier minst 40 kg.

Profylakse etter eksponering

Doseringsanbefaling er 600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab administrert som en enkelt intravenøs infusjon eller som subkutan injeksjon (se tabell 3 og tabell 4). Kasirivimab og imdevimab skal gis så snart som mulig etter kontakt med en person med covid-19.

Profylakse før eksponering

Startdosen er 600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab administrert som en enkelt intravenøs infusjon eller som subkutan injeksjon (se tabell 3 og 4). Påfølgende doser på 300 mg kasirivimab og 300 mg imdevimab administrert som en enkelt intravenøs infusjon eller subkutan injeksjon kan gis hver 4. uke inntil profylakse ikke lenger er nødvendig. Det finnes ikke data for gjentatt dosering utover 24 uker (6 doser).

Tabell 3: Doseringsanbefalinger for kasirivimab og imdevimab til forebygging hos voksne og ungdom som veier minst 40 kg

Indikasjon	Antistoffdose	Volum av ferdigfylt infusjonspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose	Volum som skal trekkes opp fra hvert hetteglass for ytterligere fortynning før administrering (se pkt 6.6)	Totalt volum for hver enkeltdose	Varighet av intravenøs infusjon
Profylakse etter eksponering (enkeltdose) Profylakse før eksponering (startdose)	600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab	50 ml 100 ml 150 ml 250 ml	5 ml fra ett flerdosehetteglass med 1 332 mg kasirivimab 5 ml fra ett flerdosehetteglass med 1 332 mg imdevimab	10 ml	20 eller 30 minutter (avhengig av fortynningsvolum, se pkt 6.6)
Profylakse før eksponering (gjentatt dose)	300 mg kasirivimab og 300 mg imdevimab	50 ml 100 ml 150 ml 250 ml	2,5 ml fra ett flerdosehetteglass med 1 332 mg kasirivimab 2,5 ml fra ett flerdosehetteglass med 1 332 mg imdevimab	5 ml	20 eller 30 minutter (avhengig av fortynningsvolum, se pkt 6.6)

Glemt dose

Ved gjentatt dosering for profylakse før eksponering, dersom en dose av Ronapreve blir glemt skal den administreres så snart som mulig. Deretter skal administrasjonsplanen justeres for å opprettholde passende intervall mellom dosene.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter i alderen ≥ 65 år (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av kasirivimab og imdevimab har ikke blitt fastslått blant følgende grupper da det ikke finnes tilgjengelige data:

- barn i alderen < 2 år som veier < 10 kg, som ikke trenger supplerende oksygen for behandling av covid-19
- barn i alderen < 12 år som veier < 40 kg, som får supplerende oksygen for behandling av covid-19
- barn i alderen < 12 år som veier < 40 kg for forebygging av covid-19

Administrasjonsmåte

Ronapreve er kun til intravenøs eller subkutan bruk. Hvert hetteglass er til flerdosebruk.

Intravenøs infusjon

For detaljerte instruksjoner om klargjøring og administrering av dette legemidlet, se pkt. 6.6.

Infusjonshastigheten kan reduseres, settes på vent eller avbrytes hvis pasienten utvikler tegn til infusjonsrelaterte bivirkninger eller andre reaksjoner (se pkt. 4.4).

Subkutan injeksjon

For detaljerte instruksjoner om klargjøring og administrering av dette legemidlet, se pkt. 6.6.

Subkutane injeksjoner med kasirivimab og imdevimab skal gis etter hverandre på ulike injeksjonssteder (øvre del av låret, ytre overarm eller abdomen, bortsett fra 5 cm rundt navlen og midjen).

Tabell 4: Klargjøring av 600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab eller 300 mg kasirivimab og 300 mg imdevimab ved subkutan injeksjon

Indikasjon	Dose Ronapreve	Totalt volum for 1 dose	Volum som skal trekkes opp fra hvert hetteglass for å klargjøre 4 sprøyter
Behandling (pasienter i alderen 12 år og eldre, som veier minst 40 kg og som ikke bruker supplerende oksygen), Profylakse etter eksponering (enkeltdose), Profylakse før eksponering (startdose)	600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml (2x) fra ett 1332 mg flerdosehetteglass med kasirivimab 2,5 ml (2x) fra ett 1332 mg flerdosehetteglass med imdevimab
Indikasjon	Dose Ronapreve	Totalt volum for 1 dose	Volum som skal trekkes opp fra hvert hetteglass for å klargjøre 2 sprøyter
Profylakse før eksponering (gjentatt dose)	300 mg kasirivimab og 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml fra ett 1332 mg flerdosehetteglass med kasirivimab 2,5 ml fra ett 1332 mg flerdosehetteglass med imdevimab

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Antiviral resistens

Kasirivimab og imdevimab ble utviklet for å være effektive mot SARS-CoV-2 før det oppsto omikronvarianter. På grunn av reduksjonen i in vitro-nøytraliserende aktivitet forventes ikke kasirivimab og imdevimab å gi beskyttelse mot infeksjon med virusvarianter som har mutasjoner i spikeproteiner som er karakteristiske for omikronvarianter (se punkt 5.1).

Kunnskap om sirkulerende SARS-CoV-2 virus' kjennetegn, inkludert regionale eller geografiske forskjeller, samt tilgjengelig informasjon om virusets følsomhet for Ronapreve, skal tas i betraktning ved avgjørelser om bruk av Ronapreve for behandling eller profylakse. Se pkt. 5.1.

Pasienter som får Ronapreve som profylakse, bør informeres om muligheten for at gjennombruddsinfeksjoner kan oppstå. Hvis tegn eller symptomer på covid-19 oppstår (de vanligste symptomene inkluderer feber, frysninger, sår hals, hoste, tretthet og nyoppstått tap av smak eller luktesans; de mest alvorlige symptomene inkluderer pustevansker eller kortpustethet, tap av tale eller mobilitet, eller forvirring og brystmerter), skal pasienten rådes til å oppsøke medisinsk hjelp omgående.

Subkutan administrering ved behandling av covid-19

Den kliniske effekten av Ronapreve gitt subkutan for behandling av covid-19 er ikke evaluert i kliniske studier (se pkt. 5.1). Farmakokinetikken til kasirivimab og imdevimab i løpet av de første 48 timene etter subkutan administrering av 600 mg av hvert av de monoklonale antistoffene indikerer lavere serumeksponering sammenlignet med intravenøs administrering av samme dose. Det er uvisst om forskjellene i initiell systemisk eksponering resulterer i ulik klinisk effekt. Det anbefales at subkutan administrasjonsvei kun brukes dersom intravenøs administrering ikke er gjennomførbart og vil føre til forsinkelse i behandling.

Overfølsomhetsreaksjoner inkludert anafylaksi

Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, har vært rapportert ved administrering av kasirivimab og imdevimab (se pkt. 4.8). Dersom det oppstår tegn til eller symptomer på en klinisk signifikant overfølsomhetsreaksjon eller anafylaksi, skal administreringen umiddelbart avbrytes og behandling med egnede legemidler og/eller støttebehandling startes.

Tilfeller av konvulsiv synkope har vært observert etter intravenøs og subkutan administrasjon (se pkt. 4.8). Konvulsiv synkope skal skilles fra anfall og behandles som klinisk indisert.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) har vært observert under intravenøs administrering av kasirivimab og imdevimab.

IRR observert i kliniske studier var for det meste av moderat alvorlighetsgrad og ble vanligvis observert under eller innen 24 timer etter infusjon. De hyppigst rapporterte tegn og symptomer på disse reaksjonene inkluderte kvalme, frysninger, svimmelhet (eller synkope), utslett, urticaria, kløe, takypné og rødme. Infusjonsrelaterte reaksjoner kan imidlertid oppstå som alvorlige eller livstruende hendelser og omfatte andre tegn og symptomer.

Dersom en IRR oppstår, kan infusjonen settes på vent, gis med redusert hastighet eller stoppes.

Polysorbat

Dette legemidlet inneholder 11,1 mg polysorbat 80 i hvert hetteglass med 1 332 mg/11,1 ml kasirivimab og 1 332 mg/11,1 ml imdevimab. Dette tilsvarer 1 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Det skal tas hensyn til dette hos pasienter med kjente allergier.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle interaksjonsstudier har blitt utført. Kasirivimab og imdevimab er monoklonale antistoffer som ikke skilles ut via nyrer eller metaboliseres av cytokrom P450-enzym. Interaksjoner med andre samtidige legemidler som skilles ut via nyrer eller som er substrater, induktorer eller hemmere av cytokrom P450-enzym er derfor usannsynlig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrensede data på bruk av kasirivimab og imdevimab hos gravide kvinner. I data fra totalt 364 gravide kvinner eksponert for kasirivimab og imdevimab fra kliniske studier, registerbasert kohort og overvåkning etter markedsføring, ble det ikke identifisert bivirkninger knyttet til graviditeten eller helsen til fosteret i utvikling forbundet med bruk av kasirivimab og imdevimab. Dyrestudier er ikke gjennomført med hensyn på reproduksjonstoksisitet. Humane immunglobulin G1 (IgG1)-antistoffer er kjent for å krysse placenta. Det er ukjent om den potensielle overføringen av kasirivimab og imdevimab gir noen behandlingsnytte eller risiko for fosteret under utvikling. Kasirivimab og imdevimab binder seg imidlertid til spike-proteinet på SARS-CoV-2 og da det ikke er sett noen kryss-reaktivitet med reproduktivt- eller føtalt vev i kryss-reaktivitetsstudier på vev, forventes det ingen negativ effekt på fosteret under utvikling. Ronapreve skal kun brukes under graviditet dersom den potensielle nytten veier opp for den potensielle risikoen for mor og foster, som tar i betraktning alle tilknyttede helsemessige faktorer. Dersom en kvinne blir gravid under behandling med dette legemidlet, bør personen informeres om at potensiell risiko for fosteret er ukjent.

Amming

Det er ikke kjent om kasirivimab og imdevimab skilles ut i morsmelk hos mennesker, men maternalt IgG kan overføres til morsmelken i løpet av de første dagene etter fødselen. Siden kasirivimab og imdevimab binder seg direkte til spike-proteinet på SARS-CoV-2 og på grunn av lav systemisk absorpsjon etter oralt inntak av antistoffer, kan bruk av Ronapreve vurderes under amming dersom det er klinisk indisert.

Fertilitet

Ingen fertilitetsstudier har blitt utført.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ronapreve har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Totalt har 8 796 personer (6 373 via intravenøs administrasjon og 2423 via subkutan administrasjon) blitt behandlet med kasirivimab og imdevimab i kliniske studier.

De vanligst rapporterte bivirkningene er overfølsomhetsreaksjoner, som inkluderer infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) og reaksjoner på injeksjonsstedet (ISR).

Bivirkningstabell

Bivirkningene i tabell 5 nedenfor er oppført etter organklasser og frekvens. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$) og svært sjeldne ($< 1/10\,000$).

Tabell 5: Liste over bivirkninger identifisert i kliniske studier og etter markedsføring:

Organklasser	Bivirkning	Frekvenskategori
Intravenøs administrasjon		
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaksi	Sjeldne
	Hypersensitivitet	Sjeldne
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet* Konvulsiv synkope	Mindre vanlige Ukjent
Karsykdommer	Rødme*	Mindre vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Takypné*	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme*	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Kløe*	Mindre vanlige
	Utslett*	Mindre vanlige
	Urticaria*	Sjeldne
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Frysninger*	Mindre vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Infusjonsrelaterte reaksjoner	Mindre vanlige
Subkutan administrasjon		
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Lymfadenopati	Mindre vanlige
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet	Mindre vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Kløe ¹ *	Sjeldne
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner på injeksjonsstedet ¹	Vanlige

¹ ISR inkluderer erytem, kløe, ekkymose, ødem, smerte, ømhet, urticaria og konvulsiv synkope

* I enkelte tilfeller har symptomer på IRR og ISR blitt rapportert som individuelle bivirkninger

Pediatrik populasjon

Intravenøs administrering

I COV-2067-studien ble 98 ungdommer ≥ 12 og < 18 år og 102 barn ≥ 2 og < 12 år behandlet med kasirivimab og imdevimab. I RECOVERY studien ble 4 ungdommer ≥ 12 og < 18 år behandlet med kasirivimab og imdevimab. Sikkerhetsprofilen som ble observert på tvers av disse studiene, var tilsvarende som for voksne pasienter.

Subkutan administrering

I studie COV-2069 fikk 66 ungdommer ≥ 12 og < 18 år behandling med kasirivimab og imdevimab. Den observerte sikkerhetsprofilen var tilsvarende som for voksne pasienter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Doser opptil 4000 mg hver av kasirivimab og imdevimab har blitt administrert i kliniske studier. Det er ingen tilgjengelige data for høyere doser enn dette.

