

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

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

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

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

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### Kombinasjonspakket 300 mg hetteglass til engangsbruk

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

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

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

### Hjelpestoff(er) med kjent effekt

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Klar til lett opaliserende og fargeløs til lysegul oppløsning med pH 6,0.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Ronapreve er indisert til:

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

Informasjon om Ronapreve's virkning på aktuelle virusvarianter skal tas i betraktning ved bruk av Ronapreve. Se pkt. 4.4 og 5.1.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

## Dosering

### *Behandling*

Dosering for pasienter som ikke trenger supplerende oksygen er 600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab administrert som en enkelt intravenøs infusjon eller som subkutan injeksjon (se tabell 1 og tabell 3). Se pkt. 4.4 og 5.1. Kun for disse pasientene bør kasirivimab og imdevimab gis innen 7 dager etter begynnelsen på symptomer på covid-19.

Dosering for pasienter som trenger supplerende oksygen (inkludert «low flow» og «high flow» oksygenmaske, mekanisk ventilering eller ekstrakorporal membranoksygenering (ECMO)) er 4000 mg kasirivimab og 4000 mg imdevimab administrert som en enkelt intravenøs infusjon (se tabell 2 i preparatomtalen for Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml). Se pkt. 5.1.

### *Forebygging*

#### Profylakse etter eksponering

Dosering for voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som veier minst 40 kg er 600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab administrert som en enkelt intravenøs infusjon eller som subkutan injeksjon (se tabell 1 og 3).

Kasirivimab og imdevimab skal gis så snart som mulig etter kontakt med en person med covid-19.

#### Profylakse før eksponering

Startdosen for voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som veier minst 40 kg er 600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab administrert som en enkelt intravenøs infusjon eller som subkutan injeksjon (se tabell 1 og 3). Påfølgende doser på 300 mg kasirivimab og 300 mg imdevimab administrert som en enkelt intravenøs infusjon eller subkutan injeksjon, kan gis hver 4. uke inntil profylakse ikke lenger er nødvendig. Det finnes ikke data for gjentatt dosering utover 24 uker (6 doser).

#### *Glemt dose*

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

#### Spesielle populasjoner

##### *Eldre*

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

##### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

##### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av kasirivimab og imdevimab hos barn i alderen < 12 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

Ronapreve er kun til intravenøs eller subkutan bruk.

*Intravenøs infusjon*

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

**Tabell 1: Instruksjoner for anbefalt fortykning og intravenøs infusjon av 600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab eller 300 mg kasirivimab og 300 mg imdevimab**

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

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

Indikasjon	Volum av ferdigfylt infusjonspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose	Dose Ronapreve	Totalt volum for 1 dose	Volum som skal trekkes opp av hvert hetteglass til engangsbruk og injiseres i en enkelt ferdigfylt infusjonspose med 50-250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose for samtidig administrering	Minimum infusjonstid
Behandling (pasienter som bruker supplerende oksygen)	250 ml*	4000 mg kasirivimab og 4000 mg imdevimab	66,6 ml	Totalt 33,3 ml kasirivimab fra 300 mg hetteglass til engangsbruk Totalt 33,3 ml imdevimab fra 300 mg hetteglass til engangsbruk  <i>Se også preparatomtalen for Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml</i>	60 minutter

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

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

#### *Subkutan injeksjon*

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

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

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

<b>Indikasjon</b>	<b>Dose Ronapreve</b>	<b>Totalt volum for 1 dose</b>	<b>Volum som skal trekkes opp fra hvert hetteglass for å klargjøre 4 sprøyter</b>
Behandling (pasienter som ikke bruker supplerende oksygen), Profylakse etter eksponering (enkeltdose), Profylakse før eksponering (startdose)	600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml fra to 300 mg hetteglass til engangsbruk med kasirivimab 2,5 ml fra to 300 mg hetteglass til engangsbruk med imdevimab
<b>Indikasjon</b>	<b>Dose Ronapreve</b>	<b>Totalt volum for 1 dose</b>	<b>Volum som skal trekkes opp fra hvert hetteglass for å klargjøre 2 sprøyter</b>
Profylakse før eksponering (gjentatt dose)	300 mg kasirivimab og 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml fra ett 300 mg hetteglass til engangsbruk med kasirivimab 2,5 ml fra ett 300 mg hetteglass til engangsbruk med imdevimab

#### **4.3 Kontraindikasjoner**

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

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

##### Sporbarhet

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

##### Aktivitet mot SARS-CoV-2 varianter

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

Dersom resultat av molekylær testing eller sekvenseringsdata er tilgjengelig, skal dette tas med i betraktningen når man velger antiviral behandling, for å utelukke SARS-CoV-2 varianter som har vist redusert følsomhet for Ronapreve.

##### Subkutan administrering ved behandling av covid-19

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

subkutan administrasjonsvei kun brukes dersom intravenøs administrering ikke er gjennomførbart og vil føre til forsinkelse i behandling.

#### Overfølsomhetsreaksjoner inkludert anafylaksi

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

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

#### Infusjonsrelaterte reaksjoner

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

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

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

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

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

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

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

#### Amming

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

## Fertilitet

Ingen fertilitetsstudier har blitt utført.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

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

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Totalt har 8596 personer (6173 via intravenøs administrasjon og 2423 via subkutan administrasjon) blitt behandlet med kasirivimab og imdevimab i kliniske studier.

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

#### Bivirkningstabell

Bivirkningene i tabell 4 nedenfor er oppført etter organklassesystem og frekvens. Frekvenser er definert som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ) og svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabell 4: Liste over bivirkninger identifisert i kliniske studier og etter markedsføring:**

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

<sup>1</sup> ISR inkluderer erytem, kløe, ekkymose, ødem, smerte, ømhet, urticaria og konvulsiv synkope

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

### Pediatrik populasjon

#### Intravenøs administrering

I RECOVERY studien ble 4 ungdommer  $\geq 12$  og  $< 18$  år behandlet med kasirivimab og imdevimab. Sikkerhetsprofilen som ble observert i denne begrensede populasjonen var tilsvarende som for voksne pasienter.

