

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ronapreve 300 mg + 300 mg injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Sampackade 300 mg injektionsflaskor för engångsbruk

Varje injektionsflaska med kasirivimab innehåller 300 mg kasirivimab per 2,5 ml (120 mg/ml).

Varje injektionsflaska med imdevimab innehåller 300 mg imdevimab per 2,5 ml (120 mg/ml).

Kasirivimab och imdevimab är två rekombinanta humana monoklonala IgG1-antikroppar producerade med rekombinant DNA-teknik i ovarieceller från kinesisk hamster.

Hjälpämne(n) med känd effekt

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Klar till lätt opalescentiserande, färglös till svagt gul lösning med pH 6,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ronapreve är indicerat för:

- Behandling av covid-19 hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder som väger minst 40 kg, inte behöver syrgastillförsel och har ökad risk för sjukdomsprogression till svår covid-19.
- Behandling av covid-19 hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder som väger minst 40 kg och får syrgastillförsel samt har ett negativt resultat på SARS-CoV-2-antikroppstest.
- Prevention av covid-19 hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder som väger minst 40 kg.

Vid användning av Ronapreve ska hänsyn tas till information om Ronapreves aktivitet mot virusvarianter av betydelse. Se avsnitt 4.4 och 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringen ska ske under förhållanden där behandling av allvarliga överkänslighetsreaktioner, t.ex. anafylaxi, är möjlig. Efter administrering ska patienterna övervakas i enlighet med gällande medicinsk praxis.

Dosering

Behandling

Dosering till patienter som inte behöver syrgastillförsel är 600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab administrerat som en intravenös engångsinfusion eller genom subkutan injektion (se tabell 1 och 3). Se avsnitt 4.4 och 5.1. För dessa patienter ska kasirivimab med imdevimab ges inom 7 dagar från debut av symtom på covid-19.

Dosering till patienter som behöver syrgastillförsel (vilket inkluderar låg- och högflödessyrgas, mekanisk ventilation eller extrakorporeal membranoxygnering (EMCO)) är 4 000 mg kasirivimab och 4 000 mg imdevimab administrerat som en intravenös engångsinfusion (se tabell 2 i produktresumén för Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml). Se avsnitt 5.1.

Prevention

Profylax efter exponering

Dosering till vuxna patienter och ungdomar från 12 års ålder som väger minst 40 kg är 600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab administrerat som en intravenös engångsinfusion eller som subkutan injektion (se tabell 1 och 3).

Kasirivimab med imdevimab ska ges så snart som möjligt efter kontakt med ett fall av covid-19.

Profylax före exponering

Den initiala dosen hos vuxna patienter och ungdomar från 12 års ålder som väger minst 40 kg är 600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab administrerat som en intravenös engångsinfusion eller som subkutan injektion (se tabell 1 och 3). Efterföljande doser med 300 mg kasirivimab och 300 mg imdevimab administrerat som en intravenös engångsinfusion eller som subkutan injektion kan ges var 4:e vecka tills profylax inte längre behövs. Det finns inga data om upprepad dosering längre än 24 veckor (6 doser).

Missad dos

Om en dos av Ronapreve missas vid upprepad dosering vid profylax före exponering ska den administreras så snart som möjligt. Därefter ska administreringsschemat anpassas så att rätt intervall mellan doserna bibehålls.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för kasirivimab och imdevimab för barn <12 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Ronapreve är endast avsett för intravenös eller subkutan användning.

Intravenös infusion

Detaljerade anvisningar om beredning och administrering av Ronapreve, se avsnitt 6.6.

Tabell 1: Rekommenderade instruktioner för spädning och intravenös infusion av 600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab eller 300 mg kasirivimab och 300 mg imdevimab

Indikation	Storlek på förfylld infusionspåse med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning	Dos Ronapreve	Total volym för 1 dos	Volym som ska dras upp från respektive injektionsflaska och injiceras i samma infusionspåse förfylld med 50-250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för samtidig administrering	Minsta infusionstid
Behandling (patienter som inte får syrgastillförsel), Profylax efter exponering (engångsdos), Profylax före exponering (initial dos)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml från två 300 mg engångsinjektionsflaskor med kasirivimab 2,5 ml från två 300 mg engångsinjektionsflaskor med imdevimab	20 minuter
	250 ml				30 minuter
Profylax före exponering (upprepad dosering)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg kasirivimab och 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml från en 300 mg engångsinjektionsflaska med kasirivimab 2,5 ml från en 300 mg engångsinjektionsflaska med imdevimab	20 minuter
	250 ml				30 minuter

Tabell 2: Rekommenderade instruktioner för spädning och intravenös infusion av 4 000 mg kasirivimab och 4 000 mg imdevimab

Indikation	Storlek på förfylld infusionspåse med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid-lösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning	Dos Ronapreve	Total volym för 1 dos	Volym som ska dras upp från respektive injektionsflaska och injiceras i samma infusionspåse förfylld med 50-250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för samtidig administrering	Minsta infusionstid
Behandling (patienter som står på syrgastill-försel)	250 ml*	4 000 mg kasirivimab och 4 000 mg imdevimab	66,6 ml	Totalt 33,3 ml kasirivimab från 300 mg engångsinjektionsflaskor Totalt 33,3 ml imdevimab från 300 mg engångsinjektionsflaskor <i>Se även produktresumén för Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml</i>	60 minuter

* Dra upp och kassera 66,6 ml av 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning från infusionspåsen innan kasirivimab och imdevimab tillsätts.

Infusionen kan ges med lägre hastighet, tillfälligt avbrytas eller avslutas om patienten får tecken på infusionsassocierade händelser eller andra biverkningar (se avsnitt 4.4).

Subkutan injektion

Detaljerade anvisningar om beredning och administrering av Ronapreve, se avsnitt 6.6.

Subkutana injektioner med kasirivimab och imdevimab ska ges efter varandra på olika ställen på kroppen (i lårens övre del, övre ytterarmarna eller buken, undvik 5 cm runt naveln och midjan).

Tabell 3: Beredning av 600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab eller 300 mg kasirivimab och 300 mg imdevimab för subkutan injektion

Indikation	Dos Ronapreve	Total volym för 1 dos	Volym som ska dras upp från respektive injektionsflaska för beredning av 4 sprutor
Behandling (patienter som inte får syrgastillförsel), Profylax efter exponering (engångsdos), Profylax före exponering (initial dos)	600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml från två 300 mg engångsinjektionsflaskor med kasirivimab 2,5 ml från två 300 mg engångsinjektionsflaskor med imdevimab
Indikation	Dos Ronapreve	Total volym för 1 dos	Volym som ska dras upp från respektive injektionsflaska för beredning av 2 sprutor
Profylax före exponering (upprepad dosering)	300 mg kasirivimab och 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml från en 300 mg engångsinjektionsflaska med kasirivimab 2,5 ml från en 300 mg engångsinjektionsflaska med imdevimab

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Aktivitet mot SARS-CoV-2-virusvarianter

Vid beslut om användning av Ronapreve för behandling eller profylax ska hänsyn tas till vad som är känt om egenskaperna hos cirkulerande SARS-CoV-2 virus, inklusive regionala eller geografiska skillnader och tillgänglig information om Ronapreves känslighetsmönster. Se avsnitt 5.1.

När molekylär testning eller sekvenseringsdata är tillgängliga, ska det tas i beaktande vid val av antiviral behandling för att utesluta SARS-CoV-2-virusvarianter som har visats ha minskad känslighet för Ronapreve.

Subkutan administrering för behandling av covid-19

Den kliniska effekten av Ronapreve när det administrerats genom subkutan injektion för behandling av covid-19 har inte utvärderats i kliniska prövningar (se avsnitt 5.1). Farmakokinetiken av kasirivimab och imdevimab under de första 48 timmarna efter subkutan administrering av 600 mg av vardera monoklonala antikropp tyder på lägre exponering i serum jämfört med intravenös administrering av samma dos. Det är okänt om skillnader i initial systemisk exponering resulterar i skillnader i klinisk effekt. Det rekommenderas att den subkutana administreringsvägen endast ska användas om intravenös administrering inte är möjligt och skulle leda till att behandlingen fördröjs.

Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi

Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, har rapporterats vid administrering av kasirivimab och imdevimab (se avsnitt 4.8). Om tecken eller symtom på en kliniskt signifikant överkänslighetsreaktion eller anafylaxi uppstår, ska administreringen omedelbart avslutas och lämpliga läkemedel och/eller stödjande vård sättas in.

Fall av konvulsiv synkope har observerats efter intravenös och subkutan administrering (se avsnitt 4.8). Konvulsiv synkope ska särskiljas från krampanfall och hanteras som kliniskt indicerat.

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner har observerats vid intravenös administrering av kasirivimab och imdevimab.

Infusionsrelaterade reaktioner observerade i kliniska studier var vanligen måttliga i svårighetsgrad och observerades oftast under infusionen eller inom 24 timmar efter infusionen. Vanliga tecken och symtom på dessa reaktioner som rapporterades inkluderade illamående, frossa, yrsel (eller svimning), hudutslag, urtikaria, klåda, takypné och ansiktsrodnad. Infusionsrelaterade reaktioner kan emellertid vara allvarliga eller livshotande händelser och ge andra tecken och symtom.

Om en infusionsrelaterad reaktion uppstår kan infusionen tillfälligt avbrytas, bromsas eller stoppas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella interaktionsstudier har utförts. Kasirivimab och imdevimab är monoklonala antikroppar som inte utsöndras via njurarna eller metaboliseras av cytokrom P450-enzym. Interaktioner med samtidigt administrerade läkemedel som utsöndras renalt eller som är substrat för, eller inducerare eller hämmare av cytokrom P450-enzym är därför osannolika.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsade data från användningen av kasirivimab och imdevimab hos gravida kvinnor. Data från gravida kvinnor som exponerats för kasirivimab och imdevimab från kliniska studier, registerbaserad kohort och uppföljning efter godkännandet, inkluderade totalt 364 exponerade gravida kvinnor. Inga biverkningar identifierades avseende graviditeten och fostrets hälsa som kunde förknippas med användning av kasirivimab och imdevimab. Djurstudier har inte utförts vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter. Humana G1-immunglobuliner (IgG1)-antikroppar är kända att passera placenta. Det är okänt om potentiell överföring av kasirivimab och imdevimab innebär någon nytta eller risk för fostret. Eftersom kasirivimab och imdevimab riktar sig direkt till spikeproteinet av SARS-CoV-2 och mot bakgrund av avsaknad av korsreaktivitet med reproduktions- eller fostervävnader i studierna av korsreaktivitet av vävnad, förväntas emellertid inga negativa effekter på utvecklingen av fostret. Ronapreve ska endast användas under graviditet då den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för modern och fostret efter att alla hälsofaktorer har övervägts. Om en kvinna blir gravid under behandlingen med detta läkemedel ska hon informeras om att potentiella risker för fostret inte är kända.

Amning

Det är okänt om kasirivimab eller imdevimab utsöndras i bröstmjölken, men det är känt att IgG från modern överförs i bröstmjölken under de första dagarna efter födseln. Eftersom kasirivimab och imdevimab riktar sig direkt till spikeproteinet av SARS-CoV-2 och mot bakgrund av låg systemisk absorption efter oralt intag av antikroppar, kan administrering av Ronapreve övervägas under amning om det är kliniskt indicerat.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ronapreve har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Totalt har 8596 personer behandlats med kasirivimab och imdevimab i kliniska prövningar (6173 via intravenös administrering och 2423 via subkutan administrering).

De vanligast rapporterade biverkningarna är överkänslighetsreaktioner, vilka inkluderar infusionsrelaterade reaktioner och reaktioner vid injektionsstället.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningarna som listas i tabell 4 redovisas indelade efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som följer: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $1/1000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Tabell 4: Tabell över biverkningar som identifierats i kliniska prövningar och efter marknadsintroduktion:

Organsystem	Biverkning	Frekvenskategori
Intravenös administrering		
Immunsystemet	Anafylaxi	Sällsynta
	Överkänslighet	Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel*	Mindre vanliga
	Konvulsiv synkope	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Rodnad*	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Takypné*	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Illamående*	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Klåda*	Mindre vanliga
	Utslag*	Mindre vanliga
	Urtikaria*	Sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Frossa*	Mindre vanliga
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Infusionsrelaterade reaktioner	Mindre vanliga
Subkutan administrering		
Blodet och lymfsystemet	Lymfadenopati	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Klåda ¹ *	Sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner vid injektionsstället ¹	Vanliga

¹Reaktioner vid injektionsstället inkluderar erytem, klåda, ekkymos, ödem, smärta, ömhet, urtikaria och konvulsiv synkope

*I vissa fall har symtom på infusionsrelaterade reaktioner respektive reaktioner vid injektionsstället rapporterats som enskilda biverkningar

Pediatrik population

Intravenös administrering

I RECOVERY-studien behandlades 4 ungdomar ≥ 12 och < 18 år med kasirivimab och imdevimab. Säkerhetsprofilen som observerades i denna begränsade population liknade den hos vuxna patienter.

Subkutan administrering

I studie COV-2069 fick 66 ungdomar i åldern ≥ 12 och < 18 år behandling med kasirivimab och imdevimab. Säkerhetsprofilen som observerades liknade den som för vuxna patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Doser upp till 4000 mg av vardera kasirivimab och imdevimab har administrerats i kliniska prövningar. Inga data finns tillgängliga för högre doser än denna.

Det finns ingen känd specifik antidot mot överdosering med kasirivimab och imdevimab. Behandling av överdosering ska bestå av allmänna stödjande åtgärder inkluderande övervakning av vitala tecken samt observation av patientens kliniska status.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsera och immunglobuliner, antivirala monoklonala antikroppar.
ATC-kod: J06BD07

Verkningsmekanism

Kasirivimab (IgG1 κ) och imdevimab (IgG1 λ) är två rekombinanta humana monoklonala antikroppar som inte är modifierade i Fc-regionerna. Kasirivimab och imdevimab binder till icke-överlappande epitoper på spikeproteinets receptorbindande domän (RBD) hos SARS-CoV-2. Detta förhindrar att RBD binder till den humana ACE2-receptorn, därmed förhindras virus att komma in i cellerna.

Antiviral verkan *in-vitro*

I en analys av neutralisering av SARS-CoV-2-virus i Vero E6-celler neutraliserade kasirivimab, imdevimab, samt kasirivimab och imdevimab tillsammans, SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020-isolat) med EC₅₀-värden på 37,4 pM (0,006 µg/ml), 42,1 pM (0,006 µg/ml) respektive 31,0 pM (0,005 µg/ml).

Resistens

Det finns en potentiell risk för behandlingssvikt på grund av utveckling av virusvarianter som är resistenta mot kasirivimab och imdevimab administrerade tillsammans.

Den neutraliserande aktiviteten hos kasirivimab, imdevimab och hos kasirivimab och imdevimab tillsammans, har analyserats mot S-proteinvarianter, inklusive kända varianter av särskild betydelse/av intresse, varianter som identifierats i escape-studier *in vitro* och varianter i allmänt tillgängliga genomdata för SARS-CoV-2 hämtade från GISAID, Global Initiative on Sharing All Influenza Data. Kasirivimab och imdevimab neutraliserande aktivitet mot virusvarianter av särskild betydelse/av intresse visas i tabell 5.

Tabell 5: Neutraliseringsdata avseende pseudotypade virusliknande partiklar vid substitution av hela sekvensen eller viktiga SARS-CoV-2-S-proteinvarianter från virusvarianter av särskild betydelse/av intresse*, med kasirivimab och imdevimab använda var för sig eller tillsammans

Viruslinje med spikeprotein substitutioner	Viktiga substitutioner som testats	Minskad känslighet för kasirivimab och imdevimab använda tillsammans	Minskad känslighet för kasirivimab enbart	Minskad känslighet för imdevimab enbart
B.1.1.7 (ursprung Storbritannien/alfa)	Hela S-proteinet ^a	ingen förändring ^e	ingen förändring ^e	ingen förändring ^e
B.1.351 (ursprung Sydafrika/beta)	Hela S-proteinet ^b	ingen förändring ^e	45 ggr	ingen förändring ^e
P.1 (ursprung Brasilien/gamma)	Hela S-proteinet ^c	ingen förändring ^e	418 ggr	ingen förändring ^e
B.1.427/B.1.429 (ursprung Kalifornien/epsilon)	L452R	ingen förändring ^e	ingen förändring ^e	ingen förändring ^e
B.1.526 (ursprung New York/iota) ^f	E484K	ingen förändring ^e	25 ggr	ingen förändring ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (ursprung Indien/kappa)	L452R+E484Q	ingen förändring ^e	7 ggr	ingen förändring ^e
B.1.617.2/AY.3 (ursprung Indien/delta)	L452R+T478K	ingen förändring ^e	ingen förändring ^e	ingen förändring ^e
AY.1/AY.2 ^g (ursprung Indien/delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	ingen förändring ^e	9 ggr	ingen förändring ^e
B.1.621/B.1.621.1 (ursprung Kolombia/mu)	R346K, E484K, N501Y	ingen förändring ^e	23 ggr	ingen förändring ^e
C.37 (ursprung Peru/lambda)	L452Q+F490S	ingen förändring ^e	ingen förändring ^e	ingen förändring ^e
B.1.1.529/BA.1 (omikron)	Hela S-proteinet ^h	>1013 ggr	>1732 ggr	>754 ggr

^a Pseudotypade VLP som uttrycker hela spikeproteinvarianten testades. Följande förändringar jämfört med vildtypspikeproteinets finns i varianten: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Pseudotypade VLP som uttrycker hela spikeproteinvarianten testades. Följande förändringar jämfört med vildtypspikeproteinets finns i varianten: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Pseudotypade VLP som uttrycker hela spikeproteinvarianten testades. Följande förändringar jämfört med vildtypspikeproteinets finns i varianten: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F.

