

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ronapreve 300 mg + 300 mg solution pour injection/perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Flacons à usage unique de 300 mg en conditionnement commun

Chaque flacon de casirivimab contient 300 mg de casirivimab dans 2,5 mL (120 mg/mL).

Chaque flacon d'imdevimab contient 300 mg d'imdevimab dans 2,5 mL (120 mg/mL).

Le casirivimab et l'imdevimab sont deux anticorps monoclonaux humains recombinants d'isotype IgG1 produits à partir de cellules d'ovaire de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient(s) à effet notoire :

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour injection/perfusion.

Solution transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, avec un pH de 6,0.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ronapreve est indiqué dans :

- Le traitement de la COVID-19 chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg, ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et présentant un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.
- Le traitement de la COVID-19 chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg et recevant une oxygénothérapie, qui ont un résultat de test d'anticorps anti-SARS-CoV-2 négatif.
- La prévention de la COVID-19 chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg.

L'utilisation de Ronapreve doit tenir compte des informations sur l'activité de Ronapreve contre les variants viraux d'intérêt. Voir rubriques 4.4 et 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

L'administration doit être réalisée dans des conditions permettant de prendre en charge les réactions sévères d'hypersensibilité, comme l'anaphylaxie. Après l'administration, les patients doivent être surveillés conformément aux pratiques médicales courantes.

Posologie

Traitement

La dose chez les patients qui ne nécessitent pas d'oxygénothérapie est de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab administrés en une seule perfusion intraveineuse ou par injection sous-cutanée (voir Tableaux 1 et 3). Voir rubriques 4.4 et 5.1. Pour ces patients uniquement, le casirivimab et l'imdevimab doivent être administrés dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes de la COVID-19.

La dose chez les patients qui nécessitent une oxygénothérapie (incluant les dispositifs d'oxygène à bas et haut débit, une ventilation mécanique, ou une filtration extracorporelle (ECMO)) est de 4000 mg de casirivimab et de 4000 mg d'imdevimab administrés en une seule perfusion intraveineuse (voir Tableau 2 du RCP de Ronapreve 120 mg/mL + 120 mg/mL). Voir Section 5.1.

Prévention

Prophylaxie post-exposition

La dose chez les patients adultes et les patients adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg est de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab administrés en une seule perfusion intraveineuse ou par injection sous-cutanée (voir Tableaux 1 et 3).

Le casirivimab et l'imdevimab doivent être administrés dès que possible après contact avec un cas de COVID-19.

Prophylaxie pré-exposition

La dose initiale chez les patients adultes et les patients adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg est de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab administrés en une seule perfusion intraveineuse ou par injection sous-cutanée (voir Tableaux 1 et 3). Les doses suivantes de 300 mg de casirivimab et 300 mg d'imdevimab peuvent être administrées en une seule perfusion intraveineuse ou par injections sous-cutanée toutes les 4 semaines jusqu'à ce que la prophylaxie ne soit plus nécessaire. Il n'existe pas de données pour des administrations répétées au-delà de 24 semaines (6 doses).

Omission d'une dose

Si une dose de Ronapreve est omise dans le cadre des administrations répétées pour la prophylaxie pré-exposition, elle doit être administrée dès que possible. Par la suite, le calendrier d'administration doit être ajusté afin de maintenir l'intervalle approprié entre les doses.

Populations particulières

Population âgée

Il n'est pas nécessaire d'adapter les doses (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'adapter les doses (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'adapter les doses (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du casirivimab et de l'imdevimab chez les enfants âgés de < 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Ronapreve est destiné à être administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée uniquement.

Perfusion intraveineuse

Pour les instructions détaillées concernant la préparation et l'administration de Ronapreve, voir rubrique 6.6.

Tableau 1 : Instructions concernant la dilution et la perfusion intraveineuse pour 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab ou 300mg de casirivimab et 300 mg d'imdevimab

Indication	Volume de la poche pour perfusion préremplie de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 50 mg/mL (5 %)	Dose de Ronapreve	Volume total pour 1 dose	Volume à extraire respectivement de chaque flacon et à injecter dans une seule poche pour perfusion de 50-250 mL pré-remplie de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 50 mg/mL (5 %) pour une administration concomitante	Durée minimale de perfusion
Traitement (patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie)	50 mL, 100 mL, 150mL	600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab	10 mL	2,5 mL de deux flacons à usage unique de 300 mg de casirivimab 2,5 mL de deux flacons à usage unique de 300 mg d'imdevimab	20 minutes
Prophylaxie post-exposition (dose unique), Prophylaxie pré-exposition (première dose)	250 mL				30 minutes
Prophylaxie pré-exposition (dose d'entretien)	50 mL, 100 mL, 150mL				20 minutes
	250 mL	300 mg de casirivimab et 300 mg d'imdevimab	5 mL	2,5 mL d'un flacon à usage unique de 300 mg de casirivimab 2,5 mL d'un flacon à usage unique de 300 mg d'imdevimab	30 minutes

Tableau 2 : Instructions concernant la dilution et la perfusion intraveineuse de 4 000 mg de casirivimab et 4 000 mg d'imdevimab

Indication	Volume de la poche pour perfusion préremplie de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 50 mg/mL (5 %)	Dose de Ronapreve	Volume total pour 1 dose	Volume à extraire respectivement de chaque flacon et à injecter dans une seule poche pour perfusion de 50-250 mL pré-remplie de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 50 mg/mL (5 %) pour une administration concomitante	Durée minimale de perfusion
Traitement (patients nécessitant une oxygénothérapie)	250 mL*	4 000 mg de casirivimab et 4 000 mg d'imdevimab	66,6 mL	Un total de 33,3 mL de casirivimab des flacons à usage unique de 300 mg Un total de 33,3 mL d'imdevimab des flacons à usage unique de 300 mg <i>Se référer aussi au RCP de Ronapreve 120mg/mL + 120 mg/mL</i>	60 minutes

* Retirer et jeter 66,6 mL de la poche pour perfusion préremplie de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 50 mg/mL (5 %) avant d'ajouter le casirivimab et l'imdevimab

Il est possible de ralentir, d'interrompre ou d'arrêter la perfusion si le patient développe des signes d'événements associés à la perfusion ou d'autres effets indésirables (voir rubrique 4.4).

Injection sous-cutanée

Pour les instructions détaillées concernant la préparation et l'administration de Ronapreve, voir rubrique 6.6.

Les injections sous-cutanées de casirivimab et d'imdevimab doivent être réalisées consécutivement et dans des sites d'injection différents (dans le haut de la cuisse, la face externe du haut du bras ou l'abdomen, en évitant la zone de 5 cm autour du nombril et la zone de la ceinture).

Tableau 3 : Préparation de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab ou 300mg de casivirimab et 300 mg d'imdevimab pour injection sous-cutanée

Indication	Dose de Ronapreve	Volume total pour 1 dose	Volume à extraire respectivement de chaque flacon pour préparer 4 seringues
Traitement (patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie) Prophylaxie post-exposition (dose unique), Prophylaxie pré-exposition (première dose)	600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab	10 mL	2,5 mL de deux flacons à usage unique de 300 mg de casirivimab 2,5 mL de deux flacons à usage unique de 300 mg d'imdevimab
Indication	Dose de Ronapreve	Volume total pour 1 dose	Volume à extraire respectivement de chaque flacon pour préparer 2 seringues
Prophylaxie pré-exposition (dose d'entretien)	300 mg de casirivimab et 300 mg d'imdevimab	5 mL	2,5 mL d'un flacon à usage unique de 300 mg de casirivimab 2,5 mL d'un flacon à usage unique de 300 mg d'imdevimab

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Activité contre les variants du virus du SARS-CoV-2

Les décisions concernant l'utilisation de Ronapreve en traitement ou en prévention doivent tenir compte des informations disponibles concernant les caractéristiques des virus SARS-CoV-2 en circulation, y compris des différences régionales ou géographiques, et des informations disponibles sur les profils de sensibilité à Ronapreve. Voir section 5.1.

Lorsque les résultats d'un test de criblage ou de séquençage sont disponibles, ils doivent être pris en compte dans le choix d'un traitement antiviral afin d'exclure une utilisation sur les variants du SARS-CoV-2 dont la sensibilité à Ronapreve est réduite.

Administration sous-cutanée pour le traitement de la COVID-19

L'efficacité clinique de Ronapreve administré par voie sous-cutanée pour le traitement du COVID-19 n'a pas été évaluée dans les essais cliniques (voir rubrique 5.1). La pharmacocinétique du casirivimab et de l'imdevimab dans les 48 premières heures suivant l'administration sous-cutanée de 600 mg de chaque anticorps monoclonal a montré des expositions sériques plus faibles par rapport à l'administration intraveineuse de la même dose. Il n'est pas établi si ces différences d'exposition systémique au début du traitement entraînent des différences d'efficacité sur le plan clinique. Il est recommandé d'utiliser la voie d'administration sous-cutanée uniquement si l'administration intraveineuse n'est pas possible et entraînerait un retard dans la mise en route du traitement.

Réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie

Des réactions d'hypersensibilité, y compris d'anaphylaxie, ont été observées avec l'administration de casirivimab et d'imdevimab (voir rubrique 4.8). En cas d'apparition de signes ou symptômes de réaction d'hypersensibilité cliniquement significative ou de réaction anaphylactique, interrompre immédiatement l'administration et administrer un traitement médicamenteux et/ou des soins de support appropriés.

Des cas de syncope convulsive ont été observés après administration intraveineuse et sous cutanée (voir rubrique 4.8). Les syncopes convulsives doivent être différenciées des crises d'épilepsie et prises en charge selon le tableau clinique.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion ont été observées avec l'administration intraveineuse de casirivimab et d'imdevimab.

Les réactions liées à la perfusion observées dans les études cliniques étaient pour la plupart d'intensité modérée et ont généralement été observées pendant ou dans les 24 heures suivant la perfusion. Les signes et symptômes fréquemment rapportés pour ces réactions comprenaient des nausées, des frissons, des sensations vertigineuses (ou syncope), des éruptions cutanées, de l'urticaire, un prurit, de la tachypnée et des bouffées vasomotrices. Les réactions à la perfusion peuvent cependant être associées à des événements d'intensité sévère ou mettant en jeu le pronostic vital et elles peuvent inclure d'autres signes et symptômes.

En cas de survenue d'une réaction liée à la perfusion, celle-ci peut être interrompue, ralentie ou arrêtée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude formelle d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée. Le casirivimab et l'imdevimab sont des anticorps monoclonaux, qui ne sont pas éliminés par voie rénale ni métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 ; il est donc peu probable qu'il y ait des interactions avec la prise concomitante de médicaments éliminés par voie rénale ou qui sont des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du casirivimab et de l'imdevimab chez la femme enceinte. Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été réalisée chez l'animal. Les anticorps humains d'isotype immunoglobuline G1 (IgG1) sont connus pour traverser la barrière placentaire. Il n'y a pas de données à ce jour permettant de déterminer si le

transfert potentiel du casirivimab et de l'imdevimab procure un quelconque bénéfice thérapeutique ou représente un risque pour le fœtus en développement. Cependant, le casirivimab et l'imdevimab ciblant directement la protéine de spicule du SARS-CoV-2 et compte-tenu de l'absence de réactivité croisée avec les tissus reproducteurs ou fœtaux dans les études de réactivité tissulaire croisée, des effets délétères sur le développement du fœtus ne sont pas attendus. Ronapreve ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour la mère et le fœtus, en tenant compte de tous les facteurs médicaux associés. Si une femme débute une grossesse au cours de la prise de ce médicament, elle doit être informée que le risque potentiel pour le fœtus est inconnu.

Allaitement

Il n'y a pas de données disponibles sur l'excrétion du casirivimab et de l'imdevimab dans le lait maternel, mais il est établi que les IgG maternelles passent dans le lait les premiers jours après la naissance. Le casirivimab et l'imdevimab ciblant directement la protéine de spicule du SARS-CoV-2 et compte-tenu d'une faible absorption systémique après l'ingestion orale d'anticorps, l'administration de Ronapreve peut être envisagée pendant l'allaitement lorsque cela est cliniquement justifié.

Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ronapreve n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Au total, 8 596 sujets (environ 6 173 traités par voie intraveineuse et 2 423 traités par voie sous-cutanée) ont reçu le casirivimab et l'imdevimab dans le cadre des essais cliniques.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des réactions d'hypersensibilité, incluant des réactions liées à la perfusion et des réactions au site d'injection.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables mentionnés dans le Tableau 4 sont classés par système organe-classe et fréquence. Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 4 : Liste des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques et depuis la commercialisation

Système organe-classe	Effet indésirable	Catégorie de fréquence
Administration intraveineuse		
Affections du système immunitaire	Anaphylaxie	Rare
	Hypersensibilité	Rare
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses* Syncope convulsive	Peu fréquent Indéterminée
Affections vasculaires	Bouffées vasomotrices*	Peu fréquent
Affections du système respiratoire, thoracique et médiastinal	Tachypnée*	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées*	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit*	Peu fréquent
	Éruption cutanée*	Peu fréquent
	Urticaire*	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Frissons*	Peu fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Réactions liées à la perfusion	Peu fréquent
Administration sous-cutanée		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphadénopathie	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit ^{1*}	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection ¹	Fréquent

¹ Les réactions au site d'injection incluent érythème, prurit, ecchymose, œdème, douleur, sensibilité au toucher, urticaire et syncope convulsive.

* Dans certains cas, les symptômes des réactions liées à la perfusion et des réactions au site d'injection ont été rapportés en tant qu'effets indésirables individuels

Population pédiatrique

Administration intraveineuse

Dans l'étude RECOVERY, 4 adolescents âgés de ≥ 12 et < 18 ans ont reçu un traitement par casirivimab et imdevimab. Le profil de sécurité observé dans cette population limitée était similaire à celui des patients adultes.

Administration sous-cutanée

Dans l'étude COV-2069, 66 adolescents âgés de ≥ 12 et < 18 ans ont reçu un traitement par casirivimab et imdevimab. Le profil de sécurité observé était similaire à celui des patients adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des doses allant jusqu'à 4 000 mg de casirivimab et 4 000 mg d'imdevimab ont été administrées dans les essais cliniques. Il n'y a pas de données disponibles au-delà de cette dose.

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu en cas de surdosage du casirivimab et de l'imdevimab. Le traitement d'un surdosage doit comprendre des mesures générales de soutien, y compris la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Sérums immunisants et immunoglobulines, anticorps monoclonaux antiviraux. Code ATC : J06BD07.

Mécanisme d'action

Le casirivimab (IgG1 κ) et l'imdevimab (IgG1 λ) sont deux anticorps monoclonaux humains recombinants non modifiés au niveau des régions Fc. Le casirivimab et l'imdevimab se lient à des épitopes non chevauchants du domaine de fixation au récepteur (RBD) de la protéine de spicule du SARS-CoV-2. Cette liaison empêche la fixation du RBD au récepteur de l'ACE2 humain, empêchant ainsi le virus de pénétrer dans les cellules.

Activité antivirale *in vitro*

Dans un essai de neutralisation du virus SARS-CoV-2 dans des cellules Vero E6, le casirivimab, l'imdevimab et l'association du casirivimab et de l'imdevimab ont neutralisé le SARS-CoV-2 (isolat USA-WA1/2020) avec des valeurs d'EC₅₀ respectives de 37,4 pM (0,006 μ g/mL), 42,1 pM (0,006 μ g/mL) et 31,0 pM (0,005 μ g/mL).

Résistance

Il existe un risque potentiel d'échec du traitement dû à l'émergence de variants viraux résistants à l'association du casirivimab et de l'imdevimab.

L'activité neutralisante du casirivimab, de l'imdevimab et de l'association du casirivimab et de l'imdevimab a été évaluée sur différents variants de la protéine de spicule, y compris les variants dits « préoccupants » (*variants of concern*) / « à suivre » (*variants of interest*), les variants identifiés dans des études d'échappement *in vitro* et les variants partagés dans la base de données publique sur le génome du SARS-CoV-2 de la Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID). L'activité neutralisante du casirivimab et de l'imdevimab contre les variants « préoccupants » / « à suivre » est indiquée dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Données de neutralisation sur des particules virales pseudotypées pour la séquence complète ou des substitutions clés de la protéine S du SARS-CoV-2 portées par les variants « à suivre »/« préoccupants »* avec le casirivimab et l'imdevimab seuls ou en association

Lignée avec substitutions de la protéine de spicule	Substitutions clés testées	Sensibilité réduite à l'association de casirivimab et d'imdevimab	Sensibilité réduite au casirivimab seul	Sensibilité réduite à l'imdevimab seul
B.1.1.7 (provenant du R-U/Alpha)	Protéine S entière ^a	pas de changement ^e	pas de changement ^e	pas de changement ^e
B.1.351 (provenant d'Afrique du Sud/Beta)	Protéine S entière ^b	pas de changement ^e	45 fois	pas de changement ^e
P.1 (provenant du Brésil/Gamma)	Protéine S entière ^c	pas de changement ^e	418 fois	pas de changement ^e
B.1.427/B.1.429 (provenant de la Californie/Epsilon)	L452R	pas de changement ^e	pas de changement ^e	pas de changement ^e
B.1.526 (provenant de New York/Iota) ^f	E484K	pas de changement ^e	25 fois	pas de changement ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (provenant de l'Inde/Kappa)	L452R+E484Q	pas de changement ^e	7 fois	pas de changement ^e
B.1.617.2/AY.3 (provenant de l'Inde/Delta)	L452R+T478K	pas de changement ^e	pas de changement ^e	pas de changement ^e
AY.1/AY.2 ^g (provenant de l'Inde/Delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	pas de changement ^e	9 fois	pas de changement ^e
B.1.621/B.1.621.1 (provenant de Colombie/Mu)	R346K, E484K, N501Y	pas de changement ^e	23 fois	pas de changement ^e
C.37 (provenant du Pérou/Lambda)	L452Q+F490S	pas de changement ^e	pas de changement ^e	pas de changement ^e
B.1.1.529/BA.1 (Omicron)	Protéine S entière ^h	> 1013 fois	> 1732 fois	> 754 fois

^a La particule pseudovirale exprimant la totalité de la protéine de spicule du variant a été testée. Les changements suivants par rapport à la protéine de spicule de type sauvage sont observés dans le variant : del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b La particule pseudovirale exprimant la totalité de la protéine de spicule du variant a été testée. Les changements suivants par rapport à la protéine de spicule de type sauvage sont observés dans le variant : D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c La particule pseudovirale exprimant la totalité de la protéine de spicule du variant a été testée. Les changements suivants par rapport à la protéine de spicule de type sauvage sont observés dans le variant : L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F.