#### Subkutan administrering

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

### Melding av mistenkte bivirkninger

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

## 4.9 Overdosering

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

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

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

#### Virkningsmekanisme

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

#### In-vitro antiviral aktivitet

I en SARS-CoV-2 virus nøytraliseringsanalyse i Vero E6-celler, nøytraliserte kasirivimab, imdevimab og kasirivimab og imdevimab sammen, SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 isolat) med EC<sub>50</sub>-verdier på henholdsvis 37,4 pM (0,006 mikrog/ml), 42,1 pM (0,006 mikrog/ml) og 31,0 pM (0,005 mikrog/ml).

#### Resistens

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

Den nøytraliserende aktiviteten til kasirivimab, imdevimab, og kasirivimab og imdevimab sammen ble vurdert opp mot varianter av S-protein, inkludert kjente bekymringsverdige varianter/varianter av interesse, varianter identifisert i *in vitro* «escape»-studier og varianter fra offentlig tilgjengelig SARS-CoV-2 genomdata hentet fra Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID). Kasirivimab og imdevimab's nøytraliserende aktivitet mot bekymringsverdige varianter/varianter av interesse er vist i tabell 5.

**Tabell 5: Nøytraliseringsdata for pseudotypet viruslignende partikkel for hele sekvenser eller viktige SARS-CoV-2 S-proteinvariantsubstitusjoner fra varianter av interesse/bekymringsverdige varianter\* med kasirivimab og imdevimab alene eller sammen**

Avstamning med spike-protein-substitusjoner	Viktige testede substitusjoner	Redusert følsomhet for kasirivimab og imdevimab sammen	Redusert følsomhet for kasirivimab alene	Redusert følsomhet for imdevimab alene
B.1.1.7 (opprinnelse UK/alfa)	Hele S-proteinet <sup>a</sup>	ingen endring <sup>e</sup>	ingen endring <sup>e</sup>	ingen endring <sup>e</sup>
B.1.351 (opprinnelse Sør-Afrika/beta)	Hele S-proteinet <sup>b</sup>	ingen endring <sup>e</sup>	45 ganger	ingen endring <sup>e</sup>
P.1 (opprinnelse Brasil/gamma)	Hele S-proteinet <sup>c</sup>	ingen endring <sup>e</sup>	418 ganger	ingen endring <sup>e</sup>
B.1.427/B.1.429 (opprinnelse California/epsilon)	L452R	ingen endring <sup>e</sup>	ingen endring <sup>e</sup>	ingen endring <sup>e</sup>
B.1.526 (opprinnelse New York/iota) <sup>f</sup>	E484K	ingen endring <sup>e</sup>	25 ganger	ingen endring <sup>e</sup>
B.1.617.1/B.1.617.3 (opprinnelse India/kappa)	L452R+E484Q	ingen endring <sup>e</sup>	7 ganger	ingen endring <sup>e</sup>
B.1.617.2/ AY.3 (opprinnelse India/delta)	L452R+T478K	ingen endring <sup>e</sup>	ingen endring <sup>e</sup>	ingen endring <sup>e</sup>
AY.1/AY.2 <sup>g</sup> (opprinnelse India/delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K <sup>d</sup>	ingen endring <sup>e</sup>	9 ganger	ingen endring <sup>e</sup>
B.1.621/B.1.621.1 (opprinnelse Colombia/mu)	R346K, E484K, N501Y	ingen endring <sup>e</sup>	23 ganger	ingen endring <sup>e</sup>
C.37 (opprinnelse Peru/lambda)	L452Q+F490S	ingen endring <sup>e</sup>	ingen endring <sup>e</sup>	ingen endring <sup>e</sup>
B.1.1.529/BA.1 (Omicron)	Hele S-proteinet <sup>h</sup>	> 1013 ganger	> 1732 ganger	> 754 ganger

<sup>a</sup> Pseudotypet VLP som uttrykker hele spike-proteinvarianten ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes i varianten: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

<sup>b</sup> Pseudotypet VLP som uttrykker hele spike-proteinvarianten ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes i varianten: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

<sup>c</sup> Pseudotypet VLP som uttrykker hele spike-proteinvarianten ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes i varianten: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

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

<sup>e</sup> Ingen endring: ≤ 5 ganger nedsatt følsomhet.

<sup>f</sup> Ikke alle isolater som avstammer fra New York har E484K-substitusjonen (per februar 2021).

<sup>g</sup> Vanligvis kjent som «delta pluss».

<sup>h</sup> Pseudotypet VLP som uttrykker hele spike-proteinvarianten ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes i varianten: A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F.

\*Varianter av bekymring/interesse som definert av Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2021) {<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}

Se tabell 6 for en utfyllende liste over autentiske SARS-CoV-2 bekymringsverdige varianter/varianter av interesse hvor følsomhet for kasirivimab og imdevimab alene og sammen ble undersøkt.

**Tabell 6: Nøytraliseringsdata for autentiske SARS-CoV-2-varianter av interesse/bekymringsverdige varianter med kasirivimab og imdevimab alene eller sammen**

Avstamning med spike-protein-substitusjoner	Redusert følsomhet for kasirivimab og imdevimab sammen	Redusert følsomhet for kasirivimab alene	Redusert følsomhet for imdevimab alene
B.1.1.7 (opprinnelse UK/alfa)	ingen endring <sup>a</sup>	ingen endring <sup>a</sup>	ingen endring <sup>a</sup>
B.1.351 (opprinnelse Sør Afrika/beta)	ingen endring <sup>a</sup>	5 ganger	ingen endring <sup>a</sup>
P.1 (opprinnelse Brazil/gamma)	ingen endring <sup>a</sup>	371 ganger	ingen endring <sup>a</sup>
B.1.617.1 (opprinnelse India/kappa)	ingen endring <sup>a</sup>	6 ganger	ingen endring <sup>a</sup>
B.1.617.2 (opprinnelse India/delta)	ingen endring <sup>a</sup>	ingen endring <sup>a</sup>	ingen endring <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Ingen endring:  $\leq 5$  ganger nedsatt følsomhet.