Det er ingen kjent spesifikk antidot mot overdosering med kasirivimab og imdevimab. Behandling av overdosering skal bestå av generell støttebehandling, inkludert måling av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske tilstand.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsera og immunglobuliner, antivirale monoklonale antistoffer.
ATC-kode: J06BD07

Virkningsmekanisme

Kasirivimab (IgG1 κ) og imdevimab (IgG1 λ) er to rekombinante humane monoklonale antistoffer som er uforandrede i Fc-delen. Kasirivimab og imdevimab binder seg til ikke-overlappende epitoper av det spike-protein-reseptorbindende domenet (RBD) av SARS-CoV-2. Dette hindrer RBD i å binde seg til den humane ACE2-reseptoren og hindrer dermed viruset i å komme inn i celler.

In-vitro antiviral aktivitet

I en SARS-CoV-2 virus nøytraliseringsanalyse i Vero E6-celler, nøytraliserte kasirivimab, imdevimab og kasirivimab og imdevimab sammen, SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 isolat) med EC₅₀-verdier på henholdsvis 37,4 pM (0,006 mikrog/ml), 42,1 pM (0,006 mikrog/ml) og 31,0 pM (0,005 mikrog/ml).

Resistens

Det er en potensiell risiko for behandlingssvikt på grunn av utviklingen av virusvarianter som er resistente mot kasirivimab og imdevimab administrert sammen.

Den nøytraliserende aktiviteten til kasirivimab, imdevimab, og kasirivimab og imdevimab sammen ble vurdert opp mot varianter av S-protein, inkludert kjente bekymringsverdige varianter/varianter av interesse, varianter identifisert i *in vitro* «escape»-studier og varianter fra offentlig tilgjengelig SARS-CoV-2 genomdata hentet fra Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID). Kasirivimab og imdevimab's nøytraliserende aktivitet mot bekymringsverdige varianter/varianter av interesse er vist i tabell 6.

Tabell 6: Nøytraliseringsdata for pseudotypet viruslignende partikkel for hele sekvenser eller viktige SARS-CoV-2 S-proteinvariantsubstitusjoner fra varianter av interesse/bekymringsverdige varianter* med kasirivimab og imdevimab alene eller sammen

Avstamning med spike-protein-substitusjoner	Viktige testede substitusjoner	Redusert følsomhet for kasirivimab og imdevimab sammen	Redusert følsomhet for kasirivimab alene	Redusert følsomhet for imdevimab alene
B.1.1.7 (alfa)	Hele S-proteinet ^a	ingen endring ^e	ingen endring ^e	ingen endring ^e
B.1.351 (beta)	Hele S-proteinet ^b	ingen endring ^e	45 ganger	ingen endring ^e
P.1 (gamma)	Hele S-proteinet ^c	ingen endring ^e	418 ganger	ingen endring ^e
B.1.617.2 (delta)	Hele S-proteinet ^g	ingen endring ^e	ingen endring ^e	ingen endring ^e
B.1.617.2/ AY.3 (delta)	L452R+T478K	ingen endring ^e	ingen endring ^e	ingen endring ^e
AY.1/AY.2 (delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	ingen endring ^e	9 ganger	ingen endring ^e
AY 4.2 (delta)	Y145H+A222V+L452R+T478K	ingen endring ^e	ingen endring ^e	ingen endring ^e
B.1.427/B.1.429 (epsilon)	L452R	ingen endring ^e	ingen endring ^e	ingen endring ^e
B.1.526 (iota) ^f	E484K	ingen endring ^e	25 ganger	ingen endring ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (kappa)	L452R+E484Q	ingen endring ^e	7 ganger	ingen endring ^e
B.1.621/B.1.621.1 (mu)	R346K, E484K, N501Y	ingen endring ^e	23 ganger	ingen endring ^e
C.37 (lambda)	L452Q+F490S	ingen endring ^e	ingen endring ^e	ingen endring ^e
B.1.1.529/BA.1 (omikron)	Hele S-proteinet ^h	> 1013 ganger	> 1732 ganger	> 754 ganger
BA.1.1 (omikron)	Hele S-proteinet ⁱ	> 1 461 ganger	> 1 336 ganger	> 1 109 ganger
BA.2 (omikron) ^j	Hele S-proteinet ^k	325 ganger	> 1 369 ganger	264 ganger
BA.2.12.1 (omikron) ^j	Hele S-proteinet ^l	275 ganger	> 702 ganger	138 ganger
BA.2.75 (omikron) ^j	Hele S-proteinet ^m	881 ganger	289 ganger	> 1 148 ganger
BA.3 (omikron)	Hele S-proteinet ⁿ	> 1 457 ganger	> 1 259 ganger	> 900 ganger
BA.4/BA.5 (omikron) ^j	Hele S-proteinet ^o	201 ganger	> 653 ganger	54 ganger
BA.4.6 (omikron) ^j	Hele S-proteinet ^p	> 1 611 ganger	> 687 ganger	> 1 148 ganger
BQ.1 (omikron) ^j	Hele S-proteinet ^q	> 1 913 ganger	> 1 329 ganger	> 1 615 ganger
BQ.1.1 (omikron) ^j	Hele S-proteinet ^r	> 1 368 ganger	> 1 171 ganger	> 1 377 ganger
XBB (omikron) ^j	Hele S-proteinet ^s	> 1 368 ganger	> 1 171 ganger	> 1 377 ganger

^a Pseudotypet VLP som uttrykker hele B.1.1.7 (alpha)-variantens spike-protein ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes i varianten: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Pseudotypet VLP som uttrykker hele B.1.351 (beta)-variantens spike-protein ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes i varianten: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Pseudotypet VLP som uttrykker hele P.1 (gamma)-variantens spike-protein ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes i varianten: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

^d For AY.1: Pseudotypet VLP som uttrykker hele variantens spike-protein ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes i varianten: (T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N).

^e Ingen endring: ≤ 5 ganger nedsatt følsomhet.

^f Ikke alle isolater som avstammer fra iota har E484K-substitusjonen (per februar 2021).

^g Pseudotypet VLP som uttrykker hele B.1.617.2 (delta)-variantens spike-protein ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes i varianten: T19R, G142D, E156G, F157del, R158del, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N

^h Pseudotypet VLP som uttrykker hele B.1.1.529/BA.1 (omikron)-variantens spike-protein ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes 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 (omikron)-variantens spike-protein ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes 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 verdiene representerer det geometriske gjennomsnittet fra minst 3 gjentatte analyser

^k Pseudotypet VLP med hele BA.2 (omikron)-variantens spike-protein ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes 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 (omikron)-variantens spike-protein ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes 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 (omikron)-variantens spike-protein ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes 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 (omikron)-variantens spike-protein ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes 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 (omikron)-variantenes spike-protein ble testet. BA.4 og BA.5 har identiske S-proteinsekvenser. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes 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 (omikron)-variantens spike-protein ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes 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 (omikron)-variantens spike-protein ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes 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 (omikron)-variantens spike-protein ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes 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 (omikron)-variantens spike-protein ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes 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

*Varianter av bekymring/interesse som definert av Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2021)

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

Se tabell 7 for en utfyllende liste over autentiske SARS-CoV-2 bekymringsverdige varianter/varianter av interesse hvor følsomhet for kasirivimab og imdevimab alene og sammen ble undersøkt.

Tabell 7: Nøytraliseringsdata for autentiske SARS-CoV-2- varianter av interesse/bekymringsverdige varianter med kasirivimab og imdevimab alene eller sammen

Avstamning med spike-protein-substitusjoner	Redusert følsomhet for kasirivimab og imdevimab sammen	Redusert følsomhet for kasirivimab alene	Redusert følsomhet for imdevimab alene
B.1.1.7 (alfa)	ingen endring ^a	ingen endring ^a	ingen endring ^a
B.1.351 (beta)	ingen endring ^a	5 ganger	ingen endring ^a
P.1 (gamma)	ingen endring ^a	>371 ganger	ingen endring ^a
AY.1 (delta)	ingen endring ^a	ingen endring ^a	ingen endring ^a
B.1.617.1 (kappa)	ingen endring ^a	6 ganger	ingen endring ^a
B.1.617.2 (delta)	ingen endring ^a	ingen endring ^a	ingen endring ^a
C.37 (lambda)	ingen endring ^a	ingen endring ^a	ingen endring ^a
B.1.621 (mu)	ingen endring ^a	ingen endring ^a	ingen endring ^a
BA.2 (omikron)	513 ganger	> 531 ganger	1 028 ganger
BA.2.12.1 (omikron)	239 ganger	> 531 ganger	1 081 ganger
BA.4 (omikron)	617 ganger	> 1 191 ganger	473 ganger

^a Ingen endring: ≤ 5 ganger nedsatt følsomhet.

Klinisk effekt

Behandling av covid-19

COV-2067 – voksen kohort (≥ 18 år)

COV-2067 var en randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert klinisk studie som evaluerte kasirivimab og imdevimab til behandling av personer med covid-19 (symptomatisk med SARS-CoV-2 målt ved kvantitativ revers transkriptase polymerase kjedereaksjon [RT-qPCR]) som ikke hadde behov for supplerende oksygenbehandling og som hadde økt risiko for alvorlig sykdomsprogresjon.

I fase 3, kohort 1 av denne studien ble personer som ikke tidligere var vaksinert mot SARS-CoV-2 randomisert innen 7 dager etter symptomstart til en enkelt intravenøs infusjon med 600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab (n = 1347), 1200 mg kasirivimab og 1200 mg imdevimab (n = 2036) eller placebo (n = 2009).

Personer i fase 3 kohort 1 hadde minst én protokoll-listet risikofaktor for å utvikle alvorlig covid-19 (disse inkluderte alder > 50 år, overvekt definert som BMI ≥ 30 kg/m², kardiovaskulær sykdom inkludert hypertensjon, kronisk lungesykdom inkludert astma, type 1 og 2 diabetes mellitus, kronisk nyresykdom inkludert de som får dialyse, kronisk leversykdom, graviditet og immunsuppresjon).

Median alder var 50 år (13,1 % av personene var 65 år eller eldre) og 51,4 % av personene var kvinner. Demografi og sykdomskaraktistikker ved utgangspunktet var godt balansert på tvers av behandlingsgruppene med kasirivimab og imdevimab og placebo.

Det primære endepunktet var andelen forsøkspersoner med ≥ 1 covid-19-relatert sykehusinnleggelse eller død av enhver årsak til og med dag 29.

Tabell 8: Oppsummering av fase 3-resultater av primært endepunkt for COV-2067-studien

	1200 mg i.v.	Placebo	2400 mg i.v.	Placebo
	n = 1192	n = 1193	n = 1812	n = 1790
Pasienter i mFAS med ≥1 covid-19-relatert sykehusinnleggelse eller dødsfall til og med dag 29				
Risikoreduksjon	72,5 % (p < 0,0001)		70,9 % (p < 0,0001)	
Antall pasienter med hendelser	11 (0,9 %)	40 (3,4 %)	23 (1,3 %)	78 (4,4 %)

mFAS: modifisert fullt analysesett inkluderte forsøkspersoner med et positivt SARS-CoV-2 RT-qPCR-resultat fra nasofaryngeal (NP) vattpinne ved randomisering, og med minst en risikofaktor for alvorlig covid-19.

Median tid før symptomene opphørte, i henhold til registreringer i en studiespesifikk daglig symptomdagbok, var redusert fra 13 dager med placebo til 10 dager med begge doser av kasirivimab og imdevimab (p < 0,0001).

COV-2067 – Pediatrisk kohort (< 18 år)

I kohort 2 av denne studien ble 206 forsøkspersoner yngre enn 18 år med minst én risikofaktor for alvorlig covid-19 randomisert til én enkelt intravenøs infusjon med kasirivimab og imdevimab med en dose på 1 200 mg (eller tilsvarende dose per kroppsvekt; n=129), kasirivimab og imdevimab med en dose på 2 400 mg (eller tilsvarende dose per kroppsvekt; n=75) eller placebo (n=2). Etter den forhåndsspesifiserte interimanalysen hos voksne pasienter, ble placeboarmen fjernet.

Median alder var 11 år (50 % av forsøkspersonene var yngre enn 12 år).

Effektendepunktene var deskriptive og ble evaluert hos forsøkspersoner med et positivt SARS-CoV-2 RT-qPCR-resultat fra nasofaryngeale vattpinner ved randomisering. Det var ingen dødsfall eller sykehusinnleggelser relatert til covid-19 i den pediatriske kohorten.

