

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Casirivimab et Imdevimab 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion intraveineuse ou solution pour injection sous-cutanée.

Encadré

- Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation dans l'indication pour laquelle vous allez être traité, son utilisation est soumise à une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) pour le traitement de la COVID-19 et d'une autorisation d'accès précoce (AAC) pour la prévention de la COVID-19. Ces dernières sont assorties d'une procédure de surveillance étroite par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et la Haute autorité de santé (HAS), concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.
- Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre 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, ou votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, ou votre pharmacien ou 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 l'association casirivimab et imdevimab et dans quels cas l'association est-elle utilisée
2. Quelles sont les informations à connaître avant que l'association casirivimab et imdevimab ne vous soit administrés
3. Comment l'association casirivimab et imdevimab vous est administrés
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver casirivimab et imdevimab
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. QU'EST-CE QUE CASIRIVIMAB ET IMDEVIMAB 120 MG/ML, SOLUTION A DILUER POUR PERFUSION INTRA VEINEUSE OU SOLUTION POUR INJECTION SOUS-CUTANEE ET DANS QUELS CAS SONT-ILS UTILISES ?

Qu'est-ce que casirivimab et imdevimab ?

Casirivimab et imdevimab sont deux substances actives. Il s'agit d'un type de protéines appelées "anticorps monoclonaux". Ces anticorps agissent en se fixant à des cibles spécifiques sur le virus qui cause votre infection.

Dans quels cas l'association casirivimab et imdevimab est-elle utilisée ?

L'association casirivimab et imdevimab est utilisée chez les patients âgés de 12 ans et plus :

- en **traitement** de la COVID-19 avec confirmation d'un test PCR positif

- chez les personnes vulnérables ne nécessitant pas un apport d'oxygène du fait de la COVID-19 ; le traitement doit être démarré dans un délai maximum de 5 jours après le début des symptômes.
- chez les personnes vulnérables hospitalisées du fait de la COVID-19 nécessitant un apport d'oxygène du fait de la COVID-19 et ayant un test sérologique négatif (absence d'anticorps anti-S).
- en **prévention** des infections au SARS-CoV-2 pour les personnes très vulnérables avec confirmation d'un test PCR négatif :
 - **Avant** une exposition au SARS-CoV-2 chez les patients non protégés après avoir reçu une vaccination complète,
 - **Après** une exposition (cas-contact) au SARS-CoV-2 chez les patients non ou insuffisamment protégés après avoir reçu une vaccination complète.

L'association casirivimab et imdevimab n'est pas destinée à être utilisée comme substitut de la vaccination contre le SARS-CoV-2.

L'utilisation de l'association casirivimab et imdevimab devra tenir compte de la circulation des différents variants du SARS-CoV-2.

Qu'est-ce que la COVID-19 ?

La COVID-19 est une maladie causée par un virus appelé coronavirus. La COVID-19 peut être contractée suite à un contact avec une autre personne atteinte du virus.

La maladie peut prendre des formes très légères (parfois sans aucun symptôme) à graves (entraînant un séjour à l'hôpital ou un décès).

- Bien que la plupart des maladies à COVID-19 soient bénignes, elles peuvent cependant aggraver certaines de vos autres maladies.
- Les personnes, quel que soit l'âge, atteintes d'une maladie sévère chronique, telle qu'une maladie cardiaque, une maladie pulmonaire ou le diabète, semblent être plus susceptibles de développer une forme grave de COVID-19 et d'être hospitalisées.

Les symptômes de la COVID-19 comprennent la fièvre, la toux, l'essoufflement, la perte du goût ou de l'odorat. Ils peuvent apparaître dans les 2 à 14 jours après l'exposition. Une forme grave de la maladie peut inclure des problèmes respiratoires.

Comment l'association casirivimab et imdevimab agit-elle ?

Le casirivimab et l'imdevimab se fixent à la protéine de spicule du SARS-CoV-2, empêchant ainsi le virus de pénétrer et d'infecter vos cellules. Cela peut aider votre organisme à surmonter l'infection virale et peut vous aider à vous rétablir plus rapidement.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE RECEVOIR CASIRIVIMAB ET IMDEVIMAB 120 MG/ML, SOLUTION A DILUER POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE OU SOLUTION POUR INJECTION SOUS-CUTANEE ?