^d Pour AY.1 : La particule pseudovirale exprimant la totalité de la protéine de spicule du variant a été testée. Les changements suivants par rapport à la protéine de spicule de type sauvage sont observés dans le variant : (T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N).

^e Pas de changement : réduction de la sensibilité ≤ 5 fois.

^f Tous les isolats de la lignée New York ne portent pas la substitution E484K (en février 2021).

^g Connu sous le nom de « Delta plus »

^h La particule pseudovirale exprimant la totalité de la protéine de spicule du variant a été testée. Les changements suivants par rapport à la protéine de spicule de type sauvage sont observés dans le variant : 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.

*Variants « à suivre »/« préoccupants » tels qu'ils sont définis par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2021) {<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}

Se reporter au Tableau 6 pour connaître la liste complète des variants « préoccupants »/« à suivre » authentiques du SARS-CoV-2 dont la sensibilité au casirivimab et à l'imdevimab seuls, ainsi qu'à l'association des deux anticorps, a été évaluée.

Tableau 6 : Données de neutralisation sur les variants « préoccupants »/« à suivre » authentiques du SARS-CoV-2 avec le casirivimab et l'imdevimab seuls ou en association

Lignée avec substitution de la protéine de spicule	Sensibilité réduite à l'association du casirivimab et de l'imdevimab	Sensibilité réduite au casirivimab seul	Sensibilité réduite à l'imdevimab seul
B.1.1.7 (provenant du R-U/alpha)	pas de changement ^a	pas de changement ^a	pas de changement ^a
B.1.351 (provenant d'Afrique du Sud/beta)	pas de changement ^a	5 fois	pas de changement ^a
P.1 (provenant du Brésil/Gamma)	pas de changement ^a	371 fois	pas de changement ^a
B.1.617.1 (provenant de l'Inde/Kappa)	pas de changement ^a	6 fois	pas de changement ^a
B.1.617.2 (provenant de l'Inde/Delta)	pas de changement ^a	pas de changement ^a	pas de changement ^a

^a Pas de changement : réduction de la sensibilité ≤ 5 fois.

Efficacité clinique

Traitement de la COVID-19

COV-2067

COV-2067 était un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, évaluant l'association du casirivimab et de l'imdevimab pour le traitement des patients atteints de la COVID-19 (symptomatiques avec présence du SARS-CoV-2 détectée par une réaction en chaîne quantitative par polymérase sur transcription inverse [RT-qPCR]) qui ne nécessitaient pas d'oxygénothérapie et présentant un risque accru de progression vers une forme grave de la maladie.

Dans la cohorte 1 de la phase 3 de cet essai, les patients non précédemment vaccinés contre le SARS-CoV-2 ont été randomisés dans les 7 jours suivant le début des symptômes pour recevoir une perfusion intraveineuse unique de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab (n = 1 347), de 1 200 mg de casirivimab et 1 200 mg d'imdevimab (n = 2 036) ou le placebo (n = 2 009).

Les patients de la cohorte 1 de la phase 3 avaient au moins un facteur de risque de développement d'une forme sévère de la COVID-19, tel que défini dans le protocole (ceux-ci incluaient un âge > 50 ans, une obésité définie par un IMC ≥ 30 kg/m², une maladie cardiovasculaire dont une hypertension, une maladie pulmonaire chronique dont de l'asthme, un diabète de type 1 et 2, une maladie rénale chronique dont les patients sous dialyse, une maladie hépatique chronique, une grossesse et les patients immunodéprimés). L'âge médian était de 50 ans (avec 13,1 % des patients âgés de 65 ans ou plus) et 51,4 % des patients étaient des femmes. Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les groupes de traitement et le bras placebo.

Le critère principal d'évaluation était la proportion de patients avec au moins une hospitalisation liée à la COVID-19 ou un décès toutes causes confondues jusqu'au jour 29.

Tableau 7 : Résumé des résultats pour le critère principal d'évaluation de l'étude de phase 3 COV-2067

	1 200 mg IV	Placebo	2 400 mg IV	Placebo
	n = 1 192	n = 1 193	n = 1 812	n = 1 790
Patients de la mFAS avec au moins une hospitalisation liée à la COVID-19 ou un décès jusqu'au jour 29				
Réduction du risque	72,5 % (p < 0,0001)		70,9 % (p < 0,0001)	
Nombre de patients ayant présenté un évènement	11 (0,9 %)	40 (3,4 %)	23 (1,3 %)	78 (4,4 %)

mFAS (modified full-analysis set) : l'ensemble d'analyse intégral modifié incluait les patients présentant un résultat positif au test RT-qPCR de détection du SARS-CoV-2 à partir d'un prélèvement nasopharyngé lors de la randomisation, et avec au moins un facteur de risque de forme sévère de la COVID-19.

Le temps médian de résolution des symptômes, tel qu'il est enregistré dans un journal quotidien de symptômes spécifique de l'essai, a été réduit de 13 jours avec le placebo à 10 jours avec les deux doses de casirivimab et d'imdevimab (p < 0,0001).

RECOVERY

RECOVERY est une étude plateforme en cours, en ouvert, multicentrique, randomisée, contrôlée, évaluant l'efficacité et la sécurité de potentiels traitements chez des patients hospitalisés atteints de la COVID-19. RECOVERY a inclus des patients hospitalisés non oxygénorequérant, sous oxygénothérapie de bas ou haut débit, sous ventilation invasive ou non-invasive et ECMO. Dans cet essai, 9 785 patients au Royaume-Unis (UK) ont été randomisés pour recevoir une seule perfusion de 4 000 mg de casirivimab et 4 000 mg d'imdevimab associée aux soins standards (n=4 839) ou les soins standards seuls (n=4 946 ci-après dénommés "soins standards seuls"). Les patients pouvaient recevoir entre 0 et 4 traitements en plus des soins standards.

Les patients présentant une suspicion clinique d'infection par le SARS-CoV-2 ou une infection confirmée par des tests en laboratoire étaient inclus indépendamment de la nécessité d'assistance respiratoire. Les résultats des tests sérologiques de références ont été utilisés pour définir les populations d'analyses.

A l'inclusion, l'âge moyen était de 62 ans (avec 30% de patients âgés de 70 ans et plus, 11 adolescents âgés de ≥ 12 et < 18 ans ont été inclus) et 63% des patients étaient des hommes. A l'inclusion, les données démographiques et les caractéristiques de la maladie étaient bien équilibrées entre les groupes de traitements casirivimab et imdevimab et les soins standards seuls. Les patients ont été inclus dans l'étude au moment où le variant B.1.1.7 (alpha) était le variant prédominant au UK. La répartition des besoins en assistance respiratoire des patients inclus était la suivante : 7% sans oxygénothérapie, 61% sous oxygène simple, 26% sous ventilation non-invasive et 6% sous ventilation invasive (dont 17 patients sous ECMO). Chez les sujets séronégatifs à l'inclusion, 10 % n'étaient pas sous oxygénothérapie à l'inclusion, 66 % étaient sous oxygénothérapie simple, 21 % étaient sous ventilation non invasive et 2 % étaient sous ventilation invasive (dont un patient sous ECMO). Approximativement 94% de tous les patients randomisés ont reçu des corticostéroïdes dans le cadre de la prise en charge selon les recommandations en vigueur.

Le critère d'évaluation principal était la mortalité à 28 jours chez les patients séronégatifs lors de la randomisation. Les résultats sont présentés dans le Tableau 8.

Tableau 8: Résumé des résultats du critère d'évaluation principal pour l'étude RECOVERY

	4 000 mg de casirivimab et 4 000 mg d'imdevimab (par voie intraveineuse) plus soins standards	Soins standards seuls
	n=1633	n=1520
Mortalité, toutes causes confondues, à 28 jours chez les patients séronégatifs		
Mortalité des patients toutes causes confondues (%)	396 (24%)	452 (30%)
Rapport des taux (Rate Ratio) (intervalle de confiance à 95%)	0,79 (0,69 – 0,91) (p=0,0009)	

Chez les patients séropositifs, la mortalité toutes causes confondues à 28 jours était de 16 % (410/2636) dans le bras casirivimab + imdevimab et de 15 % (384/2636) dans le bras soins standards seuls (rapport des taux (Rate Ratio) 1,09 intervalle de confiance à 95% (IC) [0,94 – 1,25]).

Chez les patients séronégatifs âgés de ≥ 80 ans, la mortalité toutes causes confondues à 28 jours était de 54,5 % (126/231) et 57,5 % (134/233) dans les bras casirivimab + imdevimab et soins habituels seuls, respectivement (rapport des taux (Rate Ratio) 0,97 intervalle de confiance à 95% (IC) [0,76 – 1,25]).

Une étude statistique du second critère d'évaluation a été réalisée en dehors de l'analyse statistique hiérarchisée et est ainsi considérée comme descriptive.

Le critère secondaire de sortie en vie de l'hôpital dans les 28 jours était plus fréquent chez tous les patients randomisés séronégatifs traités par casirivimab et imdevimab comparés aux soins standards seuls (64% vs. 58% ; rapport des taux (Rate Ratio) 1,19 intervalle de confiance à 95% (IC) : 1,09 – 1,31), avec une durée médiane d'hospitalisation plus courte de 4 jours (13 jours vs. 17 jours).

Parmi les patients randomisés séronégatifs sans ventilation mécanique invasive à l'inclusion, le traitement par casirivimab et imdevimab était associé à un plus faible risque de progression vers la nécessité de ventilation mécanique invasive ou le décès (31% vs. 37% ; Risque Relatif (RR) 0,83 ; indice de confiance à 95% (IC) 0,75 – 0,92).

COV-2066

COV-2066 était un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, évaluant l'association du casirivimab et de l'imdevimab pour le traitement des patients hospitalisés atteints de la COVID-19 sous oxygène bas débit (par exemple masque facial ou canule nasale) ou sans oxygénothérapie. Dans cet essai de phase II/III, 1 197 patients avaient un résultat positif à la RT-qPCR du SARS-CoV-2 à l'inclusion et ont été randomisés 1 : 1 : 1 pour recevoir une perfusion unique de 1 200mg de casirivimab et 1 200mg d'imdevimab (n=406), de 4 000mg de casirivimab et 4 000mg d'imdevimab (n=398), ou de placebo (n=393), tous les patients traités par casirivimab et imdevimab ou placebo recevaient les soins habituels pour la COVID-19, selon les recommandations en vigueur. La taille totale de l'échantillon était plus petite que prévue en raison de la fin précoce de l'étude suite à plusieurs mois à de faible taux de recrutement dans l'étude. Globalement, des effets similaires ont été observés chez les patients sans oxygénothérapie ou sous oxygène à bas débit pour des doses totales de casirivimab et imdevimab de 2 400mg et de 8 000mg, indiquant une absence d'effet dose dans cette population. Ces groupes de doses ont été combinés pour les analyses d'efficacité en comparaison du placebo.

A l'inclusion, l'âge moyen était de 62 ans (avec 44% de patients âgés de 65 ans et plus), et 54% des patients étaient des hommes, 43% des patients étaient séronégatifs, 48% étaient séropositifs et 9% avaient un statut sérologique inconnu. A l'inclusion, l'assistance respiratoire reçue par les patients

était de 44% sans supplémentation en oxygène et 56% sous oxygène à bas débit. Avant la randomisation, approximativement 33% des patients ont reçu du remdesivir et 50% ont reçu des corticoïdes systémiques correspondant aux soins standards habituels. A l'inclusion, les données démographiques et les caractéristiques de la maladie étaient bien équilibrées entre le groupe de traitement casirivimab et imdevimab et le groupe placebo.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité virologique était la variation moyenne quotidienne pondérée par le temps (TWA) de la valeur initiale de la charge virale (\log_{10} copies/mL) jusqu'au jour 7, mesurée par RT-qPCR à partir d'échantillons d'écouvillonnage nasopharyngé, chez des patients séronégatifs avec un résultat de RT-qPCR positif au SARS-CoV-2 à l'inclusion. Le traitement par casirivimab et imdevimab pour le groupe à doses combinées a entraîné une réduction significative de la charge virale moyenne (\log_{10} copies/mL) en comparaison du groupe placebo (-0,28 \log_{10} copies/mL/jour pour casirivimab et imdevimab; $p=0,0172$).

Le principal critère d'évaluation clinique était la proportion de patients décédés ou sous ventilation mécanique chez les patients présentant un test de RT-qPCR positif au SARS-CoV-2.

Le traitement par casirivimab et imdevimab pour le groupe de doses combinées a entraîné une réduction de la proportion de patients ayant une charge virale élevée qui sont décédés ou qui ont été mis sous ventilation mécanique entre le jour 6 et le jour 29, mais ce critère n'est pas statistiquement significatif (réduction du risque relatif [RRR] 25,5% ; intervalle de confiance à 95% (IC) -16,2% – 52,2% ; $p=0,2048$).

Le traitement par casirivimab et imdevimab pour le groupe de doses combinées a entraîné une réduction du risque relatif (RRR) de 47,1% (intervalle de confiance à 95% (IC) 10,2% – 68,8%) dans la proportion des patients séronégatifs décédés ou mis sous ventilation mécanique du jour 6 au jour 29.

Dans une analyse post hoc de tous les sujets séronégatifs randomisés âgés de ≥ 80 ans, la mortalité toutes causes confondues du jour 1 au jour 29 était de 18,1 % (19/105 sujets) et de 30,0 % (18/60 sujets) dans les bras casirivimab + imdevimab (doses combinées) et placebo, respectivement (rapport de risque (risk ratio) 0,60 intervalle de confiance à 95% : [0,34 – 1,06]).

Prévention de la COVID-19

COV-2069 était un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, comparant l'administration de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab au placebo par voie sous-cutanée pour la prévention de la COVID-19 chez les cas-contact familiaux asymptomatiques partageant le foyer d'individus symptomatiques infectés par le SARS-CoV-2 (cas index). Les sujets n'étaient pas vaccinés auparavant contre le SARS-CoV-2.

Les participants ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir le casirivimab et l'imdevimab ou le placebo dans les 96 heures suivant le premier prélèvement de l'échantillon du cas index donnant un résultat positif (RT-qPCR) au SARS-CoV-2.

Les participants randomisés ayant un résultat de test RT-qPCR négatif pour le SARS-CoV-2 à l'inclusion étaient inclus dans la Cohorte A et ceux ayant un résultat de test RT-qPCR positif pour le SARS-CoV-2 étaient inclus dans la Cohorte B.

Cohorte A

La population d'analyse principale incluait les individus avec un test RT-qPCR négatif pour le SARS-CoV-2 et séronégatifs lors de l'inclusion. Les participants qui étaient séropositifs ou dont la sérologie à l'inclusion était indéterminée/manquante n'ont pas été inclus dans l'analyse d'efficacité principale.

Pour la population de l'analyse principale à l'inclusion, l'âge médian était de 44 ans (avec 9 % des participants âgés de 65 ans ou plus) et 54 % des participants étaient des femmes. Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les groupes de traitement par le casirivimab et l'imdevimab et le placebo.

Le critère principal d'évaluation était la proportion de participants ayant développé une forme symptomatique de la COVID-19 confirmée par un test RT-qPCR jusqu'au jour 29. Il a été observé une réduction statistiquement significative de 81 % du risque de développer une forme symptomatique de la COVID-19 avec le traitement par casirivimab et imdevimab par rapport au placebo. Dans une analyse de sensibilité incluant tous les sujets ayant un résultat de test RT-qPCR négatif à l'inclusion, il a été observé, indépendamment du statut sérologique à l'inclusion, une réduction statistiquement significative de 82 % du risque de développer une forme symptomatique de la COVID-19 avec le traitement par casirivimab et imdevimab par rapport au placebo.

Tableau 9 : Analyse principale de l'étude COV-2069, Cohorte A

	Casirivimab et imdevimab (dose unique de 1 200 mg)	Placebo
Population de l'analyse principale : individus séronégatifs à l'inclusion	n = 753	n = 752
Risque de COVID-19		
Jusqu'au jour 29 (critère principal d'évaluation)		
Réduction du risque non ajustée (Odds ratio ajusté, valeur de p) ¹	81 % (0,17 ; p < 0,0001)	
Nombre de participants avec événements	11 (1,5 %)	59 (7,8 %)

1. L'intervalle de confiance (IC) avec la valeur de p est basé sur l'odds ratio (groupe casirivimab + imdevimab versus groupe placebo) en utilisant un modèle de régression logistique avec les effets catégoriques fixes du bras de traitement, du groupe d'âge (âge en années : ≥ 12 à < 50 et ≥ 50), et de la région (Etats-Unis versus en dehors des Etats-Unis).

Cohorte B

La population de l'analyse principale incluait les individus asymptomatiques qui avaient un test RT-qPCR positif pour le SARS-CoV-2 et séronégatifs lors de l'inclusion.

Pour la population de l'analyse principale à l'inclusion, l'âge médian était de 40 ans (avec 11 % des participants âgés de 65 ans ou plus) et 55 % des participants étaient des femmes. Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les groupes de traitement par le casirivimab et l'imdevimab et le placebo.

Le critère principal d'évaluation était la proportion de participants ayant développé la COVID-19, confirmée par un test RT-qPCR jusqu'au jour 29. Une réduction de 31 % du risque de développement de la COVID-19 a été observée avec le traitement par casirivimab et imdevimab par rapport au placebo. Une réduction de 35 % du risque de développement de la COVID-19 confirmée par un test RT-qPCR a été observée avec le traitement par casirivimab et imdevimab par rapport au placebo dans une analyse de sensibilité incluant tous les participants avec un test RT-qPCR positif lors de l'inclusion, quel que soit le statut sérologique à l'inclusion.