^d För AY.1: Pseudotypade VLP som uttrycker hela spikeproteinvarianten testades. Följande förändringar jämfört med vildtypspikeproteinets finns i varianten: (T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N).

^e Ingen förändring: ≤ 5 gånger lägre känslighet.

^f E484K-substitution finns inte i alla isolat av New York-linjen (i februari 2021).

^g Vanligen känd som "delta plus".

^h Pseudotypade VLP som uttrycker hela spikeproteinvarianten testades. Följande förändringar jämfört med vildtypspikeproteinets finns 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.

*Virusvarianter av särskild betydelse/av intresse, enligt definition av Center for Disease Control and Prevention (CDC, 2021) {<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}

Se tabell 6 för en omfattande förteckning över autentiska SARS-CoV-2-virusvarianter av särskild betydelse/av intresse, som analyserats avseende känslighet för kasirivimab och imdevimab använda var för sig och tillsammans.

Tabell 6: Neutraliseringsdata avseende autentiska SARS-CoV-2-virusvarianter av särskild betydelse/av intresse för kasirivimab och imdevimab använda var för sig eller tillsammans

Viruslinje med spikeproteinsubstitutioner	Minskad känslighet för kasirivimab och imdevimab använda tillsammans	Minskad känslighet för kasirivimab enbart	Minskad känslighet för imdevimab enbart
B.1.1.7 (ursprung Storbritannien/alfa)	ingen förändring ^a	ingen förändring ^a	ingen förändring ^a
B.1.351 (ursprung Sydafrika/beta)	ingen förändring ^a	5 ggr	ingen förändring ^a
P.1 (ursprung Brasilien/gamma)	ingen förändring ^a	371 ggr	ingen förändring ^a
B.1.617.1 (ursprung Indien/kappa)	ingen förändring ^a	6 ggr	ingen förändring ^a
B.1.617.2 (ursprung Indien/delta)	ingen förändring ^a	ingen förändring ^a	ingen förändring ^a

^a Ingen förändring: ≤ 5 gånger lägre känslighet.

Klinisk effekt

Behandling av covid-19

COV-2067

COV-2067 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk prövning som utvärderar kasirivimab och imdevimab för behandling av försökspersoner med covid-19 (symtomatisk med SARS-CoV-2 upptäckt genom kvantitativ omvänd transkriptionspolymeraskedjereaktion [RT-qPCR]) som inte krävde syrgastillförsel och som hade ökad risk för progression till svår sjukdom.

I fas 3 kohort 1 av denna prövning randomiserades försökspersonerna som inte tidigare vaccinerats mot SARS-CoV-2 inom 7 dagar efter symtomdebut till en intravenös engångsinfusion med 600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab (n = 1347), 1200 mg kasirivimab och 1200 mg imdevimab (n = 2036) eller placebo (n = 2009).

Försökspersonerna i fas 3 kohort 1 hade minst en riskfaktor som angavs i protokollet för att utveckla allvarlig covid-19 (dessa inkluderade ålder >50 år, fetma definierad som BMI ≥ 30 kg/m², kardiovaskulär sjukdom inkluderande hypertoni, kronisk lungsjukdom inkluderande astma, typ 1 och 2 diabetes mellitus, kronisk njursjukdom inkluderande de som får dialys, kronisk leversjukdom, graviditet och immunsupprimerade).

Medianåldern var 50 år (13,1% var 65 år eller äldre) och 51,4% av försökspersonerna var kvinnor. Demografi och sjukdomskaraktäristika vid studiestart var väl avvägda mellan grupperna som fick kasirivimab och imdevimab respektive placebo.

Primärt effektmått var andelen försökspersoner med ≥ 1 covid-19-relaterad sjukhusinläggning eller död oavsett orsak till och med dag 29.

Tabell 7: Sammanfattning av primärt effektmått fas 3-resultat från studie COV-2067

	1200 mg i.v.	Placebo	2400 mg i.v.	Placebo
	n = 1192	n = 1193	n = 1812	n = 1790
Patienter i mFAS med ≥1 covid-19-relaterad sjukhusinläggning eller död till och med dag 29				
Riskreduktion	72,5% (p < 0,0001)		70,9% (p < 0,0001)	
Antal patienter med händelser	11 (0,9%)	40 (3,4%)	23 (1,3%)	78 (4,4%)

mFAS: modifierade fullständiga analysgruppen inkluderade de försökspersoner med ett positivt SARS-CoV-2 RT-qPCR-resultat på prov från nasofarynx vid randomiseringen och med minst en riskfaktor för allvarlig covid-19.

Mediantiden till symtomresolution, vilket registrerades i en symtomdagbok som användes specifikt för prövningen, minskade från 13 dagar med placebo till 10 dagar med båda doserna med kasirivimab och imdevimab (p<0,0001).

RECOVERY

RECOVERY är en pågående multicenter, randomiserad, kontrollerad, öppen plattformsstudie för att utvärdera effekt och säkerhet för potentiella behandlingar av sjukhusinlagda försökspersoner med covid-19. RECOVERY rekryterade sjukhusinlagda försökspersoner utan syrgastillförsel och de med syrgasbehandling via lågflödes- eller högflödessystem, icke-invasiv eller invasiv ventilation eller ECMO. I denna studie randomiserades 9 785 försökspersoner i Storbritannien till en intravenös engångsinfusion av 4 000 mg kasirivimab och 4 000 mg imdevimab plus sedvanlig vård (n = 4 839) eller enbart sedvanlig standardvård (n = 4 946; benämns här efter som endast sedvanlig vård). Försökspersoner kunde få mellan 0 och 4 behandlingar utöver sedvanlig standardvård.

Försökspersonerna hade kliniskt misstänkt eller laboratoriebekräftad SARS-CoV-2-infektion och rekryterades oavsett om andningsstöd krävdes. Analyspopulationerna definierades baserat på resultat av serologitester vid studiestart.

Vid studiestart var medelåldern 62 år (30 % av försökspersonerna var 70 år eller äldre, 11 ungdomar i åldern ≥ 12 och < 18 år var inkluderade) och 63 % av försökspersonerna var män. Demografi och sjukdomskaraktäristika vid studiestart var väl balanserade mellan grupperna som behandlades med kasirivimab och imdevimab respektive enbart sedvanlig vård. Försökspersonerna inkluderades i studien när B.1.1.7 (alfa)-varianten var den dominerande varianten i Storbritannien. Vad gäller andningsstöd hade 7 % av de inkluderade försökspersonerna ingen syrgastillförsel, 61 % stod på enkel syrgastillförsel, 26 % stod på icke-invasiv ventilation och 6 % stod på invasiv ventilation (inklusive 17 försökspersoner på ECMO). Hos försökspersoner som var seronegativa vid studiestart hade 10 % ingen syrgastillförsel vid studiestart, 66 % stod på enkel syrgastillförsel, 21 % stod på icke-invasiv ventilation och 2 % stod på invasiv ventilation (inklusive en försöksperson på ECMO). Cirka 94 % av alla randomiserade försökspersoner fick kortikosteroider inom ramen för standardvårdens bakgrundsbehandling.

Primärt effektmått var mortalitet oavsett orsak inom 28 dagar för alla randomiserade försökspersoner som var seronegativa vid studiestart. Resultaten visas i tabell 8.

Tabell 8: Sammanfattning av resultaten för primärt effektmått från studien RECOVERY

	4 000 mg kasirivimab och 4 000 mg imdevimab (intravenöst) plus sedvanlig vård	Enbart sedvanlig vård
	n=1 633	n=1 520
Mortalitet oavsett orsak inom 28 dagar hos seronegativa försökspersoner		
Antal försökspersoner med mortalitet oavsett orsak (%)	396 (24%)	452 (30%)
Frekvenskvot (95% KI)	0,79 (0,69, – 0,91) (p=0,0009)	

Hos seropositiva försökspersoner var mortalitet oavsett orsak inom 28 dagar 16 % (410/2 636) i armen med kasirivimab + imdevimab och 15 % (384/2 636) i armen med enbart sedvanlig vård (frekvenskvot 1,09 [95 % KI: 0,94, 1,25]).

Hos seronegativa försökspersoner i åldern ≥ 80 år var mortalitet oavsett orsak inom 28 dagar 54,5 % (126/231) i armen med kasirivimab + imdevimab respektive 57,5 % (134/233) i armen med enbart sedvanlig vård (frekvenskvot 0,97 [95 % KI: 0,76, 1,25]).

Statistisk testning av det sekundära effektmåttet utfördes utanför hierarkin och betraktas därför som deskriptiv.

Det sekundära effektmåttet utskrivna vid liv från sjukhus inom 28 dagar uppfylldes av fler i den totala randomiserade seronegativa population som behandlades med kasirivimab och imdevimab jämfört med de som fick enbart sedvanlig vård (64 % mot 58 %; frekvenskvot 1,19 [95 % KI: 1,09, 1,31]) och de hade en sjukhusvistelse som i median var 4 dagar kortare (13 dagar mot 17 dagar).

I den totala randomiserade seronegativa population som inte stod på invasiv mekanisk ventilation vid studiestart var behandling med kasirivimab och imdevimab associerad med lägre risk för progression till det sammansatta effektmåttet invasiv mekanisk ventilation eller död (31 % mot 37 %; riskkvot 0,83 [95 % KI: 0,75, 0,92]).

COV-2066

COV-2066 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie som utvärderade kasirivimab och imdevimab för behandling av sjukhusinlagda försökspersoner med covid-19 som stod på lågflödessyrgas (t.ex. ansiktsmask eller näsgrimpa) eller som inte fick kompletterande syrgastillförsel. I denna fas 2/3-studie randomiserades 1 197 försökspersoner som fått ett positivt SARS CoV-2 RT-qPCR-resultat vid studiestart i förhållandet 1:1:1 till en intravenös engångsinfusion av 1 200 mg kasirivimab och 1 200 mg imdevimab (n = 406), 4 000 mg kasirivimab och 4 000 mg imdevimab (n = 398) eller placebo (n = 393). Utöver kasirivimab och imdevimab eller placebo fick alla försökspersoner sedvanlig vård för covid-19. Den totala sampelstorleken var mindre än den förutsedda på grund av att studien avslutades i förtid efter flera månader med låga rekryteringstal. Hos patienter utan kompletterande syrgastillförsel och patienter på lågflödessyrgas observerades generellt likartade effekter av kasirivimab och imdevimab i dosen 2 400 mg samt kasirivimab och imdevimab i dosen 8 000 mg, vilket tyder på avsaknad av doseffekt i denna population. Dessa dosgrupper slogs samman vid jämförelsen med placebogruppen i effektanalysen.

Vid studiestart gällde följande: medianålder 62 år (44 % av försökspersonerna var 65 år eller äldre) och 54 % av försökspersonerna var män, 43 % av försökspersonerna var seronegativa, 48 % var seropositiva och 9 % hade okänd serostatus. Vid studiestart fick 44 % ingen kompletterande syrgastillförsel medan 56 % stod på lågflödessyrgas. Före randomisering fick cirka 33 % av försökspersonerna remdesivir och 50 % fick systemiska kortikosteroider som del av sedvanlig bakgrundsvård. Demografi och sjukdomskaraktäristika vid studiestart var väl avvägda mellan grupperna som behandlades med kasirivimab och imdevimab respektive placebo.

Det primära virologiska effektmåttet var tidsviktat genomsnitt (TWA) för daglig förändring i virusmängd (\log_{10} kopior/ml) från studiestart till och med dag 7, mätt med RT-qPCR i nasofaryngeala svabbprover, hos försökspersoner som var seronegativa och hade ett positivt SARS-CoV-2 RT-qPCR-resultat vid studiestart. I den sammanslagna dosgruppen resulterade behandling med kasirivimab och imdevimab i en statistiskt signifikant minskning av LS-medelvärde för virusmängd (\log_{10} kopior/ml) jämfört med placebo (-0,28 \log_{10} kopior/ml/dag för kasirivimab och imdevimab; $p = 0,0172$).

Primärt kliniskt effektmått var andelen försökspersoner som dog eller sattes på mekanisk ventilation hos dem med ett positivt SARS-CoV-2 RT-qPCR-resultat.

I den sammanslagna dosgruppen resulterade behandling med kasirivimab och imdevimab i en minskad andel försökspersoner med stor virusmängd som dog eller sattes på mekanisk ventilation från dag 6 till dag 29, men statistisk signifikans uppnåddes inte för effektmåttet (relativ riskminskning [RRR] 25,5 % [95 % KI: -16,2 %, 52,2 %]; $p = 0,2048$).

I den sammanslagna dosgruppen resulterade behandling med kasirivimab och imdevimab i en relativ riskminskning med 47,1 % (95 % KI: 10,2 %, 68,8 %) vad gäller andelen seronegativa försökspersoner som dog eller sattes på mekanisk ventilation från dag 6 till och med dag 29.

I en post hoc-analys på alla randomiserade seronegativa försökspersoner i åldern ≥ 80 år var mortalitet oavsett orsak från dag 1 till dag 29 18,1 % (19/105 försökspersoner) i kasirivimab+imdevimab-armen (sammanslagen dosering) respektive 30,0 % (18/60 försökspersoner) i placeboarmen (riskkvot 0,60 [95 % KI: 0,34, 1,06]).

Covid-19-prevention

COV-2069 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk prövning som jämförde 600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab som ges subkutant mot placebo som prevention av covid-19 hos asymtomatiska personer som kommer i kontakt med någon i samma hushåll som smittats med SARS-CoV-2 (indexfall). Försökspersonerna hade inte vaccinerats mot SARS-CoV-2 tidigare.

Försökspersonerna randomiserades 1:1 till kasirivimab och imdevimab eller placebo inom 96 timmar efter insamling av det första indexfallets test som gav ett positivt resultat (RT-qPCR) för SARS-CoV-2.

Randomiserade försökspersoner med ett negativt SARS-CoV-2 RT-qPCR testresultat vid studiestart tilldelades kohort A och de med ett positivt SARS-CoV-2 RT-qPCR testresultat tilldelades kohort B.

Kohort A

Den primära analyspopulationen inkluderade försökspersoner som var SARS-CoV-2 RT-qPCR-negativa och seronegativa vid studiestart. Försökspersoner som var seropositiva eller som hade obestämbar eller ingen serologi vid studiestart exkluderades från den primära effektanalysen.

Vid studiestart gällde följande för den primära analyspopulationen: medianålder 44 år (9% av försökspersonerna var 65 år eller äldre) och 54% av försökspersonerna var kvinnor. Demografi och sjukdomskaraktäristika vid studiestart var väl avvägda mellan grupperna som fick kasirivimab och imdevimab respektive placebo.

Primärt effektmått var andelen försökspersoner som utvecklade symtomatisk covid-19 t.o.m. dag 29, bekräftad med RT-qPCR. Det var en statistiskt signifikant minskad risk att utveckla covid-19 med behandling med kasirivimab och imdevimab på 81% jämfört med placebo. I en sensitivitetanalys som inkluderade alla försökspersoner som var RT-qPCR-negativa vid studiestart, oavsett serologisk status vid studiestart, var det en statistiskt signifikant lägre risk på 82% att utveckla covid-19 vid behandling med kasirivimab och imdevimab jämfört med placebo.

Tabell 9: Primär analys av studien COV-2069, kohort A

	Kasirivimab och imdevimab (engångsdos 1200 mg)	Placebo
Primär analyspopulation: seronegativa vid studiestart	n = 753	n = 752
Risk för covid-19		
T.o.m. dag 29 (primärt effektmått)		
Ojusterad riskminskning (Justerad oddskvot, p-värde) ¹	81% (0,17; p <0,0001)	
Antal individer med händelse	11 (1,5%)	59 (7,8%)

¹ Konfidensintervallet (KI) med p-värde baseras på oddskvoten (kasirivimab och imdevimab-gruppen jämfört med placebogrupper) med användande av logistisk regressionsmodell med fasta kategoriska effekter av behandlingsgrupp, åldersgrupp (ålder i år: >=12 till <50 och >=50) och region (USA jämfört mot inte USA).

Kohort B

Den primära analyspopulationen inkluderade asymtomatiska försökspersoner som var SARS-CoV-2 RT-qPCR-positiva och seronegativa vid studiestart.

Vid studiestart gällde följande för den primära analyspopulationen: medianålder 40 år (11% av försökspersonerna var 65 år eller äldre) och 55% av försökspersonerna var kvinnor. Demografi och sjukdomskaraktäristika vid studiestart var väl avvägda mellan grupperna som fick kasirivimab och imdevimab respektive placebo.

Primärt effektmått var andelen försökspersoner som utvecklat covid-19 t.o.m. dag 29, bekräftad med RT-qPCR. Risken att utveckla covid-19 var 31% lägre vid behandling med kasirivimab och imdevimab jämfört med placebo. I en sensitivitetsanalys som inkluderade alla försökspersoner som var RT-qPCR-positiva vid studiestart, oavsett serologisk status vid studiestart, var det en 35% lägre risk för RT-qPCR-bekräftad covid-19 med behandling med kasirivimab och imdevimab jämfört med placebo.

