

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrCasirivimab et imdevimab pour injection

Solutions pour perfusion intraveineuse, offertes en fioles à usage unique de 1 332 mg/11,1 ml et 300 mg/2,5 ml (120 mg/ml)

Anticorps monoclonaux anti-protéine de spicule du SRAS-CoV-2

SANTÉ CANADA A AUTORISÉ LA VENTE DE CE MÉDICAMENT CONTRE LA COVID-19 D'APRÈS LES DONNÉES LIMITÉES D'ESSAIS CLINIQUES MENÉS CHEZ L'ÊTRE HUMAIN ET/OU DES RENSEIGNEMENTS SUR LA QUALITÉ.

Le casirivimab et l'imdevimab sont indiqués pour :

Le casirivimab et l'imdevimab, administrés ensemble, sont indiqués pour le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) d'intensité légère ou modérée, confirmée par un test de dépistage direct du virus SRAS-CoV-2, chez les adultes et les adolescents (de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg) présentant un risque élevé d'évolution de la maladie entraînant l'hospitalisation et/ou le décès.

L'utilisation du casirivimab et de l'imdevimab est permise en vertu d'une autorisation provisoire délivrée conformément à l'article 5 de l'Arrêté d'urgence* relativement à la COVID-19, dans l'attente des résultats d'essais permettant d'attester ses bienfaits cliniques. Les patients doivent être avisés de la nature provisoire de l'autorisation, laquelle est assortie de modalités que le promoteur est tenu de respecter pour assurer la qualité, l'innocuité et l'efficacité constantes du produit. Pour obtenir des renseignements supplémentaires sur ce type d'autorisation, veuillez consulter l'Arrêté d'urgence concernant l'importation, la vente et la publicité de drogues à utiliser relativement à la COVID-19 publié par Santé Canada.

* <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/covid19-industrie/medicaments-vaccins-traitements/arrete-urgence-vente-importation-medicaments-publicitaires.html#a2.8>

Les variants du virus SRAS-CoV-2 en circulation peuvent causer une résistance aux anticorps monoclonaux. Les professionnels de la santé doivent consulter systématiquement les données sur la résistance antivirale fournie dans la section **15 MICROBIOLOGIE** pour obtenir des renseignements sur la résistance en présence de variants spécifiques.

Hoffmann-La Roche Limited/Limitée
7070 Mississauga Road
Mississauga (Ontario) L5N 5M8
Canada
www.rochecanada.com

Date d'autorisation initiale :
9 juin 2021

Date de révision :
7 juin 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 249830
© 2022, Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants (12 ans et plus pesant au moins 40 kg)	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.3 Reconstitution.....	6
4.4 Administration	7
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Femmes qui allaitent	10
7.1.3 Enfants	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	11
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	11
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
9.1 Interactions médicamenteuses graves	13
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	13
9.3 Interactions médicament-comportement	13
9.4 Interactions médicament-médicament	13
9.5 Interactions médicament-aliment	13
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	13
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	13

10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
10.1	Mode d'action	13
10.2	Pharmacodynamie	14
10.3	Pharmacocinétique	14
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	15
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		17
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
14	ÉTUDES CLINIQUES	18
14.1	Plan et caractéristiques démographiques de l'étude	18
14.2	Résultats de l'étude	20
15	MICROBIOLOGIE	20
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	24
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS		25

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Le casirivimab et l'imdevimab, à administrer ensemble, sont indiqués pour le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) d'intensité légère ou modérée, confirmée par un test de dépistage direct du virus SRAS-CoV-2, chez les adultes et les adolescents (de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg) présentant un risque élevé d'évolution de la maladie entraînant l'hospitalisation et/ou le décès.

L'emploi du casirivimab et de l'imdevimab n'est pas autorisé chez les patients qui :

- sont hospitalisés en raison de la COVID-19 OU
- ont besoin d'une oxygénothérapie en raison de la COVID-19 OU
- reçoivent une oxygénothérapie chronique en raison d'une maladie concomitante non liée à la COVID-19 et doivent augmenter le débit d'oxygène par rapport au débit initial en raison de la COVID-19.

Le traitement par l'association du casirivimab et de l'imdevimab ne s'est pas révélé bénéfique chez les patients hospitalisés en raison de la COVID-19. Les anticorps monoclonaux, comme le casirivimab et l'imdevimab, peuvent être associés à de pires résultats cliniques lorsqu'ils sont administrés à des patients hospitalisés atteints de la COVID-19 dont l'état nécessite une oxygénothérapie à haut débit ou une ventilation mécanique.

Les variants du virus SRAS-CoV-2 en circulation peuvent causer une résistance aux anticorps monoclonaux. Les professionnels de la santé doivent systématiquement consulter les données sur la résistance antivirale fournie dans la section [15 MICROBIOLOGIE](#), de même que les données publiées, pour obtenir des renseignements sur la résistance en présence de variants spécifiques, car ceux-ci peuvent être mis à jour régulièrement.

1.1 Enfants (12 ans et plus pesant au moins 40 kg)

L'association du casirivimab et de l'imdevimab n'est pas autorisée chez les patients de moins de 12 ans ou les adolescents pesant moins de 40 kg. L'innocuité et l'efficacité de l'association du casirivimab et de l'imdevimab n'ont pas été évaluées directement chez les enfants (< 18 ans) dans le cadre d'essais cliniques. Chez les enfants de 12 à 17 ans pesant au moins 40 kg, le schéma posologique recommandé devrait entraîner des expositions sériques au casirivimab et à l'imdevimab comparables à celles observées chez les adultes d'après une échelle allométrique (qui tient compte de l'incidence des variations pondérales et de l'âge sur la clairance et le volume de distribution). Il est fortement recommandé de suivre ces patients de près.

1.2 Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de plus de 65 ans (voir [10.3 Pharmacocinétique – Populations particulières et états pathologiques](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Le casirivimab et l'imdevimab sont contre-indiqués chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ces médicaments, à un ingrédient de leur formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Le casirivimab et l'imdevimab doivent être administrés ensemble par perfusion intraveineuse (i.v.).

L'association du casirivimab et de l'imdevimab doit seulement être administrée dans des milieux où les professionnels de la santé ont immédiatement accès aux médicaments requis pour traiter une réaction grave, comme une réaction à la perfusion grave ou une réaction d'anaphylaxie, et la possibilité de faire appel au service de gestion des urgences, au besoin.

Le casirivimab et l'imdevimab doivent être administrés ensemble aux patients présentant des symptômes légers ou modérés de COVID-19, le plus rapidement possible après l'apparition des symptômes et la confirmation de la COVID-19 par un résultat positif à un test de dépistage direct validé du virus SRAS-CoV-2.