### Klinisk effekt

#### *Behandling av covid-19*

#### COV-2067

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

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

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

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

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

**Tabell 7: Oppsummering av fase 3-resultater av primært endepunkt for COV-2067-studien**

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

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

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

### RECOVERY

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

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

Ved baseline var median alder 62 år (med 30 % av pasientene i alderen 70 år eller eldre, 11 ungdommer ≥ 12 og < 18 år ble inkludert) og 63 % av pasientene var menn. Demografi og sykdomskarakteristikk var godt balansert mellom behandlingsgruppene som fikk enten kasirivimab og imdevimab eller vanlig behandling alene. Pasienter ble inkludert i studien da B.1.1.7 (alfa) varianten var den dominerende varianten i Storbritannia. Respiratorisk støtte som ble gitt til pasientene inkluderte 7 % uten supplerende oksygen, 61 % fikk enkel oksygen, 26 % fikk ikke-invasiv ventilering og 6 % fikk invasiv ventilering (inkludert 17 pasienter på ECMO). Hos pasienter som var seronegative ved baseline, var 10 % uten supplerende oksygen ved baseline, 66 % var på enkel oksygen, 21 % var på ikke-invasiv ventilering, og 2 % var på invasiv ventilering (inkludert 1 pasient på ECMO). Omtrent 94 % av alle randomiserte pasienter fikk kortikosteroider som en del av standardbehandlingen.

Det primære endepunktet var mortalitet uansett årsak ved dag 28 hos alle randomiserte pasienter som var seronegative ved baseline. Resultatene er presentert i tabell 8.

**Tabell 8: Oppsummering av resultater for primært endepunkt fra RECOVERY studien**

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

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

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

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

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

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

### COV-2066

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

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

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

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

Behandling med kasirivimab og imdevimab i den kombinerte doseringsgruppen resulterte i redusert andel pasienter med høy virusmengde som enten døde eller måtte få mekanisk ventilering i

tidsperioden fra dag 6 til dag 29, men endepunktet oppnådde ikke statistisk signifikans (relativ reduksjon i risiko [RRR] 25,5 % [95 % KI: -16,2 %, 52,2 %]; p = 0,2048).

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

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

#### *Forebygging av covid-19*

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

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

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

#### *Kohort A*

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

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

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

**Tabell 9: Primær analyse av studie COV-2069, kohort A**

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

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

### Kohort B

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

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

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

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

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

mg/l for imdevimab), eller en enkelt 1200 mg (600 mg av hvert monoklonale antistoff) subkutan dose (henholdsvis 52,5 mg/l, 1121,7 mg.dag/l, 30,5 mg/l for kasirivimab og henholdsvis 49,2 mg/l, 1016,9 mg.dag/l, 25,9 mg/l for imdevimab).

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

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

### Absorpsjon

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

### Distribusjon

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

### Biotransformasjon

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

### Eliminasjon

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

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

### *Pediatrik populasjon*

For ungdom med covid-19 (12 år og eldre og som veide minst 40 kg i COV-2067) som fikk en enkelt 1200 mg i.v. dose var gjennomsnittlig  $\pm$  standardavvik konsentrasjon ved slutten av infusjonen og ved dag 28 etter dosering  $172 \pm 96,9$  mg/l og  $54,3 \pm 17,7$  mg/l for kasirivimab og  $183 \pm 101$  mg/l og  $45,3 \pm 13,1$  mg/l for imdevimab.

For ungdom som ikke var infisert med SARS-CoV-2 (12 år og eldre og som veide minst 40 kg i COV-2019), som fikk en enkelt 1200 mg s.c. dose var gjennomsnittlig  $\pm$  standardavvik konsentrasjon 28 dager etter dosering  $44,9 \pm 14,7$  mg/l for kasirivimab og  $36,5 \pm 13,2$  mg/l for imdevimab

Farmakokinetikken til kasirivimab og imdevimab hos barn < 12 år har ennå ikke blitt fastslått.

Farmakokinetikken til kasirivimab og imdevimab hos barn < 18 år som trenger supplerende oksygen har ennå ikke blitt fastslått.

#### *Eldre*

I PK populasjonsanalysene ble ikke alder (18 år til 96 år) identifisert som en signifikant kovariat for PK for kasirivimab og imdevimab.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det forventes ingen signifikant renal eliminasjon av kasirivimab og imdevimab på grunn av deres molekylvekt (> 69 kDa).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Kasirivimab og imdevimab forventes ikke å gjennomgå signifikant eliminasjon via lever.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

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

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

L-histidin  
L-histidinmonohydrokloridmonohydrat  
Polysorbat 80  
Sukrose  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

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

### **6.3 Holdbarhet**

Uåpnet hetteglass: 2 år

Kombinasjonspakket 300 mg hetteglass til engangsbruk

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

Fortynnet oppløsning for intravenøs administrasjon

Oppløsningen i hetteglass må fortynnes før administrering. Den klargjorte infusjonsvæsken er ment til umiddelbar bruk. De kjemiske og fysiske bruksstabilitetsdataene er vist i 20 timer ved romtemperatur

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

#### Oppbevaring av sprøyter for subkutan administrasjon

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

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Skal ikke ristes.

Oppbevar hetteglassene i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

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

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

Hver eske inneholder ett hetteglass av hvert antistoff:

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

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

#### Klargjøring av Ronapreve for intravenøs infusjon

Ronapreve skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk:

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

5. Bland infusjonsposen ved å snu den forsiktig opp-ned. Ikke rist.
6. Ronapreve er uten konserveringsmidler, og den fortynnede infusjonsvæsken skal derfor administreres umiddelbart.

#### Administrasjon av Ronapreve ved intravenøs infusjon

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

#### Klargjøring av Ronapreve for subkutan injeksjon

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

Ikke utsett for direkte varme.

Ikke rist hetteglassene.

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

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

### Administrasjon av Ronapreve ved subkutan injeksjon

- For administrering av 1200 mg dose av Ronapreve (600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab), hent frem 4 sprøyter (se pkt. 4.2, tabell 3) og klargjør for subkutan injeksjon.
- For administrering av 600 mg dose av Ronapreve (300 mg kasirivimab og 300 mg imdevimab), hent frem 2 sprøyter (se pkt. 4.2, tabell 3) og klargjør for subkutan injeksjon.
- På grunn av volumet, administrer de subkutane injeksjonene etter hverandre, på separate injeksjonssteder på øvre del av låret, ytre overarm eller abdomen, unngå området 5 cm rundt navlen og midjen.