Tabell 10: Primär analys av studien COV-2069, kohort B

	Kasirivimab och imdevimab (engångsdos 1200 mg)	Placebo
Primär analyspopulation: seronegativa vid studiestart	n = 100	n = 104
Risk för covid-19		
Total riskminskning t.o.m. dag 29 (primärt effektmått)		
Ojusterad riskminskning (Justerad oddskvot, p-värde) ¹	31% (0,54; p = 0,0380)	
Antal individer med händelse	29 (29%)	44 (42,3%)

¹ Konfidensintervallet (KI) med p-värde baseras på oddskvoten (kasirivimab och imdevimab-gruppen jämfört med placebogrupper) med användande av logistisk regressionsmodell med fasta kategoriska effekter av behandlingsgrupp, åldersgrupp (ålder i år: >=12 till <50 och >=50) och region (USA jämfört mot inte USA).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Både kasirivimab och imdevimab uppvisade linjär och dosproportionell farmakokinetik (PK) över de intravenösa (150 till 4000 mg av vardera monoklonala antikropp) och subkutana (300 och 600 mg av vardera monoklonala antikropp) dosintervall som utvärderades i kliniska studier.

Genomsnittliga maximala koncentrationen (C_{max}), area under kurvan från 0 till 28 dagar (AUC_{0-28}) och koncentration 28 dagar efter dosering (C_{28}) för kasirivimab och imdevimab var jämförbara efter antingen en engångsdos av 1200 mg (600 mg av vardera monoklonala antikropp) intravenöst (182,7

mg/l, 1754,9 mg.dag/l respektive 37,9 mg/l för kasirivimab och 181,7 mg/l, 1600,8 mg.dag/l respektive 27,3 mg/l för imdevimab) eller en engångsdos av 1200 mg (600 mg av vardera monoklonala antikropp) subkutant (52,5 mg/l, 1121,7 mg.dag/l respektive 30,5 mg/l för kasirivimab och 49,2 mg/l, 1016,9 mg.dag/l respektive 25,9 mg/l för imdevimab).

För den intravenösa regimen med 8 000 mg (4 000 mg av vardera monoklonal antikropp) till patienter som behövde syrgastillförsel var den genomsnittliga maximala koncentrationen (C_{max}), ytan under kurvan från dag 0 till dag 28 (AUC_{0-28}) och koncentrationen 28 dagar efter dosering (C_{28}) för kasirivimab och imdevimab 1 046 mg/l, 9 280 mg.dag/l respektive 165,2 mg/l för kasirivimab och 1 132 mg/l, 8 789 mg.dag/l respektive 136,2 mg/l för imdevimab, efter en intravenös engångsdos.

För profylax före exponering av intravenösa och subkutana doser vid administrering en gång per månad av 300 mg av vardera kasirivimab och imdevimab efter en initial (laddnings-)dos av 600 mg av vardera kasirivimab och imdevimab, var medianvärdet för förutspådd dalkoncentration av kasirivimab och imdevimab i serum vid steady state liknande som medelvärdena observerade dag 29 för serumkoncentrationer efter en subkutan engångsdos av kasirivimab och imdevimab 1200 mg (600 mg av kasirivimab och 600 mg av imdevimab).

Absorption

Kasirivimab och imdevimab administrerat som en intravenös engångsdos resulterar i maximal serumkoncentration vid slutet av infusionen. Mediantiden (intervall) för att nå beräknad maximal serumkoncentration av kasirivimab och imdevimab (T_{max}) efter en subkutan engångsdos av 600 mg av vardera monoklonala antikropp är 6,7 (intervall 3,4 - 13,6) dagar för kasirivimab och 6,6 (intervall 3,4 - 13,6) dagar för imdevimab. Efter en subkutan engångsdos av 600 mg av vardera monoklonala antikropp hade kasirivimab en beräknad biotillgänglighet på 71,8% och imdevimab på 71,7%.

Distribution

Total distributionsvolym beräknad med populationsfarmakokinetisk analys var 7,072 l för kasirivimab och 7,183 l för imdevimab.

Metabolism

Eftersom de är humana monoklonala IgG1-antikroppar förväntas kasirivimab och imdevimab brytas ner till små peptider och aminosyror genom katabolism på samma sätt som endogent IgG.

Eliminering

Medelvärdet (5:e, 95:e percentilen) för halveringstiden för eliminering i serum efter en 600 mg dos av vardera monoklonala antikropp var 29,8 (16,4, 43,1) dagar för kasirivimab och 26,2 (16,9, 35,6) för imdevimab. Medelvärdet (5:e, 95:e percentilen) för clearance var 0,188 (0,11, 0,30) för kasirivimab och 0,227 (0,15, 0,35) för imdevimab.

För patienter som behöver kompletterande syrgastillförsel var medelvärdet (5:e, 95:e percentilen) för halveringstiden för eliminering i serum efter en 4 000 mg dos av vardera monoklonala antikropp 21,9 (12,4, 36,9) dagar för kasirivimab och 18,8 (11,7, 29,4) dagar för imdevimab. Medelvärdet (5:e, 95:e percentilen) för clearance var 0,303 (0,156, 0,514) för kasirivimab och 0,347 (0,188, 0,566) för imdevimab.

Pediatrik population

För ungdomar med covid-19 (12 år och äldre och som vägde minst 40 kg i COV-2067) som fick en intravenös engångsdos med 1200 mg var koncentrationens medelvärde \pm SD vid slutet av infusionen och vid 28 dagar efter dosering $172 \pm 96,9$ mg/l respektive $54,3 \pm 17,7$ mg/l för kasirivimab och 183 ± 101 mg/l respektive $45,3 \pm 13,1$ mg/l för imdevimab.

För ungdomar som inte var infekterade med SARS-CoV-2 (12 år och äldre och som vägde minst 40 kg i COV-2069) som fick en subkutan engångsdos med 1200 mg var koncentrationens medelvärde \pm SD 28 dagar efter dosering $44,9 \pm 14,7$ mg/l för kasirivimab och $35,5 \pm 13,2$ mg/l för imdevimab.

Farmakokinetiken för kasirivimab och imdevimab hos barn <12 år har ännu inte fastställts.

Farmakokinetiken för kasirivimab och imdevimab hos barn <18 år som behöver kompletterande syrgastillförsel har ännu inte fastställts.

Äldre

I den populationsfarmakokinetiska analysen var inte ålder (18-96 år) identifierat som en signifikant kovariat för PK för kasirivimab eller imdevimab.

Nedsatt njurfunktion

Kasirivimab och imdevimab förväntas inte genomgå någon signifikant renal eliminering på grund av sin molekylvikt (> 69 kDa).

Nedsatt leverfunktion

Kasirivimab och imdevimab förväntas inte genomgå någon signifikant eliminering via levern.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga studier av karcinogenicitet, gentoxicitet eller reproduktionstoxicitet har utförts med kasirivimab eller imdevimab. Antikroppar såsom kasirivimab och imdevimab förväntas inte uppvisa gentoxisk eller karcinogenetisk potential. I studier av vävnadskorsreaktivitet med kasirivimab och imdevimab på vävnad från människor och apor samt från mänskliga foster observerades ingen bindning.

I en toxicitetsstudie på cynomolgusapor observerades icke-skadlig leverpåverkan (mindre och övergående ökning av ASAT och ALAT).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-histidin
L-histidinmonohydrokloridmonohydrat
Polysorbat 80
Sackaros
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Öppnad injektionsflaska: 2 år

Sampackade 300 mg injektionsflaskor för engångsbruk

Efter initial punktion ska läkemedlet användas omedelbart och resterande läkemedel ska kasseras.

Utspädd lösning för intravenös administrering

Lösningen i injektionsflaskorna måste spädas före administrering. Den färdigberedda infusionslösningen ska användas omedelbart. Kemisk och fysikalisk stabilitet efter öppnandet har

påvisats i 20 timmar i rumstemperatur (högst 25 °C) och i 72 timmar i 2 °C till 8 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel ska den färdigberedda infusionslösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden före användningen, som i normala fall inte ska överstiga 24 timmar i 2 °C till 8 °C såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Om den intravenösa infusionspåsen har förvarats i kylskåp ska den få anta rumstemperatur i cirka 30 minuter före administrering.

Förvaring av sprutor för subkutan administrering

De fyllda sprutorna ska användas omedelbart. Kemisk och fysikalisk stabilitet efter öppnandet har påvisats i 24 timmar i rumstemperatur (högst 25 °C) och i 72 timmar i 2 °C till 8 °C. Om de inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden före användningen, som i normala fall inte ska överstiga 24 timmar i 2 °C till 8 °C såvida inte beredning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Om sprutorna har förvarats i kylskåp ska de få anta rumstemperatur i cirka 10-15 minuter före administreringen.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Får ej skakas.

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ronapreve tillhandahålls i 6 ml injektionsflaskor av klart typ 1-glas.

Ronapreve 300 mg + 300 mg injektions-/infusionsvätska, lösning, engångsinjektionsflaskor

Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska av vardera antikroppen:

Förpackning med två 6 ml injektionsflaskor av klart typ 1-glas med butylgummipropp, bestående av en injektionsflaska med 2,5 ml lösning med 300 mg kasirivimab och en injektionsflaska med 2,5 ml lösning med 300 mg imdevimab.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av Ronapreve för intravenös infusion

Ronapreve ska beredas av hälso- och sjukvårdspersonal med användning av aseptisk teknik:

1. Ta ut injektionsflaskorna med kasirivimab och imdevimab ur kylskåpet och låt dem anta rumstemperatur i cirka 20 minuter före beredningen.
 - Utsätt inte injektionsflaskorna för direkt värme.
 - Skaka inte injektionsflaskorna.
2. Syna injektionsflaskorna med kasirivimab och imdevimab före administreringen och kontrollera att de inte innehåller några partiklar eller är missfärgade. Om något av detta observeras måste injektionsflaskorna kasseras och nya flaskor användas.
 - Lösningen i båda injektionsflaskorna ska vara klar till lätt opaliserande och färglös till svagt gul.
3. Ta fram en förfylld intravenös infusionspåse (av polyvinylklorid [PVC] eller polyolefin [PO]) som innehåller antingen 50 ml, 100 ml, 150 ml eller 250 ml med 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5%) glukoslösning för injektion.
4. Använd en steril spruta och nål och dra upp korrekt volym av kasirivimab och imdevimab från respektive injektionsflaska och injicera i en förfylld infusionspåse innehållande 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5%) glukoslösning för injektion (se avsnitt 4.2, tabell 1).

5. Blanda genom att försiktigt vända infusionspåsen upp och ner. Skaka inte påsen.
6. Ronapreve innehåller inget konserveringsmedel och den utspädda infusionslösningen ska därför administreras omedelbart.

Administrering av Ronapreve genom intravenös infusion

- Ta fram allt material som behövs för infusionen:
 - Infusionsaggregat av polyvinylklorid (PVC), PVC belagd med polyetylen (PE), eller polyuretan (PU).
 - In-line-filter eller separat filter av polyetersulfon, polysulfon eller polyamid med porstorlek 0,2 µm till 5 µm för intravenös administrering.
- Koppla infusionsaggregatet till infusionspåsen.
- Förfyll infusionsaggregatet.
- Administrera hela volymen infusionslösning i påsen med hjälp av infusionspump eller som droppinfusion genom en intravenös slang försedd med ett sterilt in-line-filter eller separat filter av polyetersulfon, polysulfon eller polyamid och en porstorlek på 0,2 µm till 5 µm för intravenös administrering.
- Den färdigberedda infusionslösningen ska inte administreras samtidigt med andra läkemedel. Kompatibiliteten mellan kasirivimab och imdevimab-injektion och intravenösa lösningar och läkemedel förutom 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning för injektion och 50 mg/ml (5%) glukoslösning för injektion är inte känd.
- När infusionen är klar ska slangen spolats igenom med 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5%) glukoslösning för injektion för att hela dosen säkert ska ha tillförts.
- Efter intravenös infusion ska patienterna övervakas i enlighet med gällande medicinsk praxis.

Beredning av Ronapreve för subkutan injektion

Ta ut injektionsflaskorna med kasirivimab och imdevimab ur kylskåpet och låt dem anta rumstemperatur i cirka 20 minuter före beredningen.

Utsätt inte injektionsflaskorna för direkt värme.

Skaka inte injektionsflaskorna.

Syna injektionsflaskorna med kasirivimab och imdevimab före administreringen och kontrollera att de inte innehåller några partiklar eller är missfärgade. Om något av detta observeras måste injektionsflaskorna kasseras och nya flaskor användas. Lösningen i samtliga injektionsflaskor ska vara klar till lätt opaliserande och färglös till svagt gul.

1. Ronapreve ska beredas med lämpligt antal sprutor (se avsnitt 4.2, tabell 3). Ta fram 3 ml- eller 5 ml-sprutor av polypropen med luerkoppling, samt 21 G-kanyler för överföringen.
2. Använd en steril nål och spruta och dra i varje spruta upp korrekt volym kasirivimab och imdevimab från respektive injektionsflaska (se avsnitt 4.2, tabell 3), totalt 4 sprutor till kombinationsdosen om 1200 mg och totalt 2 sprutor till kombinationsdosen om 600 mg. Förvara resterande läkemedel enligt anvisningarna i avsnitt 6.3.
3. Byt ut 21 G-överföringskanylen mot en 25 G- eller 27 G-kanyl för subkutan injektion.
4. Detta läkemedel innehåller inget konserveringsmedel och de färdiga sprutorna ska därför användas omedelbart. Om omedelbar administrering inte är möjlig kan de färdiga sprutorna med kasirivimab och imdevimab förvaras vid 2 °C till 8 °C i högst 72 timmar och i rumstemperatur upp till 25 °C i högst 24 timmar. Om de har förvarats i kylskåp ska sprutorna få anta rumstemperatur i cirka 10-15 minuter före administreringen.

Administrering av Ronapreve genom subkutan injektion

- För administrering av Ronapreve 1200 mg (600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab), ta fram 4 sprutor (se avsnitt 4.2, tabell 3) och förbered för subkutan injektion.
- För administrering av Ronapreve 600 mg (300 mg kasirivimab och 300 mg imdevimab), ta fram 2 sprutor (se avsnitt 4.2, tabell 3) och förbered för subkutan injektion.

- Beroende på volymen, administrera de subkutana injektionerna direkt efter varandra på olika ställen på kroppen (i lårens övre del, övre ytterarmarna eller buken, undvik 5 cm runt naveln och midjan).

Kassering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Följande punkter ska följas strikt vad gäller användning och kassering av sprutor och andra vassa föremål:

- Kanyler och sprutor får aldrig återanvändas.
- Lägg alla kanyler och sprutor i en behållare för vassa föremål (punkteringssäker engångsbehållare).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1601/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12 november 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Sampackade 1332 mg flerdosinjektionsflaskor

Varje flerdosinjektionsflaska med kasirivimab innehåller 1332 mg kasirivimab per 11,1 ml (120 mg/ml).

Varje flerdosinjektionsflaska med imdevimab innehåller 1332 mg imdevimab per 11,1 ml (120 mg/ml).

Kasirivimab och imdevimab är två rekombinanta humana monoklonala IgG1-antikroppar producerade med rekombinant DNA-teknik i ovarieceller från kinesisk hamster.

Hjälpämne(n) med känd effekt

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Klar till lätt opalescentiserande, färglös till svagt gul lösning med pH 6,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ronapreve är indicerat för:

- Behandling av covid-19 hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder som väger minst 40 kg, inte behöver syrgastillförsel och har ökad risk för sjukdomsprogression till svår covid-19.
- Behandling av covid-19 hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder som väger minst 40 kg och får syrgastillförsel samt har ett negativt resultat på SARS-CoV-2-antikroppstest.
- Prevention av covid-19 hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder som väger minst 40 kg.

Vid användning av Ronapreve ska hänsyn tas till information om Ronapreves aktivitet mot virusvarianter av betydelse. Se avsnitt 4.4 och 5.1.

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringen ska ske under förhållanden där behandling av allvarliga överkänslighetsreaktioner, t.ex. anafylaxi, är möjlig. Efter administrering ska patienterna övervakas i enlighet med gällande medicinsk praxis.

Dosering

Behandling

Dosering till patienter som inte behöver syrgastillförsel är 600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab administrerat som en intravenös engångsinfusion eller genom subkutan injektion (se tabell 1 och 3). Se avsnitt 4.4 och 5.1. För dessa patienter ska kasirivimab med imdevimab ges inom 7 dagar från debut av symtom på covid-19.

Dosering till patienter som behöver syrgastillförsel (vilket inkluderar låg- och högflödessyrgas, mekanisk ventilation eller extrakorporeal membranoxygenering (EMCO)) är 4 000 mg kasirivimab och 4 000 mg imdevimab administrerat som en intravenös engångsinfusion (se tabell 2 i produktresumén för Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml). Se avsnitt 5.1.

Prevention

Profylax efter exponering

Dosering till vuxna patienter och ungdomar från 12 års ålder som väger minst 40 kg är 600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab administrerat som en intravenös engångsinfusion eller som subkutan injektion (se tabell 1 och 3).

Kasirivimab med imdevimab ska ges så snart som möjligt efter kontakt med ett fall av covid-19.

Profylax före exponering

Den initiala dosen hos vuxna patienter och ungdomar från 12 års ålder som väger minst 40 kg är 600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab administrerat som en intravenös engångsinfusion eller som subkutan injektion (se tabell 1 och 3). Efterföljande doser med 300 mg kasirivimab och 300 mg imdevimab administrerat som en intravenös engångsinfusion eller som subkutan injektion kan ges var 4:e vecka tills profylax inte längre behövs. Det finns inga data om upprepad dosering längre än 24 veckor (6 doser).