Sélection des patients

L'administration du casirivimab et de l'imdevimab est autorisée pour le traitement des patients présentant des symptômes légers ou modérés de COVID-19 et des risques élevés d'hospitalisation et/ou de décès. Les facteurs de risque d'hospitalisation ou de décès évoluent rapidement. Pour faciliter l'évaluation de ces risques, les prescripteurs devraient tenir compte des lignes directrices nationales ou internationales, comme celles de l'Agence de la santé publique du Canada publiées à l'adresse <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/document-orientation/signes-symptomes-gravite.html>.

Dans l'essai clinique pivot évaluant l'administration du casirivimab et de l'imdevimab à des patients ambulatoires présentant des symptômes légers ou modérés de COVID-19, un « risque élevé » était défini comme la présence d'au moins un des critères suivants :

- âge avancé (50 ans ou plus), peu importe la présence de maladie concomitante
- âge de 18 ans ou plus ET présence d'au moins une des maladies concomitantes suivantes :
 - diabète (de type 1 ou 2)
 - obésité (IMC \geq 30 kg/m²)
 - néphropathie chronique, y compris dialyse
 - cardiopathie, y compris l'hypertension
 - pneumopathie chronique, y compris l'asthme
 - hépatopathie chronique
 - immunosuppression, d'après l'évaluation de prescripteurs; exemples de circonstances causant une immunosuppression : traitement du cancer, greffe de moelle osseuse ou d'organe, immunodéficiences, VIH (si l'infection est mal maîtrisée ou s'il y a des signes de sida), anémie falciforme, thalassémie et utilisation prolongée de médicaments qui affaiblissent le système immunitaire

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes et adolescents (12 ans et plus pesant au moins 40 kg)

La dose recommandée est de 1 200 mg de casirivimab et de 1 200 mg d'imdevimab administrés ensemble en une seule perfusion intraveineuse.

Enfants (moins de 12 ans ou pesant moins de 40 kg)

L'administration du casirivimab et de l'imdevimab n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 12 ans ou pesant moins de 40 kg.

Personnes âgées

La pharmacocinétique du casirivimab et de l'imdevimab n'a pas été évaluée chez les patients de 65 ans ou plus. L'ajustement de la posologie ne devrait toutefois pas être nécessaire d'après les données sur d'autres anticorps monoclonaux. Dans les essais cliniques, la posologie n'a pas été ajustée chez les patients de 65 ans ou plus (voir [10.3 Pharmacocinétique](#) - Populations particulières et états pathologiques).

Femmes enceintes ou qui allaitent

Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie chez les femmes enceintes ou qui allaitent (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [7.1.2 Femmes qui allaitent](#)).

Insuffisance rénale

Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir [10.3 Pharmacocinétique](#) - Populations particulières et états pathologiques).

Insuffisance hépatique

On ne sait pas si l'ajustement de la posologie est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir [10.3 Pharmacocinétique](#) - Populations particulières et états pathologiques).

4.3 Reconstitution

Produits pour administration parentérale

Le casirivimab et l'imdevimab ne nécessitent aucune reconstitution. La solution diluée doit être préparée dans le respect des techniques d'asepsie.

Instructions pour la préparation

1. Rassembler les fournitures requises pour la préparation :
 - sac pour perfusion stérile prérempli en chlorure de polyvinyle (PVC) ou en polyoléfine (PO) contenant 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection.
2. Sortir du réfrigérateur :
 - une fiole à usage unique de 11,1 ml **ou** quatre fioles à usage unique de 2,5 ml de casirivimab **et**
 - une fiole à usage unique de 11,1 ml **ou** quatre fioles à usage unique de 2,5 ml d'imdevimab
3. Laisser les fioles atteindre la température ambiante pendant environ 20 minutes avant la préparation. **Ne pas exposer à une source de chaleur directe. Ne pas agiter les fioles.**
4. Avant l'administration, faire une inspection visuelle des fioles contenant le casirivimab et l'imdevimab pour s'assurer qu'elles ne contiennent pas de particules, qu'elles ne sont pas endommagées et/ou qu'elles n'ont pas de coloration anormale. Le cas échéant, il faut jeter les fioles et les concentrés et utiliser de nouvelles fioles (c.-à-d. préparer une autre solution).
 - Le concentré dans chaque fiole doit être clair ou légèrement opalescent, incolore ou jaunâtre.
5. Utiliser un sac pour perfusion prérempli contenant 250 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection.

6. Faire tourner doucement la fiole plusieurs fois avant de l'utiliser en évitant de former des bulles d'air. **Ne pas secouer ou agiter vigoureusement la fiole.**
7. Prélever 10 ml de la fiole de casirivimab (dose de 1 200 mg) et 10 ml de la fiole d'imdevimab (dose de 1 200 mg) en utilisant une seringue distincte pour chacune, puis injecter le contenu de chaque seringue (20 ml au total) dans le sac pour perfusion prérempli contenant 250 ml de solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection. **Pour chaque anticorps monoclonal, il faudra soit une fiole de 11,1 ml, soit quatre fioles de 2,5 ml.**
8. Jeter toute solution inutilisée restant dans les fioles, car le produit ne contient aucun agent de conservation. Les fioles sont à usage unique seulement et doivent être utilisées pour un seul patient.
9. Avant la perfusion, retourner doucement le sac pour perfusion dans un sens et dans l'autre environ 10 fois pour mélanger le contenu. Ne pas agiter. Éviter la formation de bulles d'air.
10. La solution pour perfusion diluée ne contient aucun agent de conservation et doit donc être administrée immédiatement après sa préparation.
 - S'il n'est pas possible de l'administrer immédiatement, conserver la solution diluée de casirivimab et d'imdevimab combinés au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C (36 °F à 46 °F) pendant un maximum de 36 heures ou à une température ambiante ne dépassant pas 25 °C (77 °F) pendant un maximum de 4 heures. Si la solution pour perfusion est réfrigérée, la laisser revenir à la température ambiante pendant environ 30 minutes avant de l'administrer.

Tableau 1 Instructions pour la préparation de la dose, la dilution et l'administration du casirivimab à 1 200 mg et de l'imdevimab à 1 200 mg aux fins de perfusion intraveineuse

	Dose d'anticorps	Volume à retirer de la fiole	Nombre de fioles requises ^b	Vitesse de perfusion maximale	Durée minimale de la perfusion
Dose de 2 400 mg de casirivimab et d'imdevimab^a	Casirivimab à 1 200 mg	10 ml	1 fiole de 11,1 ml OU 4 fioles de 2,5 ml	270 ml/h	60 minutes
	Imdevimab à 1 200 mg	10 ml	1 fiole de 11,1 ml OU 4 fioles de 2,5 ml		

^a Les doses de 1 200 mg de casirivimab et de 1 200 mg d'imdevimab sont mélangées dans le même sac de perfusion et administrées ensemble en une seule perfusion intraveineuse.