RECOVERY

RECOVERY er en pågående multisenter, randomisert, kontrollert, åpen plattform studie som evaluerer effekt og sikkerhet av mulige behandlinger for pasienter innlagt på sykehus med covid-19. RECOVERY inkluderte innlagte pasienter uten supplerende oksygen, som fikk behandling med «low» eller «high flow» oksygenmaske, ikke-invasiv eller invasiv ventilering og ECMO. I denne studien ble 9785 pasienter i Storbritannia randomisert til en enkelt i.v. infusjon med 4000 mg kasirivimab og 4000 mg imdevimab i tillegg til vanlig behandling (n = 4839) eller vanlig behandling alene (n = 4946; heretter referert til som vanlig behandling alene). Pasientene kunne motta mellom 0 og 4 behandlinger i tillegg til vanlig behandling.

Pasientene hadde klinisk mistenkt eller laboratorie-bekreftet SARS-CoV-2 infeksjon og ble inkludert uavhengig av hva slags respiratorisk støtte de hadde behov for. Serologi testresultater ved baseline ble brukt for å definere analysepopulasjonen.

Ved baseline var median alder 62 år (med 30 % av pasientene i alderen 70 år eller eldre, 11 ungdommer ≥ 12 og < 18 år ble inkludert) og 63 % av pasientene var menn. Demografi og sykdomscharakteristikk var godt balansert mellom behandlingsgruppene som fikk enten kasirivimab og imdevimab eller vanlig behandling alene. Pasienter ble inkludert i studien da B.1.1.7 (alfa) varianten var den dominerende varianten i Storbritannia. Respiratorisk støtte som ble gitt til pasientene inkluderte 7 % uten supplerende oksygen, 61 % fikk enkel oksygen, 26 % fikk ikke-invasiv ventilering og 6 % fikk invasiv ventilering (inkludert 17 pasienter på ECMO). Hos pasienter som var seronegative ved baseline, var 10 % uten supplerende oksygen ved baseline, 66 % var på enkel oksygen, 21 % var

på ikke-invasiv ventilering, og 2 % var på invasiv ventilering (inkludert 1 pasient på ECMO). Omtrent 94 % av alle randomiserte pasienter fikk kortikosteroider som en del av standardbehandlingen.

Det primære endepunktet var mortalitet uansett årsak ved dag 28 hos alle randomiserte pasienter som var seronegative ved baseline. Resultatene er presentert i tabell 9.

Tabell 9: Oppsummering av resultater for primært endepunkt fra RECOVERY studien

	4000 mg kasirivimab og 4000 mg imdevimab (intravenøst) pluss vanlig behandling	Vanlig behandling alene
	n = 1633	n = 1520
Mortalitet uansett årsak ved dag 28 hos seronegative pasienter		
Antall døde pasienter uansett årsak (%)	396 (24 %)	452 (30 %)
Rate Ratio (95 % KI)	0,79 (0,69, - 0,91) (p = 0.0009)	

Hos seropositive pasienter var mortalitet uansett årsak ved dag 28, 16 % (410/2636) i kasirivimab+imdevimab armen og 15 % (384/2636) i vanlig behandlingsarm alene (rate ratio 1,09 [95 % KI: 0,94, 1,25]).

Hos seronegative pasienter i alder ≥ 80 år, var mortalitet uansett årsak ved dag 28, 54,5 % (126/231) og 57,5 % (134/233) i kasirivimab+imdevimab og vanlig behandlingsarm alene henholdsvis (rate ratio 0,97 [95 % KI: 0,76, 1,25]).

Statistisk testing av det sekundære endepunktet er gjort utenfor hierarkiet og må derfor anses som deskriptiv.

Det sekundære endepunktet om å bli utskrevet fra sykehus i live innen 28 dager var mer vanlig i den totale randomiserte seronegative populasjonen som ble behandlet med kasirivimab og imdevimab sammenlignet med vanlig behandling alene (64 % vs. 58 %; rate ratio 1,19 [95 % KI: 1,09 – 1,31]), med en median 4 dagers kortere sykehusinnleggelse (13 dager vs. 17 dager).

I den totale randomiserte seronegative populasjonen som ikke fikk invasiv mekanisk ventilering ved baseline ble behandling med kasirivimab og imdevimab assosiert med lavere risiko for progresjon til det sammensatte endepunktet om invasiv mekanisk ventilering eller død (31 % vs. 37 %, risk ratio 0,83 [95 % KI: 0,75, 0,92]).

COV-2066

COV-2066 var en randomisert, dobbelt-blind, placebokontrollert klinisk studie som evaluerte kasirivimab og imdevimab i behandling av sykehusinnlagte pasienter med covid-19 og med «low-flow» oksygenutstyr (f.eks. ansiktsmaske eller nesekanyler) eller ingen oksygenbehandling. I denne fase 2/3 studien ble det randomisert 1197 pasienter 1:1:1 som hadde en positiv SARS CoV 2 RT-qPCR resultat ved baseline til en enkelt intravenøs infusjon med 1200 mg kasirivimab og 1200 mg imdevimab (n = 406), 4000 mg kasirivimab og 4000 mg imdevimab (n = 398) eller placebo (n = 393). Alle pasientene fikk kasirivimab og imdevimab eller placebo i tillegg til vanlig behandling for covid-19. Det totale antall pasienter var lavere enn forventet på grunn av tidlig terminering av studien etter flere måneder med lav rekruttering. Totalt sett ble det observert lignende effekt hos pasientene uten oksygenbehandling eller «low-flow» oksygenutstyr for kasirivimab og imdevimab 2400 mg og kasirivimab og imdevimab 8000 mg, noe som indikerer fravær av doseeffekt i denne populasjonen. De

to behandlingsgruppene ble slått sammen når de ble sammenlignet med placebo-gruppen i effektanalysen.

Ved baseline var median alder 62 år (med 44 % av pasientene i alderen 65 år eller eldre), og 54 % av pasientene var menn, 43 % var seronegative, 48 % var seropositive og 9 % hadde ukjent serostatus. Respiratorisk støtte som ble gitt til pasientene ved baseline inkluderte 44 % uten oksygenbehandling og 56 % brukte «low-flow» oksygenutstyr. Før randomisering fikk omtrent 33 % av pasientene remdesivir og 50 % fikk systemiske kortikosteroider som del av vanlig behandling. Demografi og sykdomskarakteristikk ved baseline var godt balansert mellom behandlingsgruppene som fikk enten kasirivimab og imdevimab eller placebo.

Det primære virologiske effektendepunktet var tidsvektet gjennomsnittlig (TWA) daglig endring i virusmengde fra baseline ($\log_{10}$ kopier/ml) frem til dag 7, målt med RT-qPCR i NP vattpinneprøver hos pasienter som var seronegative og hadde positiv SARS-CoV-2 RT-qPCR resultat ved baseline. Behandling med kasirivimab og imdevimab i den kombinerte doseringsgruppen viste en statistisk signifikant reduksjon i LS gjennomsnittlig virusmengde ($\log_{10}$ kopier/ml) sammenlignet med placebo (-0,28 $\log_{10}$ kopier/ml/dag for kasirivimab og imdevimab; $p = 0,0172$).

Det primære kliniske endepunktet var andelen pasienter med positiv SARS-CoV-2 RT-qPCR resultat som enten døde eller måtte få mekanisk ventilering.

Behandling med kasirivimab og imdevimab i den kombinerte doseringsgruppen resulterte i redusert andel pasienter med høy virusmengde som enten døde eller måtte få mekanisk ventilering i tidsperioden fra dag 6 til dag 29, men endepunktet oppnådde ikke statistisk signifikans (relativ reduksjon i risiko [RRR] 25,5 % [95 % KI: -16,2 %, 52,2 %]; $p = 0,2048$).

Behandling med kasirivimab og imdevimab i den kombinerte doseringsgruppen resulterte i 47,1 % RRR (95 % KI: 10,2 %, 68,8 %) i andelen seronegative pasienter som enten døde eller måtte få mekanisk ventilering i tidsperioden fra dag 6 til dag 29.

I en post hoc analyse av alle randomiserte seronegative pasienter i alder ≥ 80 år, var mortalitet uansett årsak fra dag 1 til dag 29, 18,1 % (19/105 pasienter) og 30,0 % (18/60 pasienter) i kasirivimab+imdevimab (kombinert dose) og placebo armene, henholdsvis (risk ratio 0,60 [95 % KI: 0,34, 1,06]).

Forebygging av covid-19

COV-2069 var en randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert klinisk studie som sammenlignet 600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab gitt subkutant med placebo med hensyn til forebygging av covid-19 hos personer uten symptomer i samme husholdning med personer smittet med SARS-CoV-2 (indekstilfeller). Personene hadde ikke tidligere blitt vaksinert mot SARS-CoV-2.

Personene ble randomisert i forholdet 1:1 til kasirivimab og imdevimab eller placebo innen 96 timer etter innsamling av indekstilfellenes første positive SARS-CoV-2-diagnostiske prøve (RT-qPCR).

Randomiserte personer med et negativt SARS-CoV-2 RT-qPCR-testresultat ved utgangspunktet, ble tilsluttet kohort A og personer med et positivt SARS-CoV-2 RT-qPCR-testresultat ble tilsluttet kohort B.

Kohort A

Den primære analysepopulasjonen inkluderte forsøkspersoner som var SARS-CoV-2 RT-qPCR-negative og seronegative ved utgangspunktet. Forsøkspersoner som var seropositive eller som hadde ubestemt/manglende utgangsverdi for serologi ble ekskludert fra den primære effektanalysen.

For den primære analysepopulasjonen ved utgangspunktet var medianalder 44 år (med 9 % av forsøkspersonene i alderen 65 år eller eldre) og 54 % av personene var kvinner. Demografi og

sykdomskarakteristikker ved utgangspunktet var godt balansert på tvers av behandlingsgruppene for kasirivimab og imdevimab og placebo.

Det primære endepunktet var andelen forsøkspersoner som utviklet symptomatisk covid-19 bekreftet ved RT-qPCR innen utgangen av dag 29. Det var en statistisk signifikant reduksjon på 81 % i risiko for utvikling av covid-19 ved behandling med kasirivimab og imdevimab versus placebo. I en sensitivitetsanalyse som inkluderte alle RT-qPCR-negative personer ved utgangspunktet, uavhengig av serologisk status ved utgangspunktet, var det en statistisk signifikant 82 % risikoreduksjon i utviklingen av covid-19 med behandling med kasirivimab og imdevimab sammenlignet med placebo.

Tabell 10: Primær analyse av studie COV-2069, kohort A

			Kasirivimab og imdevimab (enkeltdose 1200 mg)	Placebo
Primær analysepopulasjon: seronegative ved utgangspunktet			n = 753	n = 752
Risiko for covid-19				
Til og med dag 29 (primært endepunkt)				
Ujustert risikoreduksjon (Justert Odds-ratio, p-verdi) ¹			81 % (0,17; p < 0,0001)	
Antall personer med hendelser			11 (1,5 %)	59 (7,8 %)

¹ Konfidensintervallet (KI) med p-verdi er basert på odds-ratio (kasirivimab og imdevimab gruppe vs. placebogruppe) ved bruk av logistisk regresjonsmodell med faste kategoriske effekter av behandlingsgruppe, aldersgruppe (alder i år: ≥ 12 til < 50 og ≥ 50), og region (USA vs. ekskl. USA).

Kohort B

Den primære analysepopulasjonen inkluderte asymptomatiske personer som var SARS-CoV-2 RT-qPCR-positive og seronegative ved utgangspunktet.

For den primære analysepopulasjonen ved utgangspunktet var medianalder 40 år (med 11 % av personene i alderen 65 år eller eldre) og 55 % av personene var kvinner. Demografi og sykdomskarakteristikker ved utgangspunktet var godt balansert på tvers av behandlingsgruppene for kasirivimab og imdevimab og placebo.

Det primære effektendepunktet var andelen forsøkspersoner som utviklet covid-19 bekreftet ved RT-qPCR innen utgangen av dag 29. Det var en 31 % risikoreduksjon i utviklingen av covid-19 ved behandling med kasirivimab og imdevimab versus placebo. I en sensitivitetsanalyse som inkluderte alle forsøkspersonene som ved utgangspunktet var RT-qPCR positive, uavhengig av serologistatus ved utgangspunktet, var det en 35 % reduksjon i risiko for RT-qPCR bekreftet covid-19 med kasirivimab og imdevimab sammenlignet med placebo.