Compte tenu de l'absence d'efficacité sur le variant Omicron et de sa circulation sur le territoire, l'association casirivimab et imdevimab ne doit plus être utilisée en prophylaxie pré-exposition.

L'association casirivimab et imdevimab ne doit pas vous être administrée si vous êtes allergique au casirivimab ou à l'imdevimab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Parlez-en, le plutôt possible, à votre médecin ou à votre infirmière, si cela vous concerne.

Avertissements et précautions

Vous serez surveillé pendant et après l'administration de l'association casirivimab et imdevimab.

Réactions liées à la perfusion

Casirivimab et imdevimab peuvent provoquer des réactions allergiques ou des réactions liées à la perfusion. L'administration sera donc faite par un médecin ou un(e) infirmier(ère) dans un établissement de santé. Vous ferez l'objet d'une surveillance pendant l'administration et au moins pendant une heure après l'administration.

Informez immédiatement votre médecin ou votre infirmier(ère) si vous ne vous sentez pas bien pendant ou après l'administration et/ou si vous ressentez l'un des symptômes suivants :

- fièvre
- frissons
- éruption cutanée
- démangeaisons
- nausées
- difficulté à respirer
- gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge (œdème de Quincke)
- irritation de la gorge
- modification de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque
- transpiration
- maux de tête
- douleurs musculaires
- étourdissements, fatigue

Si vous présentez une réaction allergique grave, votre médecin pourra être amené à ne plus réaliser d'autres administrations.

Résistance antivirale

L'association casirivimab et imdevimab est inefficace sur le variant omicron. Pour cette raison, un test permettant la détection des variants du virus SARS-CoV-2 devra être systématiquement réalisé avant tout traitement afin de s'assurer de l'absence d'une infection par le variant omicron. Si vous êtes un cas contact, avant la mise en place d'un traitement préventif, un test permettant la détection des variants du virus SARS-CoV-2 devra être systématiquement réalisé chez la personne susceptible de vous avoir contaminée. Si ce test indique que vous avez été en contact avec le variant omicron, vous ne pourrez pas bénéficier d'un traitement préventif.

Surveillance virologique

Si vous avez reçu casirivimab et imdevimab parce que vous êtes infecté par le virus SARS-CoV-2, un suivi virologique sera mis en place afin de s'assurer que le traitement reste efficace pour éliminer le virus de votre organisme. En cas de détection de certains variants, un protocole strict d'isolement pourra être mis en place immédiatement selon les recommandations en vigueur et votre médecin pourra être amené à vous proposer des visites supplémentaires.

Si vous avez reçu casirivimab et imdevimab parce que vous êtes cas-contact, un test RT-PCR nasopharyngé sera réalisé sept jours après l'administration. En cas de test positif, votre médecin évaluera votre prise en charge et pourra être amené à vous proposer des visites supplémentaires.

Si vous avez reçu casirivimab/imdevimab en prévention de l'infection par le SARS-CoV-2, un test RT-PCR nasopharyngé ainsi qu'un dosage des anticorps dans votre sang sera réalisé avant chaque administration. Si le test PCR s'avérait positif, les administrations mensuelles d'anticorps seront arrêtées et votre médecin réévaluera votre prise en charge.

Enfants et adolescents

A ce stade, l'utilisation de l'association casirivimab et de l'imdevimab est réservée aux patients adultes et aux enfants à partir de 12 ans.

Autres médicaments et casirivimab et imdevimab

Informez votre médecin ou votre infirmier/ère si vous prenez, ou avez récemment pris tout autre médicament.

Si votre médecin le juge nécessaire, il pourra être amené à considérer l'utilisation de l'association casirivimab et l'imdevimab alors que vous avez été vacciné contre le SARS-CoV-2.

Signalez à votre médecin traitant que vous avez reçu des anticorps monoclonaux pour le traitement ou la prévention de la COVID-19 si vous allez recevoir un vaccin contre la COVID-19.