Missad dos

Om en dos av Ronapreve missas vid upprepad dosering vid profylax före exponering ska den administreras så snart som möjligt. Därefter ska administreringsschemat anpassas så att rätt intervall mellan doserna bibehålls.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för kasirivimab och imdevimab för barn <12 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Ronapreve är endast avsett för intravenös eller subkutan användning.

Intravenös infusion

Detaljerade anvisningar om beredning och administrering av Ronapreve, se avsnitt 6.6.

Tabell 1: Rekommenderade instruktioner för spädning och intravenös infusion av 600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab eller 300 mg kasirivimab och 300 mg imdevimab

Indikation	Storlek på förfylld infusionspåse med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning	Dos Ronapreve	Total volym för 1 dos	Volym som ska dras upp från respektive injektionsflaska och injiceras i samma infusionspåse förfylld med 50-250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för samtidig administrering	Minsta infusionstid
Behandling (patienter som inte får syrgas-tillförsel), Profylax efter exponering (engångsdos), Profylax före exponering (initial dos)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab	10 ml	5 ml från en 1332 mg flerdosinjektionsflaska med kasirivimab 5 ml från en 1332 mg flerdosinjektionsflaska med imdevimab	20 minuter
	250 ml				30 minuter
Profylax före exponering (upprepad dosering)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg kasirivimab och 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml från en 1332 mg flerdosinjektionsflaska med kasirivimab 2,5 ml från en 1332 mg flerdosinjektionsflaska med imdevimab	20 minuter
	250 ml	30 minuter			

Tabell 2: Rekommenderade instruktioner för spädning och intravenös infusion av 4 000 mg kasirivimab och 4 000 mg imdevimab

Indikation	Storlek på förfylld infusionspåse med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning	Dos Ronapreve	Total volym för 1 dos	Volym som ska dras upp från respektive injektionsflaska och injiceras i samma infusionspåse förfylld med 50-250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för samtidig administrering	Minsta infusionstid
Behandling (patienter som står på syrgastillförsel)	250 ml*	4 000 mg kasirivimab och 4 000 mg imdevimab	66,6 ml	11,1 ml från tre 1332 mg flerdosinjektionsflaskor med kasirivimab 11,1 ml från tre 1332 mg flerdosinjektionsflaskor med imdevimab	60 minuter

* Dra upp och kassera 66,6 ml av 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning från infusionspåsen innan kasirivimab och imdevimab tillsätts.

Infusionen kan ges med lägre hastighet, tillfälligt avbrytas eller avslutas om patienten får tecken på infusionsassocierade händelser eller andra biverkningar (se avsnitt 4.4).

Subkutan injektion

Detaljerade anvisningar om beredning och administrering av Ronapreve, se avsnitt 6.6.

Subkutana injektioner med kasirivimab och imdevimab ska ges efter varandra på olika ställen på kroppen (i lårens övre del, övre ytterarmarna eller buken, undvik 5 cm runt naveln och midjan).

Tabell 3: Beredning av 600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab eller 300 mg kasirivimab och 300 mg imdevimab för subkutan injektion

Indikation	Dos Ronapreve	Total volym för 1 dos	Volym som ska dras upp från respektive injektionsflaska för beredning av 4 sprutor
Behandling (patienter som inte får syrgastillförsel), Profylax efter exponering (engångsdos), Profylax före exponering (initial dos)	600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml (2x) från en 1332 mg flerdosinjektionsflaska med kasirivimab 2,5 ml (2x) från en 1332 mg flerdosinjektionsflaska med imdevimab
Indikation	Dos Ronapreve	Total volym för 1 dos	Volym som ska dras upp från respektive injektionsflaska för beredning av 2 sprutor
Profylax före exponering (upprepad dosering)	300 mg kasirivimab och 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml från en 1332 mg flerdosinjektionsflaska med kasirivimab 2,5 ml från en 1332 mg flerdosinjektionsflaska med imdevimab

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Aktivitet mot SARS-CoV-2-virusvarianter

Vid beslut om användning av Ronapreve för behandling eller profylax ska hänsyn tas till vad som är känt om egenskaperna hos cirkulerande SARS-CoV-2 virus, inklusive regionala eller geografiska skillnader och tillgänglig information om Ronapreves känslighetsmönster. Se avsnitt 5.1.

När molekylär testning eller sekvenseringsdata är tillgängliga, ska det tas i beaktande vid val av antiviral behandling för att utesluta SARS-CoV-2-virusvarianter som har visats ha minskad känslighet för Ronapreve.

Subkutan administrering för behandling av covid-19

Den kliniska effekten av Ronapreve när det administrerats genom subkutan injektion för behandling av covid-19 har inte utvärderats i kliniska prövningar (se avsnitt 5.1). Farmakokinetiken av kasirivimab och imdevimab under de första 48 timmarna efter subkutan administrering av 600 mg av vardera monoklonala antikropp tyder på lägre exponering i serum jämfört med intravenös administrering av samma dos. Det är okänt om skillnader i initial systemisk exponering resulterar i skillnader i klinisk effekt. Det rekommenderas att den subkutana administreringsvägen endast ska användas om intravenös administrering inte är möjligt och skulle leda till att behandlingen fördröjs.

Överkänslighetsreaktioner inklusive anafylaxi

Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, har rapporterats vid administrering av kasirivimab och imdevimab (se avsnitt 4.8). Om tecken eller symtom på en kliniskt signifikant överkänslighetsreaktion eller anafylaxi uppstår, ska administreringen omedelbart avslutas och lämpliga läkemedel och/eller stödjande vård sättas in.

Fall av konvulsiv synkope har observerats efter intravenös och subkutan administrering (se avsnitt 4.8). Konvulsiv synkope ska särskiljas från krampanfall och hanteras som kliniskt indicerat.

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner har observerats vid intravenös administrering av kasirivimab och imdevimab.

Infusionsrelaterade reaktioner observerade i kliniska studier var vanligen måttliga i svårighetsgrad och observerades oftast under infusionen eller inom 24 timmar efter infusionen. Vanliga tecken och symtom på dessa reaktioner som rapporterades inkluderade illamående, frossa, yrsel (eller svimning), hudutslag, urtikaria, klåda, takypné och ansiktsrodnad. Infusionsrelaterade reaktioner kan emellertid vara allvarliga eller livshotande händelser och ge andra tecken och symtom.

Om en infusionsrelaterad reaktion uppstår kan infusionen tillfälligt avbrytas, bromsas eller stoppas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga formella interaktionsstudier har utförts. Kasirivimab och imdevimab är monoklonala antikroppar som inte utsöndras via njurarna eller metaboliseras av cytokrom P450-enzym. Interaktioner med samtidigt administrerade läkemedel som utsöndras renalt eller som är substrat för, eller inducerare eller hämmare av cytokrom P450-enzym är därför osannolika.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsade data från användningen av kasirivimab och imdevimab hos gravida kvinnor. Data från gravida kvinnor som exponerats för kasirivimab och imdevimab från kliniska studier, registerbaserad kohort och uppföljning efter godkännandet, inkluderade totalt 364 exponerade gravida kvinnor. Inga biverkningar identifierades avseende graviditeten och fostrets hälsa som kunde förknippas med användning av kasirivimab och imdevimab. Djurstudier har inte utförts vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter. Humana G1-immunglobuliner (IgG1)-antikroppar är kända att passera placenta. Det är okänt om potentiell överföring av kasirivimab och imdevimab innebär någon nytta eller risk för fostret. Eftersom kasirivimab och imdevimab riktar sig direkt till spikeproteinet av SARS-CoV-2 och mot bakgrund av avsaknad av korsreaktivitet med reproduktions- eller fostervävnader i studierna av korsreaktivitet av vävnad, förväntas emellertid inga negativa effekter på utvecklingen av fostret. Ronapreve ska endast användas under graviditet då den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för modern och fostret efter att alla hälsofaktorer har övervägts. Om en kvinna blir gravid under behandlingen med detta läkemedel ska hon informeras om att potentiella risker för fostret inte är kända.

Amning

Det är okänt om kasirivimab eller imdevimab utsöndras i bröstmjolk, men det är känt att IgG från modern överförs i bröstmjölken under de första dagarna efter födseln. Eftersom kasirivimab och imdevimab riktar sig direkt till spikeproteinet av SARS-CoV-2 och mot bakgrund av låg systemisk absorption efter oralt intag av antikroppar, kan administrering av Ronapreve övervägas under amning om det är kliniskt indicerat.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ronapreve har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Totalt har 8596 personer behandlats med kasirivimab och imdevimab i kliniska prövningar (6173 via intravenös administrering och 2423 via subkutan administrering).

De vanligast rapporterade biverkningarna är överkänslighetsreaktioner, vilka inkluderar infusionsrelaterade reaktioner och reaktioner vid injektionsstället.

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Biverkningarna som listas i tabell 4 redovisas indelade efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som följer: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000, < 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Tabell 4: Tabell över biverkningar som identifierats i kliniska prövningar och efter marknadsintroduktion:

Organsystem	Biverkning	Frekvenskategori
Intravenös administrering		
Immunsystemet	Anafylaxi	Sällsynta
	Överkänslighet	Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel*	Mindre vanliga
	Konvulsiv synkope	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Rodnad*	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Takypné*	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Illamående*	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Klåda*	Mindre vanliga
	Utslag*	Mindre vanliga
	Urtikaria*	Sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Frossa*	Mindre vanliga
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Infusionsrelaterade reaktioner	Mindre vanliga
Subkutan administrering		
Blodet och lymfsystemet	Lymfadenopati	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Klåda ¹ *	Sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner vid injektionsstället ¹	Vanliga

¹Reaktioner vid injektionsstället inkluderar erytem, klåda, ekkymos, ödem, smärta, ömhet, urtikaria och konvulsiv synkope

*I vissa fall har symtom på infusionsrelaterade reaktioner respektive reaktioner vid injektionsstället rapporterats som enskilda biverkningar

Pediatrik population

Intravenös administrering

I RECOVERY-studien behandlades 4 ungdomar ≥ 12 och < 18 år med kasirivimab och imdevimab. Säkerhetsprofilen som observerades i denna begränsade population liknade den hos vuxna patienter.

Subkutan administrering

I studie COV-2069 fick 66 ungdomar i åldern ≥ 12 och < 18 år behandling med kasirivimab och imdevimab. Säkerhetsprofilen som observerades liknade den som för vuxna patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Doser upp till 4000 mg av vardera kasirivimab och imdevimab har administrerats i kliniska prövningar. Inga data finns tillgängliga för högre doser än denna.

Det finns ingen känd specifik antidot mot överdosering med kasirivimab och imdevimab. Behandling av överdosering ska bestå av allmänna stödjande åtgärder inkluderande övervakning av vitala tecken samt observation av patientens kliniska status.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsera och immunglobuliner, antivirala monoklonala antikroppar.
ATC-kod: J06BD07

Verkningsmekanism

Kasirivimab (IgG1 κ) och imdevimab (IgG1 λ) är två rekombinanta humana monoklonala antikroppar som inte är modifierade i Fc-regionerna. Kasirivimab och imdevimab binder till icke-överlappande epitoper på spikeproteinets receptorbindande domän (RBD) hos SARS-CoV-2. Detta förhindrar att RBD binder till den humana ACE2-receptorn, därmed förhindras virus att komma in i cellerna.

Antiviral verkan *in-vitro*

I en analys av neutralisering av SARS-CoV-2-virus i Vero E6-celler neutraliserade kasirivimab, imdevimab, samt kasirivimab och imdevimab tillsammans, SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020-isolat) med EC₅₀-värden på 37,4 pM (0,006 μ g/ml), 42,1 pM (0,006 μ g/ml) respektive 31,0 pM (0,005 μ g/ml).

Resistens

Det finns en potentiell risk för behandlingssvikt på grund av utveckling av virusvarianter som är resistenta mot kasirivimab och imdevimab administrerade tillsammans.

Den neutraliserande aktiviteten hos kasirivimab, imdevimab och hos kasirivimab och imdevimab tillsammans, har analyserats mot S-proteinvarianter, inklusive kända varianter av särskild betydelse/av intresse, varianter som identifierats i escape-studier *in vitro* och varianter i allmänt tillgängliga genomdata för SARS-CoV-2 hämtade från GISAID, Global Initiative on Sharing All Influenza Data. Kasirivimab och imdevimab neutraliserande aktivitet mot virusvarianter av särskild betydelse/av intresse visas i tabell 5.

Tabell 5: Neutraliseringsdata avseende pseudotypade virusliknande partiklar vid substitution av hela sekvensen eller viktiga SARS-CoV-2-S-proteinvarianter från virusvarianter av särskild betydelse/av intresse*, med kasirivimab och imdevimab använda var för sig eller tillsammans

Viruslinje med spikeprotein substitutioner	Viktiga substitutioner som testats	Minskad känslighet för kasirivimab och imdevimab använda tillsammans	Minskad känslighet för kasirivimab enbart	Minskad känslighet för imdevimab enbart
B.1.1.7 (ursprung Storbritannien/alfa)	Hela S-proteinet ^a	ingen förändring ^e	ingen förändring ^e	ingen förändring ^e
B.1.351 (ursprung Sydafrika/beta)	Hela S-proteinet ^b	ingen förändring ^e	45 ggr	ingen förändring ^e
P.1 (ursprung Brasilien/gamma)	Hela S-proteinet ^c	ingen förändring ^e	418 ggr	ingen förändring ^e
B.1.427/B.1.429 (ursprung Kalifornien/epsilon)	L452R	ingen förändring ^e	ingen förändring ^e	ingen förändring ^e
B.1.526 (ursprung New York/iota) ^f	E484K	ingen förändring ^e	25 ggr	ingen förändring ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (ursprung Indien/kappa)	L452R+E484Q	ingen förändring ^e	7 ggr	ingen förändring ^e
B.1.617.2/AY.3 (ursprung Indien/delta)	L452R+T478K	ingen förändring ^e	ingen förändring ^e	ingen förändring ^e
AY.1/AY.2 ^g (ursprung Indien/delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	ingen förändring ^e	9 ggr	ingen förändring ^e
B.1.621/B.1.621.1 (ursprung Kolombia/mu)	R346K, E484K, N501Y	ingen förändring ^e	23 ggr	ingen förändring ^e
C.37 (ursprung Peru/lambda)	L452Q+F490S	ingen förändring ^e	ingen förändring ^e	ingen förändring ^e
B.1.1.529/BA.1 (omikron)	Hela S-proteinet ^h	>1013 ggr	>1732 ggr	>754 ggr

^a Pseudotypade VLP som uttrycker hela spikeproteinvarianten testades. Följande förändringar jämfört med vildtypspikeproteinets finns i varianten: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Pseudotypade VLP som uttrycker hela spikeproteinvarianten testades. Följande förändringar jämfört med vildtypspikeproteinets finns i varianten: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Pseudotypade VLP som uttrycker hela spikeproteinvarianten testades. Följande förändringar jämfört med vildtypspikeproteinets finns i varianten: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F.

^d För AY.1: Pseudotypade VLP som uttrycker hela spikeproteinvarianten testades. Följande förändringar jämfört med vildtypspikeproteinets finns i varianten: (T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N).

^e Ingen förändring: ≤ 5 gånger lägre känslighet.

^f E484K-substitution finns inte i alla isolat av New York-linjen (i februari 2021).

^g Vanligen känd som "delta plus".

^h Pseudotypade VLP som uttrycker hela spikeproteinvarianten testades. Följande förändringar jämfört med vildtypspikeproteinets finns 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.

*Virusvarianter av särskild betydelse/av intresse, enligt definition av Center for Disease Control and Prevention (CDC, 2021) {<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}

Se tabell 6 för en omfattande förteckning över autentiska SARS-CoV-2-virusvarianter av särskild betydelse/av intresse, som analyserats avseende känslighet för kasirivimab och imdevimab använda var för sig och tillsammans.

Tabell 6: Neutraliseringsdata avseende autentiska SARS-CoV-2-virusvarianter av särskild betydelse/av intresse för kasirivimab och imdevimab använda var för sig eller tillsammans

Viruslinje med spikeproteinsubstitutioner	Minskad känslighet för kasirivimab och imdevimab använda tillsammans	Minskad känslighet för kasirivimab enbart	Minskad känslighet för imdevimab enbart
B.1.1.7 (ursprung Storbritannien/alfa)	ingen förändring ^a	ingen förändring ^a	ingen förändring ^a
B.1.351 (ursprung Sydafrika/beta)	ingen förändring ^a	5 ggr	ingen förändring ^a
P.1 (ursprung Brasilien/gamma)	ingen förändring ^a	371 ggr	ingen förändring ^a
B.1.617.1 (ursprung Indien/kappa)	ingen förändring ^a	6 ggr	ingen förändring ^a
B.1.617.2 (ursprung Indien/delta)	ingen förändring ^a	ingen förändring ^a	ingen förändring ^a

^a Ingen förändring: ≤ 5 gånger lägre känslighet.

Klinisk effekt

Behandling av covid-19

COV-2067

COV-2067 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk prövning som utvärderar kasirivimab och imdevimab för behandling av försökspersoner med covid-19 (symtomatisk med SARS-CoV-2 upptäckt genom kvantitativ omvänd transkriptionspolymeraskedjereaktion [RT-qPCR]) som inte krävde syrgastillförsel och som hade ökad risk för progression till svår sjukdom.