Tableau 10 : Analyse principale de l'étude COV-2069, Cohorte B

	Casirivimab et imdevimab (dose unique de 1 200 mg)	Placebo
Population de l'analyse principale : participants séronégatifs à l'inclusion	n = 100	n = 104
Risque de COVID-19		
Réduction globale du risque jusqu'au jour 29 (critère principal d'évaluation)		
Réduction du risque non ajustée (Odds ratio ajusté, valeur de p) ¹	31 % (0,54 ; p = 0,0380)	
Nombre de participants avec événements	29 (29 %)	44 (42,3 %)

1. L'intervalle de confiance (IC) avec la valeur de p est basé sur l'odds ratio (groupe casirivimab + imdevimab versus groupe placebo) en utilisant un modèle de régression logistique avec les effets catégoriques fixes du bras de traitement, du groupe d'âge (âge en années : ≥ 12 à < 50 et ≥ 50), et de la région (Etats-Unis versus en dehors des Etats-Unis).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le casirivimab et l'imdevimab ont tous deux présenté une pharmacocinétique (PK) linéaire et proportionnelle à la dose à travers les plages de doses intraveineuses (150 à 4 000 mg pour chaque anticorps monoclonal) et sous-cutanées (300 et 600 mg pour chaque anticorps monoclonal) évaluées dans les études cliniques.

La concentration maximale moyenne (C_{max}), l'aire sous la courbe de 0 à 28 jours (ASC_{0-28}) et la concentration au jour 28 après administration (C_{28}) pour le casirivimab et l'imdevimab étaient comparables après une dose unique de 1 200 mg par voie intraveineuse (600 mg de chaque anticorps monoclonal) (182,7 mg/L ; 1 754,9 mg.jour/L ; 37,9 mg/L, respectivement pour casirivimab, et 181,7 mg/L ; 1 600,8 mg.jour/L ; 27,3 mg/L, respectivement pour imdevimab), ou après une dose unique de 1 200 mg par voie sous-cutanée (600 mg de chaque anticorps monoclonal) (52,5 mg/L ; 1 121,7 mg.jour/L ; 30,5 mg/L, respectivement pour casirivimab, et 49,2 mg/L ; 1016,9 mg.jour/L ; 25,9 mg/L, respectivement pour imdevimab).

Pour le schéma par voie intraveineuse de 8 000 mg (4 000 mg de chaque anticorps monoclonal) chez les patients nécessitant une oxygénothérapie, la concentration maximale moyenne (C_{max}), l'aire sous la courbe de 0 à 28 jours (ASC_{0-28}) et la concentration au jour 28 après administration (C_{28}) pour le casirivimab et l'imdevimab étaient de 1 046 mg/L ; 9 280 mg.jour/L ; 165,2 mg/L, respectivement pour casirivimab et de 1 132 mg/L ; 8 789 mg.jour/L ; 136,2mg/L respectivement pour imdevimab, après une dose unique par voie intraveineuse.

Pour la prophylaxie pré-exposition par administration mensuelle d'un traitement par voie intraveineuse ou sous-cutanée de 300 mg de casirivimab et 300mg d'imdevimab administré après une dose initiale (dose de charge) de 600 mg de casirivimab et d'imdevimab chacun, les concentrations sériques médianes prédites de casirivimab et d'imdevimab à l'état d'équilibre sont similaires aux concentrations sériques moyennes observées au jour 29 pour une dose unique de casirivimab et d'imdevimab de 1 200 mg par voie sous-cutanée (600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab).

Absorption

L'administration par voie intraveineuse de casirivimab et d'imdevimab en une dose unique conduit à des concentrations sériques maximales à la fin de la perfusion. Les temps médians (intervalle de temps) nécessaires pour atteindre les estimations de concentration sérique maximale de casirivimab et d'imdevimab (T_{max}) après une dose sous-cutanée unique de 600 mg de chaque anticorps monoclonal sont respectivement de 6,7 (3,4 - 13,6) jours et 6,6 (3,4 - 13,6) jours pour le casirivimab et l'imdevimab. Le casirivimab et l'imdevimab présentaient une biodisponibilité estimée respective de 71,8 % et 71,7 % après une dose sous-cutanée unique de 600 mg de chaque anticorps monoclonal.

Distribution

Le volume total de distribution estimé par une analyse pharmacocinétique de population était de 7,072 L pour le casirivimab et de 7,183 L pour l'imdevimab.

Biotransformation

En tant qu'anticorps monoclonaux humains d'isotype IgG1, le casirivimab et l'imdevimab devraient être dégradés en petits peptides et acides aminés via les voies cataboliques de la même manière que les IgG endogènes.

Élimination

Après une dose de 600 mg de chaque anticorps monoclonal, les moyennes (5^{ème} ; 95^{ème} percentile) des demi-vies d'élimination sérique du casirivimab et de l'imdevimab étaient respectivement de 29,8 (16,4 ; 43,1) jours et de 26,2 (16,9 ; 35,6) jours. Les clairances moyennes (5^{ème} ; 95^{ème} percentile) étaient 0,188 (0,11 ; 0,30) et 0,227 (0,15 ; 0,35) respectivement pour le casirivimab et de l'imdevimab.

Pour les patients nécessitant une oxygénothérapie, les moyennes (5^{ème} ; 95^{ème} percentile) des demi-vies d'élimination sérique, après une dose de 4 000mg de chaque anticorps monoclonal étaient de 21,9 (12,4 ; 36,9) jours et 18,8 (11,7 ; 29,4) jours, respectivement pour le casirivimab et de l'imdevimab. Les clairances moyennes (5^{ème} ; 95^{ème} percentile) étaient 0,303 (0,156 ; 0,514) et 0,347 (0,188 ; 0,566) respectivement pour le casirivimab et de l'imdevimab.

Population pédiatrique

Chez les patients adolescents atteints de la COVID-19 (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg de l'étude COV-2067) recevant une dose IV unique de 1 200 mg, la concentration moyenne (\pm l'écart type) à la fin de la perfusion et 28 jours après l'administration était de $172 \pm 96,9$ mg/L et $54,3 \pm 17,7$ mg/L pour le casirivimab et de 183 ± 101 mg/L et $45,3 \pm 13,1$ mg/L pour l'imdevimab.

Chez les adolescents non infectés par le SARS-CoV-2 (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg de l'étude COV-2069) recevant une dose SC unique de 1200 mg, la concentration moyenne (\pm l'écart type) 28 jours après l'administration était de $44,9 \pm 14,7$ mg/L pour le casirivimab et de $36,5 \pm 13,2$ mg/L pour l'imdevimab.

La pharmacocinétique du casirivimab et de l'imdevimab chez les enfants (< 12 ans) n'a pas été établie.

La pharmacocinétique du casirivimab et de l'imdevimab chez les enfants (< 18 ans) nécessitant une oxygénothérapie n'a pas été établie.

Population âgée

Dans l'analyse PK de population, l'âge (de 18 ans à 96 ans) n'était pas identifié comme une covariable significative sur la PK du casirivimab et de l'imdevimab.

Insuffisance rénale

Une élimination rénale significative du casirivimab et de l'imdevimab n'est pas attendue en raison de leur poids moléculaire (> 69 kDa).

Insuffisance hépatique

Il n'est pas attendu d'élimination hépatique significative du casirivimab et de l'imdevimab.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude de cancérogénicité, de génotoxicité ni de toxicologie de la reproduction n'a été effectuée avec le casirivimab et l'imdevimab. Les anticorps tels que le casirivimab et l'imdevimab ne sont pas censés présenter de potentiel génotoxique ou cancérigène. Dans des études de réactivité tissulaire croisée réalisées avec le casirivimab et l'imdevimab utilisant des tissus adultes humains et simiens ainsi que des tissus fœtaux humains, aucune liaison n'a été détectée.

Dans une étude de toxicologie chez des singes cynomolgus, des effets hépatiques non nocifs (augmentations transitoires mineures des taux d'ASAT et d'ALAT) ont été observés.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-histidine
monochlorhydrate de L-histidine monohydraté
polysorbate 80
saccharose
eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce traitement ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert : 2 ans

Flacons à usage unique de 300 mg en conditionnement commun

Après ouverture : le médicament doit être utilisé immédiatement et tout produit restant doit être jeté.

Solution diluée pour une administration intraveineuse

La solution en flacon doit être diluée avant l'administration. La solution pour perfusion qui a été préparée est destinée à être utilisée immédiatement. La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 20 heures à température ambiante (jusqu'à 25 °C) et 72 heures entre 2 et 8 °C. D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion préparée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les temps et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées. Si la solution est réfrigérée, laisser la poche pour perfusion intraveineuse s'équilibrer à température ambiante pendant environ 30 minutes avant l'administration.

Conservation des seringues pour administration sous-cutanée

Les seringues préparées doivent être administrées immédiatement. La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante (jusqu'à 25 °C) et 72 heures entre 2 et 8 °C. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les temps et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la préparation a eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées. Si la solution est réfrigérée, laisser les seringues s'équilibrer à température ambiante pendant environ 10 à 15 minutes avant l'administration.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Ne pas agiter.

À conserver dans le carton d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ronapreve est fourni dans des flacons de 6 mL en verre incolore de type I.

Ronapreve 300 mg + 300 mg solution pour perfusion/injection, flacons à usage unique

Chaque carton contient 1 flacon de chaque anticorps :

Ensemble de deux flacons en verre incolore de type I de 6 mL avec bouchon en butylcaoutchouc contenant un flacon de 2,5 mL de solution contenant 300 mg de casirivimab et un flacon de 2,5 mL de solution contenant 300 mg d'imdevimab.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation de Ronapreve pour perfusion intraveineuse

Ronapreve doit être préparé par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique :

1. Sortir les flacons de casirivimab et d'imdevimab du réfrigérateur et les laisser s'équilibrer à la température ambiante pendant environ 20 minutes avant la préparation.
 - Ne pas exposer à une source de chaleur directe.
 - Ne pas agiter les flacons.
2. Inspecter visuellement les flacons de casirivimab et d'imdevimab afin de s'assurer de l'absence de particules ou de changement de couleur avant l'administration. Si l'un ou l'autre est observé, le flacon doit être jeté et remplacé par un nouveau flacon.
 - La solution de chaque flacon doit être transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle.
3. Se procurer une poche pour perfusion intraveineuse préremplie (en chlorure de polyvinyle [PVC] ou polyoléfine [PO]) contenant 50 mL, 100 mL, 150 mL ou 250 mL de chlorure de sodium injectable à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose injectable à 50 mg/mL (5 %).
4. A l'aide d'une seringue et d'une aiguille stériles, prélever le volume nécessaire de casirivimab et d'imdevimab dans chaque flacon et l'injecter dans une poche pour perfusion préremplie contenant la solution de chlorure de sodium injectable à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose injectable à 50 mg/mL (5 %) (voir rubrique 4.2, Tableau 1).
5. Mélanger délicatement la poche pour perfusion par inversion. Ne pas agiter.
6. Ronapreve est exempt de conservateur. En conséquence, la solution diluée pour perfusion doit être administrée immédiatement.

Administration de Ronapreve par perfusion intraveineuse

- Rassembler le matériel recommandé pour la perfusion :
 - Set de perfusion en chlorure de polyvinyle (PVC), PVC avec revêtement en polyéthylène (PE) ou polyuréthane (PU).
 - Filtre en ligne ou d'appoint de 0,2 µm à 5 µm en polyéthersulfone, polysulfone ou polyamide pour administration intraveineuse.
- Fixer le set de perfusion à la poche intraveineuse.
- Amorcer le set de perfusion.

- Administrer la totalité de la solution pour perfusion contenue dans la poche au moyen d'une pompe ou par gravité via une ligne intraveineuse contenant un filtre stérile en ligne ou d'appoint de 0,2 µm à 5 µm en polyéthersulfone, polysulfone ou polyamide pour administration intraveineuse.
- La solution pour perfusion préparée ne doit pas être administrée simultanément avec un autre médicament. La compatibilité du casirivimab et de l'imdevimab injectables avec des solutions intraveineuses et des médicaments autres que le chlorure de sodium injectable à 9 mg/mL (0,9 %) ou le glucose injectable à 50 mg/mL (5 %) n'est pas connue.
- Une fois la perfusion terminée, rincer la tubulure avec du chlorure de sodium injectable à 9 mg/mL (0,9 %) ou du glucose injectable à 50 mg/mL (5 %) pour assurer l'administration de la dose requise.
- Les sujets doivent être surveillés conformément à la pratique médicale locale après perfusion intraveineuse.

Préparation de Ronapreve pour injection sous-cutanée

Sortir les flacons de casirivimab et d'imdevimab du réfrigérateur et les laisser s'équilibrer à température ambiante pendant environ 20 minutes avant la préparation.

Ne pas exposer à une source de chaleur directe.

Ne pas agiter les flacons.

Inspecter visuellement les flacons de casirivimab et d'imdevimab afin de s'assurer de l'absence de particules ou de changement de couleur avant l'administration. Si l'un ou l'autre est observé, le flacon doit être jeté et remplacé par un nouveau flacon. La solution de chaque flacon doit être transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle.

1. Ronapreve doit être préparé en utilisant le nombre approprié de seringues (voir rubrique 4.2, Tableau 3). Se procurer des seringues Luer Lock en polypropylène de 3 mL ou de 5 mL avec connexion Luer et des aiguilles de transfert de calibre 21.
2. A l'aide d'une seringue et d'une aiguille stériles, prélever le volume approprié de casirivimab et d'imdevimab à partir de chacun des flacons dans chaque seringue (voir rubrique 4.2, Tableau 3) pour un total de 4 seringues pour la dose totale combinée de 1200 mg et un total de 2 seringues pour la dose totale combinée de 600 mg. Conserver le produit restant comme indiqué en rubrique 6.3.
3. Remplacer l'aiguille de transfert de calibre 21 par une aiguille de calibre 25 ou 27 pour injection sous-cutanée.
4. Ce produit est exempt de conservateur et par conséquent, les seringues préparées doivent être administrées immédiatement. Si l'administration immédiate n'est pas possible, conserver les seringues préparées de casirivimab et d'imdevimab à une température comprise entre 2 °C et 8 °C pendant 72 heures au maximum et à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant 24 heures au maximum. Si la solution est réfrigérée, laisser les seringues s'équilibrer à température ambiante pendant environ 10 à 15 minutes avant l'administration.

Administration de Ronapreve par injection sous-cutanée

- Pour l'administration d'une dose de Ronapreve 1200 mg (600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab), rassembler 4 seringues (voir rubrique 4.2, Tableau 3) et préparer les injections sous-cutanées.
- Pour l'administration d'une dose de Ronapreve 600 mg (300 mg de casirivimab et 300 mg d'imdevimab), rassembler 2 seringues (voir rubrique 4.2, Tableau 3) et préparer les injections sous-cutanées.
- En raison du volume, administrer les injections sous-cutanées de manière consécutive, chacune dans un site d'injection différent (dans le haut de la cuisse, la face externe du haut du bras ou l'abdomen, en évitant la zone de 5 cm autour du nombril et la zone de la ceinture).

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Il convient de respecter strictement les points suivants concernant l'utilisation et l'élimination des seringues et autres objets médicaux pointus et tranchants :

- Les aiguilles et les seringues ne doivent jamais être réutilisées.
- Placer toutes les aiguilles et seringues usagées dans un conteneur pour objets pointus et tranchants (conteneur jetable résistant aux perforations).

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1601/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 12 Novembre 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ronapreve 120 mg/mL + 120 mg/mL solution pour injection/perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Flacons multidoses de 1 332 mg en conditionnement commun

Chaque flacon multidose de casirivimab contient 1 332 mg de casirivimab dans 11,1 mL (120 mg/mL).

Chaque flacon multidose d'imdevimab contient 1 332 mg d'imdevimab dans 11,1 mL (120 mg/mL).

Le casirivimab et l'imdevimab sont deux anticorps monoclonaux humains recombinants d'isotype IgG1 produits à partir de cellules d'ovaire de hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient(s) à effet notoire :

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour injection/perfusion.

Solution transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, avec un pH de 6,0.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ronapreve est indiqué dans :

- Le traitement de la COVID-19 chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg, ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et présentant un risque accru d'évolution vers une forme sévère de la COVID-19.
- Le traitement de la COVID-19 chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg et recevant une oxygénothérapie, qui ont un résultat de test d'anticorps anti-SARS-CoV-2 négatif.
- La prévention de la COVID-19 chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg.

L'utilisation de Ronapreve doit tenir compte des informations sur l'activité de Ronapreve contre les variants viraux d'intérêt. Voir rubriques 4.4 et 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

L'administration doit être réalisée dans des conditions permettant de prendre en charge les réactions sévères d'hypersensibilité, comme l'anaphylaxie. Après l'administration, les patients doivent être surveillés conformément aux pratiques médicales courantes.

Posologie

Traitement

La dose chez les patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie est de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab administrés en une seule perfusion intraveineuse ou par injection sous-cutanée (voir Tableaux 1 et 3). Voir rubriques 4.4 et 5.1. Pour ces patients uniquement, le casirivimab et l'imdevimab doivent être administrés dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes de la COVID-19.

La dose chez les patients nécessitant une oxygénothérapie (incluant de l'oxygène à haut et bas débit, une ventilation mécanique, ou une filtration extracorporelle (ECMO)) est de 4000 mg de casirivimab et de 4000 mg d'imdevimab administrés en une seule perfusion intraveineuse (voir Tableau 2 du RCP de Ronapreve 120 mg/mL + 120 mg/mL). Voir rubrique 5.1.

Prévention

Prophylaxie post-exposition

La dose chez les patients adultes et les patients adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg est de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab administrés en une seule perfusion intraveineuse ou par injection sous-cutanée (voir Tableaux 1 et 3).

Le casirivimab et l'imdevimab doivent être administrés dès que possible après contact avec un cas de COVID-19.

Prophylaxie pré-exposition

La dose initiale chez les patients adultes et les patients adolescents âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg est de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab administrés en une seule perfusion intraveineuse ou par injection sous-cutanée (voir Tableaux 1 et 3). Les doses suivantes de 300 mg de casirivimab et 300 mg d'imdevimab peuvent être administrées en une seule perfusion intraveineuse ou par injections sous-cutanée toutes les 4 semaines jusqu'à ce que la prophylaxie ne soit plus nécessaire. Il n'existe pas de données pour des administrations répétées au-delà de 24 semaines (6 doses).

Omission d'une dose

Si une dose de Ronapreve est omise dans le cadre des administrations répétées pour la prophylaxie pré-exposition, elle doit être administrée dès que possible. Par la suite, le calendrier d'administration doit être ajusté afin de maintenir l'intervalle approprié entre les doses.

Populations particulières

Population âgée

Il n'est pas nécessaire d'adapter les doses (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'adapter les doses (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'adapter les doses (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du casirivimab et de l'imdevimab chez les enfants âgés de < 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Ronapreve est destiné à être administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée uniquement.