A ce jour, il n'y a pas de données sur la tolérance et l'efficacité des vaccins contre le SARS-CoV-2 chez les patients qui ont reçu des anticorps monoclonaux dans le cadre du traitement de la COVID-19.

Après votre dernière administration de casirivimab et imdevimab, il est recommandé d'attendre 3 mois avant de vous faire vacciner contre la COVID-19.

Grossesse et allaitement

Signalez à votre médecin ou votre infirmier/ère si vous êtes enceinte, ou si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse. Il n'existe pas de données suffisantes permettant de s'assurer que casirivimab et imdevimab puissent être utilisés sans danger pendant la grossesse. Casirivimab et imdevimab ne seront administrés uniquement que si les avantages potentiels du traitement sont supérieurs aux risques potentiels pour la mère et l'enfant à naître.

Signalez à votre médecin ou votre infirmier/ère si vous allaitez. Il n'est pas encore établi si casirivimab et imdevimab passent dans le lait maternel, ou encore quels en sont les effets sur le bébé ou sur la production de votre lait. Votre médecin vous aidera à décider de la poursuite de l'allaitement ou de l'instauration du traitement par casirivimab et imdevimab. Il sera nécessaire de considérer le bénéfice potentiel du traitement pour vous, par rapport aux bénéfices et aux risques de l'allaitement sur la santé de votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains des effets du casirivimab et de l'imdevimab mentionnés dans cette notice pourraient altérer temporairement votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Attendez que ces effets soient dissipés avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

3. COMMENT CASIRIVIMAB ET IMDEVIMAB 120 MG/ML, SOLUTION A DILUER POUR PERFUSION INTRA VEINEUSE OU SOLUTION POUR INJECTION SOUS-CUTANEE VOUS SONT-ILS ADMINISTRES ?

L'association casirivimab et imdevimab vous sera administrée par un médecin ou un(e) infirmier/ère expérimenté(e) dans l'administration de ce type de traitement. Ils vous surveilleront avec attention pendant que vous recevrez ce médicament pour identifier un quelconque effet secondaire.

L'association casirivimab et imdevimab est administrée sous forme de perfusion dans votre veine, pendant 20 à 60 minutes. Il peut également vous être administré sous forme d'injections sous-cutanées

(sous la peau) dans la cuisse, le bras ou l'abdomen. Vous serez surveillé pendant l'administration et au moins une heure après la fin de l'administration du médicament. Ceci afin de prendre en charge d'éventuels effets secondaires secondaires.

La dose recommandée pour le traitement de la COVID-19 chez les patients ne nécessitant pas d'apport d'oxygène est de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab administrés en une seule perfusion dans une veine (perfusion intraveineuse). Chez les patients hospitalisés, séronégatifs nécessitant un apport d'oxygène, la dose est de 4000mg de casirivimab et 4000mg d'imdevimab administrés en une seule perfusion intraveineuse. Casirivimab et imdevimab doivent toujours être administrés ensemble.

La dose recommandée pour la prévention post-exposition de la COVID-19 (c'est-à-dire si vous êtes cas-contact et que le résultat de votre test RT-PCR est négatif) est de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab administrés en perfusion intraveineuse. Le produit pourra exceptionnellement être administré par injection sous cutanée si l'utilisation de la voie intraveineuse n'est pas possible.

La dose recommandée pour la prévention pré-exposition de la COVID-19 est de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab lors de la première administration, puis pour les doses suivantes de 300 mg de casirivimab et 300 mg d'imdevimab administrés toutes les quatre semaines en perfusion intraveineuse ou en injection sous-cutanée.

Si vous avez de plus amples questions concernant l'utilisation de ce médicament, adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables suite à la perfusion par voie intraveineuse :

Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez pendant ou après la perfusion l'un des signes de réaction allergique ou l'une des réactions ci-dessous. La perfusion devra peut-être être ralentie, interrompue ou arrêtée et vous aurez peut-être besoin 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)

- « mal au cœur » (nausées)
- frissons
- vertiges (évanouissement)
- éruption cutanée
- éruption cutanée avec démangeaisons
- bouffées de chaleur

Très rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- réaction allergique grave (anaphylaxie)
- allergie (hypersensibilité)

Effets indésirables suite à l'injection par voie sous-cutanée :

Prévenez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un de ces signes après les injections sous-cutanées.