I fas 3 kohort 1 av denna prövning randomiserades försökspersonerna som inte tidigare vaccinerats mot SARS-CoV-2 inom 7 dagar efter symtomdebut till en intravenös engångsinfusion med 600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab (n = 1347), 1200 mg kasirivimab och 1200 mg imdevimab (n = 2036) eller placebo (n = 2009).

Försökspersonerna i fas 3 kohort 1 hade minst en riskfaktor som angavs i protokollet för att utveckla allvarlig covid-19 (dessa inkluderade ålder >50 år, fetma definierad som BMI ≥ 30 kg/m², kardiovaskulär sjukdom inkluderande hypertoni, kronisk lungsjukdom inkluderande astma, typ 1 och 2 diabetes mellitus, kronisk njursjukdom inkluderande de som får dialys, kronisk leversjukdom, graviditet och immunsupprimerade). Medianåldern var 50 år (13,1% var 65 år eller äldre) och 51,4% av försökspersonerna var kvinnor. Demografi och sjukdomskaraktäristika vid studiestart var väl avvägda mellan grupperna som fick kasirivimab och imdevimab respektive placebo.

Primärt effektmått var andelen försökspersoner med ≥ 1 covid-19-relaterad sjukhusinläggning eller död oavsett orsak till och med dag 29.

Tabell 7: Sammanfattning av primärt effektmått fas 3-resultat från studie COV-2067

	1200 mg i.v.	Placebo	2400 mg i.v.	Placebo
	n = 1192	n = 1193	n = 1812	n = 1790
Patienter i mFAS med ≥1 covid-19-relaterad sjukhusinläggning eller död till och med dag 29				
Riskreduktion	72,5% (p < 0,0001)		70,9% (p < 0,0001)	
Antal patienter med händelser	11 (0,9%)	40 (3,4%)	23 (1,3%)	78 (4,4%)

mFAS: modifierade fullständiga analysgruppen inkluderade de försökspersoner med ett positivt SARS-CoV-2 RT-qPCR-resultat på prov från nasofarynx vid randomiseringen och med minst en riskfaktor för allvarlig covid-19.

Mediantiden till symtomresolution, vilket registrerades i en symtomdagbok som användes specifikt för prövningen, minskade från 13 dagar med placebo till 10 dagar med båda doserna med kasirivimab och imdevimab (p<0,0001).

RECOVERY

RECOVERY är en pågående multicenter, randomiserad, kontrollerad, öppen plattformsstudie för att utvärdera effekt och säkerhet för potentiella behandlingar av sjukhusinlagda försökspersoner med covid-19. RECOVERY rekryterade sjukhusinlagda försökspersoner utan syrgastillförsel och de med syrgasbehandling via lågflödes- eller högflödessystem, icke-invasiv eller invasiv ventilation eller ECMO. I denna studie randomiserades 9 785 försökspersoner i Storbritannien till en intravenös engångsinfusion av 4 000 mg kasirivimab och 4 000 mg imdevimab plus sedvanlig vård (n = 4 839) eller enbart sedvanlig standardvård (n = 4 946; benämns härefter som endast sedvanlig vård). Försökspersoner kunde få mellan 0 och 4 behandlingar utöver sedvanlig standardvård.

Försökspersonerna hade kliniskt misstänkt eller laboratoriebekräftad SARS-CoV-2-infektion och rekryterades oavsett om andningsstöd krävdes. Analyspopulationerna definierades baserat på resultat av serologitester vid studiestart.

Vid studiestart var medelåldern 62 år (30 % av försökspersonerna var 70 år eller äldre, 11 ungdomar i åldern ≥ 12 och < 18 år var inkluderade) och 63 % av försökspersonerna var män. Demografi och sjukdomskaraktäristika vid studiestart var väl balanserade mellan grupperna som behandlades med kasirivimab och imdevimab respektive enbart sedvanlig vård. Försökspersonerna inkluderades i studien när B.1.1.7 (alfa)-varianten var den dominerande varianten i Storbritannien. Vad gäller andningsstöd hade 7 % av de inkluderade försökspersonerna ingen syrgastillförsel, 61 % stod på enkel syrgastillförsel, 26 % stod på icke-invasiv ventilation och 6 % stod på invasiv ventilation (inklusive 17 försökspersoner på ECMO). Hos försökspersoner som var seronegativa vid studiestart hade 10 % ingen syrgastillförsel vid studiestart, 66 % stod på enkel syrgastillförsel, 21 % stod på icke-invasiv ventilation och 2 % stod på invasiv ventilation (inklusive en försöksperson på ECMO). Cirka 94 % av alla randomiserade försökspersoner fick kortikosteroider inom ramen för standardvårdens bakgrundsbehandling.

Primärt effektmått var mortalitet oavsett orsak inom 28 dagar för alla randomiserade försökspersoner som var seronegativa vid studiestart. Resultaten visas i tabell 8.

Tabell 8: Sammanfattning av resultaten för primärt effektmått från studien RECOVERY

	4 000 mg kasirivimab och 4 000 mg imdevimab (intravenöst) plus sedvanlig vård	Enbart sedvanlig vård
	n=1 633	n=1 520
Mortalitet oavsett orsak inom 28 dagar hos seronegativa försökspersoner		
Antal försökspersoner med mortalitet oavsett orsak (%)	396 (24%)	452 (30%)
Frekvenskvot (95% KI)	0,79 (0,69, – 0,91) (p=0,0009)	

Hos seropositiva försökspersoner var mortalitet oavsett orsak inom 28 dagar 16 % (410/2 636) i armen med kasirivimab + imdevimab och 15 % (384/2 636) i armen med enbart sedvanlig vård (frekvenskvot 1,09 [95 % KI: 0,94, 1,25]).

Hos seronegativa försökspersoner i åldern ≥ 80 år var mortalitet oavsett orsak inom 28 dagar 54,5 % (126/231) i armen med kasirivimab + imdevimab respektive 57,5 % (134/233) i armen med enbart sedvanlig vård (frekvenskvot 0,97 [95 % KI: 0,76, 1,25]).

Statistisk testning av det sekundära effektmåttet utfördes utanför hierarkin och betraktas därför som deskriptiv.

Det sekundära effektmåttet utskrivna vid liv från sjukhus inom 28 dagar uppfylldes av fler i den totala randomiserade seronegativa population som behandlades med kasirivimab och imdevimab jämfört med de som fick enbart sedvanlig vård (64 % mot 58 %; frekvenskvot 1,19 [95 % KI: 1,09, 1,31]) och de hade en sjukhusvistelse som i median var 4 dagar kortare (13 dagar mot 17 dagar).

I den totala randomiserade seronegativa population som inte stod på invasiv mekanisk ventilation vid studiestart var behandling med kasirivimab och imdevimab associerad med lägre risk för progression till det sammansatta effektmåttet invasiv mekanisk ventilation eller död (31 % mot 37 %; riskkvot 0,83 [95 % KI: 0,75, 0,92]).

COV-2066

COV-2066 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie som utvärderade kasirivimab och imdevimab för behandling av sjukhusinlagda försökspersoner med covid-19 som stod på lågflödessyrgas (t.ex. ansiktsmask eller näsgrimpa) eller som inte fick kompletterande syrgastillförsel. I denna fas 2/3-studie randomiserades 1 197 försökspersoner som fått ett positivt SARS CoV-2 RT-qPCR-resultat vid studiestart i förhållandet 1:1:1 till en intravenös engångsinfusion av 1 200 mg kasirivimab och 1 200 mg imdevimab (n = 406), 4 000 mg kasirivimab och 4 000 mg imdevimab (n = 398) eller placebo (n = 393). Utöver kasirivimab och imdevimab eller placebo fick alla försökspersoner sedvanlig vård för covid-19. Den totala sampelstorleken var mindre än den förutsedda på grund av att studien avslutades i förtid efter flera månader med låga rekryteringstal. Hos patienter utan kompletterande syrgastillförsel och patienter på lågflödessyrgas observerades generellt likartade effekter av kasirivimab och imdevimab i dosen 2 400 mg samt kasirivimab och imdevimab i dosen 8 000 mg, vilket tyder på avsaknad av doseffekt i denna population. Dessa dosgrupper slogs samman vid jämförelsen med placebogruppen i effektanalysen.

Vid studiestart gällde följande: medianålder 62 år (44 % av försökspersonerna var 65 år eller äldre) och 54 % av försökspersonerna var män, 43 % av försökspersonerna var seronegativa, 48 % var seropositiva och 9 % hade okänd serostatus. Vid studiestart fick 44 % ingen kompletterande syrgastillförsel medan 56 % stod på lågflödessyrgas. Före randomisering fick cirka 33 % av försökspersonerna remdesivir och 50 % fick systemiska kortikosteroider som del av sedvanlig bakgrundsvård. Demografi och sjukdomskaraktäristika vid studiestart var väl avvägda mellan grupperna som behandlades med kasirivimab och imdevimab respektive placebo.

Det primära virologiska effektmåttet var tidsviktat genomsnitt (TWA) för daglig förändring i virusmängd (\log_{10} kopior/ml) från studiestart till och med dag 7, mätt med RT-qPCR i nasofaryngeala svabbprover, hos försökspersoner som var seronegativa och hade ett positivt SARS-CoV-2 RT-qPCR-resultat vid studiestart. I den sammanslagna dosgruppen resulterade behandling med kasirivimab och imdevimab i en statistiskt signifikant minskning av LS-medelvärde för virusmängd (\log_{10} kopior/ml) jämfört med placebo (-0,28 \log_{10} kopior/ml/dag för kasirivimab och imdevimab; $p = 0,0172$).

Primärt kliniskt effektmått var andelen försökspersoner som dog eller sattes på mekanisk ventilation hos dem med ett positivt SARS-CoV-2 RT-qPCR-resultat.

I den sammanslagna dosgruppen resulterade behandling med kasirivimab och imdevimab i en minskad andel försökspersoner med stor virusmängd som dog eller sattes på mekanisk ventilation från dag 6 till dag 29, men statistisk signifikans uppnåddes inte för effektmåttet (relativ riskminskning [RRR] 25,5 % [95 % KI: -16,2 %, 52,2 %]; $p = 0,2048$).

I den sammanslagna dosgruppen resulterade behandling med kasirivimab och imdevimab i en relativ riskminskning med 47,1 % (95 % KI: 10,2 %, 68,8 %) vad gäller andelen seronegativa försökspersoner som dog eller sattes på mekanisk ventilation från dag 6 till och med dag 29.

I en post hoc-analys på alla randomiserade seronegativa försökspersoner i åldern ≥ 80 år var mortalitet oavsett orsak från dag 1 till dag 29 18,1 % (19/105 försökspersoner) i kasirivimab+imdevimab-armen (sammanslagen dosering) respektive 30,0 % (18/60 försökspersoner) i placeboarmen (riskkvot 0,60 [95 % KI: 0,34, 1,06]).

Covid-19-prevention

COV-2069 var en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk prövning som jämförde 600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab som ges subkutant mot placebo som prevention av covid-19 hos asymtomatiska personer som kommer i kontakt med någon i samma hushåll som smittats med SARS-CoV-2 (indexfall). Försökspersonerna hade inte vaccinerats mot SARS-CoV-2 tidigare.

Försökspersonerna randomiserades 1:1 till kasirivimab och imdevimab eller placebo inom 96 timmar efter insamling av det första indexfallets test som gav ett positivt resultat (RT-qPCR) för SARS-CoV-2.

Randomiserade försökspersoner med ett negativt SARS-CoV-2 RT-qPCR testresultat vid studiestart tilldelades kohort A och de med ett positivt SARS-CoV-2 RT-qPCR testresultat tilldelades kohort B.

Kohort A

Den primära analyspopulationen inkluderade försökspersoner som var SARS-CoV-2 RT-qPCR-negativa och seronegativa vid studiestart. Försökspersoner som var seropositiva eller som hade obestämbar eller ingen serologi vid studiestart exkluderades från den primära effektanalysen.

Vid studiestart gällde följande för den primära analyspopulationen: medianålder 44 år (9% av försökspersonerna var 65 år eller äldre) och 54% av försökspersonerna var kvinnor. Demografi och sjukdomskaraktäristika vid studiestart var väl avvägda mellan grupperna som fick kasirivimab och imdevimab respektive placebo.

Primärt effektmått var andelen försökspersoner som utvecklade symtomatisk covid-19 t.o.m. dag 29, bekräftad med RT-qPCR. Det var en statistiskt signifikant minskad risk att utveckla covid-19 med behandling med kasirivimab och imdevimab på 81% jämfört med placebo. I en sensitivitetanalys som inkluderade alla försökspersoner som var RT-qPCR-negativa vid studiestart, oavsett serologisk status vid studiestart, var det en statistiskt signifikant lägre risk på 82% att utveckla covid-19 vid behandling med kasirivimab och imdevimab jämfört med placebo.

Tabell 9: Primär analys av studien COV-2069, kohort A

	Kasirivimab och imdevimab (engångsdos 1200 mg)	Placebo
Primär analyspopulation: seronegativa vid studiestart	n = 753	n = 752
Risk för covid-19		
T.o.m. dag 29 (primärt effektmått)		
Ojusterad riskminskning (Justerad oddskvot, p-värde) ¹	81% (0,17; p <0,0001)	
Antal individer med händelse	11 (1,5%)	59 (7,8%)

¹ Konfidensintervallet (KI) med p-värde baseras på oddskvoten (kasirivimab och imdevimab-gruppen jämfört med placebogrupper) med användande av logistisk regressionsmodell med fasta kategoriska effekter av behandlingsgrupp, åldersgrupp (ålder i år: >=12 till <50 och >=50) och region (USA jämfört mot inte USA).

Kohort B

Den primära analyspopulationen inkluderade asymtomatiska försökspersoner som var SARS-CoV-2 RT-qPCR-positiva och seronegativa vid studiestart.

Vid studiestart gällde följande för den primära analyspopulationen: medianålder 40 år (11% av försökspersonerna var 65 år eller äldre) och 55% av försökspersonerna var kvinnor. Demografi och sjukdomskaraktäristika vid studiestart var väl avvägda mellan grupperna som fick kasirivimab och imdevimab respektive placebo.

Primärt effektmått var andelen försökspersoner som utvecklat covid-19 t.o.m. dag 29, bekräftad med RT-qPCR. Risken att utveckla covid-19 var 31% lägre vid behandling med kasirivimab och imdevimab jämfört med placebo. I en sensitivitetsanalys som inkluderade alla försökspersoner som var RT-qPCR-positiva vid studiestart, oavsett serologisk status vid studiestart, var det en 35% lägre risk för RT-qPCR-bekräftad covid-19 med behandling med kasirivimab och imdevimab jämfört med placebo.

Tabell 10: Primär analys av studien COV-2069, kohort B

	Kasirivimab och imdevimab (engångsdos 1200 mg)	Placebo
Primär analyspopulation: seronegativa vid studiestart	n = 100	n = 104
Risk för covid-19		
Total riskminskning t.o.m. dag 29 (primärt effektmått)		
Ojusterad riskminskning (Justerad oddskvot, p-värde) ¹	31% (0,54; p = 0,0380)	
Antal individer med händelse	29 (29%)	44 (42,3%)

¹ Konfidensintervallet (KI) med p-värde baseras på oddskvoten (kasirivimab och imdevimab-gruppen jämfört med placebogrupper) med användande av logistisk regressionsmodell med fasta kategoriska effekter av behandlingsgrupp, åldersgrupp (ålder i år: >=12 till <50 och >=50) och region (USA jämfört mot inte USA).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Både kasirivimab och imdevimab uppvisade linjär och dosproportionell farmakokinetik (PK) över de intravenösa (150 till 4000 mg av vardera monoklonala antikropp) och subkutana (300 och 600 mg av vardera monoklonala antikropp) dosintervall som utvärderades i kliniska studier.

Genomsnittliga maximala koncentrationen (C_{max}), area under kurvan från 0 till 28 dagar (AUC_{0-28}) och koncentration 28 dagar efter dosering (C_{28}) för kasirivimab och imdevimab var jämförbara efter antingen en engångsdos av 1200 mg (600 mg av vardera monoklonala antikropp) intravenöst (182,7

mg/l, 1754,9 mg.dag/l respektive 37,9 mg/l för kasirivimab och 181,7 mg/l, 1600,8 mg.dag/l respektive 27,3 mg/l för imdevimab) eller en engångsdos av 1200 mg (600 mg av vardera monoklonala antikropp) subkutant (52,5 mg/l, 1121,7 mg.dag/l respektive 30,5 mg/l för kasirivimab och 49,2 mg/l, 1016,9 mg.dag/l respektive 25,9 mg/l för imdevimab).

För den intravenösa regimen med 8 000 mg (4 000 mg av vardera monoklonal antikropp) till patienter som behövde syrgastillförsel var den genomsnittliga maximala koncentrationen (C_{max}), ytan under kurvan från dag 0 till dag 28 (AUC_{0-28}) och koncentrationen 28 dagar efter dosering (C_{28}) för kasirivimab och imdevimab 1 046 mg/l, 9 280 mg.dag/l respektive 165,2 mg/l för kasirivimab och 1 132 mg/l, 8 789 mg.dag/l respektive 136,2 mg/l för imdevimab, efter en intravenös engångsdos.

För profylax före exponering av intravenösa och subkutana doser vid administrering en gång per månad av 300 mg av vardera kasirivimab och imdevimab efter en initial (laddnings-)dos av 600 mg av vardera kasirivimab och imdevimab, var medianvärdet för förutspådd dalkoncentration av kasirivimab och imdevimab i serum vid steady state liknande som medelvärdena observerade dag 29 för serumkoncentrationer efter en subkutan engångsdos av kasirivimab och imdevimab 1200 mg (600 mg av kasirivimab och 600 mg av imdevimab).