^b Une fois la perfusion terminée, rincer la tubulure avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

Tout produit pharmaceutique non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

4.4 Administration

Le casirivimab et l'imdevimab doivent seulement être administrés par perfusion intraveineuse (i.v.). Le casirivimab et l'imdevimab doivent être administrés ensemble en une seule perfusion intraveineuse par un professionnel de la santé qualifié et dans le respect des techniques d'asepsie.

Il faut ralentir ou interrompre la perfusion si le patient présente des signes de réactions à la perfusion ou d'autres manifestations indésirables. Il faut surveiller les patients pendant la perfusion et pendant au moins une heure après la fin de celle-ci (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

La solution pour perfusion ne doit pas être administrée en même temps que d'autres médicaments. On ne sait pas si l'injection du casirivimab et de l'imdevimab est compatible avec l'administration de solutions i.v. et d'autres médicaments, à l'exception du chlorure de sodium à 0,9 %.

- Rassembler les fournitures requises pour la perfusion :
 - ensemble de perfusion en chlorure de polyvinyle (PVC), en PVC garni de polyéthylène (PE) ou en polyuréthane (PU);
 - filtre intégré ou accessoire de 0,2 micron en polyéthersulfone (PES).
- Fixer l'ensemble de perfusion au sac pour perfusion i.v. à l'aide d'une tubulure conventionnelle.
- Calibrer l'ensemble de perfusion avec du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection. Administrer toute la solution pour perfusion à l'aide d'une pompe ou de la gravité par l'entremise d'une tubulure intraveineuse dotée d'un filtre stérile intégré ou accessoire de 0,2 micron en polyéthersulfone. Comme les sacs de solution saline préremplis peuvent contenir trop de liquide, toute la solution pour perfusion contenue dans le sac doit être administrée afin d'éviter l'administration d'une dose insuffisante. **Ne pas administrer par voie intraveineuse rapide ni en bolus.**
- Une fois la perfusion terminée, rincer la tubulure avec une solution de chlorure de sodium à 0,9 % pour s'assurer que la dose complète a été administrée.
- **Tout produit pharmaceutique non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.**
- Assurer une surveillance clinique des patients pendant l'administration et les garder en observation pendant au moins 1 heure après la fin de la perfusion.

5 SURDOSAGE

Il n'existe aucun antidote particulier pour traiter le surdosage de casirivimab et d'imdevimab. Le traitement d'un surdosage devrait comprendre les mesures de soutien générales, y compris la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient.

Des doses allant jusqu'à 8 000 mg (4 000 mg de casirivimab et 4 000 mg d'imdevimab, soit plus de 3 fois la dose recommandée) ont été administrées dans le cadre des essais cliniques sans entraîner d'effets toxiques limitant la dose.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour faciliter la traçabilité des médicaments biologiques, y compris des agents biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de noter le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif), ainsi que d'autres indicateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 2 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Concentré pour perfusion intraveineuse <ul style="list-style-type: none">• 1 332 mg/11,1 ml (120 mg/ml) de casirivimab et• 1 332 mg/11,1 ml (120 mg/ml) d'imdevimab• 300 mg/2,5 ml (120 mg/ml) de casirivimab et• 300 mg/2,5 ml (120 mg/ml) d'imdevimab	<ul style="list-style-type: none">• Eau pour injection• L-histidine• Monochlorhydrate de L-histidine monohydraté• Polysorbate 80• Saccharose

Conditionnement

Le casirivimab et l'imdevimab pour injection sont des solutions stériles, sans agent de conservation, claires ou légèrement opalescentes et incolores ou jaunâtres dont le pH est de 6,0, offertes en fioles de verre transparent de type 1 de 20 ml ou de 6 ml.

Une boîte renferme 2 fioles :

1 fiole contenant 1 332 mg/11,1 ml de casirivimab et 1 fiole contenant 1 332 mg/11,1 ml d'imdevimab;
ou

1 fiole contenant 300 mg/2,5 ml de casirivimab et 1 fiole contenant 300 mg/2,5 ml d'imdevimab.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'innocuité et l'efficacité du casirivimab et de l'imdevimab ont été établies d'après les données limitées déclarées de l'essai clinique de phase II/III principal en cours, l'étude R10933-10987-COV-2067. Des réactions indésirables graves et imprévues qui n'ont pas été signalées auparavant en lien avec l'association du casirivimab et de l'imdevimab peuvent survenir.

Système immunitaire

Réactions d'hypersensibilité et d'anaphylaxie

Des réactions d'hypersensibilité graves, y compris l'anaphylaxie, ont été signalées après l'administration de l'association du casirivimab et de l'imdevimab (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). En cas de signes ou de symptômes d'une réaction d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie d'importance clinique, cesser immédiatement l'administration et instaurer le traitement médicamenteux et/ou les soins de soutien adéquats.

Réactions à la perfusion

Des réactions à la perfusion ont été observées lors de l'administration de l'association du casirivimab et de l'imdevimab (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Ces réactions peuvent être graves ou potentiellement mortelles. Les signes et symptômes d'une réaction à la perfusion peuvent comprendre, sans s'y limiter,

les suivants : fièvre, difficulté à respirer, diminution de la saturation en oxygène, frissons, nausées, arythmie (p. ex. fibrillation auriculaire, tachycardie, bradycardie), céphalée, bronchospasme, hypotension, hypertension, œdème de Quincke, irritation de la gorge, éruption cutanée (y compris urticaire), prurit, myalgie, étourdissements, fatigue et diaphorèse. En cas de réactions à la perfusion, envisager de ralentir ou d'interrompre la perfusion et administrer le traitement médicamenteux et/ou les soins de soutien adéquats.