Fréquents (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- rougeur, démangeaison, hématome, gonflement, douleur ou éruption cutanée au point d'injection.

Peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

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

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin 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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER CASIRIVIMAB ET IMDEVIMAB 120 MG/ML, SOLUTION A DILUER POUR PERFUSION INTRAVEINEUSE OU SOLUTION POUR INJECTION SOUS-CUTANEE ?

Casirivimab et imdevimab seront conservés par les professionnels de santé au sein des hôpitaux ou cliniques dans les conditions suivantes :

- **Avant utilisation**, conserver les flacons non ouverts de casirivimab et imdevimab au réfrigérateur jusqu'au jour de leur utilisation. Avant la dilution, laissez la solution concentrée revenir à température ambiante.
- **Une fois dilués**, casirivimab et imdevimab doivent être immédiatement utilisés. Si elle est réfrigérée, laissez la solution diluée s'équilibrer à température ambiante pendant environ 30 minutes avant l'administration.
- **Les seringues préparées** doivent être utilisées immédiatement. Si elles sont réfrigérées, laissez les seringues s'équilibrer à la température ambiante pendant environ 10 à 15 minutes avant l'administration.

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'emballage et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient Casirivimab et Imdevimab 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion intraveineuse ou solution pour injection sous-cutanée

- Les substances actives sont casirivimab ou imdevimab. Chaque flacon multidose de 20 mL contient 1 332 mg de casirivimab ou d'imdevimab dans 11,1 mL. Chaque flacon unidose de 6 mL contient 300 mg de casirivimab ou d'imdevimab dans 2,5 mL.
- Les autres composants sont : L-histidine, monochlorhydrate d'histidine monohydraté, polysorbate 80, saccharose et eau pour préparations injectables

Comment se présente Casirivimab et Imdevimab 120 mg/ml, solution à diluer pour perfusion intraveineuse ou solution pour injection sous-cutanée et contenu de l'emballage extérieur

Casirivimab et imdevimab se présentent dans des emballages contenant 2 flacons par boîte.

Titulaire de l'autorisation temporaire d'utilisation

ROCHE

4, cours de l'Île Seguin
92650 Boulogne-Billancourt Cedex

Exploitant de l'autorisation temporaire d'utilisation

ROCHE

4, cours de l'Île Seguin
92650 Boulogne-Billancourt Cedex

Fabricant

Roche Pharma AG

Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

Décembre 2021

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

Les informations suivantes sont destinées aux professionnels de la santé uniquement.

Veillez-vous référer au résumé des caractéristiques du produit pour de plus amples informations.

Instructions destinées aux professionnels de santé

Casirivimab et Imdevimab 120 mg/mL, solution à diluer pour perfusion intraveineuse ou solution pour injection sous-cutanée.

Casirivimab :

Chaque flacon multidose de 20 mL 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.

Chaque flacon unidose de 6 mL 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 multidose de 20 mL 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.

Chaque flacon unidose de 6 mL 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

L'association casirivimab et l'imdevimab est indiquée :

- dans le **traitement** de la COVID-19 confirmée par un test virologique de détection du SARS-CoV-2 positif, chez les patients âgés de 12 ans et plus :
 - ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19: le traitement doit être instauré dès que possible après l'obtention du test RT-PCR au SARS-CoV-2 positif et dans un délai maximum de 5 jours après le début des symptômes ;
 - hospitalisés du fait de la COVID-19 et séronégatifs (IgG anti-Spike) nécessitant une oxygénothérapie non invasive ;

ET étant à risque élevé d'évolution vers une forme grave de la maladie à savoir les populations suivantes telles que définies par l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes

- en **prophylaxie** :
 - **pré-exposition** de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, n'ayant pas développé du fait de leur immunodépression une réponse vaccinale après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations vaccinales en vigueur (patients non répondeurs) ;
 - **post-exposition** de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus, n'ayant pas développé du fait de leur immunodépression une réponse vaccinale satisfaisante après un schéma vaccinal complet conformément aux recommandations vaccinales en vigueur (patients non répondeurs ou faiblement répondeurs)

En contexte d'urgence, les patients à très haut risque de forme sévère n'ayant pas reçu un schéma vaccinal complet ou avec une exposition à un patient COVID-19 dans les 7 jours après la dernière dose, peuvent également bénéficier de la prophylaxie post-exposition sans attendre le résultat de la sérologie.