Tabell 11: Primær analyse av studie COV-2069, kohort B

	Kasirivimab og imdevimab (enkeltdose 1200 mg)	Placebo
Primær analysepopulasjon: seronegative ved utgangspunktet	n = 100	n = 104
Risiko for covid-19		
Samlet risikoreduksjon til og med dag 29 (primært endepunkt)		
Ujustert risikoreduksjon (Justert Odds-ratio, p-verdi) ¹	31 % (0,54; p = 0,0380)	
Antall personer med hendelser	29 (29 %)	44 (42,3 %)

¹ Konfidensintervallet (KI) med p-verdi er basert på odds-ratio (kasirivimab og imdevimab gruppe vs. placebogruppe) ved bruk av logistisk regresjonsmodell med faste kategoriske effekter av behandlingsgruppe, aldersgruppe (alder i år: ≥ 12 til < 50 og ≥ 50), og region (USA vs. ekskl. USA).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Både kasirivimab og imdevimab viste lineær og doseproporsjonal PK gjennom hele det intravenøse (150 til 4000 mg av hvert monoklonale antistoff) og subkutane (300 og 600 mg av hvert monoklonale antistoff) doseringspekteret som ble evaluert i kliniske studier.

Gjennomsnittlig maksimalkonsentrasjon ($C_{\max}$), areal under kurven fra 0 til 28 dager (AUC_{0-28}) og konsentrasjon 28 dager etter dosering (C_{28}) for kasirivimab og imdevimab var sammenlignbar etter enten en enkelt 1200 mg (600 mg av hvert monoklonale antistoff) intravenøs dose (henholdsvis 182,7 mg/l, 1754,9 mg.dag/l, 37,9 mg/l for kasirivimab og henholdsvis 181,7 mg/l, 1600,8 mg.dag/l, 27,3 mg/l for imdevimab), eller en enkelt 1200 mg (600 mg av hvert monoklonale antistoff) subkutan dose (henholdsvis 52,5 mg/l, 1121,7 mg.dag/l, 30,5 mg/l for kasirivimab og henholdsvis 49,2 mg/l, 1016,9 mg.dag/l, 25,9 mg/l for imdevimab).

For det intravenøse regimet 8000 mg (4000 mg av hvert monoklonale antistoff) til pasienter som trengte supplerende oksygen var gjennomsnittlig maksimalkonsentrasjon ($C_{\max}$), areal under kurven fra 0 til 28 dager (AUC_{0-28}) og konsentrasjon 28 dager etter dosering (C_{28}) for kasirivimab og imdevimab, henholdsvis 1046 mg/l, 9280 mg.dag/l, 165,2 mg/l for kasirivimab og 1132 mg/l, 8789 mg.dag/l, 136,2 mg/l for imdevimab etter én enkel intravenøs dose.

For profylakse før eksponering med intravenøse og subkutane regimer med månedlig administrering av 300 mg hver av kasirivimab og imdevimab etter en startdose på 600 mg hver av kasirivimab og imdevimab, er median forventet laveste serumkonsentrasjon ved steady state tilsvarende observerte gjennomsnittlige serumkonsentrasjoner på dag 29 for en enkelt subkutan dose på 1200 mg kasirivimab og imdevimab (600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab).

Absorpsjon

Kasirivimab og imdevimab administrert som en enkelt intravenøs dose resulterer i en toppkonsentrasjon i serum på slutten av infusjonen. Estimaten for median (variasjon) tid til oppnådd maksimal serumkonsentrasjon for kasirivimab og imdevimab ($T_{\max}$) etter en enkelt subkutan dose på 600 mg av hvert monoklonale antistoff er henholdsvis 6,7 (variasjon 3,4 – 13,6) dager og 6,6 (variasjon 3,4 – 13,6) dager for kasirivimab og imdevimab. Etter en enkelt subkutan dose på 600 mg av hvert monoklonale antistoff hadde kasirivimab og imdevimab en estimert biotilgjengelighet på henholdsvis 71,8 % og 71,7 %.

Distribusjon

Det totale distribusjonsvolumet estimert via farmakokinetisk populasjonsanalyse var 7,072 l og 7,183 l for henholdsvis kasirivimab og imdevimab.

Biotransformasjon

Som humane monoklonale IgG1-antistoffer er det forventet at kasirivimab og imdevimab blir degradert til små peptider og aminosyrer via katabolske veier på samme måte som endogent IgG.

Eliminasjon

Den gjennomsnittlige (5., 95. persentil) halveringstiden for eliminasjon i serum etter en 600 mg dose av hvert monoklonale antistoff var henholdsvis 29,8 (16,4, 43,1) dager og 26,2 (16,9, 35,6) dager for kasirivimab og imdevimab. De gjennomsnittlige (5., 95. persentil) clearances var henholdsvis 0,188 (0,11, 0,30) og 0,227 (0,15, 0,35) for kasirivimab og imdevimab.

For pasienter som trengte supplerende oksygen, var den gjennomsnittlige (5., 95. persentil) halveringstiden for eliminasjon i serum etter en 4000 mg dose av hvert monoklonale antistoff 21,9 (12,4, 36,9) dager og 18,8 (11,7, 29,4) dager for henholdsvis kasirivimab og imdevimab. De gjennomsnittlige (5., 95. persentil) clearances var 0,303 (0,156, 0,514) og 0,347 (0,188, 0,566) for henholdsvis kasirivimab og imdevimab.

Eldre

I den farmakokinetiske populasjonsanalysen ble alder (18 år til 96 år) ikke identifisert som et signifikant kovariat for farmakokinetikken til kasirivimab og imdevimab.

Nedsatt nyrefunksjon

Det forventes ikke at kasirivimab og imdevimab gjennomgår signifikant renal eliminasjon på grunn av molekylvekten (> 69 kDa).

Nedsatt leverfunksjon

Kasirivimab og imdevimab forventes ikke å gjennomgå signifikant hepatisk eliminasjon.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikken til kasirivimab og imdevimab etter intravenøs eller subkutan dosering er undersøkt i den pediatriske populasjonen, fra fødsel til < 18 år hos ikke-infiserte forsøkspersoner, ikke-sykehusinnlagte pasienter infisert med SARS-CoV-2 eller husholdningskontakter med personer infisert med SARS-CoV-2, og sykehusinnlagte pasienter infisert med SARS-CoV-2, ved å bruke populasjonsfarmakokinetikk. De farmakokinetiske egenskapene til kasirivimab og imdevimab hos ungdom og barn som ikke trenger supplerende oksygen er vist i tabell 12.

Tabell 12: Farmakokinetiske egenskaper for kasirivimab og imdevimab hos ungdom og barn som ikke trenger supplerende oksygen.

Parameter	Kasirivimab	Imdevimab
Subkutan biotilgjengelighet (%)	~89	~86
Gjennomsnittlig terminal halveringstid (dager) (90 % KI)	35,5 (14, 57)	29,1 (16, 42,1)
Gjennomsnittlig clearance (l/dag) (5., 95. persentil)	0,125 (0,04, 0,23)	0,157 (0,06, 0,28)

De vektbaserte intravenøse dosene som er anbefalt i tabell 1 for pasienter som ikke trenger supplerende oksygen, forventes å gi eksponeringer hos ungdom og barn som er sammenlignbare med de hos voksne som får en intravenøs dose på 1 200 mg Ronapreve (600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab).

Forventet systemisk eksponering (C_{28} , C_{max} og AUC_{d28}) etter intravenøs administrering av kasirivimab og imdevimab ved anbefalte doser hos ungdom og barn fra 2 år som veier minst 10 kg og som ikke trenger supplerende oksygenbehandling, er vist i tabell 13.

Tabell 13: Forventet systemisk eksponering av kasirivimab og imdevimab hos ungdom og barn fra 2 år og eldre som veier ≥ 10 kg og som ikke trenger supplerende oksygenbehandling.

Populasjon	I.v.-dose (per mAb)	Eksponerings- parameter	Kasirivimab (gjennomsnitt $\pm$ SA)	Imdevimab (gjennomsnitt $\pm$ SA)
Voksne ≥ 40 kg	600 mg i.v.	AUC _{d28} (mg*dag/l)	1664,0 $\pm$ 451,2	1518,7 $\pm$ 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
Barn ≥ 20 til < 40 kg	270 mg i.v.	AUC _{d28} (mg*dag/l)	1657,5 $\pm$ 303,4	1512,5 $\pm$ 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
Barn ≥ 10 til < 20 kg	155 mg i.v.	AUC _{d28} (mg*dag/l)	1502,9 $\pm$ 251,3	1371,7 $\pm$ 224,4
		C ₂₈ (mg/l)	37,0 $\pm$ 6,7	30,6 $\pm$ 6,3
		C _{max} (mg/l)	133,4 $\pm$ 44,4	132,8 $\pm$ 43,6

AUC₀₋₂₈ = areal under konsentrasjons-tidskurven i 28 dagers intervall etter dosering; C₂₈ = konsentrasjon på dag 28 etter enkeltdose; C_{max} = maksimal konsentrasjon i intervallet på 28 dager etter dosering; i.v. = intravenøst; mAb = monoklonalt antistoff; SA = standardavvik.

Farmakokinetikken til kasirivimab og imdevimab hos barn som trenger supplerende oksygen har ikke blitt fastslått.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Studier på karsinogenisitet, gentoksisitet og reproduksjonstoksikologi har ikke blitt utført for kasirivimab og imdevimab. Antistoffer som kasirivimab og imdevimab forventes ikke å ha genotoksisk eller karsinogent potensiale. I kryss-reaktivitetsstudier med kasirivimab og imdevimab ved bruk av vev fra voksne mennesker og aper, og føtalt humant vev, ble ingen binding detektert.

I en toksikologisk studie på cynomolgus aper ble det observert ikke-uheldige leverfunn (små, forbigående økninger i ASAT og ALAT).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

L-histidin
L-histidinmonohydrokloridmonohydrat
Polysorbat 80 (E 433)
Sukrose
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass: 2 år

Kombinasjonspakket 1 332 mg flerdosehetteglass

Etter første punktering: Hvis legemidlet ikke brukes umiddelbart kan hetteglasset oppbevares i 16 timer ved romtemperatur ved høyst 25 °C, eller maksimalt 48 timer i kjøleskap (2 °C til 8 °C). Utover disse tidene og betingelsene er brukeren ansvarlig for oppbevaring ved bruk.

Fortynnet oppløsning for intravenøs administrasjon

Oppløsningen i hetteglass må fortynnes før administrering. Den klargjorte infusjonsvæsken er ment til umiddelbar bruk. De kjemiske og fysiske bruksstabilitetsdataene er vist i 20 timer ved romtemperatur (ved høyst 25 °C) og 72 timer ved 2 °C til 8 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal den klargjorte infusjonsløsningen brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Dersom den intravenøse infusjonsposen oppbevares i kjøleskap, la den ligge i romtemperatur i ca. 30 minutter før administrering.

Oppbevaring av sprøyter for subkutan administrasjon

De klargjorte sprøytene skal administreres umiddelbart. De kjemiske og fysiske bruksstabilitetsdataene er vist i 24 timer ved romtemperatur (ved høyst 25 °C) og 72 timer ved 2 °C til 8 °C. Hvis de ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre klargjøringen har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Dersom sprøytene oppbevares i kjøleskap, la de ligge i romtemperatur i ca. 10–15 minutter før administrering.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Skal ikke ristes.

Oppbevar hetteglassene i originalpakningen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ronapreve leveres i 20 ml hetteglass av klart type 1-glass.

Ronapreve 1 332 mg + 1 332 mg injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning, flerdosehetteglass

Hver eske inneholder ett hetteglass av hvert antistoff:

Pakning med to 20 ml hetteglass av klart type I-glass med butylgummipropp som inneholder ett hetteglass med 11,1 ml oppløsning av 1 332 mg kasirivimab og ett hetteglass med 11,1 ml oppløsning av 1 332 mg imdevimab.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Klargjøring for intravenøs infusjon

Ronapreve skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk:

1. Ta ut hetteglassene med kasirivimab og imdevimab fra kjøleskap og la de stå i ca. 20 minutter for å oppnå romtemperatur før klargjøring.

- Ikke eksponer for direkte varme.
 - Ikke rist hetteglassene.
2. Inspiser hetteglassene med kasirivimab og imdevimab visuelt for partikler eller misfarging før administrering. Dersom noe av dette observeres må hetteglasset kasseres og erstattes av et nytt hetteglass.
 - Oppløsningen i hvert hetteglass skal være klar til lett opaliserende, fargeløs til lysegul.
 3. Finn frem en ferdigfylt intravenøs infusjonspose (laget av polyvinylklorid [PVC] eller polyolefin [PO]) som inneholder enten 50 ml, 100 ml, 150 ml eller 250 ml med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid infusjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukose injeksjonsløsning, oppløsning.
 4. Med en steril sprøyte og kanyler, trekk opp det passende volumet av kasirivimab og imdevimab fra hvert respektive hetteglass og injiser inn i en ferdigfylt infusjonspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid infusjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukose injeksjonsløsning, oppløsning (se pkt. 4.2, tabell 1, 2 og 3).
 5. Bland infusjonsposen ved å snu den forsiktig opp-ned. Ikke rist.
 6. Ronapreve er uten konserveringsmidler, og den fortynnede infusjonsvæsken skal derfor administreres umiddelbart.