Perfusion intraveineuse

Pour les instructions détaillées concernant la préparation et l'administration de Ronapreve, voir rubrique 6.6.

Tableau 1 : Instructions concernant la dilution et la perfusion intraveineuse pour 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab ou 300mg de casirivimab et 300 mg d'imdevimab

Indication	Volume de la poche pour perfusion préremplie de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 50 mg/mL (5 %)	Dose de Ronapreve	Volume total pour 1 dose	Volume à extraire respectivement de chaque flacon et à injecter dans une seule poche pour perfusion de 50-250 mL pré-remplie de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 50 mg/mL (5 %) pour une administration concomitante	Durée minimale de perfusion
Traitement (patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie)	50 mL, 100 mL, 150mL	600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab	10 mL	5 mL d'un flacon multidose de 1 332 mg de casirivimab 5 mL d'un flacon multidose de 1 332 mg d'imdevimab	20 minutes
Prophylaxie post-exposition (dose unique),	250 mL				30 minutes
Prophylaxie pré-exposition (première dose)					
Prophylaxie pré-exposition (dose d'entretien)	50 mL, 100 mL, 150mL	300 mg de casirivimab et 300 mg d'imdevimab	5 mL	2,5 mL d'un flacon multidose de 1 332 mg de casirivimab 2,5 mL d'un flacon multidose de 1 332 mg d'imdevimab	20 minutes
	250 mL				30 minutes

Tableau 2 : Instructions concernant la dilution et la perfusion intraveineuse de 4 000 mg de casirivimab et 4 000 mg d'imdevimab

Indication	Volume de la poche pour perfusion préremplie de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 50 mg/mL (5 %)	Dose de Ronapreve	Volume total pour 1 dose	Volume à extraire respectivement de chaque flacon et à injecter dans une seule poche pour perfusion de 50-250 mL pré-remplie de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 50 mg/mL (5 %) pour une administration concomitante	Durée minimale de perfusion
Traitement (patients nécessitant une oxygénothérapie)	250 mL*	4 000 mg de casirivimab et 4 000 mg d'imdevimab	66,6 mL	11,1 mL de trois flacons multidose de 1 332 mg de casirivimab 11,1 mL de trois flacons multidose de 1 332 mg d'imdevimab	60 minutes

* Retirer et jeter 66,6 mL de la poche pour perfusion préremplie de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 50 mg/mL (5 %) avant d'ajouter le casirivimab et l'imdevimab

Il est possible de ralentir, d'interrompre ou d'arrêter la perfusion si le patient développe des signes d'événements associés à la perfusion ou d'autres effets indésirables (voir rubrique 4.4).

Injection sous-cutanée

Pour les instructions détaillées concernant la préparation et l'administration de Ronapreve, voir rubrique 6.6.

Les injections sous-cutanées de casirivimab et d'imdevimab doivent être réalisées consécutivement et dans des sites d'injection différents (dans le haut de la cuisse, la face externe du haut du bras ou l'abdomen, en évitant la zone de 5 cm autour du nombril et la zone de la ceinture).

Tableau 3 : Préparation de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab ou 300mg de casivirimab et 300 mg d'imdevimab pour injection sous-cutanée

Indication	Dose de Ronapreve	Volume total pour 1 dose	Volume à extraire respectivement de chaque flacon pour préparer 4 seringues
Traitement (patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie) Prophylaxie post-exposition (dose unique), Prophylaxie pré-exposition (première dose)	600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab	10 mL	2,5 mL (2x) d'un flacon multidose de 1 332 mg de casirivimab 2,5 mL (2x) d'un flacon multidose de 1 332 mg d'imdevimab
Indication	Dose de Ronapreve	Volume total pour 1 dose	Volume à extraire respectivement de chaque flacon pour préparer 2 seringues
Prophylaxie pré-exposition (dose d'entretien)	300 mg de casirivimab et 300 mg d'imdevimab	5 mL	2,5 mL d'un flacon multidose de 1 332 mg de casirivimab 2,5 mL d'un flacon multidose de 1 332 mg d'imdevimab

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Activité contre les variants du virus du SARS-CoV-2

Les décisions concernant l'utilisation de Ronapreve en traitement ou en prévention doivent tenir compte des informations disponibles concernant les caractéristiques des virus SARS-CoV-2 en circulation, y compris des différences régionales ou géographiques, et des informations disponibles sur les profils de sensibilité à Ronapreve. Voir section 5.1.

Lorsque les résultats d'un test de criblage ou de séquençage sont disponibles, ils doivent être pris en compte dans le choix d'un traitement antiviral, cela afin d'exclure une utilisation sur les variants du SARS-CoV-2 dont la sensibilité à Ronapreve est réduite.

Administration sous-cutanée pour le traitement de la COVID-19

L'efficacité clinique de Ronapreve administré par voie sous-cutanée pour le traitement du COVID-19 n'a pas été évaluée dans les essais cliniques (voir rubrique 5.1). La pharmacocinétique du casirivimab et de l'imdevimab dans les 48 premières heures suivant l'administration sous-cutanée de 600 mg de chaque anticorps monoclonal a montré des expositions sériques plus faibles par rapport à l'administration intraveineuse de la même dose. Il n'est pas établi si ces différences d'exposition systémique au début du traitement entraînent des différences d'efficacité sur le plan clinique. Il est recommandé d'utiliser la voie d'administration sous-cutanée uniquement si l'administration intraveineuse n'est pas possible et entraînerait un retard dans la mise en route du traitement.

Réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie

Des réactions d'hypersensibilité, y compris d'anaphylaxie, ont été observées avec l'administration de casirivimab et d'imdevimab (voir rubrique 4.8). En cas d'apparition de signes ou symptômes de réaction d'hypersensibilité cliniquement significative ou de réaction anaphylactique, interrompre immédiatement l'administration et administrer un traitement médicamenteux et/ou des soins de support appropriés.

Des cas de syncope convulsive ont été observés après administration intraveineuse et sous cutanée (voir rubrique 4.8). Les syncopes convulsives doivent être différenciées des crises d'épilepsie et prises en charge selon le tableau clinique.

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion ont été observées avec l'administration intraveineuse de casirivimab et d'imdevimab.

Les réactions liées à la perfusion observées dans les études cliniques étaient pour la plupart d'intensité modérée et ont généralement été observées pendant ou dans les 24 heures suivant la perfusion. Les signes et symptômes fréquemment rapportés pour ces réactions comprenaient des nausées, des frissons, des sensations vertigineuses (ou syncope), des éruptions cutanées, de l'urticaire, un prurit, de la tachypnée et des bouffées vasomotrices. Les réactions à la perfusion peuvent cependant être associées à des événements d'intensité sévère ou mettant en jeu le pronostic vital et elles peuvent inclure d'autres signes et symptômes.

En cas de survenue d'une réaction liée à la perfusion, celle-ci peut être interrompue, ralentie ou arrêtée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude formelle d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée. Le casirivimab et l'imdevimab sont des anticorps monoclonaux, qui ne sont pas éliminés par voie rénale ni métabolisés par les enzymes du cytochrome P450 ; il est donc peu probable qu'il y ait des interactions avec la prise concomitante de médicaments éliminés par voie rénale ou qui sont des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation du casirivimab et de l'imdevimab chez la femme enceinte. Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été réalisée chez l'animal. Les anticorps humains d'isotype immunoglobuline G1 (IgG1) sont connus pour traverser la barrière placentaire. Il n'y a pas de données à ce jour permettant de déterminer si le

transfert potentiel du casirivimab et de l'imdevimab procure un quelconque bénéfice thérapeutique ou représente un risque pour le fœtus en développement. Cependant, le casirivimab et l'imdevimab ciblant directement la protéine de spicule du SARS-CoV-2 et compte-tenu de l'absence de réactivité croisée avec les tissus reproducteurs ou fœtaux dans les études de réactivité tissulaire croisée, des effets délétères sur le développement du fœtus ne sont pas attendus. Ronapreve ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel pour la mère et le fœtus, en tenant compte de tous les facteurs médicaux associés. Si une femme débute une grossesse au cours de la prise de ce médicament, elle doit être informée que le risque potentiel pour le fœtus est inconnu.

Allaitement

Il n'y a pas de données disponibles sur l'excrétion du casirivimab et de l'imdevimab dans le lait maternel, mais il est établi que les IgG maternelles passent dans le lait les premiers jours après la naissance. Le casirivimab et l'imdevimab ciblant directement la protéine de spicule du SARS-CoV-2 et compte-tenu d'une faible absorption systémique après l'ingestion orale d'anticorps, l'administration de Ronapreve peut être envisagée pendant l'allaitement lorsque cela est cliniquement justifié.

Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ronapreve n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Au total, 8 596 sujets (environ 6 173 traités par voie intraveineuse et 2 423 traités par voie sous-cutanée) ont reçu le casirivimab et l'imdevimab dans le cadre des essais cliniques.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des réactions d'hypersensibilité, incluant des réactions liées à la perfusion et des réactions au site d'injection.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables mentionnés dans le Tableau 4 sont classés par système organe-classe et fréquence. Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 4 : Liste des effets indésirables identifiés dans les essais cliniques et depuis la commercialisation

Système organe-classe	Effet indésirable	Catégorie de fréquence
Administration intraveineuse		
Affections du système immunitaire	Anaphylaxie	Rare
	Hypersensibilité	Rare
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses* Syncope convulsive	Peu fréquent Indéterminée
Affections vasculaires	Bouffées vasomotrices*	Peu fréquent
Affections du système respiratoire, thoracique et médiastinal	Tachypnée*	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées*	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit*	Peu fréquent
	Éruption cutanée*	Peu fréquent
	Urticaire*	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Frissons*	Peu fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Réactions liées à la perfusion	Peu fréquent
Administration sous-cutanée		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Lymphadénopathie	Peu fréquent
Affections du système nerveux	Sensations vertigineuses	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit ^{1*}	Rare
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'injection ¹	Fréquent

¹ Les réactions au site d'injection incluent érythème, prurit, ecchymose, œdème, douleur, sensibilité au toucher, urticaire et syncope convulsive.

* Dans certains cas, les symptômes des réactions liées à la perfusion et des réactions au site d'injection ont été rapportés en tant qu'effets indésirables individuels

Population pédiatrique

Administration intraveineuse

Dans l'étude RECOVERY, 4 adolescents âgés de ≥ 12 et < 18 ans ont reçu un traitement par casirivimab et imdevimab. Le profil de sécurité observé dans cette population limitée était similaire à celui des patients adultes.

Administration sous-cutanée

Dans l'étude COV-2069, 66 adolescents âgés de ≥ 12 et < 18 ans ont reçu un traitement par casirivimab et imdevimab. Le profil de sécurité observé était similaire à celui des patients adultes.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des doses allant jusqu'à 4 000 mg de casirivimab et 4 000 mg d'imdevimab ont été administrées dans les essais cliniques. Il n'y a pas de données disponibles au-delà de cette dose.

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu en cas de surdosage du casirivimab et de l'imdevimab. Le traitement d'un surdosage doit comprendre des mesures générales de soutien, y compris la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Sérums immunisants et immunoglobulines, anticorps monoclonaux antiviraux. Code ATC : J06BD07.

Mécanisme d'action

Le casirivimab (IgG1 κ) et l'imdevimab (IgG1 λ) sont deux anticorps monoclonaux humains recombinants non modifiés au niveau des régions Fc. Le casirivimab et l'imdevimab se lient à des épitopes non chevauchants du domaine de fixation au récepteur (RBD) de la protéine de spicule du SARS-CoV-2. Cette liaison empêche la fixation du RBD au récepteur de l'ACE2 humain, empêchant ainsi le virus de pénétrer dans les cellules.

Activité antivirale *in vitro*

Dans un essai de neutralisation du virus SARS-CoV-2 dans des cellules Vero E6, le casirivimab, l'imdevimab et l'association du casirivimab et de l'imdevimab ont neutralisé le SARS-CoV-2 (isolat USA-WA1/2020) avec des valeurs d'EC₅₀ respectives de 37,4 pM (0,006 μ g/mL), 42,1 pM (0,006 μ g/mL) et 31,0 pM (0,005 μ g/mL).

Résistance

Il existe un risque potentiel d'échec du traitement dû à l'émergence de variants viraux résistants à l'association du casirivimab et de l'imdevimab.

L'activité neutralisante du casirivimab, de l'imdevimab et de l'association du casirivimab et de l'imdevimab a été évaluée sur différents variants de la protéine de spicule, y compris les variants dits « préoccupants » (*variants of concern*) / « à suivre » (*variants of interest*), les variants identifiés dans des études d'échappement *in vitro* et les variants partagés dans la base de données publique sur le génome du SARS-CoV-2 de la Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID). L'activité neutralisante du casirivimab et de l'imdevimab contre les variants « préoccupants » / « à suivre » est indiquée dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Données de neutralisation sur des particules virales pseudotypées pour la séquence complète ou des substitutions clés de la protéine S du SARS-CoV-2 portées par les variants « à suivre »/« préoccupants »* avec le casirivimab et l'imdevimab seuls ou en association

Lignée avec substitutions de la protéine de spicule	Substitutions clés testées	Sensibilité réduite à l'association de casirivimab et d'imdevimab	Sensibilité réduite au casirivimab seul	Sensibilité réduite à l'imdevimab seul
B.1.1.7 (provenant du R-U/Alpha)	Protéine S entière ^a	pas de changement ^e	pas de changement ^e	pas de changement ^e
B.1.351 (provenant d'Afrique du Sud/Beta)	Protéine S entière ^b	pas de changement ^e	45 fois	pas de changement ^e
P.1 (provenant du Brésil/Gamma)	Protéine S entière ^c	pas de changement ^e	418 fois	pas de changement ^e
B.1.427/B.1.429 (provenant de la Californie/Epsilon)	L452R	pas de changement ^e	pas de changement ^e	pas de changement ^e
B.1.526 (provenant de New York/Iota) ^f	E484K	pas de changement ^e	25 fois	pas de changement ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (provenant de l'Inde/Kappa)	L452R+E484Q	pas de changement ^e	7 fois	pas de changement ^e
B.1.617.2/AY.3 (provenant de l'Inde/Delta)	L452R+T478K	pas de changement ^e	pas de changement ^e	pas de changement ^e
AY.1/AY.2 ^g (provenant de l'Inde/Delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	pas de changement ^e	9 fois	pas de changement ^e
B.1.621/B.1.621.1 (provenant de Colombie/Mu)	R346K, E484K, N501Y	pas de changement ^e	23 fois	pas de changement ^e
C.37 (provenant du Pérou/Lambda)	L452Q+F490S	pas de changement ^e	pas de changement ^e	pas de changement ^e
B.1.1.529/BA.1 (Omicron)	Protéine S entière ^h	> 1013 fois	> 1732 fois	> 754 fois

^a La particule pseudovirale exprimant la totalité de la protéine de spicule du variant a été testée. Les changements suivants par rapport à la protéine de spicule de type sauvage sont observés dans le variant : del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b La particule pseudovirale exprimant la totalité de la protéine de spicule du variant a été testée. Les changements suivants par rapport à la protéine de spicule de type sauvage sont observés dans le variant : D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c La particule pseudovirale exprimant la totalité de la protéine de spicule du variant a été testée. Les changements suivants par rapport à la protéine de spicule de type sauvage sont observés dans le variant : L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F.

^d Pour AY.1 : La particule pseudovirale exprimant la totalité de la protéine de spicule du variant a été testée. Les changements suivants par rapport à la protéine de spicule de type sauvage sont observés dans le variant : (T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N).

^e Pas de changement : réduction de la sensibilité ≤ 5 fois.

^f Tous les isolats de la lignée New York ne portent pas la substitution E484K (en février 2021).

^g Connu sous le nom de « Delta plus »

^h La particule pseudovirale exprimant la totalité de la protéine de spicule du variant a été testée. Les changements suivants par rapport à la protéine de spicule de type sauvage sont observés dans le variant : 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.

*Variants « à suivre »/« préoccupants » tels qu'ils sont définis par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2021) (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>)

Se reporter au Tableau 6 pour connaître la liste complète des variants « préoccupants »/« à suivre » authentiques du SARS-CoV-2 dont la sensibilité au casirivimab et à l'imdevimab seuls, ainsi qu'à l'association des deux anticorps, a été évaluée.

Tableau 6 : Données de neutralisation sur les variants « préoccupants »/« à suivre » authentiques du SARS-CoV-2 avec le casirivimab et l'imdevimab seuls ou en association

Lignée avec substitution de la protéine de spicule	Sensibilité réduite à l'association du casirivimab et de l'imdevimab	Sensibilité réduite au casirivimab seul	Sensibilité réduite à l'imdevimab seul
B.1.1.7 (provenant du R-U/alpha)	pas de changement ^a	pas de changement ^a	pas de changement ^a
B.1.351 (provenant d'Afrique du Sud/beta)	pas de changement ^a	5 fois	pas de changement ^a
P.1 (provenant du Brésil/Gamma)	pas de changement ^a	371 fois	pas de changement ^a
B.1.617.1 (provenant de l'Inde/Kappa)	pas de changement ^a	6 fois	pas de changement ^a
B.1.617.2 (provenant de l'Inde/Delta)	pas de changement ^a	pas de changement ^a	pas de changement ^a

^a Pas de changement : réduction de la sensibilité \leq 5 fois.

Efficacité clinique

Traitement de la COVID-19

COV-2067

COV-2067 était un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, évaluant l'association du casirivimab et de l'imdevimab pour le traitement des patients atteints de la COVID-19 (symptomatiques avec présence du SARS-CoV-2 détectée par une réaction en chaîne quantitative par polymérase sur transcription inverse [RT-qPCR]) qui ne nécessitaient pas d'oxygénothérapie et présentant un risque accru de progression vers une forme grave de la maladie.

Dans la cohorte 1 de la phase 3 de cet essai, les patients non précédemment vaccinés contre le SARS-CoV-2 ont été randomisés dans les 7 jours suivant le début des symptômes pour recevoir une perfusion intraveineuse unique de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab (n = 1 347), de 1 200 mg de casirivimab et 1 200 mg d'imdevimab (n = 2 036) ou le placebo (n = 2 009).