### Destruksjon

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

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

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

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/21/1601/001

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. november 2021

### **10. OPPDATERINGSDATO**

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

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

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Kombinasjonspakket 1332 ml flerdosehetteglass

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

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

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Klar til lett opaliserende og fargeløs til lysegul oppløsning med pH 6,0.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Ronapreve er indisert til:

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

Informasjon om Ronapreve's virkning på aktuelle virusvarianter skal tas i betraktning ved bruk av Ronapreve. Se pkt. 4.4 og 5.1.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

## Dosering

### *Behandling*

Dosering for pasienter som ikke trenger supplerende oksygen er 600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab administrert som en enkelt intravenøs infusjon eller som subkutan injeksjon (se tabell 1 og tabell 3). Se pkt. 4.4 og 5.1. Kun for disse pasientene bør kasirivimab og imdevimab gis innen 7 dager etter begynnelsen på symptomer på covid-19.

Dosering for pasienter som trenger supplerende oksygen (inkludert «low flow» og «high flow» oksygenmaske, mekanisk ventilering eller ekstrakorporal membranoksygenering (ECMO)) er 4000 mg kasirivimab og 4000 mg imdevimab administrert som en enkelt intravenøs infusjon (se tabell 2 i SPC for Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml). Se pkt. 5.1.

### *Forebygging*

#### Profylakse etter eksponering

Dosering for voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som veier minst 40 kg er 600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab administrert som en enkelt intravenøs infusjon eller som subkutan injeksjon (se tabell 1 og tabell 3).

Kasirivimab og imdevimab skal gis så snart som mulig etter kontakt med en person med covid-19.

#### Profylakse før eksponering

Startdosen for voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som veier minst 40 kg er 600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab administrert som en enkelt intravenøs infusjon eller som subkutan injeksjon (se tabell 1 og 3). Påfølgende doser på 300 mg kasirivimab og 300 mg imdevimab administrert som en enkelt intravenøs infusjon eller subkutan injeksjon kan gis hver 4. uke inntil profylakse ikke lenger er nødvendig. Det finnes ikke data for gjentatt dosering utover 24 uker (6 doser).

#### *Glemt dose*

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

#### Spesielle populasjoner

##### *Eldre*

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

##### *Nedsatt leverfunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

##### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av kasirivimab og imdevimab hos barn i alderen < 12 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### Administrasjonsmåte

Ronapreve er kun til intravenøs eller subkutan bruk.

*Intravenøs infusjon*

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

**Tabell 2: Instruksjoner for anbefalt fortykning og intravenøs infusjon av 600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab eller 300 mg kasirivimab og 300 mg imdevimab**

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

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

Indikasjon	Volum av ferdigfylt infusjonspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose	Dose Ronapreve	Totalt volum for 1 dose	Volum som skal trekkes opp av hvert hetteglass til engangsbruk og injiseres i en enkelt ferdigfylt infusjonspose med 50-250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose for samtidig administrering	Minimum infusjonstid
Behandling (pasienter som bruker supplerende oksygen)	250 ml*	4000 mg kasirivimab og 4000 mg imdevimab	66,6 ml	11,1 ml fra tre 1332 mg flerdosehetteglass med kasirivimab  11,1 ml fra tre 1332 mg flerdosehetteglass med imdevimab	60 minutter

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

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

#### *Subkutan injeksjon*

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

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

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

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

### 4.3 Kontraindikasjoner

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

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### Sporbarhet

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

#### Aktivitet mot SARS-CoV-2 varianter

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

Dersom resultat av molekyler testing eller sekvenseringsdata er tilgjengelig, skal dette tas med i betraktningen når man velger antiviral behandling, for å utelukke SARS-CoV-2 varianter som har vist redusert følsomhet for Ronapreve.

#### Subkutan administrering ved behandling av covid-19

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

### Overfølsomhetsreaksjoner inkludert anafylaksi

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

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

### Infusjonsrelaterte reaksjoner

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

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

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

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

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

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

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

### Amming

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

### Fertilitet

Ingen fertilitetsstudier har blitt utført.

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

#### 4.8 Bivirkninger

##### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Totalt har 8596 personer (6173 via intravenøs administrasjon og 2423 via subkutan administrasjon) blitt behandlet med kasirivimab og imdevimab i kliniske studier.

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

##### Bivirkningstabell

Bivirkningene i tabell 4 nedenfor er oppført etter organklasser og frekvens. Frekvenser er definert som svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ) og svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabell 4: Liste over bivirkninger identifisert i kliniske studier og etter markedsføring:**

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

<sup>1</sup> ISR inkluderer erytem, kløe, ekkymose, ødem, smerte, ømhet, urticaria og konvulsiv synkope

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

## Pediatrik populasjon

### Intravenøs administrering

I RECOVERY studien ble 4 ungdommer  $\geq 12$  og  $< 18$  år behandlet med kasirivimab og imdevimab. Sikkerhetsprofilen som ble observert i denne begrensede populasjonen var tilsvarende som for voksne pasienter.

### Subkutan administrering

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

## Melding av mistenkte bivirkninger

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

## **4.9 Overdosering**

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

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

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

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

### Virkningsmekanisme

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

### In-vitro antiviral aktivitet

I en SARS-CoV-2 virus nøytraliseringsanalyse i Vero E6-celler, nøytraliserte kasirivimab, imdevimab og kasirivimab og imdevimab sammen, SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 isolat) med EC<sub>50</sub>-verdier på henholdsvis 37,4 pM (0,006 mikrog/ml), 42,1 pM (0,006 mikrog/ml) og 31,0 pM (0,005 mikrog/ml).

### Resistens

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

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

Kasirivimab og imdevimab's nøytraliserende aktivitet mot bekymringsverdige varianter/varianter av interesse er vist i tabell 5.