Sensibilité et résistance

Risque potentiel d'échec thérapeutique dû à la résistance antivirale

Les variants du virus SRAS-CoV-2 en circulation peuvent causer une résistance aux anticorps monoclonaux comme le casirivimab et/ou l'imdevimab. Les professionnels de la santé doivent systématiquement consulter les données sur la résistance antivirale fournie dans la section [15 MICROBIOLOGIE](#) pour obtenir des renseignements sur la résistance en présence de variants spécifiques, car ceux-ci sont régulièrement mis à jour.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les données sur l'utilisation de l'association du casirivimab et de l'imdevimab chez la femme enceinte sont limitées. Aucune étude n'a été menée sur la toxicité pour la reproduction chez l'animal. Toutefois, dans une étude de réactivité croisée tissulaire évaluant le casirivimab et l'imdevimab à l'aide de tissus de fœtus humain, aucune liaison soulevant des inquiétudes cliniques n'a été observée (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). On sait que les anticorps IgG1 (immunoglobuline G1) humains traversent la barrière placentaire; par conséquent, le casirivimab et l'imdevimab peuvent être transmis de la mère au fœtus en développement. On ne sait pas si cette transmission potentielle du casirivimab et de l'imdevimab procure un bienfait thérapeutique ou s'il comporte un risque pour le développement du fœtus. L'association du casirivimab et de l'imdevimab ne devrait être administrée pendant la grossesse que si les bienfaits potentiels l'emportent sur le risque potentiel pour la mère et le fœtus compte tenu de tous les facteurs de santé connexes.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Il n'existe pas de données concernant la présence du casirivimab et/ou de l'imdevimab dans le lait humain ou animal, les effets sur l'enfant nourri au sein ou les effets des médicaments sur la production de lait. On sait que les IgG de la mère sont présents dans le lait maternel. Les bienfaits de l'allaitement pour la santé et le développement doivent être pris en compte, tout comme le besoin clinique de recevoir l'association du casirivimab et de l'imdevimab pour la mère et tout effet indésirable potentiel, dû soit au casirivimab et à l'imdevimab, soit à l'affection sous-jacente de la mère, sur l'enfant nourri au sein. Les femmes atteintes de la COVID-19 qui allaitent doivent suivre les lignes directrices de pratique clinique pour éviter d'exposer le nourrisson à la COVID-19.

7.1.3 Enfants

L'association du casirivimab et de l'imdevimab n'est pas autorisée chez les patients de moins de 12 ans ou les adolescents pesant moins de 40 kg.

Des essais cliniques visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité du casirivimab et de l'imdevimab administrés ensemble chez les adolescents (12 à 17 ans) sont en cours. L'efficacité clinique n'a pas été directement évaluée. Conformément aux renseignements présentés précédemment (voir [1 INDICATIONS](#)), il est raisonnable d'envisager l'administration d'une seule dose intraveineuse de l'association du casirivimab et de l'imdevimab chez les adolescents de 12 ans ou plus pesant ≥ 40 kg et présentant des risques élevés de symptômes graves de COVID-19 nécessitant une hospitalisation.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Données de l'étude de phase III R10933-10987-COV-2067

Seules les manifestations indésirables suivantes ont été recensées : réactions à la perfusion et réactions d'hypersensibilité d'intensité au moins modérée, l'ensemble des manifestations indésirables graves et toutes les manifestations indésirables survenues en cours de traitement ayant entraîné une consultation médicale (définie comme l'un des événements suivants : hospitalisation, visite à l'urgence, soins urgents, rendez-vous chez le médecin ou rendez-vous de télémédecine) jusqu'au 29^e jour. Les sujets ont reçu une seule perfusion de 1 200 mg du traitement d'association (600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab) (n = 827), de 2 400 mg du traitement d'association (1 200 mg de casirivimab et 1 200 mg d'imdevimab) (n = 1 849), de 8 000 mg du traitement d'association (4 000 mg de casirivimab et 4 000 mg d'imdevimab) (n = 1 012) ou de placebo (n = 1 843).

Des manifestations indésirables graves ont été signalées chez 9 sujets (1,1 %) du groupe casirivimab et imdevimab à 1 200 mg, 24 sujets (1,3 %) du groupe casirivimab et imdevimab à 2 400 mg, 17 sujets (1,7 %) du groupe casirivimab et imdevimab à 8 000 mg et 74 sujets (4,0 %) du groupe placebo. La majorité des réactions indésirables graves ont été attribuées à la COVID-19 et/ou à ses complications. Au total, 5 patients (0,3 %) du groupe placebo, 1 patient (0,1 %) de chacun des groupes de casirivimab et imdevimab ont présenté des réactions mortelles. Aucune des réactions mortelles n'a été jugée comme associée au traitement à l'étude.

Données de l'étude de phase I/II R10933-10987-COV-2067

Seules les manifestations indésirables ciblées ont été recensées, notamment des réactions à la perfusion et des réactions d'hypersensibilité d'intensité au moins modérée jusqu'au 29^e jour, l'ensemble des manifestations indésirables graves et, pendant la phase 1 seulement, toutes les manifestations indésirables de grades 3 et 4 survenues en cours de traitement. La phase I/II de l'étude regroupait des patients ayant reçu une seule perfusion de 2 400 mg du traitement d'association (1 200 mg de casirivimab et 1 200 mg d'imdevimab) (N = 258), de 8 000 mg du traitement d'association (4 000 mg de casirivimab et 4 000 mg d'imdevimab) (N = 260) ou de placebo (n = 262).

Des manifestations indésirables graves ont été signalées chez 4 sujets (1,6 %) du groupe casirivimab et imdevimab à 2 400 mg, 2 sujets (0,8 %) du groupe casirivimab et imdevimab à 8 000 mg et 6 sujets (2,3 %) du groupe placebo. Aucune des manifestations indésirables graves n'a été considérée comme liée aux médicaments à l'étude. Les manifestations indésirables graves de grade 3 ou 4 étaient les suivantes : pneumonie, hyperglycémie, nausées et vomissements (groupe casirivimab et imdevimab à 2 400 mg); obstruction intestinale et dyspnée (groupe casirivimab et imdevimab à 8 000 mg); COVID-19, pneumonie et hypoxie (groupe placebo).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières. Les taux des

effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables aux médicaments et pour l'approximation de leur taux en contexte réel.

Le [Tableau 3](#) présente les effets indésirables classés d'après l'appareil ou le système et la fréquence.

Tableau 3 Effets indésirables signalés au cours de R10933-10987-COV-2067 (toutes les phases)

Appareil ou système organique Terme privilégié	Casirivimab et imdevimab (N = 4 206)	Placebo (N = 2 105)
Lésions, empoisonnement et complications lors d'interventions	64 (1,5 %)	53 (2,5 %)
Réactions à la perfusion ¹	< 1 %	< 1 %

¹ Les symptômes signalés comme des « réactions à la perfusion » sont décrits ci-dessous, sous « Réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie et réactions à la perfusion ». Les réactions à la perfusion associées aux doses de 1 200 mg, de 2 400 mg et de 8 000 mg ont été incluses dans le calcul de la fréquence. Dans cette étude, les réactions à la perfusion et les réactions d'hypersensibilité n'ont été notées que si l'intensité était au moins modérée. Aucune de ces réactions n'a été observée à une fréquence ≥ 1 % chez les participants ayant reçu un placebo ou une des doses de casirivimab et d'imdevimab dans l'ensemble des phases de l'étude.

Description de certains effets indésirables

Réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie et réactions à la perfusion

Une réaction anaphylactique a été signalée dans le cadre du programme d'essais cliniques. Elle s'est manifestée dans l'heure qui a suivi la fin de la perfusion et a nécessité un traitement, y compris l'administration d'épinéphrine. La manifestation s'est résorbée.