Les patients de la cohorte 1 de la phase 3 avaient au moins un facteur de risque de développement d'une forme sévère de la COVID-19, tel que défini dans le protocole (ceux-ci incluaient un âge > 50 ans, une obésité définie par un IMC \geq 30 kg/m², une maladie cardiovasculaire dont une hypertension, une maladie pulmonaire chronique dont de l'asthme, un diabète de type 1 et 2, une maladie rénale chronique dont les patients sous dialyse, une maladie hépatique chronique, une grossesse et les patients immunodéprimés). L'âge médian était de 50 ans (avec 13,1 % des patients âgés de 65 ans ou plus) et 51,4 % des patients étaient des femmes. Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les groupes de traitement et le bras placebo.

Le critère principal d'évaluation était la proportion de patients avec au moins une hospitalisation liée à la COVID-19 ou un décès toutes causes confondues jusqu'au jour 29.

Tableau 7 : Résumé des résultats pour le critère principal d'évaluation de l'étude de phase 3 COV-2067

	1 200 mg IV	Placebo	2 400 mg IV	Placebo
	n = 1 192	n = 1 193	n = 1 812	n = 1 790
Patients de la mFAS avec au moins une hospitalisation liée à la COVID-19 ou un décès jusqu'au jour 29				
Réduction du risque	72,5 % (p < 0,0001)		70,9 % (p < 0,0001)	
Nombre de patients ayant présenté un évènement	11 (0,9 %)	40 (3,4 %)	23 (1,3 %)	78 (4,4 %)

mFAS (modified full analysis set) : l'ensemble d'analyse intégral modifié incluait les patients présentant un résultat positif au test RT-qPCR de détection du SARS-CoV-2 à partir d'un prélèvement nasopharyngé lors de la randomisation, et avec au moins un facteur de risque de forme sévère de la COVID-19.

Le temps médian de résolution des symptômes, tel qu'il est enregistré dans un journal quotidien de symptômes spécifique de l'essai, a été réduit de 13 jours avec le placebo à 10 jours avec les deux doses de casirivimab et d'imdevimab (p < 0,0001).

RECOVERY

RECOVERY est une étude plateforme en cours, en ouvert, multicentrique, randomisée, contrôlée, évaluant l'efficacité et la sécurité de potentiels traitements chez des patients hospitalisés atteints de la COVID-19. RECOVERY a inclus des patients hospitalisés non oxygénorequérant, sous oxygénothérapie de bas ou haut débit, sous ventilation invasive ou non-invasive et ECMO. Dans cet essai, 9 785 patients au Royaume-Unis (UK) ont été randomisés pour recevoir une seule perfusion de 4 000 mg de casirivimab et 4 000 mg d'imdevimab associée aux soins standards (n=4 839) ou les soins standards seuls (n=4 946 ci-après dénommés "soins standards seuls"). Les patients pouvaient recevoir entre 0 et 4 traitements en plus des soins standards.

Les patients présentant une suspicion clinique d'infection par le SARS-CoV-2 ou une infection confirmée par des tests en laboratoire étaient inclus indépendamment de la nécessité d'assistance respiratoire. Les résultats des tests sérologiques de références ont été utilisés pour définir les populations d'analyses.

A l'inclusion, l'âge moyen était de 62 ans (avec 30% de patients âgés de 70 ans et plus, 11 adolescents âgés de ≥ 12 et < 18 ans ont été inclus) et 63% des patients étaient des hommes. A l'inclusion, les données démographiques et les caractéristiques de la maladie étaient bien équilibrées entre les groupes de traitements casirivimab et imdevimab et les soins standards seuls. Les patients ont été inclus dans l'étude au moment où le variant B.1.1.7 (alpha) était le variant prédominant au UK. La répartition des besoins en assistance respiratoire des patients inclus était la suivante : 7% sans oxygénothérapie, 61% sous oxygène simple, 26% sous ventilation non-invasive et 6% sous ventilation invasive (dont 17 patients sous ECMO). Chez les sujets séronégatifs à l'inclusion, 10 % n'étaient pas sous oxygénothérapie à l'inclusion, 66 % étaient sous oxygénothérapie simple, 21 % étaient sous ventilation non invasive et 2 % étaient sous ventilation invasive (dont un patient sous ECMO). Approximativement 94% de tous les patients randomisés ont reçu des corticostéroïdes dans le cadre de la prise en charge selon les recommandations en vigueur.

Le critère d'évaluation principal était la mortalité à 28 jours chez les patients séronégatifs lors de la randomisation. Les résultats sont présentés dans le Tableau 8.

Tableau 8: Résumé des résultats du critère d'évaluation principal pour l'étude RECOVERY

	4 000 mg de casirivimab et 4 000 mg d'imdevimab (par voie intraveineuse) plus soins standards	Soins standards seuls
	n=1633	n=1520
Mortalité, toutes causes confondues, à 28 jours chez les patients séronégatifs		
Mortalité des patients toutes causes confondues (%)	396 (24%)	452 (30%)
Rapport des taux (Rate Ratio) (intervalle de confiance à 95%)	0,79 (0,69 – 0,91) (p=0,0009)	

Chez les patients séropositifs, la mortalité toutes causes confondues à 28 jours était de 16 % (410/2636) dans le bras casirivimab + imdevimab et de 15 % (384/2636) dans le bras soins habituels seuls (rapport des taux (Rate Ratio) 1,09 intervalle de confiance à 95% (IC) [0,94 – 1,25]).

Chez les patients séronégatifs âgés de ≥ 80 ans, la mortalité toutes causes confondues à 28 jours était de 54,5 % (126/231) et 57,5 % (134/233) dans les bras casirivimab + imdevimab et soins standards seuls, respectivement (rapport des taux (Rate Ratio) 0,97 intervalle de confiance à 95% (IC) [0,76 – 1,25]).

Une étude statistique du second critère d'évaluation a été réalisée en dehors de l'analyse statistique hiérarchisée et est ainsi considérée comme descriptive.

Le critère secondaire de sortie en vie de l'hôpital dans les 28 jours était plus fréquent chez tous les patients randomisés séronégatifs traités par casirivimab et imdevimab comparés aux soins standards seuls (64% vs. 58% ; rapport des taux (Rate Ratio) 1,19 intervalle de confiance à 95% (IC) : 1,09 – 1,31), avec une durée médiane d'hospitalisation plus courte de 4 jours (13 jours vs. 17 jours).

Parmi les patients randomisés séronégatifs sans ventilation mécanique invasive à l'inclusion, le traitement par casirivimab et imdevimab était associé à un plus faible risque de progression vers la nécessité de ventilation mécanique invasive ou le décès (31% vs. 37% ; Risque Relatif (RR) 0,83 ; indice de confiance à 95% (IC) 0,75 – 0,92).

COV-2066

COV-2066 était un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, évaluant l'association du casirivimab et de l'imdevimab pour le traitement des patients hospitalisés atteints de la COVID-19 sous oxygène bas débit (par exemple masque facial ou canule nasale) ou sans oxygénothérapie. Dans cet essai de phase II/III, 1 197 patients avaient un résultat positif à la RT-qPCR du SARS-CoV-2 à l'inclusion et ont été randomisés 1 :1 :1 pour recevoir une perfusion unique de 1 200mg de casirivimab et 1 200mg d'imdevimab (n=406), de 4 000mg de casirivimab et 4 000mg d'imdevimab (n=398), ou de placebo (n=393), tous les patients traités par casirivimab et imdevimab ou placebo recevaient les soins habituels pour la COVID-19, selon les recommandations en vigueur. La taille totale de l'échantillon était plus petite que prévue en raison de la fin précoce de l'étude suite à plusieurs mois de faible taux de recrutement dans l'étude. Globalement, des effets similaires ont été observés chez les patients sans oxygénothérapie ou sous oxygène à bas débit pour des doses totales de casirivimab et imdevimab de 2 400mg et de 8 000mg, indiquant une absence d'effet dose dans cette population. Ces groupes de doses ont été combinés pour les analyses d'efficacité en comparaison du placebo.

A l'inclusion, l'âge moyen était de 62 ans (avec 44% de patients âgés de 65 ans et plus), et 54% des patients étaient des hommes, 43% des patients étaient séronégatifs, 48% étaient séropositifs et 9% avaient un statut sérologique inconnu. A l'inclusion, l'assistance respiratoire reçue par les patients était de 44% sans oxygénothérapie et 56% sous oxygène à bas débit. Avant la randomisation, approximativement 33% des patients ont reçu du remdesivir et 50% ont reçu des corticoïdes systémiques correspondant aux soins standards habituels. A l'inclusion, les données démographiques et les caractéristiques de la maladie étaient bien équilibrées entre le groupe de traitement casirivimab et imdevimab et le groupe placebo.

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité virologique était la variation moyenne quotidienne pondérée par le temps (TWA) de la valeur initiale de la charge virale (\log_{10} copies/mL) jusqu'au jour 7, mesurée par RT-qPCR à partir d'échantillons d'écouvillonnage nasopharyngé, chez des patients séronégatifs avec un résultat de RT-qPCR positif au SARS-CoV-2 à l'inclusion. Le traitement par casirivimab et imdevimab pour le groupe à doses combinées a entraîné une réduction significative de la charge virale moyenne (\log_{10} copies/mL) en comparaison du groupe placebo (-0,28 \log_{10} copies/mL/jour pour casirivimab et imdevimab; $p=0,0172$).

Le principal critère d'évaluation clinique était la proportion de patients décédés ou sous ventilation mécanique chez les patients présentant un test de RT-qPCR positif au SARS-CoV-2.

Le traitement par casirivimab et imdevimab pour le groupe de doses combinées a entraîné une réduction de la proportion de patients ayant une charge virale élevée qui sont décédés ou qui ont été mis sous ventilation mécanique entre le jour 6 et le jour 29, mais ce critère n'est pas statistiquement significatif (réduction du risque relatif [RRR] 25,5% ; intervalle de confiance à 95% (IC) -16,2% – 52,2% ; $p=0,2048$).

Le traitement par casirivimab et imdevimab pour le groupe de doses combinées a entraîné une réduction du risque relatif (RRR) de 47,1% (intervalle de confiance à 95% (IC) 10,2% – 68,8%) dans la proportion des patients séronégatifs décédés ou mis sous ventilation mécanique du jour 6 au jour 29.

Dans une analyse post hoc de tous les sujets séronégatifs randomisés âgés de ≥ 80 ans, la mortalité toutes causes confondues du jour 1 au jour 29 était de 18,1 % (19/105 sujets) et de 30,0 % (18/60 sujets) dans les bras casirivimab + imdevimab (doses combinées) et placebo, respectivement (rapport de risque (risk ratio) 0,60 intervalle de confiance à 95% : [0,34 – 1,06]).

Prévention de la COVID-19

COV-2069 était un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, comparant l'administration de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab au placebo par voie sous-cutanée pour la prévention de la COVID-19 chez les cas-contact familiaux asymptomatiques partageant le foyer d'individus symptomatiques infectés par le SARS-CoV-2 (cas index). Les sujets n'étaient pas vaccinés auparavant contre le SARS-CoV-2.

Les participants ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir le casirivimab et l'imdevimab ou le placebo dans les 96 heures suivant le premier prélèvement de l'échantillon du cas index donnant un résultat positif (RT-qPCR) au SARS-CoV-2.

Les participants randomisés ayant un résultat de test RT-qPCR négatif pour le SARS-CoV-2 à l'inclusion étaient inclus dans la Cohorte A et ceux ayant un résultat de test RT-qPCR positif pour le SARS-CoV-2 étaient inclus dans la Cohorte B.

Cohorte A

La population d'analyse principale incluait les individus avec un test RT-qPCR négatif pour le SARS-CoV-2 et séronégatifs lors de l'inclusion. Les participants qui étaient séropositifs ou dont la sérologie à l'inclusion était indéterminée/manquante n'ont pas été inclus dans l'analyse d'efficacité principale.

Pour la population de l'analyse principale à l'inclusion, l'âge médian était de 44 ans (avec 9 % des participants âgés de 65 ans ou plus) et 54 % des participants étaient des femmes. Les données

démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les groupes de traitement par le casirivimab et l'imdevimab et le placebo.

Le critère principal d'évaluation était la proportion de participants ayant développé une forme symptomatique de la COVID-19 confirmée par un test RT-qPCR jusqu'au jour 29. Il a été observé une réduction statistiquement significative de 81 % du risque de développer une forme symptomatique de la COVID-19 avec le traitement par casirivimab et imdevimab par rapport au placebo. Dans une analyse de sensibilité incluant tous les sujets ayant un résultat de test RT-qPCR négatif à l'inclusion, il a été observé, indépendamment du statut sérologique à l'inclusion, une réduction statistiquement significative de 82 % du risque de développer une forme symptomatique de la COVID-19 avec le traitement par casirivimab et imdevimab par rapport au placebo.

Tableau 9 : Analyse principale de l'étude COV-2069, Cohorte A

	Casirivimab et imdevimab (dose unique de 1 200 mg)	Placebo
Population de l'analyse principale : individus séronégatifs à l'inclusion	n = 753	n = 752
Risque de COVID-19		
Jusqu'au jour 29 (critère principal d'évaluation)		
Réduction du risque non ajustée (Odds ratio ajusté, valeur de p) ¹	81 % (0,17 ; p < 0,0001)	
Nombre de participants avec événements	11 (1,5 %)	59 (7,8 %)

1. L'intervalle de confiance (IC) avec la valeur de p est basé sur l'odds ratio (groupe casirivimab + imdevimab versus groupe placebo) en utilisant un modèle de régression logistique avec les effets catégoriques fixes du bras de traitement, du groupe d'âge (âge en années : ≥ 12 à < 50 et ≥ 50), et de la région (Etats-Unis versus en dehors des Etats-Unis).

Cohorte B

La population de l'analyse principale incluait les individus asymptomatiques qui avaient un test RT-qPCR positif pour le SARS-CoV-2 et séronégatifs lors de l'inclusion.

Pour la population de l'analyse principale à l'inclusion, l'âge médian était de 40 ans (avec 11 % des participants âgés de 65 ans ou plus) et 55 % des participants étaient des femmes. Les données démographiques et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les groupes de traitement par le casirivimab et l'imdevimab et le placebo.

Le critère principal d'évaluation était la proportion de participants ayant développé la COVID-19, confirmée par un test RT-qPCR jusqu'au jour 29. Une réduction de 31 % du risque de développement de la COVID-19 a été observée avec le traitement par casirivimab et imdevimab par rapport au placebo. Une réduction de 35 % du risque de développement de la COVID-19 confirmée par un test RT-qPCR a été observée avec le traitement par casirivimab et imdevimab par rapport au placebo dans une analyse de sensibilité incluant tous les participants avec un test RT-qPCR positif lors de l'inclusion, quel que soit le statut sérologique à l'inclusion.

Tableau 10 : Analyse principale de l'étude COV-2069, Cohorte B

	Casirivimab et imdevimab (dose unique de 1 200 mg)	Placebo
Population de l'analyse principale : participants séronégatifs à l'inclusion	n = 100	n = 104
Risque de COVID-19		
Réduction globale du risque jusqu'au jour 29 (critère principal d'évaluation)		
Réduction du risque non ajustée (Odds ratio ajusté, valeur de p) ¹	31 % (0,54 ; p = 0,0380)	
Nombre de participants avec événements	29 (29 %)	44 (42,3 %)

1. L'intervalle de confiance (IC) avec la valeur de p est basé sur l'odds ratio (groupe casirivimab + imdevimab versus groupe placebo) en utilisant un modèle de régression logistique avec les effets catégoriques fixes du bras de traitement, du groupe d'âge (âge en années : ≥ 12 à < 50 et ≥ 50), et de la région (Etats-Unis versus en dehors des Etats-Unis).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le casirivimab et l'imdevimab ont tous deux présenté une pharmacocinétique (PK) linéaire et proportionnelle à la dose à travers les plages de doses intraveineuses (150 à 4 000 mg pour chaque anticorps monoclonal) et sous-cutanées (300 et 600 mg pour chaque anticorps monoclonal) évaluées dans les études cliniques.

La concentration maximale moyenne (C_{max}), l'aire sous la courbe de 0 à 28 jours (ASC_{0-28}) et la concentration au jour 28 après administration (C_{28}) pour le casirivimab et l'imdevimab étaient comparables après une dose unique de 1 200 mg par voie intraveineuse (600 mg de chaque anticorps monoclonal) (182,7 mg/L ; 1 754,9 mg.jour/L ; 37,9 mg/L, respectivement pour casirivimab, et 181,7 mg/L ; 1 600,8 mg.jour/L ; 27,3 mg/L, respectivement pour imdevimab), ou après une dose unique de 1 200 mg par voie sous-cutanée (600 mg de chaque anticorps monoclonal) (52,5 mg/L ; 1 121,7 mg.jour/L ; 30,5 mg/L, respectivement pour casirivimab, et 49,2 mg/L ; 1016,9 mg.jour/L ; 25,9 mg/L, respectivement pour imdevimab).

Pour le schéma par voie intraveineuse de 8 000 mg (4 000 mg de chaque anticorps monoclonal) chez les patients nécessitant une oxygénothérapie, la concentration maximale moyenne (C_{max}), l'aire sous la courbe de 0 à 28 jours (ASC_{0-28}) et la concentration au jour 28 après administration (C_{28}) pour le casirivimab et l'imdevimab étaient de 1 046 mg/L ; 9 280 mg.jour/L ; 165,2 mg/L, respectivement pour casirivimab et de 1 132 mg/L ; 8 789 mg.jour/L ; 136,2 mg/L respectivement pour imdevimab, après une dose unique par voie intraveineuse.

Pour la prophylaxie pré-exposition par administration mensuelle d'un traitement par voie intraveineuse ou sous-cutanée de 300 mg de casirivimab et 300mg d'imdevimab administré après une dose initiale (dose de charge) de 600 mg de casirivimab et d'imdevimab chacun, les concentrations sériques médianes prédites de casirivimab et d'imdevimab à l'état d'équilibre sont similaires aux concentrations sériques moyennes observées au jour 29 pour une dose unique de casirivimab et d'imdevimab de 1 200 mg par voie sous-cutanée (600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab).

Absorption

L'administration par voie intraveineuse de casirivimab et d'imdevimab en une dose unique conduit à des concentrations sériques maximales à la fin de la perfusion. Les temps médians (intervalle de temps) nécessaires pour atteindre les estimations de concentration sérique maximale de casirivimab et d'imdevimab (T_{max}) après une dose sous-cutanée unique de 600 mg de chaque anticorps monoclonal sont respectivement de 6,7 (3,4 - 13,6) jours et 6,6 (3,4 - 13,6) jours pour le casirivimab et l'imdevimab. Le casirivimab et l'imdevimab présentaient une biodisponibilité estimée respective de 71,8 % et 71,7 % après une dose sous-cutanée unique de 600 mg de chaque anticorps monoclonal.