Traitement :

Casirivimab et imdevimab doivent être administrés par perfusion intraveineuse.

- Patient ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19 : le traitement doit être instauré dès que possible après l'obtention du test RT-PCR au SARS-CoV-2 positif et dans un délai maximum de 5 jours :
 - La dose recommandée de l'association casirivimab et imdevimab est une dose unique de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab administrés en une seule perfusion intraveineuse.
- Patient hospitalisé du fait de la COVID-19 et séronégatifs (IgG anti-S), nécessitant une oxygénothérapie non invasive :
 - La dose recommandée de l'association casirivimab et imdevimab est une dose unique de 4000 mg de casirivimab et 4000 mg d'imdevimab administrés en une seule perfusion intraveineuse de 250mL pendant une durée de 60mn (+/-15mn).

Le traitement doit être initié le plus rapidement possible après l'obtention du test virologique positif.

Prophylaxie post-exposition :

La dose recommandée de l'association casirivimab et imdevimab est une dose unique de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab administrés ensemble en une seule perfusion IV à l'aide d'une pompe ou par gravité.

En cas d'impossibilité d'utiliser la voie IV, le casirivimab et l'imdevimab peuvent être administrés par injection SC.

Le casirivimab et l'imdevimab doivent être administrés simultanément dès que possible après une exposition confirmée au SARS-CoV-2.

Prophylaxie pré-exposition :

La dose recommandée de l'association casirivimab et imdevimab est une dose initiale de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab administrés ensemble soit en perfusion IV unique à l'aide d'une pompe ou par gravité, soit par injection SC.

En cas d'exposition continue ou prolongée au SARS-CoV-2, il est nécessaire de réitérer l'administration de l'association casirivimab et imdevimab toutes les 4 semaines selon le schéma suivant :

- Une dose initiale de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab par perfusion IV ou injection SC.
- Puis, toutes les 4 semaines, une dose de 300 mg de casirivimab et 300 mg d'imdevimab par perfusion IV ou injection SC.
- Il est possible de changer le mode d'administration IV ou SC au cours du traitement.

Le traitement par l'association casirivimab et imdevimab doit être administré et supervisé par un professionnel de santé qualifié dans un établissement de santé. Le traitement doit être administré dans des conditions permettant de prendre en charge une réaction liée à la perfusion ou une réaction allergique.

Surveillez le patient pour identifier tout effet indésirable pendant l'administration et au moins une heure après la fin de l'administration. Voir ci-dessous pour plus de détails sur la déclaration des effets secondaires.

Préparation à l'administration d'une perfusion intraveineuse

Casirivimab et imdevimab doivent être administrés ensemble dans une même perfusion IV

Instructions pour la dilution

L'association casirivimab et imdevimab doit être préparée par un professionnel de santé en utilisant une technique aseptique :

1. Sortir les flacons de casirivimab et d'imdevimab du réfrigérateur et les laisser atteindre la température ambiante pendant environ 20 minutes avant leur préparation. Ne pas exposer à une source de chaleur directe. Ne pas agiter les flacons.
2. Inspectez visuellement les flacons de casirivimab et d'imdevimab à la recherche de particules ou d'un changement de couleur avant de les administrer. Si l'un ou l'autre est observé, la solution à diluer doit être jetée et un nouveau flacon doit être utilisé. La solution à diluer de chaque flacon doit être transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle.
3. Procurez-vous une poche pour perfusion IV pré-remplie contenant soit 50 mL, 100 mL, 150 mL ou 250 mL de chlorure de sodium injectable à 0,9 %. Dans le cas de l'administration d'une dose de 4000mg de Casirivimab et 4000mg d'Imdevimab, la dilution devra être uniquement effectuée dans une poche de pour perfusion IV pré-remplie contenant 250 mL de chlorure de sodium injectable à 0,9 % (voir tableau 3).
4. Prélever le volume nécessaire de casirivimab et d'imdevimab dans chaque flacon respectif à l'aide de deux seringues séparées pour chaque prélèvement et injecter l'intégralité du produit dans la poche pour perfusion pré-remplie contenant la solution de chlorure de sodium injectable à 0,9% (tableau 1). Jeter tout produit restant dans les flacons.
5. Retournez manuellement la poche pour perfusion environ 10 fois pour la mélanger. Ne pas agiter. Ce produit ne contient aucun conservateur, en conséquence, la solution diluée pour perfusion doit être administrée immédiatement après sa préparation.