Durant la phase III de l'étude, des réactions à la perfusion de grade 2 ou plus ont été signalées chez 2 sujets (0,2 %) du groupe recevant 1 200 mg (600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab), 1 sujet (0,1 %) du groupe recevant 2 400 mg (1 200 mg de casirivimab et 1 200 mg d'imdevimab) et 3 sujets (0,4 %) du groupe recevant 8 000 mg (4 000 mg de casirivimab et 4 000 mg d'imdevimab). Ces réactions étaient d'intensité modérée et comprenaient les suivantes : nausées, étourdissements, céphalée, hyperhidrose, hyporéactivité aux stimuli, éruptions cutanées et vomissements. Une réaction d'hypersensibilité (urticair) a été signalée dans le groupe placebo.

Durant la phase I/II, des réactions à la perfusion de grade 2 ou plus ont été signalées chez 4 sujets (1,5 %) du groupe recevant 8 000 mg (4 000 mg de casirivimab et 4 000 mg d'imdevimab). Ces réactions étaient d'intensité modérée et comprenaient les suivantes : pyrexie, frissons, urticair, prurit, douleur abdominale et bouffées vasomotrices. Une réaction à la perfusion (nausées) a été signalée dans le groupe placebo; aucune réaction n'a été signalée dans le groupe recevant 2 400 mg (1 200 mg de casirivimab et 1 200 mg d'imdevimab).

Dans l'ensemble, durant les phases I/II et III, 3 sujets recevant la dose de 8 000 mg de casirivimab et d'imdevimab, 1 sujet recevant la dose de 2 400 mg de casirivimab et d'imdevimab et 2 sujets recevant la dose de 1 200 mg de casirivimab et d'imdevimab ont présenté des réactions à la perfusion : urticair, prurit, bouffées vasomotrices, pyrexie, essoufflement, oppression thoracique, nausées et vomissements. Ces réactions ont entraîné l'arrêt définitif de la perfusion. Tous les effets se sont résorbés sans séquelles (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Aucune interaction médicamenteuse grave n'a été associée au casirivimab et à l'imdevimab.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude n'a été menée sur les interactions médicamenteuses. Le casirivimab et l'imdevimab sont des anticorps monoclonaux qui ne sont pas excrétés par les reins ni métabolisés par les enzymes du cytochrome P450. Il est donc peu probable qu'il y ait des interactions avec les médicaments administrés en concomitance qui sont excrétés par les reins ou qui sont des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450.

Réponse immunitaire

L'interaction du casirivimab et de l'imdevimab avec les vaccins contre la COVID-19 n'a pas été étudiée. La possibilité d'une telle interaction ne peut donc pas être exclue.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions avec le comportement n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies. Étant donné l'absence d'études de compatibilité, le casirivimab et l'imdevimab ne doivent pas être mélangés avec d'autres produits médicinaux.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

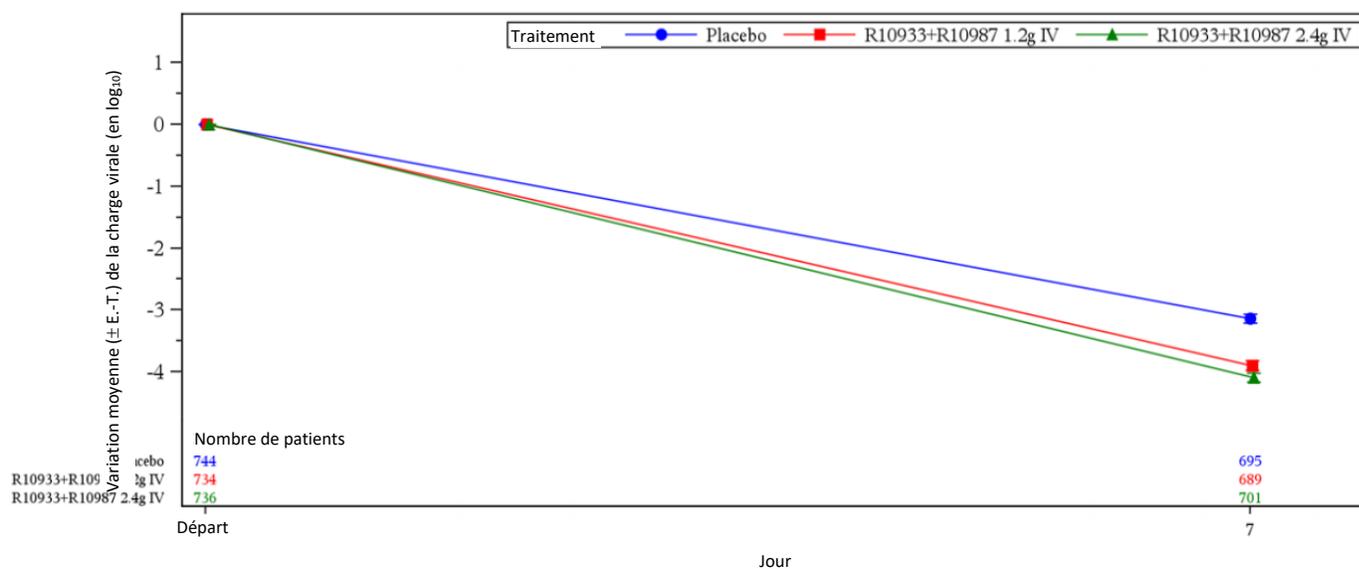
10.1 Mode d'action

Le casirivimab et l'imdevimab sont deux anticorps monoclonaux recombinants IgG1 humains non concurrentiels dont les régions Fc n'ont pas été modifiées. Chaque anticorps cible la protéine de spicule du SRAS-CoV-2. Le casirivimab et l'imdevimab exercent une activité neutralisante à une concentration de 31,0 pM (0,005 µg/ml), inhibant ainsi 50 % de l'infection virale lors de l'épreuve par réduction des plaques (PRNT50). Le casirivimab et l'imdevimab se lient aux épitopes non chevauchants du domaine de liaison au récepteur de la protéine de spicule. L'inhibition de l'interaction entre la protéine de spicule et l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA 2) empêche l'infection des cellules hôtes.

10.2 Pharmacodynamie

L'essai R10933-10987-COV-2067 visait à évaluer le casirivimab et l'imdevimab chez des patients non hospitalisés atteints de la COVID-19, administrés à raison de 600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab (dose combinée de 1 200 mg), 1 200 mg de casirivimab et 1 200 mg d'imdevimab (dose combinée de 2 400 mg) et 4 000 mg de casirivimab et 4 000 mg d'imdevimab (dose combinée de 8 000 mg). Le traitement des sujets inscrits en concomitance par un placebo ou le casirivimab avec l'imdevimab a démontré une réduction statistiquement significative de la charge virale moyenne selon la méthode des moindres carrés (\log_{10} copies/ml) entre le départ et le jour 7 par comparaison au placebo (-0,71 \log_{10} copie/ml dans le groupe recevant 1 200 mg et -0,86 \log_{10} copie/ml dans le groupe recevant 2 400 mg). Des effets constants ont été observés pour les groupes de traitement avec les doses de 1 200 mg et 2 400 mg, ce qui signifie que l'effet n'est pas lié à la dose. La figure 1 montre la variation moyenne par rapport au départ de la charge virale du SRAS-COV-2 au jour 7.