Administrasjon ved intravenøs infusjon

- Finn frem de anbefalte materialene for infusjon:
 - Infusjonssett av polyvinylklorid (PVC), polyetylen (PE)-kledd PVC, eller polyuretan (PU).
 - "In-line" (integrert) eller "add-on" (monterbart) endefilter på 0,2 mikrometer til 5 mikrometer bestående av polyetersulfon, polysulfon eller polyamid for intravenøs administrasjon.
- Koble infusjonssettet til den intravenøse infusjonsposen.
- Klargjør infusjonssettet.
- Administrer hele infusjonsvæsken i infusjonsposen via pumpe eller drypp gjennom en intravenøs slang som inneholder et sterilt, "in-line" (integrert) eller "add-on" (monterbart) endefilter på 0,2 mikrometer til 5 mikrometer av polyetersulfon, polysulfon eller polyamid for intravenøs administrering.
- Den klargjorte infusjonsvæsken bør ikke administreres samtidig med andre legemidler. Kompatibiliteten av kasirivimab og imdevimab injeksjonsvæske, oppløsning sammen med intravenøse oppløsninger og legemidler annet enn 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid infusjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukose injeksjonsløsning, oppløsning er ikke kjent.
- Etter at infusjonen er fullført, skyll slangene med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid infusjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukose injeksjonsløsning, oppløsning for å sikre at hele den nødvendige dosen er administrert.
- Personer bør overvåkes etter intravenøs infusjon i henhold til lokal medisinsk praksis.

Klargjøring for subkutan injeksjon

Ta ut hetteglassene med kasirivimab og imdevimab fra kjøleskap og la de stå i ca. 20 minutter for å oppnå romtemperatur før klargjøring.

Ikke utsett for direkte varme.

Ikke rist hetteglassene.

Inspiser hetteglassene med kasirivimab og imdevimab visuelt for partikler og misfarging før administrering. Dersom dette observeres må hetteglasset kasseres og erstattes av et nytt hetteglass. Oppløsningen i hvert hetteglass skal være klar til lett opaliserende, fargeløs til lysegul.

1. Ronapreve skal klargjøres ved bruk av et passende antall sprøyter (se pkt. 4.2, tabell 4). Finn frem 3 ml eller 5 ml polypropylenssprøyter med luer-tilkobling og 21-gauge kanyler til overføring.

2. Med en steril sprøyte og kanyler, trekk opp det passende volumet kasirivimab og imdevimab fra hvert respektive hetteglass i hver sin sprøyte (se pkt. 4.2, tabell 4) til totalt 4 sprøyter for kombinasjonsdosen på totalt 1200 mg og totalt 2 sprøyter for kombinasjonsdosen på totalt 600 mg. Oppbevar eventuelt gjenværende preparat som angitt i pkt. 6.3.
3. Bytt ut den 21-gauge overføringskanylen med en 25-gauge eller 27-gauge kanyler for subkutan injeksjon.
4. Legemidlet er uten konserveringsmiddel og de klargjorte sprøytene skal derfor administreres umiddelbart. Dersom umiddelbar administrering ikke er mulig, oppbevar sprøytene med kasirivimab og imdevimab ved 2 °C til 8 °C i maksimalt 72 timer eller ved romtemperatur ved høyst 25 °C i maksimalt 24 timer. Dersom sprøytene oppbevares i kjøleskap, la de ligge ca. 10-15 minutter for å oppnå romtemperatur før administrering.

Administrasjon ved subkutan injeksjon

- For administrering av 1200 mg dose av Ronapreve (600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab), hent frem 4 sprøyter (se pkt. 4.2, tabell 4) og klargjør for subkutan injeksjon.
- For administrering av 600 mg dose av Ronapreve (300 mg kasirivimab og 300 mg imdevimab), hent frem 2 sprøyter (se pkt. 4.2, tabell 4) og klargjør for subkutan injeksjon.
- På grunn av volumet, administrer de subkutane injeksjonene etter hverandre, på separate injeksjonssteder på øvre del av låret, ytre overarm eller abdomen, unngå området 5 cm rundt navlen og midjen.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Følgende punkter skal nøye overholdes når det gjelder bruk og avhending av sprøyter og andre medisinske skarpe gjenstander:

- Kanyler og sprøyter skal aldri gjenbrukes.
- Legg alle brukte kanyler og sprøyter i en beholder for skarpe gjenstander (punkteringssikker engangsbeholder).

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/21/1601/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. november 2021

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
USA

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

● **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

● **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG – Engangsbruk****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ronapreve 300 mg + 300 mg injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
kasirivimab/imdevimab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Ett hetteglass inneholder 300 mg/2,5 ml kasirivimab (120 mg/ml).
Ett hetteglass inneholder 300 mg/2,5 ml imdevimab (120 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
300 mg/2,5 ml
2 hetteglass à 2,5 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEIER

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs eller subkutan bruk
Ved i.v. bruk skal kasirivimab og imdevimab administreres sammen
Ved s.c. bruk skal kasirivimab og imdevimab administreres etter hverandre
Kun til engangsbruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses. **Ikke rist hetteglassene.** Oppbevar hetteglassene i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER
--

EU/1/21/1601/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

KASIRIVIMAB HETTEGLASS – hetteglass til engangsbruk

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEIER

Ronapreve 300 mg + 300 mg injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
kasirivimab
i.v./s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

300 mg/2,5 ml

6. ANNET

Skal administreres sammen med imdevimab

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

IMDEVIMAB HETTEGLASS – hetteglass til engangsbruk

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Ronapreve 300 mg + 300 mg injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
imdevimab
i.v./s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

300 mg/2,5 ml

6. ANNET

Skal administreres sammen med kasirivimab

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERKARTONG – Flerdose****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ronapreve 1 332 mg + 1 332 mg injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
kasirivimab/imdevimab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Ett flerdosehetteglass inneholder 1332 mg/11,1 ml kasirivimab (120 mg/ml).
Ett flerdosehetteglass inneholder 1332 mg/11,1 ml imdevimab (120 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
1332 mg/11,1 ml
2 flerdosehetteglass à 11,1 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEIER

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs eller subkutan bruk
Ved i.v. bruk skal kasirivimab og imdevimab administreres sammen
Ved s.c. bruk skal kasirivimab og imdevimab administreres etter hverandre

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses. **Ikke rist hetteglassene.** Oppbevar hetteglassene i ytterkartongen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER
--

EU/1/21/1601/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

KASIRIVIMAB HETTEGLASS – Flerdosehetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Ronapreve 1 332 mg + 1 332 mg injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
kasirivimab
i.v./s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1332 mg/11,1 ml

6. ANNET

Skal administreres sammen med imdevimab

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

IMDEVIMAB HETTEGLASS – Flerdosehetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEIER

Ronapreve 1 332 mg + 1 332 mg injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
imdevimab
i.v./s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1332 mg/11,1 ml

6. ANNET

Skal administreres sammen med kasirivimab

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Ronapreve 300 mg + 300 mg injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning. kasirivimab og imdevimab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ronapreve er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Ronapreve
3. Hvordan du får Ronapreve
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ronapreve
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ronapreve er og hva det brukes mot

Hva Ronapreve er

Ronapreve inneholder virkestoffene kasirivimab og imdevimab. Kasirivimab og imdevimab er en type proteiner som kalles for monoklonale antistoffer.

Hva Ronapreve brukes mot

Ronapreve brukes til å behandle voksne, ungdom og barn i alderen 2 år og eldre som veier minst 10 kg med covid-19 som ikke trenger oksygen i behandlingen av covid-19, og har forhøyet risiko for å utvikle alvorlig covid-19, basert på legens vurdering.

Ronapreve brukes til å behandle covid-19 hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som veier minst 40 kg og som trenger oksygen i behandlingen av covid-19, og som tester negativt for antistoffer (proteiner i kroppens immunforsvar) mot covid-19.

Ronapreve brukes til forebygging av covid-19 hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som veier minst 40 kg.

Hvordan Ronapreve virker

Ronapreve fester seg til et protein på overflaten av koronaviruset kalt «spike-protein». Dette forhindrer at viruset kommer inn i cellene dine og sprer seg mellom celler.

2. Hva du må vite før du får Ronapreve

Bruk ikke Ronapreve

- dersom du er allergisk overfor kasirivimab, imdevimab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Snakk med lege eller sykepleier så snart som mulig hvis dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

- Dette legemidlet kan forårsake allergiske reaksjoner eller reaksjoner etter infusjonen/injeksjonen. Tegnene på disse reaksjonene er listet opp i avsnitt 4. Snakk med lege umiddelbart hvis du får noen av disse tegnene eller symptomene.
- Dette legemidlet inneholder 2,5 mg polysorbat 80 i hvert hetteglass med 300 mg/2,5 ml kasirivimab og 300 mg/2,5 ml imdevimab. Dette tilsvarer 1 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du eller barnet ditt har kjente allergier.

Barn og ungdom

- Ikke gi dette legemidlet til barn under 2 år eller barn som veier under 10 kg.
- Ikke gi dette legemidlet til barn under 12 år eller ungdom som veier mindre enn 40 kg som trenger oksygen for behandling av covid-19.
- Ikke gi dette legemidlet til barn under 12 år eller ungdom som veier under 40 kg for forebygging av covid-19.

Andre legemidler og Ronapreve

Før du bruker Ronapreve, snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, eller nylig har brukt andre legemidler.

Etter du har brukt Ronapreve:

- Fortell legen, sykepleieren eller apotek at du har fått dette legemidlet for å behandle eller forebygge mot covid-19.
- Fortell legen, sykepleieren eller apotek at du har fått dette legemidlet dersom du skal få en covid-19-vaksine.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller sykepleier dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid.

- Dette er fordi det ikke er nok informasjon til å være sikker på at dette legemidlet er trygt for bruk under graviditet.
- Dette legemidlet vil bare bli gitt hvis den potensielle nytten ved behandling oppveier den potensielle risikoen for moren og det ufødte barnet.

Snakk med lege eller sykepleier hvis du ammer.

- Dette er fordi det ennå ikke er kjent om dette legemiddel skilles ut i morsmelk hos mennesker, eller hvilken påvirkning det kan ha på barnet eller melkeproduksjonen.
- Legen vil hjelpe deg med å bestemme hvorvidt du skal fortsette å amme eller starte behandling med dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet forventes ikke å ha noen påvirkning på evnen til å kjøre.

3. Hvordan du får Ronapreve

Hvor mye gis?

Anbefalt dose for behandling av covid-19 avhenger av vekten din og av sykdommens alvorlighetsgrad.

Anbefalt dose for behandling av covid-19 hos voksne, ungdom og barn som ikke trenger oksygenbehandling er:

- 155 mg kasirivimab og 155 mg imdevimab til de som veier 10 kg til under 20 kg.
- 270 mg kasirivimab og 270 mg imdevimab til de som veier 20 kg til under 40 kg.
- 600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab til de som veier minst 40 kg.

Den anbefalte dosen for behandling av covid-19 hos voksne og ungdom 12 år og eldre som veier minst 40 kg, og som trenger oksygenbehandling, er 4000 mg kasirivimab og 4000 mg imdevimab.

Den anbefalte dosen for forebygging av covid-19 hos voksne og ungdom 12 år og eldre som veier minst 40 kg er 600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab.

Den anbefalte dosen for kontinuerlig forebygging av covid-19 hos voksne og ungdom 12 år og eldre som veier minst 40 kg er 600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab som startdose, og deretter 300 mg kasirivimab og 300 mg imdevimab hver 4. uke.

Hvordan gis dette legemidlet?

Kasirivimab og imdevimab kan gis sammen som en enkelt infusjon (drypp) i en blodåre (vene) over 20 minutter til 2 timer. For pasienter i alderen 12 år og eldre som veier minst 40 kg som ikke trenger oksygenbehandling og har risiko for alvorlig sykdomsprogresjon, kan denne medisinen også gis som injeksjoner gitt rett etter hverandre under huden på ulike steder på kroppen hvis infusjon vil forsinke behandling. Legen eller sykepleieren vil bestemme hvor lenge du skal overvåkes etter at du har fått legemidlet. Dette er i tilfelle du får noen bivirkninger.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger er blitt rapportert for Ronapreve.

Reaksjoner etter infusjonen

Fortell lege umiddelbart hvis du får symptomer på en allergisk reaksjon eller en reaksjon som er listet nedenfor, under eller etter infusjonen. Infusjonen må kanskje gis saktere, settes på vent eller stoppes, og du kan trenge andre legemidler for å behandle symptomene. Tegn eller symptomer på allergiske reaksjoner eller infusjonsrelaterte reaksjoner kan inkludere:

Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- kvalme
- frysninger
- svimmelhet
- rødme
- kløe
- unormalt raskt åndedrett
- utslett

Sjeldne: kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer

- alvorlig allergisk reaksjon (anafylaksi)
- allergiske reaksjoner
- kløende utslett

Andre bivirkninger som er rapportert (ukjent frekvens):

- besvimelse som kan ledsages av muskelkramper eller rykninger

Reaksjoner etter en subkutan injeksjon (under huden)

Fortell lege umiddelbart dersom du får noen av disse tegnene på en reaksjon etter injeksjonene.