En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à 2-8°C, sauf si la méthode de dilution prévient tout risque de contamination microbienne. Si elle est réfrigérée, laisser la solution de perfusion revenir à la température ambiante pendant environ 30 minutes avant de l'administrer.

Tableau 1: Recommandations pour la dilution de casirivimab et imdevimab pour perfusion IV

	Quantité totale pour 1 dose	Volume total pour 1 dose	Volume de produit prélevé à injecter dans une poche pour perfusion préremplie de chlorure de sodium à 0,9 %.
<p>Dose unique : Traitement</p> <p>Patient ne nécessitant pas d'oxygénothérapie du fait de la COVID-19</p>	<p>600 mg casirivimab et 600 mg imdevimab</p>	<p>10 mL</p>	<p>2.5 mL de deux flacons unidoses de casirivimab 2,5 mL de deux flacons unidoses d'imdevimab</p>
			<p>5,0 mL d'un flacon multidose de casirivimab 5.0 mL d'un flacon multidose d'imdevimab</p>
			<p>2,5 mL de deux flacons unidoses de casirivimab 5,0 mL d'un flacon multidose d'imdevimab</p>
			<p>5,0 mL d'un flacon multidose de casirivimab 2,5 mL de deux flacons unidoses d'imdevimab</p>
<p>Dose unique : Traitement</p> <p>Patient hospitalisé du fait de la COVID-19 et séronégatif nécessitant une oxygénothérapie non invasive.</p>	<p>4000 mg casirivimab et 4000 mg imdevimab</p>	<p>66,6 mL</p>	<p>11,1 mL de trois flacons multidoses de casirivimab 11,1 mL de trois flacons multidoses d'imdevimab</p>
<p>Dose unique : Prophylaxie post-exposition</p> <p>ou</p> <p>Dose initiale : Prophylaxie pré-exposition</p>	<p>600 mg casirivimab et 600 mg imdevimab</p>	<p>10 mL</p>	<p>2.5 mL de deux flacons unidoses de casirivimab 2,5 mL de deux flacons unidoses d'imdevimab</p>
			<p>5,0 mL d'un flacon multidose de casirivimab 5.0 mL d'un flacon multidose d'imdevimab</p>
			<p>2,5 mL de deux flacons unidoses de casirivimab 5,0 mL d'un flacon multidose d'imdevimab</p>
			<p>5,0 mL d'un flacon multidose de casirivimab 2,5 mL de deux flacons unidoses d'imdevimab</p>
<p>Dose répétée de maintenance en prophylaxie pré-exposition ^a</p>	<p>300 mg casirivimab et 300 mg imdevimab</p>	<p>5 mL</p>	<p>2,5 mL d'un flacon unidose de casirivimab 2,5 mL d'un flacon unidose d'imdevimab</p>
			<p>2,5 mL d'un flacon multidose de casirivimab 2,5 mL d'un flacon multidose d'imdevimab</p>
			<p>2,5 ml d'un flacon unidose de casirivimab 2,5 mL d'un flacon multidose d'imdevimab</p>
			<p>2,5 mL d'un flacon multidose de casirivimab 2,5 mL d'un flacon unidose d'imdevimab</p>

^a Dose subséquente à l'administration de la dose initiale

Tableau 2 : Modalités d'administration recommandées pour l'association de casirivimab et d'imdevimab en perfusion intraveineuse lors de l'utilisation des posologies de 300mg ou 600mg de casirivimab et 300mg ou 600mg d'imdevimab