Distribution

Le volume total de distribution estimé par une analyse pharmacocinétique de population était de 7,072 L pour le casirivimab et de 7,183 L pour l'imdevimab.

Biotransformation

En tant qu'anticorps monoclonaux humains d'isotype IgG1, le casirivimab et l'imdevimab devraient être dégradés en petits peptides et acides aminés via les voies cataboliques de la même manière que les IgG endogènes.

Élimination

Après une dose de 600 mg de chaque anticorps monoclonal, les moyennes (5^{ème} ; 95^{ème} percentile) des demi-vies d'élimination sérique du casirivimab et de l'imdevimab étaient respectivement de 29,8 (16,4 ; 43,1) jours et de 26,2 (16,9 ; 35,6) jours. Les clairances moyennes (5^{ème} ; 95^{ème} percentile) étaient 0,188 (0,11 ; 0,30) et 0,227 (0,15 ; 0,35) respectivement pour le casirivimab et de l'imdevimab.

Pour les patients nécessitant une oxygénothérapie, les moyennes (5^{ème} ; 95^{ème} percentile) des demi-vies d'élimination sérique, après une dose de 4 000mg de chaque anticorps monoclonal étaient de 21,9 (12,4 ; 36,9) jours et 18,8 (11,7 ; 29,4) jours, respectivement pour le casirivimab et de l'imdevimab. Les clairances moyennes (5^{ème} ; 95^{ème} percentile) étaient 0,303 (0,156 ; 0,514) et 0,347 (0,188 ; 0,566) respectivement pour le casirivimab et de l'imdevimab.

Population pédiatrique

Chez les patients adolescents atteints de la COVID-19 (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg de l'étude COV-2067) recevant une dose IV unique de 1 200 mg, la concentration moyenne (\pm l'écart type) à la fin de la perfusion et 28 jours après l'administration était de $172 \pm 96,9$ mg/L et $54,3 \pm 17,7$ mg/L pour le casirivimab et de 183 ± 101 mg/L et $45,3 \pm 13,1$ mg/L pour l'imdevimab.

Chez les adolescents non infectés par le SARS-CoV-2 (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg de l'étude COV-2069) recevant une dose SC unique de 1200 mg, la concentration moyenne (\pm l'écart type) 28 jours après l'administration était de $44,9 \pm 14,7$ mg/L pour le casirivimab et de $36,5 \pm 13,2$ mg/L pour l'imdevimab.

La pharmacocinétique du casirivimab et de l'imdevimab chez les enfants (< 12 ans) n'a pas été établie.

La pharmacocinétique du casirivimab et de l'imdevimab chez les enfants (< 18 ans) nécessitant une oxygénothérapie n'a pas été établie.

Population âgée

Dans l'analyse PK de population, l'âge (de 18 ans à 96 ans) n'était pas identifié comme une covariable significative sur la PK du casirivimab et de l'imdevimab.

Insuffisance rénale

Une élimination rénale significative du casirivimab et de l'imdevimab n'est pas attendue en raison de leur poids moléculaire (> 69 kDa).

Insuffisance hépatique

Il n'est pas attendu d'élimination hépatique significative du casirivimab et de l'imdevimab.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude de cancérogénicité, de génotoxicité ni de toxicologie de la reproduction n'a été effectuée avec le casirivimab et l'imdevimab. Les anticorps tels que le casirivimab et l'imdevimab ne sont pas censés présenter de potentiel génotoxique ou cancérigène. Dans des études de réactivité tissulaire croisée réalisées avec le casirivimab et l'imdevimab utilisant des tissus adultes humains et simiens ainsi que des tissus fœtaux humains, aucune liaison n'a été détectée.

Dans une étude de toxicologie chez des singes cynomolgus, des effets hépatiques non nocifs (augmentations transitoires mineures des taux d'ASAT et d'ALAT) ont été observés.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-histidine
monochlorhydrate de L-histidine monohydraté
polysorbate 80
saccharose
eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce traitement ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert : 2 ans

Flacons multidoses de 1 332 mg en conditionnement commun

Après première utilisation : S'il n'est pas utilisé immédiatement, le produit contenu dans le flacon peut être conservé 16 heures au maximum à température ambiante jusqu'à 25 °C ou 48 heures au maximum au réfrigérateur (2 °C à 8 °C). Au-delà de ces délais et conditions, la conservation du produit est de la responsabilité de l'utilisateur.

Solution diluée pour une administration intraveineuse

La solution en flacon doit être diluée avant l'administration. La solution pour perfusion qui a été préparée est destinée à être utilisée immédiatement. La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 20 heures à température ambiante (jusqu'à 25 °C) et 72 heures entre 2 et 8 °C. D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion préparée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les temps et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées. Si la solution est réfrigérée, laisser la poche pour perfusion intraveineuse s'équilibrer à température ambiante pendant environ 30 minutes avant l'administration.

Conservation des seringues pour administration sous-cutanée

Les seringues préparées doivent être administrées immédiatement. La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante (jusqu'à 25 °C) et 72 heures entre 2 et 8 °C. Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, les temps et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas

dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la préparation a eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées. Si la solution est réfrigérée, laisser les seringues s'équilibrer à température ambiante pendant environ 10 à 15 minutes avant l'administration.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Ne pas agiter.

À conserver dans le carton d'origine à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ronapreve est fourni dans des flacons de 20 mL en verre incolore de type I.

Ronapreve 120 mg/mL + 120 mg/mL solution pour perfusion/injection, flacons multidoses

Chaque carton contient 1 flacon de chaque anticorps :

Ensemble de deux flacons en verre incolore de type I de 20 mL avec bouchon en butylcaoutchouc contenant un flacon de 11,1 mL de solution contenant 1 332 mg de casirivimab et un flacon de 11,1 mL de solution contenant 1 332 mg d'imdevimab.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation de Ronapreve pour perfusion intraveineuse

Ronapreve doit être préparé par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique :

1. Sortir les flacons de casirivimab et d'imdevimab du réfrigérateur et les laisser s'équilibrer à la température ambiante pendant environ 20 minutes avant la préparation.
 - Ne pas exposer à une source de chaleur directe.
 - Ne pas agiter les flacons.
2. Inspecter visuellement les flacons de casirivimab et d'imdevimab afin de s'assurer de l'absence de particules ou de changement de couleur avant l'administration. Si l'un ou l'autre est observé, le flacon doit être jeté et remplacé par un nouveau flacon.
 - La solution de chaque flacon doit être transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle.
3. Se procurer une poche pour perfusion intraveineuse préremplie (en chlorure de polyvinyle [PVC] ou polyoléfine [PO]) contenant 50 mL, 100 mL, 150 mL ou 250 mL de chlorure de sodium injectable à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose injectable à 50 mg/mL (5 %).
4. A l'aide d'une seringue et d'une aiguille stériles, prélever le volume nécessaire de casirivimab et d'imdevimab dans chaque flacon et l'injecter dans une poche pour perfusion préremplie contenant la solution de chlorure de sodium injectable à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose injectable à 50 mg/mL (5 %) (voir rubrique 4.2, Tableau 1).
5. Mélanger délicatement la poche pour perfusion par inversion. Ne pas agiter.
6. Ronapreve est exempt de conservateur. En conséquence, la solution diluée pour perfusion doit être administrée immédiatement.

Administration de Ronapreve par perfusion intraveineuse

- Rassembler le matériel recommandé pour la perfusion :
 - Set de perfusion en chlorure de polyvinyle (PVC), PVC avec revêtement en polyéthylène (PE) ou polyuréthane (PU)
 - Filtre en ligne ou d'appoint de 0,2 µm à 5 µm en polyéthersulfone, polysulfone ou polyamide pour administration intraveineuse.
- Fixer le set de perfusion à la poche intraveineuse.

- Amorcer le set de perfusion.
- Administrer la totalité de la solution pour perfusion contenue dans la poche au moyen d'une pompe ou par gravité via une ligne intraveineuse contenant un filtre stérile en ligne ou d'appoint de 0,2 µm à 5 µm en polyéthersulfone, polysulfone ou polyamide pour administration intraveineuse.
- La solution pour perfusion préparée ne doit pas être administrée simultanément avec un autre médicament. La compatibilité du casirivimab et de l'imdevimab injectables avec des solutions intraveineuses et des médicaments autres que le chlorure de sodium injectable à 9 mg/mL (0,9 %) ou le glucose injectable à 50 mg/mL (5 %) n'est pas connue.
- Une fois la perfusion terminée, rincer la tubulure avec du chlorure de sodium injectable à 9 mg/mL (0,9 %) ou du glucose injectable à 50 mg/mL (5 %) pour assurer l'administration de la dose requise.
- Les sujets doivent être surveillés conformément à la pratique médicale locale après perfusion intraveineuse.

Préparation de Ronapreve pour injection sous-cutanée

Sortir les flacons de casirivimab et d'imdevimab du réfrigérateur et les laisser s'équilibrer à température ambiante pendant environ 20 minutes avant la préparation.

Ne pas exposer à une source de chaleur directe.

Ne pas agiter les flacons.

Inspecter visuellement les flacons de casirivimab et d'imdevimab afin de s'assurer de l'absence de particules ou de changement de couleur avant l'administration. Si l'un ou l'autre est observé, le flacon doit être jeté et remplacé par un nouveau flacon. La solution de chaque flacon doit être transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle.

1. Ronapreve doit être préparé en utilisant le nombre approprié de seringues (voir rubrique 4.2, Tableau 3). Se procurer des seringues Luer Lock en polypropylène de 3 mL ou de 5 mL avec connexion Luer et des aiguilles de transfert de calibre 21.
2. A l'aide d'une seringue et d'une aiguille stériles, prélever le volume approprié de casirivimab et d'imdevimab à partir de chacun des flacons dans chaque seringue (voir rubrique 4.2, Tableau 3) pour un total de 4 seringues pour la dose totale combinée de 1200 mg et un total de 2 seringues pour la dose totale combinée de 600 mg. Conserver le produit restant comme indiqué en rubrique 6.3.
3. Remplacer l'aiguille de transfert de calibre 21 par une aiguille de calibre 25 ou 27 pour injection sous-cutanée.
4. Ce produit est exempt de conservateur et par conséquent, les seringues préparées doivent être administrées immédiatement. Si l'administration immédiate n'est pas possible, conserver les seringues préparées de casirivimab et d'imdevimab à une température comprise entre 2 °C et 8 °C pendant 72 heures au maximum et à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant 24 heures au maximum. Si la solution est réfrigérée, laisser les seringues s'équilibrer à température ambiante pendant environ 10 à 15 minutes avant l'administration.

Administration de Ronapreve par injection sous-cutanée

- Pour l'administration d'une dose de Ronapreve 1200 mg (600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab), rassembler 4 seringues (voir rubrique 4.2, Tableau 3) et préparer les injections sous-cutanées.
- Pour l'administration d'une dose de Ronapreve 600 mg (300 mg de casirivimab et 300 mg d'imdevimab), rassembler 2 seringues (voir rubrique 4.2, Tableau 3) et préparer les injections sous-cutanées.
- En raison du volume, administrer les injections sous-cutanées de manière consécutive, chacune dans un site d'injection différent (dans le haut de la cuisse, la face externe du haut du bras ou l'abdomen, en évitant la zone de 5 cm autour du nombril et la zone de la ceinture).

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Il convient de respecter strictement les points suivants concernant l'utilisation et l'élimination des seringues et autres objets médicaux pointus et tranchants :

- Les aiguilles et les seringues ne doivent jamais être réutilisées.
- Placer toutes les aiguilles et seringues usagées dans un conteneur pour objets pointus et tranchants (conteneur jetable résistant aux perforations).

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1601/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 12 Novembre 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET > FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique

Genentech, Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
États-Unis

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice imprimée du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

● **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

● **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

EMBALLAGE EXTERIEUR – Usage Unique

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ronapreve 300 mg + 300 mg solution pour perfusion/injection
casirivimab/imdevimab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Un flacon contient 300 mg/2,5 mL de casirivimab (120 mg/mL).
Un flacon contient 300 mg/2,5 mL d'imdevimab (120 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

L-histidine, monochlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 80, saccharose, eau pour
préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion/injection
300 mg/2,5 mL
2 flacons de 2,5 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie intraveineuse ou sous cutanée
Par voie IV, casirivimab et imdevimab doivent être administrés simultanément
Par voie SC, casirivimab et imdevimab doivent être administrés consécutivement
A usage unique seulement

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler. **Ne pas agiter les flacons.** Conserver les flacons dans l'emballage extérieur afin de les protéger de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/21/1601/001

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DU FLACON DE CASIRIVIMAB – Flacon à Usage Unique

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ronapreve 300 mg + 300 mg solution pour perfusion/injection
casirivimab
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

300 mg/2,5 mL

6. AUTRES

Doit être administré avec l'imdevimab

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DU FLACON D'IMDEVIMAB – Flacon à Usage Unique

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ronapreve 300 mg + 300 mg solution pour perfusion/injection
imdevimab
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

300 mg/2,5 mL

6. AUTRES

Doit être administré avec le casirivimab

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

EMBALLAGE EXTERIEUR - Multidose

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ronapreve 120 mg/mL + 120 mg/mL solution pour perfusion/injection
casirivimab/imdevimab

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Un flacon multidose contient 1 332 mg/11,1 mL de casirivimab (120 mg/mL).
Un flacon multidose contient 1 332 mg/11,1 mL d'imdevimab (120 mg/mL).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

L-histidine, monochlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 80, saccharose, eau pour
préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion/injection
1 332 mg/11,1 mL
2 flacons multidose de 11,1 mL

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie intraveineuse ou sous cutanée
Par voie IV, casirivimab et imdevimab doivent être administrés simultanément
Par voie SC, casirivimab et imdevimab doivent être administrés consécutivement

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler. **Ne pas agiter les flacons.** Conserver les flacons dans l'emballage extérieur afin de les protéger de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/21/1601/002

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DU FLACON DE CASIRIVIMAB – Flacon Multidose

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ronapreve 120 mg/mL + 120 mg/mL solution pour perfusion/injection
casirivimab
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 332 mg/11,1 mL

6. AUTRES

Doit être administré avec l'imdevimab

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE DU FLACON D'IMDEVIMAB – Flacon Multidose

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ronapreve 120 mg/mL + 120 mg/mL solution pour perfusion/injection
imdevimab
IV/SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 332 mg/11,1 mL

6. AUTRES

Doit être administré avec le casirivimab

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Ronapreve 300 mg + 300 mg, solution pour injection/perfusion

casirivimab et imdevimab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Ronapreve et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Ronapreve
3. Comment utiliser Ronapreve
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Ronapreve
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Ronapreve et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Ronapreve

Ronapreve est constitué des substances actives « casirivimab » et « imdevimab ». Le casirivimab et l'imdevimab sont un type de protéines appelées « anticorps monoclonaux ».

Dans quels cas Ronapreve est-il utilisé

Ronapreve est utilisé pour le traitement des adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg atteints de la COVID-19 qui ne nécessitent pas d'oxygène pour le traitement de la COVID-19, et présentent un risque accru d'aggravation de la maladie selon l'évaluation de votre médecin.

Ronapreve est utilisé pour la prévention de la COVID-19 chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg qui nécessitent de l'oxygène pour le traitement de la COVID-19, et ont un résultat négatif à un test détectant les anticorps (protéines du système de défense de l'organisme) contre la COVID-19.

Ronapreve est utilisé pour la prévention de la COVID-19 chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg.

Comment Ronapreve agit-il

Ronapreve se fixe à une protéine située à la surface du coronavirus, appelée « protéine de spicule » (ou « spike »). Cette fixation empêche le virus de pénétrer dans vos cellules et de se propager entre les cellules.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Ronapreve

N'utilisez jamais Ronapreve :

- si vous êtes allergique au casirivimab, à l'imdevimab, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Parlez-en le plus tôt possible à votre médecin ou à votre infirmier/ère si cela vous concerne.

Avertissements et précautions

- Ce médicament peut provoquer des réactions allergiques ou des réactions après la perfusion ou l'injection. Les symptômes de ces réactions sont décrits dans la rubrique 4. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un de ces signes ou symptômes.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être administré aux enfants âgés de moins de 12 ans, ni aux adolescents pesant moins de 40 kg.

Autres médicaments et Ronapreve

Avant de recevoir Ronapreve, informez votre médecin ou votre infirmier/ère effectuant l'administration si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament.

Après avoir reçu Ronapreve :

- informez le médecin, l'infirmier/ère ou le pharmacien que vous avez reçu ce médicament pour le traitement ou la prévention de la COVID-19
- informez le médecin, l'infirmier/ère ou le pharmacien que vous avez reçu ce médicament si vous recevez un vaccin contre la COVID-19.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou pourriez être enceinte, informez votre médecin ou infirmier/ère.

- Il n'existe pas de données suffisantes permettant de garantir que ce médicament peut être utilisé sans danger pendant la grossesse.
- Ce médicament ne sera administré que si les bénéfices potentiels du traitement l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et l'enfant à naître.

Si vous allaitez, informez votre médecin ou infirmier/ère.

- Il n'est pas encore établi si ce médicament passe dans le lait maternel, ou quels pourraient être les effets sur le bébé ou sur la production de lait.
- Votre médecin vous aidera à décider de la poursuite de l'allaitement ou de l'instauration du traitement par ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucun effet de ce médicament n'est attendu sur votre capacité à conduire.

3. Comment utiliser Ronapreve

Quelle est la quantité administrée ?

La dose recommandée pour le traitement de la COVID-19 dépendra de la gravité de la maladie.

La dose recommandée pour le traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg, qui ne nécessitent pas un apport en oxygène, est de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab.

La dose recommandée pour le traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg, qui nécessitent un apport en oxygène, est de 4 000 mg de casirivimab et 4 000 mg d'imdevimab.

La dose recommandée pour la prévention de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg est de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab.

La dose recommandée pour la prévention continue de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg est une dose initiale de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab, puis de 300 mg de casirivimab et 300 mg d'imdevimab une fois toutes les quatre semaines pour les doses suivantes.

Comment ce médicament est-il administré ?