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- rødhet, blåmerker, hevelse, smerte eller kløende utslett på injeksjonsstedet

Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- svimmelhet
- hovne lymfeknuder nær injeksjonsstedet

Sjeldne: kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer

- kløe

Andre bivirkninger som er rapportert (ukjent frekvens):

- besvimelse som kan ledsages av muskelkramper eller rykninger

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Ronapreve

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytterkartongen og hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Ronapreve oppbevares av helsepersonell på sykehuset eller klinikken under følgende forhold:

- **Før bruk:** Oppbevar uåpnet konsentrert oppløsning av Ronapreve i kjøleskap til dagen den skal brukes. Før fortynning, la den konsentrerte oppløsningen oppnå romtemperatur.
- **Etter fortynning:** Ronapreve skal brukes umiddelbart. Om nødvendig kan infusjonsposser av fortynnet oppløsning oppbevares ved 2 °C til 8 °C i maksimalt 72 timer, eller ved romtemperatur ved høyst 25 °C i maksimalt 20 timer. Hvis infusjonsvæsken er i kjøleskap, la den ligge i romtemperatur i ca. 30 minutter før administrering.
- Tilberedte sprøyter skal brukes umiddelbart. Oppbevar om nødvendig de tilberedte sprøytene ved 2 °C til 8 °C i maksimalt 72 timer, eller ved romtemperatur ved høyst 25 °C i maksimalt 24 timer. Hvis sprøytene er i kjøleskap, la de ligge i romtemperatur i ca. 10-15 minutter før administrering.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager partikler eller misfarging.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ronapreve

- Virkestoffene er kasirivimab og imdevimab. Hvert 6 ml hetteglass til engangsbruk inneholder 300 mg kasirivimab eller 300 mg imdevimab.
- Andre innholdsstoffer er L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, sukrose og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Ronapreve ser ut og innholdet i pakningen

Ronapreve er en oppløsning til injeksjon/infusjon. Det er en klar til lett opaliserende og fargeløs til lysegul oppløsning og er tilgjengelig i esker som inneholder 2 hetteglass per pakke, ett hetteglass for hvert virkestoff.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu/> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell. Se preparatomtalen for mer informasjon.

Instruksjoner for helsepersonell

Ronapreve 300 mg + 300 mg injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Kasirivimab og imdevimab skal administreres samtidig ved intravenøs infusjon (etter fortynning) eller etter hverandre ved subkutan injeksjon

Kasirivimab:

Hvert hetteglass til engangsbruk inneholder 300 mg kasirivimab per 2,5 ml (120 mg/ml) som en klar til lett opaliserende, og fargeløs til lysegul oppløsning.

Imdevimab:

Hvert hetteglass til engangsbruk inneholder 300 mg imdevimab per 2,5 ml (120 mg/ml) som en klar til lett opaliserende, og fargeløs til lysegul oppløsning.

Sammendrag av behandling og forebygging

Ronapreve er indisert til:

- Behandling av covid-19 hos voksne, ungdom og barn i alderen 2 år og eldre som veier minst 10 kg, som ikke trenger supplerende oksygenbehandling og som har forhøyet risiko for å utvikle alvorlig covid-19.
- Behandling av covid-19 hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som veier minst 40 kg og får supplerende oksygenbehandling, og som har negativt SARS-CoV-2 antistoff testresultat.
- Forebygging av covid-19 hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som veier minst 40 kg.

Avhengig av kroppsvekt og klinisk indikasjon er anbefalt dose:

- 155 mg kasirivimab og 155 mg imdevimab, eller
- 270 mg kasirivimab og 270 mg imdevimab, eller
- 300 mg kasirivimab og 300 mg imdevimab, eller
- 600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab, eller
- 4000 mg kasirivimab og 4000 mg imdevimab

Klargjøring for administrering ved intravenøs infusjon

Konsentrert oppløsning av Ronapreve skal fortynnes for infusjon med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 50 mg/ml (5 %) glukose injeksjonsløsning, oppløsning, under aseptiske forhold. Ubrukt legemiddel eller avfall bør kastes i henhold til lokale krav.

1. Ta ut hetteglassene kasirivimab og imdevimab fra kjøleskap og la de stå i romtemperatur i ca. 20 minutter før klargjøring. Ikke eksponer for direkte varme. Ikke rist hetteglassene.
2. Inspiser hetteglassene med kasirivimab og imdevimab visuelt for partikler og misfarging før administrering. Dersom noe av dette observeres må hetteglasset kasseres og erstattes av et nytt hetteglass.
 - Oppløsningen i hvert hetteglass skal være klar til lett opaliserende, fargeløs til lysegul.
3. Finn frem en ferdigfylt intravenøs infusjonspose (laget av polyvinylklorid [PVC] eller polyolefin [PO]) som inneholder enten 50 ml, 100 ml, 150 ml eller 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid infusjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukose injeksjonsløsning, oppløsning.
4. Med en steril sprøyte og kanyle, trekk opp det passende volumet av kasirivimab og imdevimab fra hvert respektive hetteglass og injiser inn i en ferdigfylt infusjonspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid infusjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukose injeksjonsløsning, oppløsning (se tabell 1 og tabell 2).
5. Bland infusjonsposen ved å snu den forsiktig opp-ned. Ikke rist.

6. Legemidlet er uten konserveringsmidler og den fortynnede infusjonsvæsken skal derfor administreres umiddelbart.
 - Dersom umiddelbar administrering ikke er mulig, oppbevar den fortynnede infusjonsvæsken med kasirivimab og imdevimab ved 2 °C til 8 °C i maksimalt 72 timer, eller ved romtemperatur ved høyst 25°C i maksimalt 20 timer. Dersom infusjonsvæsken oppbevares i kjøleskap, la den ligge i ca. 30 minutter for å oppnå romtemperatur før administrering.

Tabell 1: Instruksjoner for anbefalt fortynning og intravenøs infusjon av 155 mg kasirivimab og 155 mg imdevimab, 270 mg kasirivimab og 270 mg imdevimab, 600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab eller 300 mg kasirivimab og 300 mg imdevimab

Indikasjon	Volum av ferdigfylt infusjonspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose	Dose Ronapreve	Totalt volum for 1 dose	Volum som skal trekkes opp av hvert hetteglass og injiseres i en enkelt ferdigfylt infusjonspose med 50-250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose for samtidig administrering	Minimum infusjonstid
Behandling (pasienter som veier 10 kg til under 20 kg og som ikke bruker supplerende oksygen)	50 ml 100 ml 150 ml	155 mg kasirivimab og 155 mg imdevimab	2,6 ml	1,3 ml fra ett 300 mg engangshetteglass med kasirivimab 1,3 ml fra ett 300 mg engangshetteglass med imdevimab	2 timer
Behandling (pasienter som veier 20 kg til under 40 kg og som ikke bruker supplerende oksygen)	50 ml 100 ml 150 ml 250 ml	270 mg kasirivimab og 270 mg imdevimab	4,6 ml	2,3 ml totalt med kasirivimab fra 300 mg engangshetteglass 2,3 ml totalt med imdevimab fra 300 mg engangshetteglass	2 timer
Behandling (pasienter som veier minst 40 kg og som ikke bruker supplerende oksygen), profylakse etter eksponering (enkeltdose), profylakse før eksponering (startdose)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml fra to 300 mg hetteglass til engangsbruk med kasirivimab 2,5 ml fra to 300 mg hetteglass til engangsbruk med imdevimab	20 minutter
	250 ml				30 minutter
Profylakse før eksponering (gjentatt dose)	50 ml, 100 ml, 150 mL	300 mg kasirivimab og 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml fra ett 300 mg hetteglass til engangsbruk med kasirivimab 2,5 ml fra ett 300 mg hetteglass til engangsbruk med imdevimab	20 minutter
	250 ml				30 minutter

Tabell 2: Instruksjoner for anbefalt fortynning og intravenøs infusjon av 4000 mg kasirivimab og 4000 mg imdevimab

Indikasjon	Volum av ferdigfylt infusjonspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose	Dose Ronapreve	Totalt volum for 1 dose	Volum som skal trekkes opp av hvert hetteglass til engangsbruk og injiseres i en enkelt ferdigfylt infusjonspose med 50-250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose for samtidig administrering	Minimum infusjonstid
Behandling (pasienter som bruker supplerende oksygen)	250 ml*	4000 mg kasirivimab og 4000 mg imdevimab	66,6 ml	Totalt 33,3 ml kasirivimab fra 300 mg hetteglass til engangsbruk Totalt 33,3 ml imdevimab fra 300 mg hetteglass til engangsbruk	1 time

* Trekk opp og kast 66,6 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose fra infusjonsposen før kasirivimab og imdevimab tilsettes.

Administrering ved intravenøs infusjon

Infusjonsvæsken med Ronapreve skal administreres av kvalifisert helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk.

- Finn frem de anbefalte materialene for infusjon:
 - Infusjonssett av polyvinylklorid (PVC), polyetylen (PE)-kledd PVC, eller polyuretan (PU).
 - "In-line" (integrert) eller "add-on" (monterbart) endefilter på 0,2 mikrometer til 5 mikrometer bestående av polyetersulfon, polysulfon eller polyamid for intravenøs administrasjon.
- Koble infusjonssettet til den intravenøse infusjonsposen.
- Klargjør infusjonssettet.
- Administrer hele infusjonsvæsken i infusjonsposen via pumpe eller drypp gjennom en intravenøs slange som inneholder et sterilt, "in-line" (integrert) eller "add-on" (monterbart) endefilter på 0,2 mikrometer til 5 mikrometer av polyetersulfon, polysulfon eller polyamid for intravenøs administrering.
- Infusjonen skal administreres over 20 minutter til 2 timer. Infusjonshastigheten kan reduseres, settes på vent eller stoppes dersom pasienten utvikler tegn på infusjonsrelaterte bivirkninger eller andre bivirkninger.
- Den klargjorte infusjonsvæsken bør ikke administreres samtidig med andre legemidler. Kompatibiliteten av kasirivimab og imdevimab injeksjonsvæske, oppløsning sammen med intravenøse oppløsninger og legemidler annet enn 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid infusjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukose injeksjonsløsning, oppløsning er ikke kjent.
- Etter at infusjonen er fullført, skyll slangene med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid infusjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukose injeksjonsløsning, oppløsning for å sikre at hele den nødvendige dosen er administrert.

Klargjøring for subkutan injeksjon

Ta ut hetteglassene med kasirivimab og imdevimab fra kjøleskap og la de stå i ca. 20 minutter for å oppnå romtemperatur før klargjøring. Ikke utsett for direkte varme. Ikke rist hetteglassene.

Inspiser hetteglassene med kasirivimab og imdevimab visuelt for partikler og misfarging før administrasjon. Dersom dette observeres må hetteglasset kasseres og erstattes av et nytt hetteglass. Oppløsningen i hvert hetteglass skal være klar til lett opaliserende, fargeløs til lysegul.

1. Ronapreve skal klargjøres ved bruk av et passende antall sprøyter (se tabell 3). Finn frem 3 ml eller 5 ml polypropylenssprøyter med luer-tilkobling og 21-gauge kanyler til overføring.
2. Med en steril sprøyte og kanyle, trekk opp det passende volumet kasirivimab og imdevimab fra hvert respektive hetteglass i hver sin sprøyte (se tabell 3) til totalt 4 sprøyter for kombinasjonsdosen på totalt 1200 mg og totalt 2 sprøyter for kombinasjonsdosen på totalt 600 mg. Oppbevar eventuelt gjenværende preparat som angitt.
3. Bytt ut den 21-gauge overføringskanylen med en 25-gauge eller 27-gauge kanyle for subkutan injeksjon.
4. Legemidlet er uten konserveringsmiddel og de klargjorte sprøytene skal derfor administreres umiddelbart. Dersom umiddelbar administrering ikke er mulig, oppbevar sprøytene med kasirivimab og imdevimab ved 2°C til 8°C i maksimalt 72 timer, eller ved romtemperatur ved høyst 25°C i maksimalt 24 timer. Dersom sprøytene oppbevares i kjøleskap, la de ligge ca. 10-15 minutter for å oppnå romtemperatur før administrering.