Figure 1 Variation exprimée en moyenne des moindres carrés de la charge virale nasopharyngée par rapport au départ jusqu'au jour 7 en fonction de l'écouvillonnage des patients inscrits en concomitance à la phase III (cohorte 1) ayant reçu un placebo, 1 200 mg de casirivimab et d'imdevimab ou 2 400 mg de casirivimab et d'imdevimab



10.3 Pharmacocinétique

Les concentrations sériques moyennes de casirivimab et d'imdevimab à la fin de la perfusion et 28 jours après l'administration de la dose ont augmenté de manière proportionnelle pour les doses intraveineuses uniques de 1 200 mg à 8 000 mg, corroborant une pharmacocinétique linéaire (Tableau 4).

Tableau 4 Paramètres pharmacocinétiques moyens (ÉT) [N] du casirivimab et de l'imdevimab dans le sérum après une dose unique i.v. administrée à des patients ambulatoires atteints de la COVID-19 participant à l'étude de phase III R10933-10987-COV-2067

Paramètre pharmacocinétique	REGN10933 (casirivimab)			REGN10987 (imdevimab)		
	0,6 g	1,2 g	4,0 g	0,6 g	1,2 g	4,0 g
C _{fdp} (mg/l) moyenne (ÉT) ¹ [N]	185 (74,5) [158]	321 (106) [553]	1049 (317) [388]	192 (78,9) [171]	321 (112) [580]	1049 (308) [400]
C ₂₈ (mg/l) moyenne (ÉT) ² [N]	46,4 (22,5) [127]	73,2 (27,2) [609]	238 (86,1) [482]	38,3 (19,6) [127]	60,0 (22,9) [610]	192 (70,2) [469]

¹ Concentration sérique moyenne à la fin de la perfusion (après 1 heure)

² Concentrations sériques moyennes observées 28 jours après l'administration de la dose, c'est-à-dire au 29^e jour, selon le protocole

Les voies métaboliques du casirivimab et de l'imdevimab n'ont pas été caractérisées. Le casirivimab et l'imdevimab étant des anticorps monoclonaux IgG1 humains, ils devraient tous deux être dégradés en petits peptides et acides aminés par les voies cataboliques, comme c'est le cas de l'IgG endogène.

Populations particulières et états pathologiques

On ne connaît pas les effets de l'âge, de l'insuffisance rénale ou de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du casirivimab et de l'imdevimab.

- **Enfants (12 ans et plus pesant au moins 40 kg)** : chez les patients de 12 ans et plus pesant au moins 40 kg, le schéma posologique recommandé devrait entraîner des expositions sériques au casirivimab et à l'imdevimab comparables à celles observées chez les adultes, étant donné que des adultes de poids semblable étaient inclus dans l'étude R10933-10987-COV-2067.
- **Personnes âgées** : il existe peu de données sur l'innocuité et l'efficacité chez les patients de 65 ans et plus. Sur les 4 567 patients non hospitalisés infectés par le SRAS-CoV-2 qui ont été répartis aléatoirement dans l'essai clinique R10933-10987-COV-2067, 14 % avaient 65 ans ou plus et 4 %, 75 ans ou plus. On ignore la différence entre les patients âgés et les patients plus jeunes pour ce qui est de la pharmacocinétique du casirivimab et de l'imdevimab.
- **Insuffisance rénale** : l'insuffisance rénale ne devrait pas influencer la pharmacocinétique du casirivimab et de l'imdevimab puisqu'on sait que les anticorps monoclonaux de poids moléculaire > 50 kDa ne sont pas éliminés par les reins. De même, la dialyse ne devrait pas modifier la pharmacocinétique du casirivimab et de l'imdevimab.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver les deux produits au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C dans leur boîte d'origine pour les protéger de la lumière.

Ne pas congeler. Ne pas agiter.

Les fioles de casirivimab et d'imdevimab sont à usage unique seulement. Tout produit pharmaceutique non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Une fois la fiole entamée, le produit médicamenteux doit être dilué et perfusé immédiatement. La solution diluée peut être conservée à la température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant un maximum de 4 heures ou réfrigérée entre 2 °C et 8 °C pendant un maximum de 36 heures.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : casirivimab et imdevimab pour injection

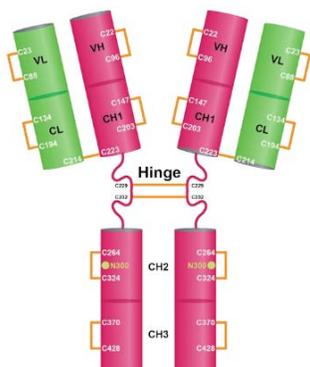
Nom chimique : casirivimab et imdevimab

Formule et masse moléculaires :

- casirivimab : $C_{6454}H_{9976}N_{1704}O_{2024}S_{44}$; 145,23 kDa
- imdevimab : $C_{6396}H_{9882}N_{1694}O_{2018}S_{42}$; 144,14 kDa

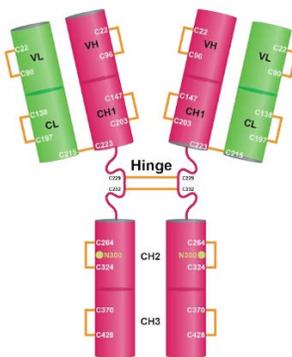
Formule développée :

- Casirivimab :



Il y a un seul site de N-glycosylation (Asn300) sur chaque chaîne lourde, qui se trouve dans la région constante du fragment Fc de la molécule. Les régions déterminant la complémentarité dans les domaines variables des chaînes lourdes et légères du casirivimab s'associent pour former le site de liaison avec la cible, le domaine de liaison au récepteur de la protéine de spicule du SRAS-CoV-2.

- Imdevimab :



Il y a un seul site de N-glycosylation (Asn300) sur chaque chaîne lourde, qui se trouve dans la région constante du fragment Fc de la molécule. Les régions déterminant la complémentarité dans les domaines variables des chaînes lourdes et légères de l'imdevimab s'associent pour

former le site de liaison avec la cible, le domaine de liaison au récepteur de la protéine de spicule du SRAS-CoV-2.

Propriétés physicochimiques : le casirivimab et l'imdevimab pour injection sont des solutions stériles, sans agent de conservation, claires ou légèrement opalescentes et incolores ou jaunâtres dont le pH est de 6,0.