**Tabell 5: Nøytraliseringsdata for pseudotypet viruslignende partikkel for hele sekvenser eller viktige SARS-CoV-2 S-proteinvariantsubstitusjoner fra varianter av interesse/bekymringsverdige varianter\* med kasirivimab og imdevimab alene eller sammen**

Avstamning med spike-protein-substitusjoner	Viktige testede substitusjoner	Redusert følsomhet for kasirivimab og imdevimab sammen	Redusert følsomhet for kasirivimab alene	Redusert følsomhet for imdevimab alene
B.1.1.7 (opprinnelse UK/alfa)	Hele S-proteinet <sup>a</sup>	ingen endring <sup>e</sup>	ingen endring <sup>e</sup>	ingen endring <sup>e</sup>
B.1.351 (opprinnelse Sør-Afrika/beta)	Hele S-proteinet <sup>b</sup>	ingen endring <sup>e</sup>	45 ganger	ingen endring <sup>e</sup>
P.1 (opprinnelse Brasil/gamma)	Hele S-proteinet <sup>c</sup>	ingen endring <sup>e</sup>	418 ganger	ingen endring <sup>e</sup>
B.1.427/B.1.429 (opprinnelse California/epsilon)	L452R	ingen endring <sup>e</sup>	ingen endring <sup>e</sup>	ingen endring <sup>e</sup>
B.1.526 (opprinnelse New York/iota) <sup>f</sup>	E484K	ingen endring <sup>e</sup>	25 ganger	ingen endring <sup>e</sup>
B.1.617.1/B.1.617.3 (opprinnelse India/kappa)	L452R+E484Q	ingen endring <sup>e</sup>	7 ganger	ingen endring <sup>e</sup>
B.1.617.2/ AY.3 (opprinnelse India/delta)	L452R+T478K	ingen endring <sup>e</sup>	ingen endring <sup>e</sup>	ingen endring <sup>e</sup>
AY.1/AY.2 <sup>g</sup> (opprinnelse India/delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K <sup>d</sup>	ingen endring <sup>e</sup>	9 ganger	ingen endring <sup>e</sup>
B.1.621/B.1.621.1 (opprinnelse Colombia/mu)	R346K, E484K, N501Y	ingen endring <sup>e</sup>	23 ganger	ingen endring <sup>e</sup>
C.37 (opprinnelse Peru/lambda)	L452Q+F490S	ingen endring <sup>e</sup>	ingen endring <sup>e</sup>	ingen endring <sup>e</sup>
B.1.1.529/BA.1 (Omicron)	Hele S-proteinet <sup>h</sup>	> 1013 ganger	> 1732 ganger	> 754 ganger

<sup>a</sup> Pseudotypet VLP som uttrykker hele spike-proteinvarianten ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes i varianten: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

<sup>b</sup> Pseudotypet VLP som uttrykker hele spike-proteinvarianten ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes i varianten: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

<sup>c</sup> Pseudotypet VLP som uttrykker hele spike-proteinvarianten ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes i varianten: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

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

<sup>e</sup> Ingen endring: ≤ 5 ganger nedsatt følsomhet.

<sup>f</sup> Ikke alle isolater som avstammer fra New York har E484K-substitusjonen (per februar 2021).

<sup>g</sup> Vanligvis kjent som «delta pluss».

<sup>h</sup> Pseudotypet VLP som uttrykker hele spike-proteinvarianten ble testet. Følgende endringer fra villtypen av spike-protein finnes i varianten: A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F.

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

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

Se tabell 6 for en utfyllende liste over autentiske SARS-CoV-2 bekymringsverdige varianter/varianter av interesse hvor følsomhet for kasirivimab og imdevimab alene og sammen ble undersøkt.

**Tabell 6: Nøytraliseringsdata for autentiske SARS-CoV-2- varianter av interesse/bekymringsverdige varianter med kasirivimab og imdevimab alene eller sammen**

Avstamning med spike-protein-substitusjoner	Redusert følsomhet for kasirivimab og imdevimab sammen	Redusert følsomhet for kasirivimab alene	Redusert følsomhet for imdevimab alene
B.1.1.7 (opprinnelse UK/alfa)	ingen endring <sup>a</sup>	ingen endring <sup>a</sup>	ingen endring <sup>a</sup>
B.1.351 (opprinnelse Sør Afrika/beta)	ingen endring <sup>a</sup>	5 ganger	ingen endring <sup>a</sup>
P.1 (opprinnelse Brazil/gamma)	ingen endring <sup>a</sup>	371 ganger	ingen endring <sup>a</sup>
B.1.617.1 (opprinnelse India/kappa)	ingen endring <sup>a</sup>	6 ganger	ingen endring <sup>a</sup>
B.1.617.2 (opprinnelse India/delta)	ingen endring <sup>a</sup>	ingen endring <sup>a</sup>	ingen endring <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Ingen endring:  $\leq 5$  ganger nedsatt følsomhet.

### Klinisk effekt

#### *Behandling av covid-19*

#### COV-2067

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

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

Personer i fase 3 kohort 1 hadde minst én protokoll-listet risikofaktor for å utvikle alvorlig covid-19 (disse inkluderte alder > 50 år, overvekt definert som BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, kardiovaskulær sykdom inkludert hypertensjon, kronisk lungesykdom inkludert astma, type 1 og 2 diabetes mellitus, kronisk nyresykdom inkludert de som får dialyse, kronisk leversykdom, graviditet og immunsuppresjon). Median alder var 50 år (13,1 % av personene var 65 år eller eldre) og 51,4 % av personene var kvinner. Demografi og sykdomskaraktistikker ved utgangspunktet var godt balansert på tvers av behandlingsgruppene med kasirivimab og imdevimab og placebo.

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

**Tabell 7: Oppsummering av fase 3-resultater av primært endepunkt for COV-2067-studien**

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

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

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

### RECOVERY

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

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

Ved baseline var median alder 62 år (med 30 % av pasientene i alderen 70 år eller eldre, 11 ungdommer  $\geq 12$  og  $< 18$  år ble inkludert) og 63 % av pasientene var menn. Demografi og sykdomskarakteristikk var godt balansert mellom behandlingsgruppene som fikk enten kasirivimab og imdevimab eller vanlig behandling alene. Pasienter ble inkludert i studien da B.1.1.7 (alfa) varianten var den dominerende varianten i Storbritannia. Respiratorisk støtte som ble gitt til pasientene inkluderte 7 % uten supplerende oksygen, 61 % fikk enkel oksygen, 26 % fikk ikke-invasiv ventilering og 6 % fikk invasiv ventilering (inkludert 17 pasienter på ECMO). Hos pasienter som var seronegative ved baseline, var 10 % uten supplerende oksygen ved baseline, 66 % var på enkel oksygen, 21 % var på ikke-invasiv ventilering, og 2 % var på invasiv ventilering (inkludert 1 pasient på ECMO). Omtrent 94 % av alle randomiserte pasienter fikk kortikosteroider som en del av standardbehandlingen.