Tabell 3: Klargjøring av 600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab eller 300 mg kasirivimab og 300 mg imdevimab ved subkutan injeksjon

Indikasjon	Dose Ronapreve	Totalt volum for 1 dose	Volum som skal trekkes opp fra hvert hetteglass for å klargjøre 4 sprøyter
Behandling (pasienter i alderen 12 år og eldre, og som veier minst 40 kg og som ikke bruker supplerende oksygen), Profylakse etter eksponering (enkeltdose), Profylakse før eksponering (startdose)	600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml fra to 300 mg hetteglass til engangsbruk med kasirivimab 2,5 ml fra to 300 mg hetteglass til engangsbruk med imdevimab
Indikasjon	Dose Ronapreve	Totalt volum for 1 dose	Volum som skal trekkes opp fra hvert hetteglass for å klargjøre 2 sprøyter
Profylakse før eksponering (gjentatt dose)	300 mg kasirivimab og 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml fra ett 300 mg hetteglass til engangsbruk med kasirivimab 2,5 ml fra ett 300 mg hetteglass til engangsbruk med imdevimab

Administrasjon ved subkutan injeksjon

- For administrering av 1200 mg dose av Ronapreve (600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab), finn frem 4 sprøyter (se tabell 3) og klargjør for subkutan injeksjon.
- For administrering av 600 mg dose av Ronapreve (300 mg kasirivimab og 300 mg imdevimab), finn frem 2 sprøyter (se tabell 3) og klargjør for subkutan injeksjon.
- På grunn av volumet skal subkutane injeksjoner av kasirivimab og imdevimab gis etter hverandre, på hvert sitt ulike injeksjonssted (på øvre del av låret, ytre overarm eller abdomen, unngå området 5 cm rundt navlen og midjen).

Overvåk og rapporter bivirkninger

- Overvåk pasienten for bivirkninger under og etter infusjonen eller injeksjonen i henhold til gjeldende medisinsk praksis. Infusjonshastigheten kan reduseres eller infusjonen kan avbrytes hvis pasienten utvikler tegn på infusjonsrelaterte reaksjoner eller andre bivirkninger. Hvis tegn eller symptomer på en klinisk signifikant overfølsomhetsreaksjon eller anafylaksi oppstår, må administrasjonen umiddelbart avbrytes og egnet medisinsk behandling og støttebehandling iverksettes.
- Rapporter bivirkninger via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#).

Oppbevaring

- **Før bruk:** Oppbevar hetteglassene med kasirivimab og imdevimab i kjøleskap mellom 2 °C til 8 °C til de skal brukes. Skal ikke brukes etter utløpsdatoen, merket på hetteglassene/ytterkartongen etter bokstavene EXP.
- Konsentrater av kasirivimab og imdevimab er klare til lett opaliserende, fargeløse til lysegule oppløsninger.
- **Før fortynning:** La hetteglassene med kasirivimab og imdevimab oppnå romtemperatur (ved høyst 25 °C).
- **Etter første punktering av 6 ml hetteglass:** Bør brukes umiddelbart, eventuelle rester av preparatet skal kastes.
- **Etter fortynning:** Ronapreve skal administreres umiddelbart. Om nødvendig kan infusjonsposer med fortynnet oppløsning oppbevares i maksimalt 20 timer ved romtemperatur (ved høyst 25 °C) og ved 2 °C til 8 °C i maksimalt 72 timer. Av mikrobiologiske hensyn bør den tilberedte infusjonsvæsken brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Ronapreve 1 332 mg + 1 332 mg injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning. kasirivimab og imdevimab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Ronapreve er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Ronapreve
3. Hvordan du får Ronapreve
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ronapreve
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Ronapreve er og hva det brukes mot

Hva Ronapreve er

Ronapreve inneholder virkestoffene kasirivimab og imdevimab. Kasirivimab og imdevimab er en type proteiner som kalles for monoklonale antistoffer.

Hva Ronapreve brukes mot

Ronapreve brukes til å behandle voksne, ungdom og barn i alderen 2 år og eldre som veier minst 10 kg med covid-19 som ikke trenger oksygen i behandlingen av covid-19, og har forhøyet risiko for å utvikle alvorlig covid-19, basert på legens vurdering.

Ronapreve brukes til å behandle covid-19 hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som veier minst 40 kg og som trenger oksygen i behandlingen av covid-19, og som tester negativt for antistoffer (proteiner i kroppens immunforsvar) mot covid-19.

Ronapreve brukes til forebygging av covid-19 hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som veier minst 40 kg.

Hvordan Ronapreve virker

Ronapreve fester seg til et protein på overflaten av koronaviruset kalt «spike-protein». Dette forhindrer at viruset kommer inn i cellene dine og sprer seg mellom celler.

2. Hva du må vite før du får Ronapreve

Bruk ikke Ronapreve

- dersom du er allergisk overfor kasirivimab, imdevimab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Snakk med lege eller sykepleier så snart som mulig hvis dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

- Dette legemidlet kan forårsake allergiske reaksjoner eller reaksjoner etter infusjonen/injeksjonen. Tegnene på disse reaksjonene er listet opp i avsnitt 4. Snakk med lege umiddelbart hvis du får noen av disse tegnene eller symptomene.
- Dette legemidlet inneholder 11,1 mg polysorbat 80 i hvert hetteglass med 1 332 mg/11,1 ml kasirivimab og 1 332 mg/11,1 ml imdevimab. Dette tilsvarer 1 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du eller barnet ditt har kjente allergier.

Barn og ungdom

- Ikke gi dette legemidlet til barn under 2 år eller barn som veier under 10 kg.
- Ikke gi dette legemidlet til barn under 12 år eller ungdom som veier mindre enn 40 kg som trenger oksygen for behandling av covid-19.
- Ikke gi dette legemidlet til barn under 12 år eller ungdom som veier under 40 kg for forebygging av covid-19.

Andre legemidler og Ronapreve

Før du bruker Ronapreve, snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, eller nylig har brukt andre legemidler.

Etter du har brukt Ronapreve:

- Fortell legen, sykepleieren eller apotek at du har fått dette legemidlet for å behandle eller forebygge mot covid-19.
- Fortell legen, sykepleieren eller apotek at du har fått dette legemidlet dersom du skal få en covid-19-vaksine.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller sykepleier dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid.

- Dette er fordi det ikke er nok informasjon til å være sikker på at dette legemidlet er trygt for bruk under graviditet.
- Dette legemidlet vil bare bli gitt hvis den potensielle nytten ved behandling oppveier den potensielle risikoen for moren og det ufødte barnet.

Snakk med lege eller sykepleier hvis du ammer.

- Dette er fordi det ennå ikke er kjent om dette legemiddel skilles ut i morsmelk hos mennesker, eller hvilken påvirkning det kan ha på barnet eller melkeproduksjonen.
- Legen vil hjelpe deg med å bestemme hvorvidt du skal fortsette å amme eller starte behandling med dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet forventes ikke å ha noen påvirkning på evnen til å kjøre.

3. Hvordan du får Ronapreve

Hvor mye gis?

Anbefalt dose for behandling av covid-19 avhenger av vekten din og av sykdommens alvorlighetsgrad.

Anbefalt dose for behandling av covid-19 hos voksne, ungdom og barn som ikke trenger oksygenbehandling er:

- 155 mg kasirivimab og 155 mg imdevimab til de som veier 10 kg til under 20 kg.
- 270 mg kasirivimab og 270 mg imdevimab til de som veier 20 kg til under 40 kg.
- 600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab til de som veier minst 40 kg.

Den anbefalte dosen for behandling av covid-19 hos voksne og ungdom 12 år og eldre som veier minst 40 kg, og som trenger oksygenbehandling, er 4000 mg kasirivimab og 4000 mg imdevimab.

Den anbefalte dosen for forebygging av covid-19 hos voksne og ungdom 12 år og eldre som veier minst 40 kg er 600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab.

Den anbefalte dosen for kontinuerlig forebygging av covid-19 hos voksne og ungdom 12 år og eldre som veier minst 40 kg er 600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab som startdose, og deretter 300 mg kasirivimab og 300 mg imdevimab hver 4. uke.

Hvordan gis dette legemidlet?

Kasirivimab og imdevimab kan gis sammen som en enkelt infusjon (drypp) i en blodåre (vene) over 20 minutter til 2 timer. For pasienter i alderen 12 år og eldre som veier minst 40 kg som ikke trenger oksygenbehandling, kan denne medisinen også gis som injeksjoner gitt rett etter hverandre under huden på ulike steder på kroppen hvis infusjon vil forsinke behandling. Legen eller sykepleieren vil bestemme hvor lenge du skal overvåkes etter at du har fått legemidlet. Dette er i tilfelle du får noen bivirkninger.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger er blitt rapportert for Ronapreve.

Reaksjoner etter infusjonen

Fortell lege umiddelbart hvis du får symptomer på en allergisk reaksjon eller en reaksjon som er listet nedenfor, under eller etter infusjonen. Infusjonen må kanskje gis saktere, settes på vent eller stoppes, og du kan trenge andre legemidler for å behandle symptomene. Tegn eller symptomer på allergiske reaksjoner eller infusjonsrelaterte reaksjoner kan inkludere:

Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- kvalme
- frysninger
- svimmelhet
- rødme
- kløe
- unormalt raskt åndedrett
- utslett

Sjeldne: kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer

- alvorlig allergisk reaksjon (anafylaksi)
- allergiske reaksjoner
- kløende utslett

Andre bivirkninger som er rapportert (ukjent frekvens):

- besvimelse som kan ledsages av muskelkramper eller rykninger

Reaksjoner etter en subkutan injeksjon (under huden)

Fortell lege umiddelbart dersom du får noen av disse tegnene på en reaksjon etter injeksjonene.

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- rødhet, blåmerker, hevelse, smerte eller kløende utslett på injeksjonsstedet

Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- svimmelhet
- hovne lymfeknuter nær injeksjonsstedet

Sjeldne: kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer

- kløe

Andre bivirkninger som er rapportert (ukjent frekvens):

- besvimelse som kan ledsages av muskelkramper eller rykninger

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Ronapreve

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på ytterkartongen og hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Ronapreve oppbevares av helsepersonell på sykehuset eller klinikken under følgende forhold:

- **Før bruk:** Oppbevar uåpnet konsentrert oppløsning av Ronapreve i kjøleskap til dagen den skal brukes. Før fortynning, la den konsentrerte oppløsningen oppnå romtemperatur.
- **Etter fortynning:** Ronapreve skal brukes umiddelbart. Om nødvendig kan infusjonsposser av fortynnet oppløsning oppbevares ved 2 °C til 8 °C i maksimalt 72 timer, eller ved romtemperatur ved høyst 25 °C i maksimalt 20 timer. Hvis infusjonsvæsken er i kjøleskap, la den ligge i romtemperatur i ca. 30 minutter før administrering.
- Tilberedte sprøyter skal brukes umiddelbart. Oppbevar om nødvendig de tilberedte sprøytene ved 2 °C til 8 °C i maksimalt 72 timer, eller ved romtemperatur ved høyst 25 °C i maksimalt 24 timer. Hvis sprøytene er i kjøleskap, la de ligge i romtemperatur i ca. 10-15 minutter før administrering.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager partikler eller misfarging.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Ronapreve

- Virkestoffene er kasirivimab og imdevimab. Hvert 20 ml flerdosehetteglass inneholder 1 332 mg kasirivimab eller 1 332 mg imdevimab.
- Andre innholdsstoffer er L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, sukrose og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Ronapreve ser ut og innholdet i pakningen

Ronapreve er en oppløsning til injeksjon/infusjon. Det er en klar til lett opaliserende og fargeløs til lysegul oppløsning og er tilgjengelig i esker som inneholder 2 hetteglass per pakke, ett hetteglass for hvert virkestoff.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 474 5444

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche

Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu/> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell. Se preparatomtalen for mer informasjon.

Instruksjoner for helsepersonell

Ronapreve 1 332 mg + 1 332 mg injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Kasirivimab og imdevimab skal administreres samtidig ved intravenøs infusjon (etter fortynning) eller etter hverandre ved subkutan injeksjon

Kasirivimab:

Hvert flerdosehetteglass inneholder 1332 mg kasirivimab per 11,1 ml (120 mg/ml) som en klar til lett opaliserende, og fargeløs til lysegul oppløsning.

Imdevimab:

Hvert flerdosehetteglass inneholder 1332 mg imdevimab per 11,1 ml (120 mg/ml) som en klar til lett opaliserende, og fargeløs til lysegul oppløsning.

Sammendrag av behandling og forebygging

Ronapreve er indisert til:

- Behandling av covid-19 hos voksne, ungdom og barn i alderen 2 år og eldre som veier minst 10 kg som ikke trenger supplerende oksygenbehandling og som har forhøyet risiko for å utvikle alvorlig covid-19.
- Behandling av covid-19 hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som veier minst 40 kg og får supplerende oksygenbehandling, og som har negativt SARS-CoV-2 antistoff testresultat.
- Forebygging av covid-19 hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som veier minst 40 kg.