Le casirivimab et l'imdevimab peuvent être administrés ensemble en une seule perfusion (goutte à goutte) dans une veine sur une durée de 20 à 60 minutes. Chez les patients qui ne nécessitent pas un apport en oxygène, ils peuvent aussi être administrés consécutivement par des injections sous-cutanées (sous la peau) réalisées au niveau de sites d'injection différents si une perfusion entraînerait un retard dans le traitement. Votre médecin ou infirmier/ère établira la durée pendant laquelle vous serez surveillé(e) après l'administration du médicament, pour identifier un quelconque effet secondaire.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets secondaires suivants ont été observés avec Ronapreve.

Réactions après la perfusion

Informez votre médecin immédiatement si vous présentez l'un de ces signes de réaction allergique ou l'une des réactions décrites ci-dessous pendant ou après la perfusion. Il peut être nécessaire de ralentir, d'interrompre ou d'arrêter la perfusion et de vous administrer d'autres médicaments pour traiter les symptômes. Les signes ou symptômes de réaction allergique ou de réaction liée à la perfusion peuvent inclure :

Peu fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- envie de vomir (nausées)
- frissons
- étourdissement
- bouffées de chaleur
- démangeaisons
- respiration anormalement rapide
- éruption cutanée

Rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000

- réaction allergique sévère (anaphylaxie)
- réactions allergiques
- éruption cutanée avec démangeaisons

D'autres effets indésirables ont été rapportés (fréquence indéterminée) :

- Évanouissement qui peut être accompagné de spasmes ou de contractions musculaires

Réactions après l'injection sous-cutanée (sous la peau)

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un de ces signes d'une réaction après les injections.

Fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- rougeur, bleu, gonflement, douleur ou éruption cutanée avec démangeaison au site d'injection

Peu fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- étourdissement
- gonflement des ganglions lymphatiques à proximité du site d'injection

Rare : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000

- démangeaisons

D'autres effets indésirables ont été rapportés (fréquence indéterminée) :

- Évanouissement qui peut être accompagné de spasmes ou de contractions musculaires

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ronapreve

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du carton et du flacon, après 'EXP'. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ronapreve sera conservé par les professionnels de santé au sein des hôpitaux ou cliniques dans les conditions suivantes :

- **Avant utilisation**, conserver les flacons non ouverts de solution concentrée Ronapreve au réfrigérateur jusqu'au jour de leur utilisation. Avant la dilution, laisser la solution concentrée revenir à température ambiante.
- **Une fois dilué**, Ronapreve doit être utilisé immédiatement. Si nécessaire, les poches de solution diluée peuvent être conservées à une température comprise entre 2 °C et 8 °C pendant 72 heures au maximum et à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant 20 heures au maximum. Si la solution est réfrigérée, laisser la solution pour perfusion s'équilibrer à température ambiante pendant environ 30 minutes avant l'administration.
- Les seringues préparées doivent être utilisées immédiatement. Si nécessaire, conserver les seringues préparées à une température comprise entre 2 °C et 8 °C pendant 72 heures au maximum et à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant 24 heures au maximum. Si la solution est réfrigérée, laisser les seringues s'équilibrer à température ambiante pendant environ 10 à 15 minutes avant l'administration.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des particules ou un changement de couleur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ronapreve

- Les substances actives sont le casirivimab et l'imdevimab. Chaque flacon de 6 mL à usage unique contient 300 mg de casirivimab ou 300 mg d'imdevimab.
- Les autres composants sont la L-histidine, le monochlorhydrate de L-histidine monohydraté, le polysorbate 80, le saccharose et l'eau pour préparations injectables.

Comment se présente Ronapreve et contenu de l'emballage extérieur

Ronapreve est une solution pour injection ou perfusion. La solution est transparente à légèrement opalescente et incolore à jaune pâle et se présente dans des cartons contenant 2 flacons par emballage, un flacon pour chaque substance active.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tél: +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.
Tél: +420 - 2 20382111

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(Voir Irlande)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tél: +49 (0) 7624 140

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tél: + 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

España

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

France

Roche
Τέλ: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Τέλ: 385 1 47 22 333

Irlande

Roche Pharmaceuticals A/S
Τέλ: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Τέλ: +39 - 039 2471

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Τέλ: +371 - 6 7039831

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Roche AB
Τέλ: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé: Veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit pour plus d'informations.

Instructions destinées aux professionnels de santé

Ronapreve 300 mg + 300 mg, solution pour injection/perfusion

Le casirivimab et l'imdevimab doivent être administrés simultanément par perfusion intraveineuse (après dilution) ou consécutivement par injection sous-cutanée

Casirivimab :

Chaque flacon à usage unique contient 300 mg de casirivimab dans 2,5 mL (120 mg/mL), sous la forme d'une solution transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle.

Imdevimab :

Chaque flacon à usage unique contient 300 mg d'imdevimab dans 2,5 mL (120 mg/mL), sous la forme d'une solution transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle.

Résumé du traitement et de la prévention

Ronapreve est indiqué dans :

- Le traitement de la COVID-19 chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg, ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et présentant un risque accru d'évolution vers une forme grave de la COVID-19.
- Le traitement de la COVID-19 chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg et recevant une oxygénothérapie, qui ont un résultat de test d'anticorps anti-SARS-CoV-2 négatif.
- La prévention de la COVID-19 chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg.

Selon l'indication clinique, la dose recommandée est de :

- 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab, ou
- 4 000 mg de casirivimab et 4 000 mg d'imdevimab, ou
- 300 mg de casirivimab et 300 mg d'imdevimab.

Préparation pour administration par perfusion intraveineuse

La solution concentrée de Ronapreve doit être diluée dans des conditions aseptiques avec une solution pour perfusion de chlorure de sodium injectable à 9 mg/mL (0,9 %) ou une solution de glucose injectable à 50 mg/mL (5 %). Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

1. Sortir les flacons de casirivimab et d'imdevimab du réfrigérateur et les laisser s'équilibrer à température ambiante pendant environ 20 minutes avant la préparation. Ne pas exposer à une source de chaleur directe. Ne pas agiter les flacons.
2. Inspecter visuellement les flacons de casirivimab et d'imdevimab afin de s'assurer de l'absence de particules ou de changement de couleur avant l'administration. Si l'un ou l'autre est observé, le flacon doit être jeté et remplacé par un nouveau flacon.
 - La solution de chaque flacon doit être transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle.

3. Se procurer une poche pour perfusion intraveineuse préremplie (fabriqués en polychlorure de vinyle [PVC] ou en polyoléfine [PO]) contenant 50 mL, 100 mL, 150 mL ou 250 mL de chlorure de sodium injectable à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose injectable à 50 mg/mL (5 %).
4. A l'aide d'une seringue et d'une aiguille stériles, prélever le volume nécessaire de casirivimab et d'imdevimab dans chaque flacon et l'injecter dans une poche pour perfusion préremplie contenant la solution de chlorure de sodium injectable à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose injectable à 50 mg/mL (5 %) (voir Tableaux 1 et 2).
5. Mélanger délicatement la poche pour perfusion par inversion. Ne pas agiter.
6. Ce produit est exempt de conservateur. En conséquence, la solution diluée pour perfusion doit être administrée immédiatement.
 - Si l'administration immédiate n'est pas possible, conserver la solution diluée pour perfusion de casirivimab et d'imdevimab à une température comprise entre 2 °C et 8 °C pendant 72 heures au maximum et à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant 20 heures au maximum. Si la solution est réfrigérée, laisser la solution pour perfusion s'équilibrer à température ambiante pendant environ 30 minutes avant l'administration.

Tableau 1 : Instructions concernant la dilution et la perfusion intraveineuse pour 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab ou 300mg de casirivimab et 300 mg d'imdevimab

Indication	Volume de la poche pour perfusion préremplie de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 50 mg/mL (5 %)	Dose de Ronapreve	Volume total pour 1 dose	Volume à extraire respectivement de chaque flacon et à injecter dans une seule poche pour perfusion de 50-250 mL pré-remplie de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 50 mg/mL (5 %) pour une administration concomitante	Durée minimale de perfusion
<p>Traitement (patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie)</p> <p>Prophylaxie post-exposition (dose unique),</p> <p>Prophylaxie pré-exposition (première dose)</p>	50 mL, 100 mL, 150 mL	600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab	10 mL	2,5 mL de deux flacons à usage unique de 300 mg de casirivimab	20 minutes
	250 mL			2,5 mL de deux flacons à usage unique de 300 mg d'imdevimab	30 minutes
Prophylaxie pré-exposition (dose d'entretien)	50 mL, 100 mL, 150 mL	300 mg de casirivimab et 300 mg d'imdevimab	5 mL	2,5 mL d'un flacon à usage unique de 300 mg de casirivimab	20 minutes
	250 mL			2,5 mL d'un flacon à usage unique de 300 mg d'imdevimab	30 minutes

Tableau 2 : Instructions concernant la dilution et la perfusion intraveineuse pour 4 000 mg de casirivimab et 4 000 mg d'imdevimab

Indication	Volume de la poche pour perfusion préremplie de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 50 mg/mL (5 %)	Dose de Ronapreve	Volume total pour 1 dose	Volume à extraire respectivement de chaque flacon et à injecter dans une seule poche pour perfusion de 50-250 mL pré-remplie de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 50 mg/mL (5 %) pour une administration concomitante	Durée minimale de perfusion
Traitement (patients nécessitant une oxygénothérapie)	250 mL*	4 000 mg de casirivimab et 4 000 mg d'imdevimab	66,6 mL	Un total de 33,3 mL de casirivimab des flacons à usage unique de 300 mg Un total de 33,3 mL d'imdevimab des flacons à usage unique de 300 mg	60 minutes

* Retirer et jeter 66,6 mL de la poche pour perfusion préremplie de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 50 mg/mL (5 %) avant d'ajouter casirivimab et imdevimab

Administration par perfusion intraveineuse

La solution pour perfusion Ronapreve doit être administrée par un professionnel de santé qualifié en utilisant une technique aseptique :

- Rassembler le matériel recommandé pour la perfusion :
 - Set de perfusion en chlorure de polyvinyle (PVC), PVC avec revêtement en polyéthylène (PE) ou polyuréthane (PU).
 - Filtre en ligne ou d'appoint de 0,2 µm à 5 µm en polyéthersulfone, polysulfone ou polyamide pour administration intraveineuse
- Fixer le set de perfusion à la poche intraveineuse.
- Amorcer le set de perfusion.
- Administrer la totalité de la solution pour perfusion contenue dans la poche au moyen d'une pompe ou par gravité via une ligne intraveineuse contenant un filtre stérile en ligne ou d'appoint de 0,2 µm à 5 µm en polyéthersulfone, polysulfone ou polyamide pour administration intraveineuse.
- La perfusion doit être administrée sur une durée de 20-60 minutes. Il est possible de ralentir, d'interrompre ou d'arrêter la perfusion si le patient développe des signes d'évènements associés à la perfusion ou d'autres effets indésirables.
- La solution pour perfusion préparée ne doit pas être administrée simultanément avec un autre médicament. La compatibilité du casirivimab et de l'imdevimab injectables avec des solutions intraveineuses et des médicaments autres que le chlorure de sodium injectable à 9mg/mL (0,9 %) ou le glucose injectable à 50 mg/mL (5 %) n'est pas connue.
- Une fois la perfusion terminée, rincer la tubulure avec du chlorure de sodium injectable à 9mg/mL (0,9 %) ou du glucose injectable à 50 mg/mL (5 %) pour assurer l'administration de la dose requise.

Préparation pour administration par injection sous-cutanée

Sortir les flacons de casirivimab et d'imdevimab du réfrigérateur et les laisser s'équilibrer à température ambiante pendant environ 20 minutes avant la préparation. Ne pas exposer à une source de chaleur directe. Ne pas agiter les flacons.

Inspecter visuellement les flacons de casirivimab et d'imdevimab afin de s'assurer de l'absence de particules ou de changement de couleur avant l'administration. Si l'un ou l'autre est observé, le flacon doit être jeté et remplacé par un nouveau flacon. La solution de chaque flacon doit être transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle.

1. Ronapreve doit être préparé en utilisant le nombre approprié de seringues (voir Tableau 3). Se procurer des seringues Luer Lock en polypropylène de 3 mL ou de 5 mL avec connexion Luer et des aiguilles de transfert de calibre 21.
2. A l'aide d'une seringue et d'une aiguille stériles, prélever le volume approprié de casirivimab et d'imdevimab à partir de chacun des flacons dans chaque seringue (voir Tableau 3) pour un total de 4 seringues pour la dose totale combinée de 1200 mg et un total de 2 seringues pour la dose totale combinée de 600 mg. Conserver le produit restant comme indiqué.
3. Remplacer l'aiguille de transfert de calibre 21 par une aiguille de calibre 25 ou 27 pour injection sous-cutanée.
4. Ce produit est exempt de conservateur et par conséquent, les seringues préparées doivent être administrées immédiatement. Si l'administration immédiate n'est pas possible, conserver les seringues préparées de casirivimab et d'imdevimab à une température comprise entre 2 °C et 8 °C pendant 72 heures au maximum et à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant 24 heures au maximum. Si la solution est réfrigérée, laisser les seringues s'équilibrer à température ambiante pendant environ 10 à 15 minutes avant l'administration.

Tableau 3 Préparation de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab ou 300mg de casivirimab et 300 mg d'imdevimab pour injection sous-cutanée

Indication	Dose de Ronapreve	Volume total pour 1 dose	Volume à extraire respectivement de chaque flacon pour préparer 4 seringues
Traitement (patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie) Prophylaxie post-exposition (dose unique), Prophylaxie pré-exposition (première dose)	600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab	10 mL	2,5 mL de deux flacons à usage unique de 300 mg de casirivimab 2,5 mL de deux flacons à usage unique de 300 mg d'imdevimab
Indication	Dose de Ronapreve	Volume total pour 1 dose	Volume à extraire respectivement de chaque flacon pour préparer 2 seringues
Prophylaxie pré-exposition (administration répétée)	300 mg de casirivimab et 300 mg d'imdevimab	5 mL	2,5 mL d'un flacon à usage unique de 300 mg de casirivimab 2,5 mL d'un flacon à usage unique de 300 mg d'imdevimab

Administration par injection sous-cutanée

- Pour l'administration d'une dose de Ronapreve 1200 mg (600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab), rassembler 4 seringues (Tableau 3) et préparer les injections sous-cutanées.
- Pour l'administration d'une dose de Ronapreve 600 mg (300 mg de casirivimab et 300 mg d'imdevimab), rassembler 2 seringues (Tableau 3) et préparer les injections sous-cutanées.
- En raison du volume, les injections sous-cutanées de casirivimab et d'imdevimab doivent être réalisées de manière consécutive dans des sites d'injection séparés (dans le haut de la cuisse, la face externe du haut du bras ou l'abdomen, en évitant la zone de 5 cm autour du nombril et la zone de la ceinture).

Surveillance et déclaration des effets indésirables

- Surveiller les effets secondaires pendant et après la perfusion ou l'injection conformément à la pratique médicale actuelle. Il est possible de ralentir ou d'interrompre la perfusion si le patient développe des signes d'événements associés à la perfusion ou d'autres événements indésirables. En cas d'apparition de signes ou symptômes d'une réaction d'hypersensibilité cliniquement significative ou d'une réaction anaphylactique, interrompre immédiatement l'administration et administrer un traitement médicamenteux et/ou des soins de support appropriés.
- Déclarer les effets indésirables via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#).

Conservation

- **Avant utilisation**, conservez les flacons de casirivimab et d'imdevimab au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C jusqu'à ce qu'ils soient nécessaires. Ne les utilisez pas après la date de péremption indiquée sur les flacons/cartons après les lettres EXP.
- Les concentrés de casirivimab et d'imdevimab sont des solutions transparentes à légèrement opalescentes, incolores à jaune pâle.
- **Avant dilution**, laissez les flacons de casirivimab et d'imdevimab revenir à température ambiante (jusqu'à 25 °C).
- **Après l'ouverture du flacon de 6 mL**, le médicament doit être utilisé immédiatement et tout produit restant doit être jeté.
- **Une fois dilué**, Ronapreve doit être administré immédiatement. Si nécessaire, les poches de solution diluée peuvent être conservées 20 heures au maximum à température ambiante (jusqu'à 25 °C) ou 72 heures au maximum à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. D'un point de vue microbiologique, la solution préparée pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les temps et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Notice: Information du patient

Ronapreve 120 mg/mL + 120 mg/mL, solution pour injection/perfusion casirivimab et imdevimab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Ronapreve et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Ronapreve
3. Comment utiliser Ronapreve
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Ronapreve
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Ronapreve et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Ronapreve

Ronapreve est constitué des substances actives « casirivimab » et « imdevimab ». Le casirivimab et l'imdevimab sont un type de protéines appelées « anticorps monoclonaux ».

Dans quels cas Ronapreve est-il utilisé

Ronapreve est utilisé pour le traitement des adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg atteints de la COVID-19 qui ne nécessitent pas d'oxygène pour le traitement de la COVID-19, et présentent un risque accru d'aggravation de la maladie selon l'évaluation de votre médecin.

Ronapreve est utilisé pour le traitement de la COVID-19 chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg, nécessitant de l'oxygène pour le traitement de la COVID-19 et qui ont un résultat négatif à un test détectant les anticorps (protéines du système de défense de l'organisme) contre la COVID-19.

Ronapreve est utilisé pour la prévention de la COVID-19 chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg.

Comment Ronapreve agit-il

Ronapreve se fixe à une protéine située à la surface du coronavirus, appelée « protéine de spicule » (ou « spike »). Cette fixation empêche le virus de pénétrer dans vos cellules et de se propager entre les cellules.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Ronapreve

N'utilisez jamais Ronapreve :

- si vous êtes allergique au casirivimab, à l'imdevimab, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Parlez-en le plus tôt possible à votre médecin ou à votre infirmier/ère si cela vous concerne.

Avertissements et précautions

- Ce médicament peut provoquer des réactions allergiques ou des réactions après la perfusion ou l'injection. Les symptômes de ces réactions sont décrits dans la rubrique 4. Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un de ces signes ou symptômes.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être administré aux enfants âgés de moins de 12 ans, ni aux adolescents pesant moins de 40 kg.

Autres médicaments et Ronapreve

Avant de recevoir Ronapreve, informez votre médecin ou votre infirmier/ère effectuant l'administration si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament.