Det primære endepunktet var mortalitet uansett årsak ved dag 28 hos alle randomiserte pasienter som var seronegative ved baseline. Resultatene er presentert i tabell 8.

**Tabell 8: Oppsummering av resultater for primært endepunkt fra RECOVERY studien**

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

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

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

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

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

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

### COV-2066

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

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

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

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

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

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

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

### *Forebygging av covid-19*

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

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

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

### *Kohort A*

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

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

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

**Tabell 9: Primær analyse av studie COV-2069, kohort A**

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

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

### Kohort B

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

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

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

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

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

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

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

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

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

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

### Absorpsjon

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

### Distribusjon

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

### Biotransformasjon

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

### Eliminasjon

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

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

### *Pediatrisk populasjon*

For ungdom med covid-19 (12 år og eldre og som veide minst 40 kg i COV-2067) som fikk en enkelt 1200 i.v. dose var gjennomsnittlig  $\pm$  standardavvik konsentrasjon ved slutten av infusjonen og ved dag 28 etter dosering  $172 \pm 96,9$  mg/l og  $54,3 \pm 17,7$  mg/l for kasirivimab og  $183 \pm 101$  mg/l og  $45,3 \pm 13,1$  mg/l for imdevimab.

For ungdom som ikke var infisert med SARS-CoV-2 (12 år og eldre som veide minst 40 kg i COV-2019) som fikk en enkelt 1200 mg s.c. dose var gjennomsnittlig  $\pm$  standardavvik konsentrasjon 28 dager etter dosering  $44,9 \pm 14,7$  mg/l for kasirivimab og  $36,5 \pm 13,2$  mg/l for imdevimab

Farmakokinetikken til kasirivimab og imdevimab hos barn < 12 år har ennå ikke blitt fastslått.

Farmakokinetikken til kasirivimab og imdevimab hos barn < 18 år som trenger supplerende oksygen har ennå ikke blitt fastslått.

#### *Eldre*

I PK populasjonsanalysene ble ikke alder (18 år til 96 år) identifisert som en signifikant kovariat for PK for kasirivimab og imdevimab.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Det forventes ingen signifikant renal eliminering av kasirivimab og imdevimab på grunn av deres molekylvekt (> 69 kDa).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Kasirivimab og imdevimab forventes ikke å gjennomgå signifikant eliminering via lever.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

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

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

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

L-histidin  
L-histidinmonohydrokloridmonohydrat  
Polysorbat 80  
Sukrose  
Vann til injeksjonsvæsker

### **6.2 Uforlikeligheter**

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

### **6.3 Holdbarhet**

Uåpnet hetteglass: 2 år

#### Kombinasjonspakket 1 332 mg flerdosehetteglass

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

### Fortynnet oppløsning for intravenøs administrasjon

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

### Oppbevaring av sprøyter for subkutan administrasjon

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

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Skal ikke ristes.

Oppbevar hetteglassene i originalpakningen for å beskytte mot lys.

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

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

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

### Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning, flerdosehetteglass

Hver eske inneholder ett hetteglass av hvert antistoff:

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

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

### Klargjøring av Ronapreve for intravenøs infusjon

Ronapreve skal klargjøres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk:

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

4. Med en steril sprøyte og kanyle, trekk opp det passende volumet av kasirivimab og imdevimab fra hvert respektive hetteglass og injiser inn i en ferdigfylt infusjonspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid infusjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukose injeksjonsløsning, oppløsning (se pkt. 4.2, tabell 1).
5. Bland infusjonsposen ved å snu den forsiktig opp-ned. Ikke rist.
6. Ronapreve er uten konserveringsmidler, og den fortynnede infusjonsvæsken skal derfor administreres umiddelbart.

#### Administrasjon av Ronapreve ved intravenøs infusjon

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

#### Klargjøring av Ronapreve for subkutan injeksjon

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

Ikke utsett for direkte varme.

Ikke rist hetteglassene.

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

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

### Administrasjon av Ronapreve ved subkutan injeksjon

- For administrering av 1200 mg dose av Ronapreve (600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab), hent frem 4 sprøyter (se pkt. 4.2, tabell 3) og klargjør for subkutan injeksjon.
- For administrering av 600 mg dose av Ronapreve (300 mg kasirivimab og 300 mg imdevimab), hent frem 2 sprøyter (se pkt. 4.2, tabell 3) og klargjør for subkutan injeksjon.
- På grunn av volumet, administrer de subkutane injeksjonene etter hverandre, på separate injeksjonssteder på øvre del av låret, ytre overarm eller abdomen, unngå området 5 cm rundt navlen og midjen.

### Destruksjon

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

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

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

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/21/1601/002

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. november 2021

### **10. OPPDATERINGSDATO**

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

## **VEDLEGG II**

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

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

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

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

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

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

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

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

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

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

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

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

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

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

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

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

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

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

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

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

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

**10. EVENTUELLE SPESELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/21/1601/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**KASIRIVIMAB HETTEGLASS – hetteglass til engangsbruk**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

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

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

300 mg/2,5 ml

**6. ANNET**

Skal administreres sammen med imdevimab

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**IMDEVIMAB HETTEGLASS – hetteglass til engangsbruk**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

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

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

300 mg/2,5 ml

**6. ANNET**

Skal administreres sammen med kasirivimab

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### YTTERKARTONG – Flerdose

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning  
kasirivimab/imdevimab

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

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

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

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

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

#### 8. UTLØPSDATO

EXP

#### 9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

**10. EVENTUELLE SPESELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/21/1601/002

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**KASIRIVIMAB HETTEGLASS – Flerdosehetteglass**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning  
kasirivimab  
i.v./s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1332 mg/11,1 ml

**6. ANNET**

Skal administreres sammen med imdevimab

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**IMDEVIMAB HETTEGLASS – Flerdosehetteglass**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning  
imdevimab  
i.v./s.c.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1332 mg/11,1 ml

**6. ANNET**

Skal administreres sammen med kasirivimab

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

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

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

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

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

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

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

#### 1. Hva Ronapreve er og hva det brukes mot

##### Hva Ronapreve er

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

##### Hva Ronapreve brukes mot

Ronapreve brukes til å behandle voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som veier minst 40 kg med covid-19 som ikke trenger oksygen i behandlingen av covid-19, og har forhøyet risiko for å utvikle alvorlig covid-19, basert på legens vurdering.