Avhengig av kroppsvekt og klinisk indikasjon er anbefalt dose:

- 155 mg kasirivimab og 155 mg imdevimab, eller
- 270 mg kasirivimab og 270 mg imdevimab, eller
- 300 mg kasirivimab og 300 mg imdevimab, eller
- 600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab, eller
- 4000 mg kasirivimab og 4000 mg imdevimab

Klargjøring for administrering ved intravenøs infusjon

Konsentrert oppløsning av Ronapreve skal fortynnes for infusjon med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller 50 mg/ml (5 %) glukose injeksjonsløsning, oppløsning, under aseptiske forhold. Ubrukt legemiddel eller avfall bør kastes i henhold til lokale krav.

1. Ta ut hetteglassene kasirivimab og imdevimab fra kjøleskap og la de stå i romtemperatur i ca. 20 minutter før klargjøring. Ikke eksponer for direkte varme. Ikke rist hetteglassene.
2. Inspiser hetteglassene med kasirivimab og imdevimab visuelt for partikler og misfarging før administrering. Dersom noe av dette observeres må hetteglasset kasseres og erstattes av et nytt hetteglass.
 - Oppløsningen i hvert hetteglass skal være klar til lett opaliserende, fargeløs til lysegul.
3. Finn frem en ferdigfylt intravenøs infusjonspose (laget av polyvinylklorid [PVC] eller polyolefin [PO]) som inneholder enten 50 ml, 100 ml, 150 ml eller 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid infusjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukose injeksjonsløsning, oppløsning.
4. Med en steril sprøyte og kanyle, trekk opp det passende volumet av kasirivimab og imdevimab fra hvert respektive hetteglass og injiser inn i en ferdigfylt infusjonspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid infusjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukose injeksjonsløsning, oppløsning (se tabell 1 og tabell 2).
5. Bland infusjonsposen ved å snu den forsiktig opp-ned. Ikke rist.

6. Legemidlet er uten konserveringsmidler og den fortynnede infusjonsvæsken skal derfor administreres umiddelbart.
- Dersom umiddelbar administrering ikke er mulig, oppbevar den fortynnede infusjonsvæsken med kasirivimab og imdevimab ved 2 °C til 8 °C i maksimalt 72 timer, eller ved romtemperatur ved høyst 25°C i maksimalt 20 timer. Dersom infusjonsvæsken oppbevares i kjøleskap, la den ligge i ca. 30 minutter for å oppnå romtemperatur før administrering.

Tabell 2: Instruksjoner for anbefalt fortynning og intravenøs infusjon av 155 mg kasirivimab og 155 mg imdevimab, 270 mg kasirivimab og 270 mg imdevimab, 600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab eller 300 mg kasirivimab og 300 mg imdevimab

Indikasjon	Volum av ferdigfylt infusjonspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose	Dose Ronapreve	Totalt volum for 1 dose	Volum som skal trekkes opp av hvert hetteglass og injiseres i en enkelt ferdigfylt infusjonspose med 50-250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose for samtidig administrering	Minimum infusjonstid
Behandling (pasienter som veier 10 kg til under 20 kg og som ikke bruker supplerende oksygen)	50 ml 100 ml 150 ml	155 mg kasirivimab og 155 mg imdevimab	2,6 ml	1,3 ml fra ett 1 332 mg flerdosehetteglass med kasirivimab 1,3 ml fra ett 1 332 mg flerdosehetteglass med imdevimab	2 timer
Behandling (pasienter som veier 20 kg til under 40 kg og som ikke bruker supplerende oksygen)	50 ml 100 ml 150 ml 250 ml	270 mg kasirivimab og 270 mg imdevimab	4,6 ml	2,3 ml fra ett 1 332 mg flerdosehetteglass med kasirivimab 2,3 ml fra ett 1 332 mg flerdosehetteglass med imdevimab	2 timer
Behandling (pasienter som veier minst 40 kg og som ikke bruker supplerende oksygen), profylakse etter eksponering (enkeltdose), profylakse før eksponering (startdose)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab	10 ml	5 ml fra ett 1332 mg flerdosehetteglass med kasirivimab 5 ml fra ett 1332 mg flerdosehetteglass til med imdevimab	20 minutter
	250 ml				30 minutter
Profylakse før eksponering (gjentatt dose)	50 ml, 100 ml, 150 mL	300 mg kasirivimab og 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml fra ett 1332 mg flerdosehetteglass med kasirivimab 2,5 ml fra ett 1332 mg flerdosehetteglass med imdevimab	20 minutter
	250 ml				30 minutter

Tabell 2: Instruksjoner for anbefalt fortynning og intravenøs infusjon av 4000 mg kasirivimab og 4000 mg imdevimab

Indikasjon	Volum av ferdigfylt infusjonspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose	Dose Ronapreve	Totalt volum for 1 dose	Volum som skal trekkes opp av hvert hetteglass og injiseres i en enkelt ferdigfylt infusjonspose med 50-250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose for samtidig administrering	Minimum infusjonstid
Behandling (pasienter som bruker supplerende oksygen)	250 ml*	4000 mg kasirivimab og 4000 mg imdevimab	66,6 ml	11,1 ml fra tre 1332 mg flerdosehetteglass med kasirivimab 11,1 ml fra tre 1332 mg flerdosehetteglass med imdevimab	1 time

* Trekk opp og kast 66,6 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose fra infusjonsposen før kasirivimab og imdevimab tilsettes.

Administrering ved intravenøs infusjon

Infusjonsvæsken med Ronapreve skal administreres av kvalifisert helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk.

- Finn frem de anbefalte materialene for infusjon:
 - Infusjonssett av polyvinylklorid (PVC), polyetylen (PE)-kledd PVC, eller polyuretan (PU).
 - "In-line" (integrert) eller "add-on" (monterbart) endefilter på 0,2 mikrometer til 5 mikrometer bestående av polyetersulfon, polysulfon eller polyamid for intravenøs administrasjon.
- Koble infusjonssettet til den intravenøse infusjonsposen.
- Klargjør infusjonssettet.
- Administrer hele infusjonsvæsken i infusjonsposen via pumpe eller drypp gjennom en intravenøs slange som inneholder et sterilt, "in-line" (integrert) eller "add-on" (monterbart) endefilter på 0,2 mikrometer til 5 mikrometer av polyetersulfon, polysulfon eller polyamid for intravenøs administrering.
- Infusjonen skal administreres over 20 minutter til 2 timer. Infusjonshastigheten kan reduseres, settes på vent eller stoppes dersom pasienten utvikler tegn på infusjonsrelaterte bivirkninger eller andre bivirkninger.
- Den klargjorte infusjonsvæsken bør ikke administreres samtidig med andre legemidler. Kompatibiliteten av kasirivimab og imdevimab injeksjonsvæske, oppløsning sammen med intravenøse oppløsninger og legemidler annet enn 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid infusjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukose injeksjonsløsning, oppløsning er ikke kjent.
- Etter at infusjonen er fullført, skyll slangene med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid infusjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukose injeksjonsløsning, oppløsning for å sikre at hele den nødvendige dosen er administrert.

Klargjøring for subkutan injeksjon

Ta ut hetteglassene med kasirivimab og imdevimab fra kjøleskap og la de stå i ca. 20 minutter for å oppnå romtemperatur før klargjøring. Ikke utsett for direkte varme. Ikke rist hetteglassene.

Inspiser hetteglassene med kasirivimab og imdevimab visuelt for partikler og misfarging før administrasjon. Dersom dette observeres må hetteglasset kasseres og erstattes av et nytt hetteglass. Oppløsningen i hvert hetteglass skal være klar til lett opaliserende, fargeløs til lysegul.

1. Ronapreve skal klargjøres ved bruk av et passende antall sprøyter (se tabell 3). Finn frem 3 ml eller 5 ml polypropylenssprøyter med luer-tilkobling og 21-gauge kanyler til overføring.
2. Med en steril sprøyte og kanyle, trekk opp det passende volumet kasirivimab og imdevimab fra hvert respektive hetteglass i hver sin sprøyte (se tabell 3) til totalt 4 sprøyter for kombinasjonsdosen på totalt 1 200 mg og totalt 2 sprøyter for kombinasjonsdosen på totalt 600 mg. Oppbevar eventuelt gjenværende preparat som angitt.
3. Bytt ut den 21-gauge overføringskanylen med en 25-gauge eller 27-gauge kanyle for subkutan injeksjon.
4. Legemidlet er uten konserveringsmiddel og de klargjorte sprøytene skal derfor administreres umiddelbart. Dersom umiddelbar administrering ikke er mulig, oppbevar sprøytene med kasirivimab og imdevimab ved 2°C til 8°C i maksimalt 72 timer, eller ved romtemperatur ved høyst 25°C i maksimalt 24 timer. Dersom sprøytene oppbevares i kjøleskap, la de ligge ca. 10-15 minutter for å oppnå romtemperatur før administrering.

Tabell 3: Klargjøring av 600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab eller 300 mg kasirivimab og 300 mg imdevimab ved subkutan injeksjon

Indikasjon	Dose Ronapreve	Totalt volum for 1 dose	Volum som skal trekkes opp fra hvert hetteglass for å klargjøre 4 sprøyter
Behandling (pasienter i alderen 12 og eldre som veier minst 40 kg og som ikke bruker supplerende oksygen), Profylakse etter eksponering (enkeltdose), Profylakse før eksponering (startdose)	600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml (2x) fra ett 1 332 mg flerdosehetteglass med kasirivimab 2,5 ml (2x) fra ett 1 332 mg flerdosehetteglass med imdevimab
Indikasjon	Dose Ronapreve	Totalt volum for 1 dose	Volum som skal trekkes opp fra hvert hetteglass for å klargjøre 2 sprøyter
Profylakse før eksponering (gjentatt dose)	300 mg kasirivimab og 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml fra ett 1 332 mg flerdosehetteglass med kasirivimab 2,5 ml fra ett 1 332 mg flerdosehetteglass med imdevimab

Administrasjon ved subkutan injeksjon

- For administrering av 1200 mg dose av Ronapreve (600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab), finn frem 4 sprøyter (se tabell 3) og klargjør for subkutan injeksjon.
- For administrering av 600 mg dose av Ronapreve (300 mg kasirivimab og 300 mg imdevimab), finn frem 2 sprøyter (se tabell 3) og klargjør for subkutan injeksjon.
- På grunn av volumet skal subkutane injeksjoner av kasirivimab og imdevimab gis etter hverandre, på hvert sitt ulike injeksjonssted (på øvre del av låret, ytre overarm eller abdomen, unngå området 5 cm rundt navlen og midjen).

Overvåk og rapporter bivirkninger

- Overvåk pasienten for bivirkninger under og etter infusjonen eller injeksjonen i henhold til gjeldende medisinsk praksis. Infusjonshastigheten kan reduseres eller infusjonen kan avbrytes hvis pasienten utvikler tegn på infusjonsrelaterte reaksjoner eller andre bivirkninger. Hvis tegn eller symptomer på en klinisk signifikant overfølsomhetsreaksjon eller anafylaksi oppstår, må administrasjonen umiddelbart avbrytes og egnet medisinsk behandling og støttebehandling iverksettes.
- Rapporter bivirkninger via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#).

Oppbevaring

- **Før bruk:** Oppbevar hetteglassene med kasirivimab og imdevimab i kjøleskap mellom 2 °C til 8 °C til de skal brukes. Skal ikke brukes etter utløpsdatoen, merket på hetteglassene/ytterkartongen etter bokstavene EXP.
- Konsentrater av kasirivimab og imdevimab er klare til lett opaliserende, fargeløse til lysegule oppløsninger.
- **Før fortynning:** La hetteglassene med kasirivimab og imdevimab oppnå romtemperatur (ved høyst 25 °C).
- **Etter første punktering av 20 ml hetteglass:** Hvis det ikke brukes umiddelbart, kan legemidlet i hetteglasset oppbevares i 16 timer ved romtemperatur ved høyst 25 °C eller i 48 timer i kjøleskap (2 °C til 8 °C). Andre oppbevaringstider og -betingelser er brukerens ansvar.
- **Etter fortynning:** Ronapreve skal administreres umiddelbart. Om nødvendig kan infusjonsposer med fortynnet oppløsning oppbevares i maksimalt 20 timer ved romtemperatur (ved høyst 25 °C) og ved 2 °C til 8 °C i maksimalt 72 timer. Av mikrobiologiske hensyn bør den tilberedte infusjonsvæsken brukes umiddelbart. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, med mindre fortynning har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.