Absorption

Kasirivimab och imdevimab administrerat som en intravenös engångsdos resulterar i maximal serumkoncentration vid slutet av infusionen. Mediantiden (intervall) för att nå beräknad maximal serumkoncentration av kasirivimab och imdevimab (T_{max}) efter en subkutan engångsdos av 600 mg av vardera monoklonala antikropp är 6,7 (intervall 3,4 - 13,6) dagar för kasirivimab och 6,6 (intervall 3,4 - 13,6) dagar för imdevimab. Efter en subkutan engångsdos av 600 mg av vardera monoklonala antikropp hade kasirivimab en beräknad biotillgänglighet på 71,8% och imdevimab på 71,7%.

Distribution

Total distributionsvolym beräknad med populationsfarmakokinetisk analys var 7,072 l för kasirivimab och 7,183 l för imdevimab.

Metabolism

Eftersom de är humana monoklonala IgG1-antikroppar förväntas kasirivimab och imdevimab brytas ner till små peptider och aminosyror genom katabolism på samma sätt som endogent IgG.

Eliminering

Medelvärdet (5:e, 95:e percentilen) för halveringstiden för eliminering i serum efter en 600 mg dos av vardera monoklonala antikropp var 29,8 (16,4, 43,1) dagar för kasirivimab och 26,2 (16,9, 35,6) för imdevimab. Medelvärdet (5:e, 95:e percentilen) för clearance var 0,188 (0,11, 0,30) för kasirivimab och 0,227 (0,15, 0,35) för imdevimab.

För patienter som behöver kompletterande syrgastillförsel var medelvärdet (5:e, 95:e percentilen) för halveringstiden för eliminering i serum efter en 4 000 mg dos av vardera monoklonala antikropp 21,9 (12,4, 36,9) dagar för kasirivimab och 18,8 (11,7, 29,4) dagar för imdevimab. Medelvärdet (5:e, 95:e percentilen) för clearance var 0,303 (0,156, 0,514) för kasirivimab och 0,347 (0,188, 0,566) för imdevimab.

Pediatrik population

För ungdomar med covid-19 (12 år och äldre och som vägde minst 40 kg i COV-2067) som fick en intravenös engångsdos med 1200 mg var koncentrationens medelvärde \pm SD vid slutet av infusionen och vid 28 dagar efter dosering $172 \pm 96,9$ mg/l respektive $54,3 \pm 17,7$ mg/l för kasirivimab och 183 ± 101 mg/l respektive $45,3 \pm 13,1$ mg/l för imdevimab.

För ungdomar som inte var infekterade med SARS-CoV-2 (12 år och äldre och som vägde minst 40 kg i COV-2069) som fick en subkutan engångsdos med 1200 mg var koncentrationens medelvärde \pm SD 28 dagar efter dosering $44,9 \pm 14,7$ mg/l för kasirivimab och $35,5 \pm 13,2$ mg/l för imdevimab.

Farmakokinetiken för kasirivimab och imdevimab hos barn <12 år har ännu inte fastställts.

Farmakokinetiken för kasirivimab och imdevimab hos barn <18 år som behöver kompletterande syrgastillförsel har ännu inte fastställts.

Äldre

I den populationsfarmakokinetiska analysen var inte ålder (18-96 år) identifierat som en signifikant kovariat för PK för kasirivimab eller imdevimab.

Nedsatt njurfunktion

Kasirivimab och imdevimab förväntas inte genomgå någon signifikant renal eliminering på grund av sin molekylvikt (> 69 kDa).

Nedsatt leverfunktion

Kasirivimab och imdevimab förväntas inte genomgå någon signifikant eliminering via levern.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga studier av karcinogenicitet, gentoxicitet eller reproduktionstoxicitet har utförts med kasirivimab eller imdevimab. Antikroppar såsom kasirivimab och imdevimab förväntas inte uppvisa gentoxisk eller karcinogenetisk potential. I studier av vävnadskorsreaktivitet med kasirivimab och imdevimab på vävnad från människor och apor samt från mänskliga foster observerades ingen bindning.

I en toxicitetsstudie på cynomolgusapor observerades icke-skadlig leverpåverkan (mindre och övergående ökning av ASAT och ALAT).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-histidin
L-histidinmonohydrokloridmonohydrat
Polysorbat 80
Sackaros
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska: 2 år

Sampackade 1332 mg flerdosinjektionsflaskor

Efter initial punktion: Om läkemedlet inte används omedelbart kan injektionsflaskan förvaras i 16 timmar i rumstemperatur, högst 25 °C, eller i högst 48 timmar i kylskåp (2 °C till 8 °C). Användaren ansvarar själv för andra förvaringstider och förvaringsförhållanden efter öppnandet.

Utspädd lösning för intravenös administrering

Lösningen i injektionsflaskorna måste spädas före administrering. Den färdigberedda infusionslösningen ska användas omedelbart. Kemisk och fysikalisk stabilitet efter öppnandet har påvisats i 20 timmar i rumstemperatur (högst 25 °C) och i 72 timmar i 2 °C till 8 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel ska den färdigberedda infusionslösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden före användningen, som i normala fall inte ska överstiga 24 timmar i 2 °C till 8 °C såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Om den intravenösa infusionspåsen har förvarats i kylskåp ska den få anta rumstemperatur i cirka 30 minuter före administrering.

Förvaring av sprutor för subkutan administrering

De fyllda sprutorna ska användas omedelbart. Kemisk och fysikalisk stabilitet efter öppnandet har påvisats i 24 timmar i rumstemperatur (högst 25 °C) och i 72 timmar i 2 °C till 8 °C. Om de inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden före användningen, som i normala fall inte ska överstiga 24 timmar i 2 °C till 8 °C såvida inte beredning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Om sprutorna har förvarats i kylskåp ska de få anta rumstemperatur i cirka 10-15 minuter före administreringen.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Får ej skakas.

Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ronapreve tillhandahålls i 20 ml injektionsflaskor av klart typ 1-glas.

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning, flerdosinjektionsflaskor

Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska av vardera antikropp:

Förpackning med två 20 ml injektionsflaskor av klart typ 1-glas med butylgummipropp, bestående av en injektionsflaska med 11,1 ml lösning med 1332 mg kasirivimab och en injektionsflaska med 11,1 ml lösning med 1332 mg imdevimab.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning av Ronapreve för intravenös infusion

Ronapreve ska beredas av hälso- och sjukvårdspersonal med användning av aseptisk teknik:

1. Ta ut injektionsflaskorna med kasirivimab och imdevimab ur kylskåpet och låt dem anta rumstemperatur i cirka 20 minuter före beredningen.
 - Utsätt inte injektionsflaskorna för direkt värme.
 - Skaka inte injektionsflaskorna.
2. Syna injektionsflaskorna med kasirivimab och imdevimab före administreringen och kontrollera att de inte innehåller några partiklar eller är missfärgade. Om något av detta observeras måste injektionsflaskorna kasseras och nya flaskor användas.
 - Lösningen i båda injektionsflaskorna ska vara klar till lätt opaliserande och färglös till svagt gul.
3. Ta fram en förfylld intravenös infusionspåse (av polyvinylklorid [PVC] eller polyolefin [PO]) som innehåller antingen 50 ml, 100 ml, 150 ml eller 250 ml med 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5%) glukoslösning för injektion.

4. Använd en steril spruta och nål och dra upp korrekt volym av kasirivimab och imdevimab från respektive injektionsflaska och injicera i en förfylld infusionspåse innehållande 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5%) glukoslösning för injektion (se avsnitt 4.2, tabell 1).
5. Blanda genom att försiktigt vända infusionspåsen upp och ner. Skaka inte påsen.
6. Ronapreve innehåller inget konserveringsmedel och den utspädda infusionslösningen ska därför administreras omedelbart.

Administrering av Ronapreve genom intravenös infusion

- Ta fram allt material som behövs för infusionen:
 - Infusionsaggregat av polyvinylklorid (PVC), PVC belagd med polyetylen (PE), eller polyuretan (PU).
 - In-line-filter eller separat filter av polyetersulfon, polysulfon eller polyamid med porstorlek 0,2 µm till 5 µm för intravenös administrering.
- Koppla infusionsaggregatet till infusionspåsen.
- Förfyll infusionsaggregatet.
- Administrera hela volymen infusionslösning i påsen med hjälp av infusionspump eller som droppinfusion genom en intravenös slang försedd med ett sterilt in-line-filter eller separat filter av polyetersulfon, polysulfon eller polyamid och en porstorlek på 0,2 µm till 5 µm för intravenös administrering.
- Den färdigberedda infusionslösningen ska inte administreras samtidigt med andra läkemedel. Kompatibiliteten mellan kasirivimab och imdevimab-injektion och intravenösa lösningar och läkemedel förutom 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning för injektion och 50 mg/ml (5%) glukoslösning för injektion är inte känd.
- När infusionen är klar ska slangen spolats igenom med 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5%) glukoslösning för injektion för att hela dosen säkert ska ha tillförts.
- Efter intravenös infusion ska patienterna övervakas i enlighet med gällande medicinsk praxis.

Beredning av Ronapreve för subkutan injektion

Ta ut injektionsflaskorna med kasirivimab och imdevimab ur kylskåpet och låt dem anta rumstemperatur i cirka 20 minuter före beredningen.

Utsätt inte injektionsflaskorna för direkt värme.

Skaka inte injektionsflaskorna.

Syna injektionsflaskorna med kasirivimab och imdevimab före administreringen och kontrollera att de inte innehåller några partiklar eller är missfärgade. Om något av detta observeras måste injektionsflaskorna kasseras och nya flaskor användas. Lösningen i samtliga injektionsflaskor ska vara klar till lätt opaliserande och färglös till svagt gul.

1. Ronapreve ska beredas med lämpligt antal sprutor (se avsnitt 4.2, tabell 3). Ta fram 3 ml- eller 5 ml-sprutor av polypropen med luerkoppling, samt 21 G-kanyler för överföringen.
2. Använd en steril nål och spruta och dra i varje spruta upp korrekt volym kasirivimab och imdevimab från respektive injektionsflaska (se avsnitt 4.2, tabell 3), totalt 4 sprutor till kombinationsdosen om 1200 mg och totalt 2 sprutor till kombinationsdosen om 600 mg. Förvara resterande läkemedel enligt anvisningarna i avsnitt 6.3.
3. Byt ut 21 G-överföringskanylen mot en 25 G- eller 27 G-kanyl för subkutan injektion.
4. Detta läkemedel innehåller inget konserveringsmedel och de färdiga sprutorna ska därför användas omedelbart. Om omedelbar administrering inte är möjlig kan de färdiga sprutorna med kasirivimab och imdevimab förvaras vid 2 °C till 8 °C i högst 72 timmar och i rumstemperatur upp till 25 °C i högst 24 timmar. Om de har förvarats i kylskåp ska sprutorna få anta rumstemperatur i cirka 10-15 minuter före administreringen.

Administrering av Ronapreve genom subkutan injektion

- För administrering av Ronapreve 1200 mg (600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab), ta fram 4 sprutor (se avsnitt 4.2, tabell 3) och förbered för subkutan injektion.
- För administrering av Ronapreve 600 mg (300 mg kasirivimab och 300 mg imdevimab), ta fram 2 sprutor (se avsnitt 4.2, tabell 3) och förbered för subkutan injektion.
- Beroende på volymen, administrera de subkutana injektionerna direkt efter varandra på olika ställen på kroppen (i lårens övre del, övre ytterarmarna eller buken, undvik 5 cm runt naveln och midjan).

Kassering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Följande punkter ska följas strikt vad gäller användning och kassering av sprutor och andra vassa föremål:

- Kanyler och sprutor får aldrig återanvändas.
- Lägg alla kanyler och sprutor i en behållare för vassa föremål (punkteringssäker engångsbehållare).

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1601/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12 november 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

● **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

● **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG - Engångsbruk****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Ronapreve 300 mg + 300 mg injektions-/infusionsvätska, lösning
kasirivimab/imdevimab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 300 mg/2,5 ml kasirivimab (120 mg/ml).
En injektionsflaska innehåller 300 mg/2,5 ml imdevimab (120 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, sackaros, vatten för
injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektions-/infusionsvätska, lösning
300 mg/2,5 ml
2 injektionsflaskor med 2,5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
För intravenös eller subkutan användning
För i.v. måste kasirivimab och imdevimab administreras tillsammans
För s.c. måste kasirivimab och imdevimab administreras efter varandra
Endast för engångsanvändning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas. **Skaka inte injektionsflaskorna.** Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1601/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT TILL INJEKTIONSFLASKA MED KASIRIVIMAB – Injektionsflaska för engångsbruk

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ronapreve 300 mg + 300 mg injektions-/infusionsvätska, lösning
kasirivimab
i.v./s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

300 mg/2,5 ml

6. ÖVRIGT

Måste administreras tillsammans med imdevimab

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT TILL INJEKTIONSFLASKA MED IMDEVIMAB – Injektionsflaska för engångsbruk

1. LÄKEMEDELTS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ronapreve 300 mg + 300 mg injektions-/infusionsvätska, lösning
imdevimab
i.v./s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

300 mg/2,5 ml

6. ÖVRIGT

Måste administreras tillsammans med kasirivimab

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG - Flerdos****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
kasirivimab/imdevimab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En flerdosinjektionsflaska innehåller 1332 mg/11,1 ml kasirivimab (120 mg/ml).
En flerdosinjektionsflaska innehåller 1332 mg/11,1 ml imdevimab (120 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, sackaros, vatten för
injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektions-/infusionsvätska, lösning
1332 mg/11,1 ml
2 flerdosinjektionsflaskor med 11,1 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning
För intravenös eller subkutan användning
För i.v. måste kasirivimab och imdevimab administreras tillsammans
För s.c. måste kasirivimab och imdevimab administreras efter varandra

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas. **Skaka inte injektionsflaskorna.** Förvara injektionsflaskorna i ytterkartongen. Ljuskänsligt

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1601/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT TILL INJEKTIONSFLASKA MED KASIRIVIMAB - Flerdosinjektionsflaska

1. LÄKEMEDELTS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
kasirivimab
i.v./s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1332 mg/11,1 ml

6. ÖVRIGT

Måste administreras tillsammans med imdevimab

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT TILL INJEKTIONSFLASKA MED IMDEVIMAB - Flerdosinjektionsflaska

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning
imdevimab
i.v./s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1332 mg/11,1 ml

6. ÖVRIGT

Måste administreras tillsammans med kasirivimab

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Ronapreve 300 mg + 300 mg injektions-/infusionsvätska, lösning

kasirivimab och imdevimab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Ronapreve är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Ronapreve
3. Hur du får Ronapreve
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ronapreve ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ronapreve är och vad det används för

Vad Ronapreve är

Ronapreve består av de aktiva substanserna kasirivimab och imdevimab. Kasirivimab och imdevimab är en typ av proteiner som kallas monoklonala antikroppar.

Vad Ronapreve används för

Ronapreve används för att behandla vuxna och ungdomar från 12 års ålder som väger minst 40 kg med covid-19 som inte behöver syrgas för att behandla covid-19 och har ökad risk att sjukdomen blir svår, enligt läkarens bedömning.

Ronapreve används för att behandla covid-19 hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder som väger minst 40 kg och som behöver syrgas för att behandla covid-19, samt har testat negativt för antikroppar (proteiner i kroppens försvarssystem) mot covid-19.

Ronapreve används för att förebygga covid-19 hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder som väger minst 40 kg.

Hur Ronapreve verkar

Ronapreve fäster på ett protein på coronavirusets yta som kallas spikeprotein. På det sättet hindras viruset från att ta sig in i dina celler och från att spridas mellan celler.

2. Vad du behöver veta innan du får Ronapreve

Du ska inte få Ronapreve

- om du är allergisk mot kasirivimab, imdevimab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Tala med läkare eller sjuksköterska så snart som möjligt om detta gäller dig.

Varningar och försiktighet

- Detta läkemedel kan orsaka allergiska reaktioner eller reaktioner efter infusionen eller injektionen. Tecken på sådana reaktioner räknas upp i avsnitt 4. Tala omedelbart om för läkaren om du får något av dessa tecken eller symtom.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn under 12 år eller ungdomar som väger mindre än 40 kg.

Andra läkemedel och Ronapreve

Innan du får Ronapreve måste du tala om för läkaren eller sjuksköterskan som ger dig läkemedlet om du tar några andra läkemedel, eller nyligen har tagit andra läkemedel.

Efter att du har fått Ronapreve:

- tala om för läkaren, sjuksköterskan eller apotekspersonalen att du har fått detta läkemedel för att behandla eller förebygga covid-19.
- tala om för läkaren, sjuksköterskan eller apotekspersonalen att du har fått detta läkemedel om du ska få ett covid-19-vaccin.

Graviditet och amning

Tala om för läkaren eller sjuksköterskan om du är gravid eller skulle kunna vara gravid.

- Skälet till detta är att det inte finns tillräckligt med information om detta läkemedel är säkert att använda under graviditet.
- Detta läkemedel ges endast om den möjliga nyttan med behandlingen överväger de möjliga riskerna för modern och det ofödda barnet.

Tala om för läkaren eller sjuksköterskan om du ammar.

- Skälet till detta är att det ännu inte är känt om detta läkemedel passerar över i bröstmjolk eller om det kan påverka barnet eller mjölkproduktionen.
- Läkaren kommer att hjälpa dig besluta om du ska fortsätta amma eller börja behandling med detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel förväntas inte ha någon effekt på din körförmåga.