Taille de la poche de perfusion préremplie de chlorure de sodium à 0,9 %	Débit de perfusion maximal	Durée minimale de la perfusion
50 mL	210 mL/hr	20 minutes
100 mL	360 mL/hr	20 minutes
150 mL	510 mL/hr	20 minutes
250 mL	540 mL/hr	30 minutes

Tableau 3 : Modalité d'administration recommandée pour l'association de casirivimab et d'imdevimab en perfusion intraveineuse lors de l'utilisation de la posologie de 4000mg de casirivimab et 4000mg d'imdevimab.

Taille de la poche de perfusion préremplie de chlorure de sodium à 0,9 %	Débit de perfusion maximal	Durée minimale de la perfusion
250 mL	250 mL/hr	60 minutes (+/-15mn)

^aLe casirivimab et l'imdevimab sont à administrer ensemble en une seule perfusion intraveineuse.

^bUne fois la perfusion terminée, rincer avec au minimum 25 à 50 mL de solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).

Instruction pour l'administration IV

- La solution pour perfusion contenant l'association casirivimab et imdevimab doit être administrée par un professionnel de santé qualifié en utilisant une technique aseptique.
- Rassemblez le matériel nécessaire à l'infusion :
 - 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 micron en polyéthersulfone (PES)
- Fixez le dispositif de perfusion à la poche à perfusion.
- Amorcez le dispositif 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 micron en polyéthersulfone (PES) (voir tableau 2 ou 3). En raison du risque de sur-remplissage des poches de sérum physiologique pré remplies, la totalité de la solution de perfusion contenue dans la poche doit être administrée pour éviter un sous-dosage.
- La solution de perfusion préparée ne doit pas être administrée conjointement avec un autre médicament. La compatibilité du casirivimab et de l'imdevimab injectable avec des solutions IV et des médicaments autres que le chlorure de sodium à 0,9 % pour injection n'est pas connue.
- Une fois la perfusion terminée, rincer la tubulure avec du chlorure de sodium injectable à 0,9 % pour assurer l'administration de la dose requise.
- Jeter le produit non utilisé.
- Assurer une surveillance clinique des patients pendant l'administration et les observer pendant au moins une heure après la fin de la perfusion.

Préparation à l'administration par voie SC

Instructions pour la préparation des seringues

1. Sortir les flacons de casirivimab et d'imdevimab du réfrigérateur et les laisser atteindre la température ambiante pendant environ 20 minutes avant leur préparation. Ne pas exposer à une source de chaleur directe. Ne pas agiter les flacons.
2. Inspectez visuellement les flacons de casirivimab et d'imdevimab à la recherche de particules ou d'un changement de couleur avant de les administrer. Si l'un ou l'autre est observé, la solution à diluer doit être jetée et un nouveau flacon doit être utilisé. La solution à diluer de chaque flacon doit être transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle.
3. L'administration de casirivimab et imdevimab doit être préparée en utilisant le nombre approprié de seringues (voir Tableau 4). Il convient de se procurer des seringues Luer Lock en polypropylène de 3 ou 5 mL avec connexion Luer et des aiguilles de transfert de 21 gauge.
4. Prélever 2,5 mL dans chaque seringue (voir Tableau 4) 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.
5. Remplacez l'aiguille de transfert de 21 gauge par une aiguille de 25 ou 27 gauge pour réaliser l'injection SC.
6. Ce produit est sans conservateur, par conséquent, les seringues préparées doivent être administrées immédiatement.

En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à 2-8°C, sauf si la méthode de dilution prévient tout risque de contamination microbienne. Si elles sont réfrigérées, laisser les seringues s'équilibrer à la température ambiante pendant environ 10 à 15 minutes avant l'administration.