Caractéristiques du produit

Le casirivimab et l'imdevimab sont des anticorps monoclonaux IgG1 (immunoglobuline G1) humains produits par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

L'efficacité du casirivimab et de l'imdevimab a été déterminée par l'analyse de la phase III (groupe 1) de l'essai adaptatif R10933-10987-COV-2067, une étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo en cours visant à évaluer l'association du casirivimab et de l'imdevimab pour le traitement des adultes présentant des symptômes légers ou modérés de COVID-19, qui ne sont pas hospitalisés, mais qui présentent un risque élevé d'hospitalisation et/ou de décès en raison de l'évolution de la maladie.

Les participants de l'étude étaient des adultes de 18 ans ou plus, dont le test de diagnostic direct du SRAS-CoV-2 était positif dans les 72 heures précédant la répartition aléatoire, qui n'étaient pas hospitalisés et qui présentaient au moins un symptôme léger ou modéré de la COVID-19 (les patients sans symptômes n'étaient pas admissibles). Les symptômes devaient être apparus sept jours ou moins avant la répartition aléatoire. Le traitement était instauré dans les trois jours suivant l'obtention d'un résultat positif au test de dépistage du SRAS-CoV-2. Les principaux critères d'exclusion étaient les suivants : hospitalisation en raison de la COVID-19 avant la répartition aléatoire, hospitalisation pour quelque raison que ce soit lors de la répartition aléatoire, antécédents de sérologie positive pour le SRAS-CoV-2, antécédents de résultats positifs au test de diagnostic moléculaire ou antigénique du SRAS-CoV-2 d'après un échantillon prélevé ≥ 72 h avant la répartition aléatoire.

L'ensemble d'analyse intégral comprend tous les patients répartis de façon aléatoire présentant des symptômes de la COVID-19, qu'ils présentaient ou non des facteurs de risque de COVID-19 grave. L'ensemble d'analyse intégral modifié comprend tous les patients de l'ensemble d'analyse intégral ayant un ARN du SRAS-CoV-2 détectable à l'épreuve de réaction en chaîne de la polymérase quantitative (transcription inverse; RT-qPCR) dans les échantillons prélevés par écouvillonnage nasopharyngé lors de la répartition aléatoire et ≥ 1 facteur de risque de COVID-19 grave. Les facteurs de risque définis dans le protocole étaient les suivants : âge ≥ 50 ans, obésité ≥ 30 kg/m², maladie cardiovasculaire, y compris hypertension, pneumopathie chronique, y compris asthme, diabète de type 1 ou 2, néphropathie chronique, y compris dialyse, hépatopathie chronique et immunosuppression d'après l'évaluation de l'investigateur. L'ensemble d'analyse intégral modifié a été utilisé pour analyser le paramètre d'évaluation principal et les principaux paramètres d'évaluation secondaires.

Données de la phase III de l'étude R10933-10987-COV-2067

Dans la phase III (cohorte 1) de l'étude, 4 567 patients ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir une seule dose de 1 200 mg (600 mg de casirivimab et 600 mg d'imdevimab) (n = 838), de 2 400 mg

(1 200 mg de casirivimab et 1 200 mg d'imdevimab) (n = 1529), de 8 000 mg (4 000 mg de casirivimab et 4 000 mg d'imdevimab) (n = 700) ou de placebo (n = 1 500) par perfusion intraveineuse (i.v.). Les deux doses de l'association du casirivimab et de l'imdevimab administrées au début de la phase III étaient de 8 000 mg et de 2 400 mg. D'après les résultats des analyses de la charge virale de la phase I/II, lesquels ont montré que les doses de 8 000 mg et de 2 400 mg entraînaient une réduction similaire de la charge virale, le protocole de la phase III a été modifié pour permettre la comparaison des doses de 2 400 mg et de 1 200 mg au placebo. Les données sur la dose de 8 000 mg ont été converties en analyse descriptive. On a comparé les patients recevant des doses précises de casirivimab et d'imdevimab aux patients recevant un placebo. Les patients ayant obtenu un résultat positif à la RT-qPCR du SRAS-CoV-2 à partir d'un échantillon prélevé par écouvillonnage nasopharyngé lors de la répartition aléatoire et présentant au moins un facteur de risque de COVID-19 grave, c'est-à-dire l'ensemble d'analyse intégral modifié, étaient inclus dans l'analyse du paramètre principal.

Au début de l'étude, l'âge médian était de 50 ans (14 % des sujets ayant 65 ans ou plus; min.–max. : 18 à 96 ans), 52 % des sujets étaient de sexe féminin, 84 % étaient Blancs, 5 % étaient Noirs, et tous les patients présentaient au moins un facteur de risque de COVID-19 grave d'après la définition du protocole de l'étude. La durée médiane des symptômes était de trois jours. Les caractéristiques démographiques initiales et les caractéristiques de la maladie étaient bien équilibrées entre les groupes casirivimab et imdevimab et placebo.

Tableau 5 Caractéristiques démographiques et initiales des patients de la phase III (cohorte 1) de l'étude R10933-10987-COV-2067 (ensemble d'analyse intégral modifié)

Paramètres	1 200 mg i.v. N = 736	2 400 mg i.v. N = 1 355	Placebo i.v N = 1 341
Âge médian, ans (min.-max.)	48,5 (18 à 90)	50,0 (18 à 96)	50,0 (18 à 92)
% de plus de 50 ans	48,5	52,8	50,6
% de plus de 65 ans	12,6	15,8	10,7
% de femmes	50,5	51,6	52,8
% de Blancs	80,8	85,7	84,7
% de Noirs	5,2	4,9	4,9
% d'Asiatiques	5,2	3,8	4,2
% d'origine hispanique ou latino-américaine*	42,4	34,2	35,1
% de patients atteints d'obésité (IMC \geq 30 kg/m ²)	55,7	58,1	57,6
Maladie cardiovasculaire	38,3	38,4	35,3
Pneumopathie chronique	18,9	15,9	16,3
Diabète de type 1 ou 2	12,8	14,9	15,7
Néphropathie chronique	1,1	1,4	0,7
Hépatopathie chronique	0,4	1,0	0,6
Immunosuppression	3,3	3,4	2,5
Durée médiane des symptômes (jours)	3,0	3,0	3,0

Les facteurs de risque (d'après le protocole) étaient les suivants : âge \geq 50 ans; obésité définie comme un indice de masse corporelle (IMC) \geq 30 kg/m²; maladie cardiovasculaire, y compris hypertension; pneumopathie chronique, y compris asthme; diabète de type 1 ou 2; néphropathie chronique, y compris dialyse; hépatopathie chronique; immunosuppression d'après l'évaluation de l'investigateur.

* Les catégories des différentes races/ethnicités se croisent.