3. Hur du får Ronapreve

Hur mycket läkemedel ger man?

Rekommenderad dos för behandling av covid-19 beror på hur svår sjukdom du har.

Rekommenderad dos för behandling av covid-19 hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder som väger minst 40 kg och som inte behöver behandling med syrgas är 600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab.

Rekommenderad dos för behandling av covid-19 hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder som väger minst 40 kg och som behöver behandling med syrgas är 4 000 mg kasirivimab och 4 000 mg imdevimab.

Rekommenderad dos för att förebygga covid-19 hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder som väger minst 40 kg är 600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab.

Rekommenderad dos för fortsatt förebyggande av covid-19 hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder som väger minst 40 kg är 600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab som den första dosen och efterföljande doser är 300 mg kasirivimab och 300 mg imdevimab en gång var fjärde vecka.

Hur ger man detta läkemedel?

Kasirivimab och imdevimab kan ges tillsammans som en engångsinfusion (dropp) i en ven under 20 till 60 minuter. Till patienter som inte behöver behandling med syrgas kan detta läkemedel också ges som injektioner som ges direkt efter varandra under huden på olika ställen på kroppen, om en infusion skulle fördröja behandlingen. Läkaren eller sjuksköterskan bestämmer hur länge du behöver övervakas efter att du har fått läkemedlet med tanke på eventuella biverkningar.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal, eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar har rapporterats för Ronapreve.

Reaktioner efter infusionen

Tala omedelbart om för läkaren om du under eller efter infusionen får något av de tecken på en allergisk reaktion eller reaktion som räknas upp nedan. Infusionen kan behöva ges långsammare, avbrytas eller stoppas, och du kanske behöver andra läkemedel för att behandla dessa symtom. Tecken och symtom på allergisk reaktion eller infusionsrelaterade reaktioner kan vara:

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer

- illamående
- frossa
- yrsel
- rodnad
- klåda
- onormalt snabb andning
- hudutslag

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer

- allvarlig allergisk reaktion (anafylaxi)
- allergiska reaktioner
- kliande hudutslag

Andra biverkningar som rapporterats (okänd frekvens):

- svimning som kan åtföljas av muskelspasmer eller ryckningar

Reaktioner efter injektion subkutant (under huden)

Tala omedelbart om för läkaren om du får något av dessa tecken på en reaktion efter injektionerna.

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- rodnad, blåmärke, svullnad, smärta eller kliande utslag vid injektionsstället

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer

- yrsel
- svullna lymfkörtlar i närheten av injektionsstället

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer

- klåda

Andra biverkningar som rapporterats (okänd frekvens):

- svimning som kan åtföljas av muskelspasmer eller ryckningar

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ronapreve ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flasketiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Ronapreve förvaras av hälso- och sjukvårdspersonal på sjukhuset eller kliniken under följande förhållanden:

- **Före användning** förvaras oöppnad Ronapreve koncentrat i kylskåp tills den dag då det ska användas. Före spädning ska den koncentrerade lösningen ha antagit rumstemperatur.
- **Efter spädning** ska Ronapreve användas omedelbart. Om det behövs kan påsarna med utspädd lösning förvaras i 2 °C till 8 °C i högst 72 timmar och i rumstemperatur upp till 25 °C i högst 20 timmar. Om lösningen har förvarats i kylskåp ska den få anta rumstemperatur i cirka 30 minuter före administrering.
- Fyllda sprutor ska användas omedelbart. Om det behövs kan fyllda sprutor förvaras i 2 °C till 8 °C i högst 72 timmar, och i rumstemperatur upp till 25 °C i högst 24 timmar. Om de har förvarats i kylskåp ska sprutorna få anta rumstemperatur i cirka 10-15 minuter före administrering.

Använd inte detta läkemedel om det innehåller partiklar eller är missfärgat.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsförteckning

- De aktiva substanserna är kasirivimab och imdevimab. Varje 6 ml engångsinjektionsflaska innehåller 300 mg kasirivimab eller 300 mg imdevimab.
- Övriga innehållsämnen är L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, sackaros och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ronapreve är en lösning för injektions-/infusionsvätska. Det är en klar till lätt opaliserande och färglös till svagt gul lösning och är tillgänglig i kartonger med 2 injektionsflaskor i varje förpackning, en injektionsflaska för varje aktiv substans.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

(Se Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Följande information är endast avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal. Se produktresumén för ytterligare information.

Anvisningar för hälso- och sjukvårdspersonal

Ronapreve 300 mg + 300 mg injektions-/infusionsvätska, lösning

Kasirivimab och imdevimab måste administreras tillsammans genom intravenös infusion (efter spädning) eller efter varandra genom subkutan injektion

Kasirivimab:

Varje engångsinjektionsflaska innehåller 300 mg kasirivimab per 2,5 ml (120 mg/ml) som en klar till lätt opaliserande och färglös till svagt gul lösning.

Imdevimab:

Varje engångsinjektionsflaska innehåller 300 mg imdevimab per 2,5 ml (120 mg/ml) som en klar till lätt opaliserande och färglös till svagt gul lösning.

Sammanfattning av behandling och prevention

Ronapreve är avsett för:

- Behandling av covid-19 hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder som väger minst 40 kg och som inte behöver syrgastillförsel och som har ökad risk för sjukdomsprogression till svår covid-19.
- Behandling av covid-19 hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder som väger minst 40 kg och får syrgastillförsel och som fått ett negativt resultat på SARS-CoV-2-antikroppstest.
- Prevention av covid-19 hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder som väger minst 40 kg.

Beroende på den kliniska indikationen är rekommenderad dos:

- 600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab, eller
- 4 000 mg kasirivimab och 4 000 mg imdevimab, eller
- 300 mg kasirivimab och 300 mg imdevimab

Beredning för administrering med intravenös infusion

Ronapreve koncentrerad lösning måste spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion eller 50 mg/ml (5%) glukoslösning för injektion, under aseptiska förhållanden. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

1. Ta ut injektionsflaskorna med kasirivimab och imdevimab ur kylskåpet och låt dem anta rumstemperatur i cirka 20 minuter före beredningen. Utsätt dem inte för direkt värme. Skaka inte injektionsflaskorna.
2. Syna injektionsflaskorna med kasirivimab och imdevimab före administreringen och kontrollera att de inte innehåller några partiklar eller är missfärgade. Om något av detta observeras måste injektionsflaskorna kasseras och nya flaskor användas.
 - Lösningen i båda flaskorna ska vara klar till lätt opaliserande och färglös till svagt gul.
3. Ta fram en förfylld intravenös infusionspåse (gjord av polyvinylklorid [PVC] eller polyolefin [PO]) som innehåller antingen 50 ml, 100 ml, 150 ml eller 250 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5%) glukoslösning för injektion.
4. Använd en steril spruta och nål och dra upp korrekt volym kasirivimab och imdevimab från respektive injektionsflaska och injicera i en förfylld infusionspåse innehållande 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5%) glukoslösning för injektion (se tabell 1 och 2).

5. Blanda genom att försiktigt vända infusionspåsen upp och ner. Skaka inte påsen.
6. Detta läkemedel innehåller inget konserveringsmedel och den utspädda infusionslösningen ska därför administreras omedelbart.
 - Om omedelbar administrering inte är möjlig kan den utspädda lösningen med kasirivimab och imdevimab förvaras vid 2 °C till 8 °C i högst 72 timmar och i rumstemperatur upp till 25 °C i högst 20 timmar. Om infusionslösningen förvarats i kylskåp ska den få anta rumstemperatur i cirka 30 minuter före administreringen.

Tabell 1: Rekommenderade instruktioner för spädning och intravenös infusion av 600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab eller 300 mg kasirivimab och 300 mg imdevimab

Indikation	Storlek på förfylld infusionspåse med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid-lösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning	Dos Ronapreve	Total volym för 1 dos	Volym som ska dras upp från respektive injektionsflaska och injiceras i samma infusionspåse förfylld med 50-250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för samtidig administrering	Minsta infusionstid
Behandling (patienter som inte får syrgas-tillförsel), Profylax efter exponering (engångsdos), Profylax före exponering (initial dos)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml från två 300 mg engångsinjektionsflaskor med kasirivimab 2,5 ml från två 300 mg engångsinjektionsflaskor med imdevimab	20 minuter
	250 ml				30 minuter
Profylax före exponering (upprepad dosering)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg kasirivimab och 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml från en 300 mg engångsinjektionsflaska med kasirivimab 2,5 ml från en 300 mg engångsinjektionsflaska med imdevimab	20 minuter
	250 ml				30 minuter

Tabell 2: Rekommenderade instruktioner för spädning och intravenös infusion av 4 000 mg kasirivimab och 4 000 mg imdevimab

Indikation	Storlek på förfylld infusionspåse med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid-lösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning	Dos Ronapreve	Total volym för 1 dos	Volym som ska dras upp från respektive injektionsflaska och injiceras i samma infusionspåse förfylld med 50-250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för samtidig administrering	Minsta infusionstid
Behandling (patienter som står på syrgastill-försel)	250 ml*	4 000 mg kasirivimab och 4 000 mg imdevimab	66,6 ml	Totalt 33,3 ml kasirivimab från 300 mg engångsinjektionsflaskor Totalt 33,3 ml imdevimab från 300 mg engångsinjektionsflaskor	60 minuter

* Dra upp och kassera 66,6 ml av 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning från infusionspåsen innan kasirivimab och imdevimab tillsätts.

Administrering med intravenös infusion

Ronapreve infusionslösning ska administreras av kvalificerad hälso- och sjukvårdspersonal med aseptisk teknik.

- Ta fram allt material som behövs för infusionen:
 - Infusionsaggregat av polyvinylklorid (PVC), PVC belagd med polyetylen (PE), eller polyuretan (PU).
 - In-line-filter eller separat filter av polyetersulfon, polysulfon eller polyamid med porstorlek 0,2 µm till 5 µm för intravenös administrering.
- Koppla infusionsaggregatet till infusionspåsen.
- Förfyll infusionsaggregatet.
- Administrera hela volymen infusionslösning i påsen med hjälp av infusionspump eller som droppinfusion genom en intravenös slang försedd med ett sterilt in-line-filter eller separat filter av polyetersulfon, polysulfon eller polyamid och en porstorlek på 0,2 µm till 5 µm för intravenös administrering.
- Infusionen ska administreras under 20-60 minuter. Infusionshastigheten kan sänkas, avbrytas eller avslutas om patienten får tecken på infusionsassocierade händelser eller andra biverkningar.
- Den färdigberedda infusionslösningen ska inte administreras samtidigt med andra läkemedel. Kompatibiliteten mellan kasirivimab och imdevimab-injektion och intravenösa lösningar och läkemedel förutom 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning för injektion och 50 mg/ml (5%) glukoslösning för injektion är inte känd.
- När infusionen är klar ska slangen spolats igenom med 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5%) glukoslösning för injektion för att hela dosen säkert ska ha tillförts.

Beredning för subkutan injektion

Ta ut injektionsflaskorna med kasirivimab och imdevimab ur kylskåpet och låt dem anta rumstemperatur i cirka 20 minuter före beredningen. Utsätt dem inte för direkt värme. Skaka inte injektionsflaskorna.

Syna injektionsflaskorna med kasirivimab och imdevimab före administreringen och kontrollera att de inte innehåller några partiklar eller är missfärgade. Om något av detta observeras måste injektionsflaskorna kasseras och nya flaskor användas. Lösningen i samtliga injektionsflaskor ska vara klar till lätt opaliserande och färglös till svagt gul.

1. Ronapreve ska beredas med lämpligt antal sprutor (se tabell 3). Ta fram 3 ml- eller 5 ml-sprutor av polypropen med luerkoppling, samt 21 G-kanyler för överföringen.
2. Använd en steril spruta och nål och dra i varje spruta upp korrekt volym kasirivimab och imdevimab från respektive injektionsflaska (se tabell 3), totalt 4 sprutor till kombinationsdosen om 1200 mg och totalt 2 sprutor till kombinationsdosen om 600 mg. Förvara resterande läkemedel enligt anvisningarna.
3. Byt ut 21 G-överföringskanylen mot en 25 G- eller 27 G-kanyl för subkutan injektion.
4. Detta läkemedel innehåller inget konserveringsmedel och de fyllda sprutorna ska därför användas omedelbart. Om omedelbar administrering inte är möjlig kan de fyllda sprutorna med kasirivimab och imdevimab förvaras vid 2 °C till 8 °C i högst 72 timmar och i rumstemperatur upp till 25 °C i högst 24 timmar. Om de har förvarats i kylskåp ska sprutorna få anta rumstemperatur i cirka 10-15 minuter före administreringen.

Tabell 3: Beredning av 600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab eller 300 mg kasirivimab och 300 mg imdevimab för subkutan injektion

Indikation	Dos Ronapreve	Total volym för 1 dos	Volym som ska dras upp från respektive injektionsflaska för beredning av 4 sprutor
Behandling (patienter inte får syrgastillförsel), Profylax efter exponering (engångsdos), Profylax före exponering (initial dos)	600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml från två 300 mg engångsinjektionsflaskor med kasirivimab 2,5 ml från två 300 mg engångsinjektionsflaskor med imdevimab
Indikation	Dos Ronapreve	Total volym för 1 dos	Volym som ska dras upp från respektive injektionsflaska för beredning av 2 sprutor
Profylax före exponering (upprepad dosering)	300 mg kasirivimab och 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml från en 300 mg engångsinjektionsflaska med kasirivimab 2,5 ml från en 300 mg engångsinjektionsflaska med imdevimab

Administrering som subkutan injektion

- För administrering av Ronapreve 1200 mg (600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab), ta fram 4 sprutor (tabell 3) och förbered för subkutan injektion.
- För administrering av Ronapreve 600 mg (300 mg kasirivimab och 300 mg imdevimab), ta fram 2 sprutor (tabell 3) och förbered för subkutan injektion.
- Beroende på volymen ska subkutana injektioner med kasirivimab och imdevimab ges efter varandra på olika ställen på kroppen (i lårens övre del, övre ytterarmarna eller buken, undvik 5 cm runt naveln och midjan).

Övervaka och rapportera biverkningar

- Övervaka patienten avseende biverkningar under och efter infusionen eller injektionen i enlighet med gällande medicinsk praxis. Infusionen kan ges med lägre hastighet eller avbrytas om patienten får tecken på infusionsrelaterade reaktioner eller andra biverkningar. Vid tecken eller symtom på en kliniskt signifikant överkänslighetsreaktion eller anafylaxi ska administreringen omedelbart avslutas och lämpliga läkemedel och/eller stödjande vård sättas in.
- Biverkningar ska rapporteras via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

Förvaring

- **Före användning** ska injektionsflaskorna med kasirivimab och imdevimab förvaras i kylskåp i 2 °C till 8 °C. Får ej användas efter utgångsdatum som anges på injektionsflaskorna/kartongen efter EXP.
- Kasirivimab och imdevimab koncentrat är klara till lätt opaliserande och färglösa till svagt gula lösningar.
- **Före spädning** ska kasirivimab och imdevimab anta rumstemperatur (högst 25 °C).
- **Efter initial punktion av 6 ml-injektionsflaskan** ska läkemedlet användas omedelbart och resterande läkemedel ska kasseras.
- **Efter spädning** ska Ronapreve administreras omedelbart. Vid behov kan påsarna med utspädd lösning förvaras i upp till 20 timmar i rumstemperatur (högst 25 °C) och i 2 °C till 8 °C i högst 72 timmar. Ur mikrobiologisk synvinkel ska den färdigberedda infusionslösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden före användningen, som i normala fall inte ska överstiga 24 timmar i 2 °C till 8 °C såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Bipacksedel: Information till patienten

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

kasirivimab och imdevimab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Ronapreve är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Ronapreve
3. Hur du får Ronapreve
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ronapreve ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ronapreve är och vad det används för

Vad Ronapreve är

Ronapreve består av de aktiva substanserna kasirivimab och imdevimab. Kasirivimab och imdevimab är en typ av proteiner som kallas monoklonala antikroppar.

Vad Ronapreve används för

Ronapreve används för att behandla vuxna och ungdomar från 12 års ålder som väger minst 40 kg med covid-19 som inte behöver syrgas för att behandla covid-19 och har ökad risk att sjukdomen blir svår, enligt läkarens bedömning.

Ronapreve används för att behandla covid-19 hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder som väger minst 40 kg och som behöver syrgas för att behandla covid-19, samt har testat negativt för antikroppar (proteiner i kroppens försvarssystem) mot covid-19.

Ronapreve används för att förebygga covid-19 hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder som väger minst 40 kg.

Hur Ronapreve verkar

Ronapreve fäster på ett protein på coronavirusets yta som kallas spikeprotein. På det sättet hindras viruset från att ta sig in i dina celler och från att spridas mellan celler.

2. Vad du behöver veta innan du får Ronapreve

Du ska inte få Ronapreve

- om du är allergisk mot kasirivimab, imdevimab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Tala med läkare eller sjuksköterska så snart som möjligt om detta gäller dig.

Varningar och försiktighet

- Detta läkemedel kan orsaka allergiska reaktioner eller reaktioner efter infusionen eller injektionen. Tecken på sådana reaktioner räknas upp i avsnitt 4. Tala omedelbart om för läkaren om du får något av dessa tecken eller symtom.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn under 12 år eller till ungdomar som väger mindre än 40 kg.