Après avoir reçu Ronapreve :

- informez le médecin, l'infirmier/ère ou le pharmacien que vous avez reçu ce médicament pour le traitement ou la prévention de la COVID-19
- informez le médecin, l'infirmier/ère ou le pharmacien que vous avez reçu ce médicament si vous recevez un vaccin contre la COVID-19.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou pourriez être enceinte, informez votre médecin ou infirmier/ère.

- Il n'existe pas de données suffisantes permettant de garantir que ce médicament peut être utilisé sans danger pendant la grossesse.
- Ce médicament ne sera administré que si les bénéfices potentiels du traitement l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et l'enfant à naître.

Si vous allaitez, informez votre médecin ou infirmier/ère.

- Il n'est pas encore établi si ce médicament passe dans le lait maternel, ou quels pourraient être les effets sur le bébé ou sur la production de lait.
- Votre médecin vous aidera à décider de la poursuite de l'allaitement ou de l'instauration du traitement par ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucun effet de ce médicament n'est attendu sur votre capacité à conduire.

3. Comment utiliser Ronapreve

Quelle est la quantité administrée ?

La dose recommandée pour le traitement de la COVID-19 dépendra de la gravité de la maladie.

La dose recommandée pour le traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg ne nécessitant pas un apport en oxygène est de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab.

La dose recommandée pour le traitement de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg qui nécessitent un apport en oxygène est de 4 000 mg de casirivimab et 4 000 mg d'imdevimab.

La dose recommandée pour la prévention de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg est de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab.

La dose recommandée pour la prévention continue de la COVID-19 chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg est une dose initiale de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab, puis de 300 mg de casirivimab et 300 mg d'imdevimab une fois toutes les quatre semaines pour les doses suivantes.

Comment ce médicament est-il administré ?

Le casirivimab et l'imdevimab peuvent être administrés ensemble en une seule perfusion (goutte à goutte) dans une veine sur une durée de 20 à 60 minutes. Chez les patients qui ne nécessitent pas un apport en oxygène, ils peuvent être administrés consécutivement par des injections sous-cutanées (sous la peau) réalisées au niveau de sites d'injection différents si une perfusion entraînerait un retard dans le traitement. Votre médecin ou infirmier/ère établira la durée pendant laquelle vous serez surveillé(e) après l'administration du médicament, pour identifier un quelconque effet secondaire.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets secondaires suivants ont été observés avec Ronapreve.

Réactions après la perfusion

Informez votre médecin immédiatement si vous présentez l'un de ces signes de réaction allergique ou l'une des réactions décrites ci-dessous pendant ou après la perfusion. Il peut être nécessaire de ralentir, d'interrompre ou d'arrêter la perfusion et de vous administrer d'autres médicaments pour traiter les symptômes. Les signes ou symptômes de réaction allergique ou de réaction liée à la perfusion peuvent inclure :

Peu fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- envie de vomir (nausées)
- frissons
- étourdissement
- bouffées de chaleur
- démangeaisons
- respiration anormalement rapide
- éruption cutanée

Rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000

- réaction allergique sévère (anaphylaxie)

- réactions allergiques
- éruption cutanée avec démangeaisons

D'autres effets indésirables ont été rapportés (fréquence indéterminée) :

- Évanouissement qui peut être accompagné de spasmes ou de contractions musculaires

Réactions après l'injection sous-cutanée (sous la peau)

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un de ces signes d'une réaction après les injections.

Fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- rougeur, bleu, gonflement, douleur ou éruption cutanée avec démangeaison au site d'injection

Peu fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- étourdissement
- gonflement des ganglions lymphatiques à proximité du site d'injection

Rare : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000

- démangeaisons

D'autres effets indésirables ont été rapportés (fréquence indéterminée) :

- Évanouissement qui peut être accompagné de spasmes ou de contractions musculaires

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ronapreve

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du carton et du flacon, après 'EXP'. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ronapreve sera conservé par les professionnels de santé au sein des hôpitaux ou cliniques dans les conditions suivantes :

- **Avant utilisation**, conserver les flacons non ouverts de solution concentrée Ronapreve au réfrigérateur jusqu'au jour de leur utilisation. Avant la dilution, laisser la solution concentrée revenir à température ambiante.
- **Une fois dilué**, Ronapreve doit être utilisé immédiatement. Si nécessaire, les poches de solution diluée peuvent être conservées à une température comprise entre 2 °C et 8 °C pendant 72 heures au maximum et à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant 20 heures au maximum. Si la solution est réfrigérée, laisser la solution pour perfusion s'équilibrer à température ambiante pendant environ 30 minutes avant l'administration.
- Les seringues préparées doivent être utilisées immédiatement. Si nécessaire, conserver les seringues préparées à une température comprise entre 2 °C et 8 °C pendant 72 heures au maximum et à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant 24 heures au maximum. Si la solution est réfrigérée, laisser les seringues s'équilibrer à température ambiante pendant environ 10 à 15 minutes avant l'administration.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des particules ou un changement de couleur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ronapreve

- Les substances actives sont le casirivimab et l'imdevimab. Chaque flacon multidose de 20 mL contient 1 332 mg de casirivimab ou 1 332 mg d'imdevimab.
- Les autres composants sont la L-histidine, le monochlorhydrate de L-histidine monohydraté, le polysorbate 80, le saccharose et l'eau pour préparations injectables.

Comment se présente Ronapreve et contenu de l'emballage extérieur

Ronapreve est une solution pour injection ou perfusion. La solution est transparente à légèrement opalescente et incolore à jaune pâle et se présente dans des cartons contenant 2 flacons par emballage, un flacon pour chaque substance active.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tél: +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.
Tél: +420 - 2 20382111

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

(Voir Irlande)

Deutschland

Roche Pharma AG
Tél: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tél: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tél: 385 1 47 22 333

Irlande

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

Ísland

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

Italia

Roche S.p.A.
Tél: +39 - 039 2471

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tél: +371 - 6 7039831

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Roche AB
Tél: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://ema.europa.eu>.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé: Veuillez vous reporter au Résumé des caractéristiques du produit pour plus d'informations.

Instructions destinées aux professionnels de santé

Ronapreve 120 mg/mL + 120 mg/mL, solution pour injection/perfusion

Le casirivimab et l'imdevimab doivent être administrés simultanément par perfusion intraveineuse (après dilution) ou consécutivement par injection sous-cutanée

Casirivimab :

Chaque flacon multidose contient 1 332 mg de casirivimab dans 11,1 mL (120 mg/mL), sous la forme d'une solution transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle.

Imdevimab :

Chaque flacon multidose contient 1 332 mg d'imdevimab dans 11,1 mL (120 mg/mL), sous la forme d'une solution transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle.

Résumé du traitement et de la prévention

Ronapreve est indiqué dans :

- Le traitement de la COVID-19 chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg, ne nécessitant pas d'oxygénothérapie et présentant un risque accru d'évolution vers une forme grave de la COVID-19.
- Le traitement de la COVID-19 chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg et recevant une oxygénothérapie, qui ont un résultat de test d'anticorps anti-SARS-CoV-2 négatif.
- La prévention de la COVID-19 chez les adultes et adolescents âgés de 12 ans et plus, pesant au moins 40 kg.

Selon l'indication clinique, la dose recommandée est de :

- 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab, ou
- 4 000 mg de casirivimab et 4 000 mg d'imdevimab, ou
- 300 mg de casirivimab et 300 mg d'imdevimab.

Préparation pour administration par perfusion intraveineuse

La solution concentrée de Ronapreve doit être diluée dans des conditions aseptiques avec une solution pour perfusion de chlorure de sodium injectable à 9 mg/mL (0,9 %) ou une solution de glucose injectable à 50 mg/mL (5 %). Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

1. Sortir les flacons de casirivimab et d'imdevimab du réfrigérateur et les laisser s'équilibrer à température ambiante pendant environ 20 minutes avant la préparation. Ne pas exposer à une source de chaleur directe. Ne pas agiter les flacons.
2. Inspecter visuellement les flacons de casirivimab et d'imdevimab afin de s'assurer de l'absence de particules ou de changement de couleur avant l'administration. Si l'un ou l'autre est observé, le flacon doit être jeté et remplacé par un nouveau flacon.
 - La solution de chaque flacon doit être transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle.

3. Se procurer une poche pour perfusion intraveineuse préremplie (fabriqués en polychlorure de vinyle [PVC] ou en polyoléfine [PO]) contenant 50 mL, 100 mL, 150 mL ou 250 mL de chlorure de sodium injectable à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose injectable à 50 mg/mL (5 %).
4. A l'aide d'une seringue et d'une aiguille stériles, prélever le volume nécessaire de casirivimab et d'imdevimab dans chaque flacon et l'injecter dans une poche pour perfusion préremplie contenant la solution de chlorure de sodium injectable à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose injectable à 50 mg/mL (5 %) (voir Tableaux 1 et 2).
5. Mélanger délicatement la poche pour perfusion par inversion. Ne pas agiter.
6. Ce produit est exempt de conservateur. En conséquence, la solution diluée pour perfusion doit être administrée immédiatement.
 - Si l'administration immédiate n'est pas possible, conserver la solution diluée pour perfusion de casirivimab et d'imdevimab à une température comprise entre 2 °C et 8 °C pendant 72 heures au maximum et à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant 20 heures au maximum. Si la solution est réfrigérée, laisser la solution pour perfusion s'équilibrer à température ambiante pendant environ 30 minutes avant l'administration.

Tableau 1 : Instructions concernant la dilution et la perfusion intraveineuse pour 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab ou 300mg de casirivimab et 300 mg d'imdevimab

Indication	Volume de la poche pour perfusion préremplie de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 50 mg/mL (5 %)	Dose de Ronapreve	Volume total pour 1 dose	Volume à extraire respectivement de chaque flacon et à injecter dans une seule poche pour perfusion de 50-250 mL pré-remplie de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 50 mg/mL (5 %) pour une administration concomitante	Durée minimale de perfusion
<p>Traitement (patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie)</p> <p>Prophylaxie post-exposition (dose unique),</p> <p>Prophylaxie pré-exposition (première dose)</p>	50 mL, 100 mL, 150 mL	600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab	10 mL	5 mL d'un flacon multidose de 1 332 mg de casirivimab	20 minutes
	250 mL			5 mL d'un flacon multidose de 1 332 mg d'imdevimab	30 minutes
Prophylaxie pré-exposition (dose d'entretien)	50 mL, 100 mL, 150 mL	300 mg de casirivimab et 300 mg d'imdevimab	5 mL	2,5 mL d'un flacon multidose de 1 332 mg de casirivimab	20 minutes
	250 mL			2,5 mL d'un flacon multidose de 1 332 mg d'imdevimab	30 minutes

Table 2: Instructions concernant la dilution et la perfusion intraveineuse pour 4 000 mg de casirivimab et 4 000 mg d'imdevimab

Indication	Volume de la poche pour perfusion préremplie de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 50 mg/mL (5 %)	Dose de Ronapreve	Volume total pour 1 dose	Volume à extraire de chaque flacon à usage unique et à injecter dans une seule poche pour perfusion de 50-250 mL pré-remplie de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 50 mg/mL (5 %) pour une administration concomitante	Durée minimale de perfusion
Traitement (Patients nécessitant une oxygénothérapie)	250 mL*	4 000 mg de casirivimab et 4 000 mg d'imdevimab	66,6 mL	11,1 mL de trois flacons multidoses de 1 332 mg de casirivimab 11,1 mL de trois flacons multidoses de 1 332 mg d'imdevimab	60 minutes

* Retirer et jeter 66,6 mL de la poche pour perfusion préremplie de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) ou de glucose à 50 mg/mL (5 %) avant d'ajouter casirivimab et imdevimab

Administration par perfusion intraveineuse

La solution pour perfusion Ronapreve doit être administrée par un professionnel de santé qualifié en utilisant une technique aseptique :

- Rassembler le matériel recommandé pour la perfusion :
 - Set de perfusion en chlorure de polyvinyle (PVC), PVC avec revêtement en polyéthylène (PE) ou polyuréthane (PU).
 - Filtre en ligne ou d'appoint de 0,2 µm à 5 µm en polyéthersulfone, polysulfone ou polyamide pour administration intraveineuse
- Fixer le set de perfusion à la poche intraveineuse.
- Amorcer le set de perfusion.
- Administrer la totalité de la solution pour perfusion contenue dans la poche au moyen d'une pompe ou par gravité via une ligne intraveineuse contenant un filtre stérile en ligne ou d'appoint de 0,2 µm à 5 µm en polyéthersulfone, polysulfone ou polyamide pour administration intraveineuse.
- La perfusion doit être administrée sur une durée de 20-60 minutes. Il est possible de ralentir, d'interrompre ou d'arrêter la perfusion si le patient développe des signes d'évènements associés à la perfusion ou d'autres effets indésirables.
- La solution pour perfusion préparée ne doit pas être administrée simultanément avec un autre médicament. La compatibilité du casirivimab et de l'imdevimab injectables avec des solutions intraveineuses et des médicaments autres que le chlorure de sodium injectable à 9 mg/mL (0,9 %) ou le glucose injectable à 50 mg/mL (5 %) n'est pas connue.
- Une fois la perfusion terminée, rincer la tubulure avec du chlorure de sodium injectable à 9 mg/mL (0,9 %) ou du glucose injectable à 50 mg/mL (5 %) pour assurer l'administration de la dose requise.

Préparation pour administration par injection sous-cutanée

Sortir les flacons de casirivimab et d'imdevimab du réfrigérateur et les laisser s'équilibrer à température ambiante pendant environ 20 minutes avant la préparation. Ne pas exposer à une source de chaleur directe. Ne pas agiter les flacons.

Inspecter visuellement les flacons de casirivimab et d'imdevimab afin de s'assurer de l'absence de particules ou de changement de couleur avant l'administration. Si l'un ou l'autre est observé, le flacon doit être jeté et remplacé par un nouveau flacon. La solution de chaque flacon doit être transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle.

1. Ronapreve doit être préparé en utilisant le nombre approprié de seringues (voir Tableau 3). Se procurer des seringues Luer Lock en polypropylène de 3 mL ou de 5 mL avec connexion Luer et des aiguilles de transfert de calibre 21.
2. A l'aide d'une seringue et d'une aiguille stériles, prélever le volume approprié de casirivimab et d'imdevimab à partir de chacun des flacons dans chaque seringue (voir Tableau 3) pour un total de 4 seringues pour la dose totale combinée de 1200 mg et un total de 2 seringues pour la dose totale combinée de 600 mg. Conserver le produit restant comme indiqué.
3. Remplacer l'aiguille de transfert de calibre 21 par une aiguille de calibre 25 ou 27 pour injection sous-cutanée.
4. Ce produit est exempt de conservateur et par conséquent, les seringues préparées doivent être administrées immédiatement. Si l'administration immédiate n'est pas possible, conserver les seringues préparées de casirivimab et d'imdevimab à une température comprise entre 2 °C et 8 °C pendant 72 heures au maximum et à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant 24 heures au maximum. Si la solution est réfrigérée, laisser les seringues s'équilibrer à température ambiante pendant environ 10 à 15 minutes avant l'administration.

Tableau 3 : Préparation de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab ou 300mg de casivirimab et 300 mg d'imdevimab pour injection sous-cutanée

Indication	Dose de Ronapreve	Volume total pour 1 dose	Volume à extraire respectivement de chaque flacon pour préparer 4 seringues
Traitement (patients ne nécessitant pas d'oxygénothérapie)	600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab	10 mL	2,5 mL (2x) d'un flacon multidose de 1 332 mg de casirivimab
Prophylaxie post-exposition (dose unique),			2,5 mL (2x) d'un flacon multidose de 1 332 mg d'imdevimab
Prophylaxie pré-exposition (première dose)			
Indication	Dose de Ronapreve	Volume total pour 1 dose	Volume à extraire respectivement de chaque flacon pour préparer 2 seringues
Prophylaxie pré-exposition (administration répétée)	300 mg de casirivimab et 300 mg d'imdevimab	5 mL	2,5 mL d'un flacon multidose de 1 332 mg de casirivimab 2,5 mL d'un flacon multidose de 1 332 mg d'imdevimab

Administration par injection sous-cutanée

- Pour l'administration d'une dose de Ronapreve 1200 mg (600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab), rassembler 4 seringues (Tableau 3) et préparer les injections sous-cutanées.
- Pour l'administration d'une dose de Ronapreve 600 mg (300 mg de casirivimab et 300 mg d'imdevimab), rassembler 2 seringues (Tableau 3) et préparer les injections sous-cutanées.
- En raison du volume, les injections sous-cutanées de casirivimab et d'imdevimab doivent être réalisées de manière consécutive dans des sites d'injection séparés (dans le haut de la cuisse, la face externe du haut du bras ou l'abdomen, en évitant la zone de 5 cm autour du nombril et la zone de la ceinture).

Surveillance et déclaration des effets indésirables

- Surveiller les effets secondaires pendant et après la perfusion ou l'injection conformément à la pratique médicale actuelle. Il est possible de ralentir ou d'interrompre la perfusion si le patient développe des signes d'événements associés à la perfusion ou d'autres événements indésirables. En cas d'apparition de signes ou symptômes d'une réaction d'hypersensibilité cliniquement significative ou d'une réaction anaphylactique, interrompre immédiatement l'administration et administrer un traitement médicamenteux et/ou des soins de support appropriés.
- Déclarer les effets indésirables via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#).

Conservation

- **Avant utilisation**, conservez les flacons de casirivimab et d'imdevimab au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C jusqu'à ce qu'ils soient nécessaires. Ne les utilisez pas après la date de péremption indiquée sur les flacons/cartons après les lettres EXP.
- Les concentrés de casirivimab et d'imdevimab sont des solutions transparentes à légèrement opalescentes, incolores à jaune pâle.
- **Avant dilution**, laissez les flacons de casirivimab et d'imdevimab revenir à température ambiante (jusqu'à 25 °C).
- **Après ouverture du flacon de 20 mL**, s'il n'est pas utilisé immédiatement, le médicament contenu dans le flacon peut être conservé 16 heures au maximum à température ambiante jusqu'à 25 °C ou 48 heures au maximum au réfrigérateur (2 °C à 8 °C). Les autres temps et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur.
- **Une fois dilué**, Ronapreve doit être administré immédiatement. Si nécessaire, les poches de solution diluée peuvent être conservées 20 heures au maximum à température ambiante (jusqu'à 25 °C) ou 72 heures au maximum à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. D'un point de vue microbiologique, la solution préparée pour perfusion doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les temps et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf si la dilution a eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.