Tableau 4: Recommandations pour la préparation de casirivimab et imdevimab pour administration SC

	Quantité totale pour 1 dose	Volume total pour 1 dose	Volume de produit prélevé pour la préparation de 4 seringues
Dose unique : Prophylaxie post-exposition ou Dose initiale : Prophylaxie pré-exposition	600 mg casirivimab et 600 mg imdevimab	10 mL	2,5 mL de deux flacons unidoses de casirivimab 2,5 mL de deux flacons unidoses d'imdevimab
			2,5 mL (2x) d'un flacon multidose de casirivimab 2,5 mL (2x) d'un flacon multidose d'imdevimab
			2,5 mL de deux flacons unidoses de casirivimab 2,5 mL (2x) d'un flacon multidose d'imdevimab
			2,5 mL (2x) d'un flacon multidose de casirivimab 2,5 mL de deux flacons unidoses d'imdevimab
	Quantité totale pour 1 dose	Volume total pour 1 dose	Volume de produit prélevé pour la préparation de 2 seringues
Dose répétée de maintenance en prophylaxie pré-exposition ^a		5 mL	2,5 mL d'un flacon unidose de casirivimab 2,5 mL d'un flacon unidose d'imdevimab
			2,5 mL d'un flacon multidose de casirivimab 2,5 mL d'un flacon multidose d'imdevimab

	300 mg casirivimab et 300 mg imdevimab		2,5 ml d'un flacon unidose de casirivimab 2,5 mL d'un flacon multidose d'imdevimab
			2,5 mL d'un flacon multidose de casirivimab 2,5 mL d'un flacon unidose d'imdevimab

a Dose subséquente à l'administration de la dose initiale

Instruction pour l'administration SC

1. Pour l'administration d'une dose de 1200 mg (600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab), rassembler les 4 seringues (voir Tableau 4) nécessaires à l'administration SC.
2. Pour l'administration de la dose de 600 mg (300 mg de casirivimab et 300 mg d'imdevimab), rassembler les 2 seringues (voir Tableau 4) nécessaires à l'administration SC.
3. Administrez les injections sous-cutanées consécutivement, chacune à un site d'injection différent, dans la cuisse, partie supérieure de l'arrière du bras ou l'abdomen, à l'exception d'une zone de 5 cm autour du nombril. La zone de la ceinture doit également être évitée.
4. Lors de l'administration des injections sous-cutanées, il est recommandé d'utiliser différents quadrants de l'abdomen, de la partie supérieure des cuisses ou de la partie supérieure de l'arrière du bras pour espacer chaque injection sous-cutanée de 2,5 ml de casirivimab et d'imdevimab. NE PAS injecter dans zones où la peau est sensible, contusionnée, rouge, dure, ou non intacte.
5. Assurer une surveillance clinique des patients pendant l'administration et les observer pendant au moins une heure après l'administration.

Signalement des effets indésirables

- Surveillez le patient pour identifier tout effet secondaire pendant et au moins une heure après l'administration. Si des signes ou des symptômes d'une réaction d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie avec un retentissement cliniquement significatif apparaissent, arrêtez immédiatement l'administration et débutez un traitement approprié et/ou une prise en charge adaptée.
- Signalez tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr

Stockage

- **Avant utilisation**, conserver les flacons de casirivimab et d'imdevimab au réfrigérateur (2°C à 8°C) jusqu'à ce que vous en ayez besoin. Ne pas utiliser après la date de péremption, indiquée sur les flacons ou les cartons après les lettres EXP.
- Le concentré de casirivimab et d'imdevimab est une solution transparente à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle.

Solution diluée pour une administration par voie intraveineuse

- **Avant la dilution**, laisser les flacons de casirivimab et d'imdevimab atteindre la température ambiante (jusqu'à 25 °C).
- **Une fois dilués**, casirivimab et imdevimab doivent être immédiatement utilisés. Si cela est nécessaire, les poches de perfusion contenant la solution diluée peuvent être conservées jusqu'à 4 heures à température ambiante (jusqu'à 25°C), ou jusqu'à 36 heures au réfrigérateur entre 2°C et 8°C

Seringues pour administration sous-cutanée :

- Ce produit est sans conservateur, par conséquent, les seringues préparées doivent être administrées immédiatement

Ne pas réutiliser ou conserver les reliquats de solution concentrée ou diluée de casirivimab et d'imdevimab non utilisés.