Andra läkemedel och Ronapreve

Innan du får Ronapreve måste du tala om för läkaren eller sjuksköterskan som ger dig läkemedlet om du tar några andra läkemedel, eller nyligen har tagit andra läkemedel.

Efter att du har fått Ronapreve:

- tala om för läkaren, sjuksköterskan eller apotekspersonalen att du har fått detta läkemedel för att behandla eller förebygga covid-19.
- tala om för läkaren, sjuksköterskan eller apotekspersonalen att du har fått detta läkemedel om du ska få ett covid-19-vaccin.

Graviditet och amning

Tala om för läkaren eller sjuksköterskan om du är gravid eller skulle kunna vara gravid.

- Skälet till detta är att det inte finns tillräckligt med information om detta läkemedel är säkert att använda under graviditet.
- Detta läkemedel ges endast om den möjliga nyttan med behandlingen överväger de möjliga riskerna för modern och det ofödda barnet.

Tala om för läkaren eller sjuksköterskan om du ammar.

- Skälet till detta är att det ännu inte är känt om detta läkemedel passerar över i bröstmjolk eller om det kan påverka barnet eller mjölkproduktionen.
- Läkaren kommer att hjälpa dig besluta om du ska fortsätta amma eller börja behandling med detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel förväntas inte ha någon effekt på din körförmåga.

3. Hur du får Ronapreve

Hur mycket läkemedel ger man?

Rekommenderad dos för behandling av covid-19 beror på hur svår sjukdom du har.

Rekommenderad dos för behandling av covid-19 hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder som väger minst 40 kg och som inte behöver behandling med syrgas är 600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab.

Rekommenderad dos för behandling av covid-19 hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder som väger minst 40 kg och som behöver behandling med syrgas är 4 000 mg kasirivimab och 4 000 mg imdevimab.

Rekommenderad dos för att förebygga covid-19 hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder som väger minst 40 kg är 600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab.

Rekommenderad dos för fortsatt förebyggande av covid-19 hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder som väger minst 40 kg är 600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab som den första dosen och efterföljande doser är 300 mg kasirivimab och 300 mg imdevimab en gång var fjärde vecka.

Hur ger man detta läkemedel?

Kasirivimab och imdevimab kan ges tillsammans som en engångsinfusion (dropp) i en ven under 20 till 60 minuter. Till patienter som inte behöver behandling med syrgas kan detta läkemedel också ges som injektioner som ges direkt efter varandra under huden på olika ställen på kroppen, om en infusion skulle fördröja behandlingen. Läkaren eller sjuksköterskan bestämmer hur länge du behöver övervakas efter att du har fått läkemedlet med tanke på eventuella biverkningar.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal, eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar har rapporterats för Ronapreve.

Reaktioner efter infusionen

Tala omedelbart om för läkaren om du under eller efter infusionen får något av de tecken på en allergisk reaktion eller reaktion som räknas upp nedan. Infusionen kan behöva ges långsammare, avbrytas eller stoppas, och du kanske behöver andra läkemedel för att behandla dessa symtom. Tecken och symtom på allergisk reaktion eller infusionsrelaterade reaktioner kan vara:

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer

- illamående
- frossa
- yrsel
- rodnad
- klåda
- onormalt snabb andning
- hudutslag

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1000 personer

- allvarlig allergisk reaktion (anafylaxi)
- allergiska reaktioner
- kliande hudutslag

Andra biverkningar som rapporterats (okänd frekvens):

- svimning som kan åtföljas av muskelspasmer eller ryckningar

Reaktioner efter injektion subkutant (under huden)

Tala omedelbart om för läkaren om du får något av dessa tecken på en reaktion efter injektionerna.

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- rodnad, blåmärke, svullnad, smärta eller kliande utslag vid injektionsstället

Mindre vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer

- yrsel
- svullna lymfkörtlar i närheten av injektionsstället

Sällsynta: kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer

- klåda

Andra biverkningar som rapporterats (okänd frekvens):

- svimning som kan åtföljas av muskelspasmer eller ryckningar

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ronapreve ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och flasketiketten efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Ronapreve förvaras av hälso- och sjukvårdspersonal på sjukhuset eller kliniken under följande förhållanden:

- **Före användning** förvaras oöppnad Ronapreve koncentrat i kylskåp tills den dag då det ska användas. Före spädning ska den koncentrerade lösningen ha antagit rumstemperatur.
- **Efter spädning** ska Ronapreve användas omedelbart. Om det behövs kan påsarna med utspädd lösning förvaras i 2 °C till 8 °C i högst 72 timmar och i rumstemperatur upp till 25 °C i högst 20 timmar. Om lösningen har förvarats i kylskåp ska den få anta rumstemperatur i cirka 30 minuter före administrering.
- Fyllda sprutor ska användas omedelbart. Om det behövs kan fyllda sprutor förvaras i 2 °C till 8 °C i högst 72 timmar, och i rumstemperatur upp till 25 °C i högst 24 timmar. Om de har förvarats i kylskåp ska sprutorna få anta rumstemperatur i cirka 10-15 minuter före administrering.

Använd inte detta läkemedel om det innehåller partiklar eller är missfärgat.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsförteckning

- De aktiva substanserna är kasirivimab och imdevimab. Varje flerdosinjektionsflaska med 20 ml innehåller 1332 mg kasirivimab eller 1332 mg imdevimab.
- Övriga innehållsämnen är L-histidin, L-histidinmonohydrokloridmonohydrat, polysorbat 80, sackaros och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ronapreve är en lösning för injektions-/infusionsvätska. Det är en klar till lätt opaliserande och färglös till svagt gul lösning och är tillgänglig i kartonger med 2 injektionsflaskor i varje förpackning, en injektionsflaska för varje aktiv substans.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

(Se Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://ema.europa.eu>

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Följande information är endast avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal. Se produktresumén för ytterligare information.

Anvisningar för hälso- och sjukvårdspersonal

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

Kasirivimab och imdevimab måste administreras tillsammans genom intravenös infusion (efter spädning) eller efter varandra genom subkutan injektion

Kasirivimab:

Varje flerdosinjektionsflaska innehåller 1332 mg kasirivimab per 11,1 ml (120 mg/ml) som en klar till lätt opaliserande och färglös till svagt gul lösning.

Imdevimab:

Varje flerdosinjektionsflaska innehåller 1332 mg imdevimab per 11,1 ml (120 mg/ml) som en klar till lätt opaliserande och färglös till svagt gul lösning.

Sammanfattning av behandling och prevention

Ronapreve är avsett för:

- Behandling av covid-19 hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder som väger minst 40 kg och som inte behöver syrgastillförsel och som har ökad risk för sjukdomsprogression till svår covid-19.
- Behandling av covid-19 hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder som väger minst 40 kg och får syrgastillförsel och som fått ett negativt resultat på SARS-CoV-2-antikroppstest.
- Prevention av covid-19 hos vuxna och ungdomar från 12 års ålder som väger minst 40 kg.

Beroende på den kliniska indikationen är rekommenderad dos:

- 600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab, eller
- 4 000 mg kasirivimab och 4 000 mg imdevimab, eller
- 300 mg kasirivimab och 300 mg imdevimab

Beredning för administrering med intravenös infusion

Ronapreve koncentrerad lösning måste spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion eller 50 mg/ml (5%) glukoslösning för injektion, under aseptiska förhållanden. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

1. Ta ut injektionsflaskorna med kasirivimab och imdevimab ur kylskåpet och låt dem anta rumstemperatur i cirka 20 minuter före beredningen. Utsätt dem inte för direkt värme. Skaka inte injektionsflaskorna.
2. Syna injektionsflaskorna med kasirivimab och imdevimab före administreringen och kontrollera att de inte innehåller några partiklar eller är missfärgade. Om något av detta observeras måste injektionsflaskorna kasseras och nya flaskor användas.
 - Lösningen i båda flaskorna ska vara klar till lätt opaliserande och färglös till svagt gul.
3. Ta fram en förfylld intravenös infusionspåse (gjord av polyvinylklorid [PVC] eller polyolefin [PO]) som innehåller antingen 50 ml, 100 ml, 150 ml eller 250 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5%) glukoslösning för injektion.
4. Använd en steril spruta och nål och dra upp korrekt volym kasirivimab och imdevimab från respektive injektionsflaska och injicera i en förfylld infusionspåse innehållande 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5%) glukoslösning för injektion (se tabell 1 och 2).
5. Blanda genom att försiktigt vända infusionspåsen upp och ner. Skaka inte påsen.

6. Detta läkemedel innehåller inget konserveringsmedel och den utspädda infusionslösningen ska därför administreras omedelbart.
- Om omedelbar administrering inte är möjlig kan den utspädda lösningen med kasirivimab och imdevimab förvaras vid 2 °C till 8 °C i högst 72 timmar och i rumstemperatur upp till 25 °C i högst 20 timmar. Om infusionslösningen förvarats i kylskåp ska den få anta rumstemperatur i cirka 30 minuter före administreringen.

Tabell 1: Rekommenderade instruktioner för spädning och intravenös infusion av 600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab eller 300 mg kasirivimab och 300 mg imdevimab

Indikation	Storlek på förfylld infusionspåse med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning	Dos Ronapreve	Total volym för 1 dos	Volym som ska dras upp från respektive injektionsflaska och injiceras i samma infusionspåse förfylld med 50-250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för samtidig administrering	Minsta infusionstid
Behandling (patienter som inte får syrgas-tillförsel), Profylax efter exponering (engångsdos), Profylax före exponering (initial dos)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab	10 ml	5 ml från en 1332 mg flerdosinjektionsflaska med kasirivimab 5 ml från en 1332 mg flerdosinjektionsflaska med imdevimab	20 minuter
	250 ml				30 minuter
Profylax före exponering (upprepad dosering)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg kasirivimab och 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml från en 1332 mg flerdosinjektionsflaska med kasirivimab 2,5 ml från en 1332 mg flerdosinjektionsflaska med imdevimab	20 minuter
	250 ml				30 minuter

Tabell 2: Rekommenderade instruktioner för spädning och intravenös infusion av 4 000 mg kasirivimab och 4 000 mg imdevimab

Indikation	Storlek på förfylld infusionspåse med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid-lösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning	Dos Ronapreve	Total volym för 1 dos	Volym som ska dras upp från respektive injektionsflaska och injiceras i samma infusionspåse förfylld med 50-250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning för samtidig administrering	Minsta infusionstid
Behandling (patienter som står på syrgastill-försel)	250 ml*	4 000 mg kasirivimab och 4 000 mg imdevimab	66,6 ml	11,1 ml från tre 1332 mg flerdosinjektionsflaskor med kasirivimab 11,1 ml från tre 1332 mg flerdosinjektionsflaskor med imdevimab	60 minuter

* Dra upp och kassera 66,6 ml av 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning eller 50 mg/ml (5 %) glukoslösning från infusionspåsen innan kasirivimab och imdevimab tillsätts.

Administrering med intravenös infusion

Ronapreve infusionslösning ska administreras av kvalificerad hälso- och sjukvårdspersonal med aseptisk teknik.

- Ta fram allt material som behövs för infusionen:
 - Infusionsaggregat av polyvinylklorid (PVC), PVC belagd med polyetylen (PE), eller polyuretan (PU).
 - In-line-filter eller separat filter av polyetersulfon, polysulfon eller polyamid med porstorlek 0,2 µm till 5 µm för intravenös administrering.
- Koppla infusionsaggregatet till infusionspåsen.
- Förfyll infusionsaggregatet.
- Administrera hela volymen infusionslösning i påsen med hjälp av infusionspump eller som droppinfusion genom en intravenös slang försedd med ett sterilt in-line-filter eller separat filter av polyetersulfon, polysulfon eller polyamid och en porstorlek på 0,2 µm till 5 µm för intravenös administrering.
- Infusionen ska administreras under 20-60 minuter. Infusionshastigheten kan sänkas, avbrytas eller avslutas om patienten får tecken på infusionsassocierade händelser eller andra biverkningar.
- Den färdigberedda infusionslösningen ska inte administreras samtidigt med andra läkemedel. Kompatibiliteten mellan kasirivimab och imdevimab-injektion och intravenösa lösningar och läkemedel förutom 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning för injektion och 50 mg/ml (5%) glukoslösning för injektion är inte känd.
- När infusionen är klar ska slangen spolats igenom med 9 mg/ml (0,9%) natriumkloridlösning för injektion eller 50 mg/ml (5%) glukoslösning för injektion för att hela dosen säkert ska ha tillförts.

Beredning för subkutan injektion

Ta ut injektionsflaskorna med kasirivimab och imdevimab ur kylskåpet och låt dem anta rumstemperatur i cirka 20 minuter före beredningen. Utsätt dem inte för direkt värme. Skaka inte injektionsflaskorna.

Syna injektionsflaskorna med kasirivimab och imdevimab före administreringen och kontrollera att de inte innehåller några partiklar eller är missfärgade. Om något av detta observeras måste injektionsflaskorna kasseras och nya flaskor användas. Lösningen i samtliga injektionsflaskor ska vara klar till lätt opaliserande och färglös till svagt gul.

1. Ronapreve ska beredas med lämpligt antal sprutor (se tabell 3). Ta fram 3 ml- eller 5 ml-sprutor av polypropen med luerkoppling, samt 21 G-kanyler för överföringen.
2. Använd en steril spruta och nål och dra i varje spruta upp korrekt volym kasirivimab och imdevimab från respektive injektionsflaska (se tabell 3), totalt 4 sprutor till kombinationsdosen om 1200 mg och totalt 2 sprutor till kombinationsdosen om 600 mg. Förvara resterande läkemedel enligt anvisningarna.
3. Byt ut 21 G-överföringskanylen mot en 25 G- eller 27 G-kanyl för subkutan injektion.
4. Detta läkemedel innehåller inget konserveringsmedel och de fyllda sprutorna ska därför användas omedelbart. Om omedelbar administrering inte är möjlig kan de fyllda sprutorna med kasirivimab och imdevimab förvaras vid 2 °C till 8 °C i högst 72 timmar och i rumstemperatur upp till 25 °C i högst 24 timmar. Om de har förvarats i kylskåp ska sprutorna få anta rumstemperatur i cirka 10-15 minuter före administreringen.

Tabell 3: Beredning av 600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab eller 300 mg kasirivimab och 300 mg imdevimab för subkutan injektion

Indikation	Dos Ronapreve	Total volym för 1 dos	Volym som ska dras upp från respektive injektionsflaska för beredning av 4 sprutor
Behandling (patienter som inte får syrgastillförsel), Profylax efter exponering (engångsdos), Profylax före exponering (initial dos)	600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml (2x) från en 1332 mg flerdosinjektionsflaska med kasirivimab 2,5 ml (2x) från en 1332 mg flerdosinjektionsflaska med imdevimab
Indikation	Dos Ronapreve	Total volym för 1 dos	Volym som ska dras upp från respektive injektionsflaska för beredning av 2 sprutor
Profylax före exponering (upprepad dosering)	300 mg kasirivimab och 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml från en 1332 mg flerdosinjektionsflaska med kasirivimab 2,5 ml från en 1332 mg flerdosinjektionsflaska med imdevimab

Administrering som subkutan injektion

- För administrering av Ronapreve 1200 mg (600 mg kasirivimab och 600 mg imdevimab), ta fram 4 sprutor (tabell 3) och förbered för subkutan injektion.
- För administrering av Ronapreve 600 mg (300 mg kasirivimab och 300 mg imdevimab), ta fram 2 sprutor (tabell 3) och förbered för subkutan injektion.
- Beroende på volymen ska subkutana injektioner med kasirivimab och imdevimab ges efter varandra på olika ställen på kroppen (i lårens övre del, övre ytterarmarna eller buken, undvik 5 cm runt naveln och midjan).

Övervaka och rapportera biverkningar

- Övervaka patienten avseende biverkningar under och efter infusionen eller injektionen i enlighet med gällande medicinsk praxis. Infusionen kan ges med lägre hastighet eller avbrytas om patienten får tecken på infusionsrelaterade reaktioner eller andra biverkningar. Vid tecken eller symtom på en kliniskt signifikant överkänslighetsreaktion eller anafylaxi ska administreringen omedelbart avslutas och lämpliga läkemedel och/eller stödjande vård sättas in.
- Biverkningar ska rapporteras via **det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)**.

Förvaring

- **Före användning** ska injektionsflaskorna med kasirivimab och imdevimab förvaras i kylskåp i 2 °C till 8 °C. Får ej användas efter utgångsdatum som anges på injektionsflaskorna/kartongen efter EXP.
- Kasirivimab och imdevimab koncentrat är klara till lätt opaliserande och färglösa till svagt gula lösningar.
- **Före spädning** ska kasirivimab och imdevimab anta rumstemperatur (högst 25 °C).
- **Efter initial punktion av 20 ml-injektionsflaskan** kan läkemedlet i injektionsflaskan förvaras i 16 timmar i rumstemperatur upp till 25 °C eller i 48 timmar i kylskåp (2 °C till 8 °C), om det inte används omedelbart. Användaren är själv ansvarig för övriga förvaringstider och -förhållanden.
- **Efter spädning** ska Ronapreve administreras omedelbart. Vid behov kan påsarna med utspädd lösning förvaras i upp till 20 timmar i rumstemperatur (högst 25 °C) och i 2 °C till 8 °C i högst 72 timmar. Ur mikrobiologisk synvinkel ska den färdigberedda infusionslösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden före användningen, som i normala fall inte ska överstiga 24 timmar i 2 °C till 8 °C såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.