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

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

##### Hvordan Ronapreve virker

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

#### 2. Hva du må vite før du får Ronapreve

##### Bruk ikke Ronapreve

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

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

## Advarsler og forsiktighetsregler

- Dette legemidlet kan forårsake allergiske reaksjoner eller reaksjoner etter infusjonen/injeksjonen. Tegnene på disse reaksjonene er listet opp i avsnitt 4. Snakk med lege umiddelbart hvis du får noen av disse tegnene eller symptomene.

## Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn under 12 år eller ungdom som veier mindre enn 40 kg.

## Andre legemidler og Ronapreve

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

**Etter** du har brukt Ronapreve:

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

## Graviditet og amming

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

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

Snakk med lege eller sykepleier hvis du ammer.

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

## Kjøring og bruk av maskiner

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

## 3. Hvordan du får Ronapreve

### Hvor mye gis?

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

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

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

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

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

### **Hvordan gis dette legemidlet?**

Kasirivimab og imdevimab kan gis sammen som en enkelt infusjon (drypp) i en blodåre (vene) over 20 til 60 minutter. For pasienter som ikke trenger oksygenbehandling og har risiko for alvorlig sykdomsprogresjon kan denne medisinen også gis som injeksjoner gitt rett etter hverandre under huden på ulike steder på kroppen hvis infusjon vil forsinke behandling. Legen eller sykepleieren vil bestemme hvor lenge du skal overvåkes etter at du har fått legemidlet. Dette er i tilfelle du får noen bivirkninger.

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

## **4. Mulige bivirkninger**

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

### **Reaksjoner etter infusjonen**

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

**Mindre vanlige:** kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

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

**Sjeldne:** kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer

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

**Andre bivirkninger som er rapportert** (ukjent frekvens):

- besvimelse som kan ledsages av muskelkramper eller rykninger

### **Reaksjoner etter en subkutan injeksjon (under huden)**

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

**Vanlige:** kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

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

**Mindre vanlige:** kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- svimmelhet
- hovne lymfeknuter nær injeksjonsstedet

**Sjeldne:** kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer

- kløe

**Andre bivirkninger som er rapportert** (ukjent frekvens):

- besvimelse som kan ledsages av muskelkramper eller rykninger

### **Melding av bivirkninger**

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

## **5. Hvordan du oppbevarer Ronapreve**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

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

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager partikler eller misfarging.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Ronapreve**

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

### **Hvordan Ronapreve ser ut og innholdet i pakningen**

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

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

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

## Tilvirker

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

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

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

(See Ireland)

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

Roche  
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

### **Portugal**

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

### **Hrvatska**

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

### **România**

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

### **Ireland**

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

### **Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

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

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

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

### **Instruksjoner for helsepersonell**

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

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

**Kasirivimab:**

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

**Imdevimab:**

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

#### **Sammendrag av behandling og forebygging**

Ronapreve er indisert til:

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

Avhengig av klinisk indikasjon er anbefalt dose:

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

#### **Klargjøring for administrering ved intravenøs infusjon**

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

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

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

**Tabell 3: Instruksjoner for anbefalt fortynning og intravenøs infusjon av 600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab eller 300 mg kasirivimab og 300 mg imdevimab**

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

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

Indikasjon	Volum av ferdigfylt infusjonspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose	Dose Ronapreve	Totalt volum for 1 dose	Volum som skal trekkes opp av hvert hetteglass til engangsbruk og injiseres i en enkelt ferdigfylt infusjonspose med 50-250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose for samtidig administrering	Minimum infusjonstid
Behandling (pasienter som bruker supplerende oksygen)	250 ml*	4000 mg kasirivimab og 4000 mg imdevimab	66,6 ml	Totalt 33,3 ml kasirivimab fra 300 mg hetteglass til engangsbruk Totalt 33,3 ml imdevimab fra 300 mg hetteglass til engangsbruk	60 minutter

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

### Administrering ved intravenøs infusjon

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

- Finn frem de anbefalte materialene for infusjon:
  - Infusjonssett av polyvinylklorid (PVC), polyetylen (PE)-kledd PVC, eller polyuretan (PU).
  - "In-line" (integrert) eller "add-on" (monterbart) endefilter på 0,2 mikrometer til 5 mikrometer bestående av polyetersulfon, polysulfon eller polyamid for intravenøs administrasjon.
- Koble infusjonssettet til den intravenøse infusjonsposen.
- Klargjør infusjonssettet.
- Administrer hele infusjonsvæsken i infusjonsposen via pumpe eller drypp gjennom en intravenøs slange som inneholder et sterilt, "in-line" (integrert) eller "add-on" (monterbart) endefilter på 0,2 mikrometer til 5 mikrometer av polyetersulfon, polysulfon eller polyamid for intravenøs administrering.
- Infusjonen skal administreres over 20-60 minutter. Infusjonshastigheten kan reduseres, settes på vent eller stoppes dersom pasienten utvikler tegn på infusjonsrelaterte bivirkninger eller andre bivirkninger.
- Den klargjorte infusjonsvæsken bør ikke administreres samtidig med andre legemidler. Kompatibiliteten av kasirivimab og imdevimab injeksjonsvæske, oppløsning sammen med intravenøse oppløsninger og legemidler annet enn 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid infusjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukose injeksjonsløsning, oppløsning er ikke kjent.
- Etter at infusjonen er fullført, skyll slangene med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid infusjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukose injeksjonsløsning, oppløsning for å sikre at hele den nødvendige dosen er administrert.

### Klargjøring for subkutan injeksjon

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

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

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

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

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

#### **Administrasjon ved subkutan injeksjon**

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

### Overvåk og rapporter bivirkninger

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

### Oppbevaring

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

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning. kasirivimab og imdevimab**

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

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

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

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

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

#### **1. Hva Ronapreve er og hva det brukes mot**

##### **Hva Ronapreve er**

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

##### **Hva Ronapreve brukes mot**

Ronapreve brukes til å behandle voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som veier minst 40 kg med covid-19 som ikke trenger oksygen i behandlingen av covid-19, og har forhøyet risiko for å utvikle alvorlig covid-19, basert på legens vurdering.

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

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

##### **Hvordan Ronapreve virker**

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

#### **2. Hva du må vite før du får Ronapreve**

##### **Bruk ikke Ronapreve**

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

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

## **Advarsler og forsiktighetsregler**

- Dette legemidlet kan forårsake allergiske reaksjoner eller reaksjoner etter infusjonen/injeksjonen. Tegnene på disse reaksjonene er listet opp i avsnitt 4. Snakk med lege umiddelbart hvis du får noen av disse tegnene eller symptomene.

## **Barn og ungdom**

Ikke gi dette legemidlet til barn under 12 år eller ungdom som veier mindre enn 40 kg.

## **Andre legemidler og Ronapreve**

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

**Etter** du har brukt Ronapreve:

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

## **Graviditet og amming**

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

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

Snakk med lege eller sykepleier hvis du ammer.

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

## **Kjøring og bruk av maskiner**

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

## **3. Hvordan du får Ronapreve**

### **Hvor mye gis?**

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

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

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

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

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

### **Hvordan gis dette legemidlet?**

Kasirivimab og imdevimab kan gis sammen som en enkelt infusjon (drypp) i en blodåre (vene) over 20 til 60 minutter. For pasienter som ikke trenger oksygenbehandling kan denne medisinen også gis som injeksjoner gitt rett etter hverandre under huden på ulike steder på kroppen hvis infusjon vil forsinke behandling. Legen eller sykepleieren vil bestemme hvor lenge du skal overvåkes etter at du har fått legemidlet. Dette er i tilfelle du får noen bivirkninger.

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

## **4. Mulige bivirkninger**

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

### **Reaksjoner etter infusjonen**

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

**Mindre vanlige:** kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

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

**Sjeldne:** kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer

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

**Andre bivirkninger som er rapportert** (ukjent frekvens):

- besvimelse som kan ledsages av muskelkramper eller rykninger

### **Reaksjoner etter en subkutan injeksjon (under huden)**

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

**Vanlige:** kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

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

**Mindre vanlige:** kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- svimmelhet
- hovne lymfeknuter nær injeksjonsstedet

**Sjeldne:** kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer

- kløe

**Andre bivirkninger som er rapportert** (ukjent frekvens):

- besvimelse som kan ledsages av muskelkramper eller rykninger

### Melding av bivirkninger

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

## 5. Hvordan du oppbevarer Ronapreve

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

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

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager partikler eller misfarging.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Ronapreve

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

### Hvordan Ronapreve ser ut og innholdet i pakningen

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

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

## Tilvirker

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

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

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

UAB "Roche Lietuva"  
Tel: +370 5 2546799

### **България**

Рош България ЕООД  
Тел: +359 2 818 44 44

### **Luxembourg/Luxemburg**

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

(See Ireland)

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

Roche Eesti OÜ  
Tel: + 372 - 6 177 380

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

### **France**

Roche  
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

### **Portugal**

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

### **Hrvatska**

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

### **România**

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

### **Ireland**

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

### **Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

Roche Latvija SIA  
Tel: +371 - 6 7039831

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

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

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

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

### **Instruksjoner for helsepersonell**

#### **Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning**

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

Kasirivimab:

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

Imdevimab:

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

#### **Sammendrag av behandling og forebygging**

Ronapreve er indisert til:

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

Avhengig av klinisk indikasjon er anbefalt dose:

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

#### **Klargjøring for administrering ved intravenøs infusjon**

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

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

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

**Tabell 4: Instruksjoner for anbefalt fortynning og intravenøs infusjon av 600 mg kasirivimab og 600 mg imdevimab eller 300 mg kasirivimab og 300 mg imdevimab**

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

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

Indikasjon	Volum av ferdigfylt infusjonspose med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose	Dose Ronapreve	Totalt volum for 1 dose	Volum som skal trekkes opp av hvert hetteglass og injiseres i en enkelt ferdigfylt infusjonspose med 50-250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukose for samtidig administrering	Minimum infusjonstid
Behandling (pasienter som bruker supplerende oksygen)	250 ml*	4000 mg kasirivimab og 4000 mg imdevimab	66,6 ml	11,1 ml fra tre 1332 mg flerdosehetteglass med kasirivimab 11,1 ml fra tre 1332 mg flerdosehetteglass med imdevimab	60 minutter

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

### **Administrering ved intravenøs infusjon**

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

- Finn frem de anbefalte materialene for infusjon:
  - Infusjonssett av polyvinylklorid (PVC), polyetylen (PE)-kledd PVC, eller polyuretan (PU).
  - "In-line" (integrert) eller "add-on" (monterbart) endefilter på 0,2 mikrometer til 5 mikrometer bestående av polyetersulfon, polysulfon eller polyamid for intravenøs administrasjon.
- Koble infusjonssettet til den intravenøse infusjonsposen.
- Klargjør infusjonssettet.
- Administrer hele infusjonsvæsken i infusjonsposen via pumpe eller drypp gjennom en intravenøs slange som inneholder et sterilt, "in-line" (integrert) eller "add-on" (monterbart) endefilter på 0,2 mikrometer til 5 mikrometer av polyetersulfon, polysulfon eller polyamid for intravenøs administrering.
- Infusjonen skal administreres over 20-60 minutter. Infusjonshastigheten kan reduseres, settes på vent eller stoppes dersom pasienten utvikler tegn på infusjonsrelaterte bivirkninger eller andre bivirkninger.
- Den klargjorte infusjonsvæsken bør ikke administreres samtidig med andre legemidler. Kompatibiliteten av kasirivimab og imdevimab injeksjonsvæske, oppløsning sammen med intravenøse oppløsninger og legemidler annet enn 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid infusjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukose injeksjonsløsning, oppløsning er ikke kjent.
- Etter at infusjonen er fullført, skyll slangene med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid infusjonsvæske, oppløsning eller 50 mg/ml (5 %) glukose injeksjonsløsning, oppløsning for å sikre at hele den nødvendige dosen er administrert.

### **Klargjøring for subkutan injeksjon**

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

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

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

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

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

#### Administrasjon ved subkutan injeksjon

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

## Overvåk og rapporter bivirkninger

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

## Oppbevaring

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