14.2 Résultats de l'étude

Données de la phase III (cohorte 1) de l'étude R10933-10987-COV-2067

Le paramètre d'évaluation principal était la proportion de patients présentant ≥ 1 hospitalisation liée à la COVID-19 ou un décès toutes causes confondues jusqu'au 29^e jour parmi les patients ayant un résultat positif à la RT-qPCR du SRAS-CoV-2 à partir d'un échantillon prélevé par écouvillonnage nasopharyngé lors de la répartition aléatoire et présentant au moins un facteur de risque de COVID-19 grave, c'est-à-dire l'ensemble d'analyse intégral modifié. Dans l'ensemble d'analyse intégral modifié, des réactions ont été observées chez 7 (1,0 %) sujets recevant une dose de 1 200 mg de casirivimab et d'imdevimab par rapport à 24 (3,2 %) sujets répartis de façon aléatoire dans le groupe placebo, ce qui correspond à une réduction de 70,4 % du nombre de patients hospitalisés en raison de la COVID-19 ou de décès toutes causes confondues ($p < 0,0024$). Des réactions sont survenues chez 18 (1,3 %) sujets recevant une dose de 2 400 mg de casirivimab et d'imdevimab par rapport à 62 (4,6 %) sujets répartis de façon aléatoire dans le groupe placebo, ce qui correspond à une réduction de 71,3 % par rapport au placebo (casirivimab et imdevimab : 1,3 %; placebo : 4,6 %; $p < 0,0001$).

Tableau 6 Résumé des principaux résultats de la phase III (cohorte 1) de l'étude R10933-10987-COV-2067 (ensemble d'analyse intégral modifié)

	1 200 mg i.v.	Placebo	2 400 mg i.v.	Placebo
	n = 736	n = 748	n = 1 355	n = 1 341
Patients hospitalisés ≥ 1 fois en raison de la COVID-19 ou décès jusqu'au 29^e jour				
Réduction du risque en pourcentage	70,4 % (IC à 95 % : 31,6 % à 87,1 %) ($p = 0,0024$)		71,3 % (IC à 95 % : 51,7 % à 82,9 %) ($p < 0,0001$)	
Nombre (%) de patients présentant une réaction	7 (1,0 %)	24 (3,2 %)	18 (1,3 %)	62 (4,6 %)

1. Les groupes de traitement (1 200 mg, 2 400 mg) ont été comparés au groupe placebo (patients recrutés pendant la même période). Les 748 patients de la comparaison entre le groupe placebo et le groupe ayant reçu une dose de 1 200 mg font partie d'un sous-groupe de 1 341 patients ayant reçu le placebo comparés aux patients du groupe ayant reçu une dose de 2 400 mg.

2. La valeur p a été calculée à partir du test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié en fonction du pays.

Dans l'ensemble, la plupart des réactions étaient des hospitalisations liées à la COVID-19. Dans le groupe placebo, il y a eu 3 décès jusqu'au 29^e jour et 2 décès après le jour 29, soit un total de 5 décès jusqu'à la fin du suivi de l'étude. Il y a eu 1 décès dans chaque groupe de traitement par le casirivimab et l'imdevimab.

15 MICROBIOLOGIE

Activité antivirale

La capacité du casirivimab, de l'imdevimab et de l'association du casirivimab et de l'imdevimab à neutraliser le SRAS-CoV-2 (isolat USA-WA1/2020) et à prévenir l'infection des cellules Vero E6 a été évaluée. Le casirivimab, l'imdevimab et l'association du casirivimab et de l'imdevimab ont neutralisé efficacement le SRAS-CoV-2 à des concentrations de 37,4 pM (0,006 $\mu\text{g/ml}$), de 42,1 pM (0,006 $\mu\text{g/ml}$) et de 31,0 pM (0,005 $\mu\text{g/ml}$), respectivement, inhibant ainsi 50 % de l'infection virale lors de l'épreuve par réduction des plaques (PRNT50).

Pharmacologie de l'efficacité *in vivo*

Les effets *in vivo* du casirivimab et de l'imdevimab ont été évalués chez des macaques rhésus et des hamsters dorés syriens. L'administration thérapeutique du casirivimab et de l'imdevimab à des doses de 25 mg/kg ou de 150 mg/kg à des macaques rhésus infectés par le SRAS-CoV-2 (isolat USA-WA1/202) a accéléré l'élimination du virus d'après les échantillons prélevés dans le nasopharyngé et la cavité orale, et a atténué les symptômes pulmonaires par comparaison aux animaux ayant reçu le placebo. La réduction de la charge virale observée chez les animaux traités par comparaison à celle chez les animaux ayant reçu un placebo ne semble pas dépendre de la dose.

Résistance antivirale

Il existe un risque potentiel d'échec thérapeutique en raison de l'apparition de variants viraux résistants au casirivimab et à l'imdevimab administrés ensemble. Les prescripteurs devraient tenir compte de la prévalence des variants du SRAS-CoV-2 dans leur région, dans la mesure où des données à ce sujet sont disponibles, au moment d'envisager des options thérapeutiques.

L'activité neutralisante du casirivimab, de l'imdevimab et de l'association casirivimab-imdevimab a été évaluée contre des variants de la protéine S, y compris des variants préoccupants/d'intérêt connus, des variants identifiés lors d'études d'échappement *in vitro* et des variants figurant dans la base de données publique sur le génome du SRAS-CoV-2 de la Global Initiative on Sharing All Influenza Data (GISAID). Le [Tableau 7](#) présente les données sur l'activité neutralisante du casirivimab et de l'imdevimab contre les variants préoccupants/d'intérêt. Selon les analyses de laboratoire *in vitro*, l'association casirivimab-imdevimab a une puissance de neutralisation significativement réduite contre les variants BA.1/BA.1.1 (Omicron) du SRAS-CoV-2 et présente un risque élevé d'échec thérapeutique en présence de ceux-ci. Les analyses indiquent un risque potentiel d'échec thérapeutique en présence du variant BA.2 de la souche Omicron. La corrélation entre ces données, obtenues à l'aide de particules pseudovirales (PPV) pseudotypées porteuses de variants de la protéine S du SRAS-CoV-2, et les résultats cliniques est inconnue.

Tableau 7 Données relatives à l'activité neutralisante du casirivimab et de l'imdevimab, administrés en monothérapie ou en association, contre des particules pseudovirales pseudotypées

pour la séquence entière ou des substitutions clés des acides aminés de la protéine S du SRAS-CoV-2 portées par des variants préoccupants/d'intérêt*

Lignée présentant des substitutions des acides aminés de la protéine de spicule	Principales substitutions ciblées	Facteur de réduction de la sensibilité au casirivimab et à l'imdevimab administrés en association	Facteur de réduction de la sensibilité au casirivimab administré en monothérapie	Facteur de réduction de la sensibilité à l'imdevimab administré en monothérapie
B.1.1.7 (Alpha)	Protéine S entière ^a	0,87	1,16	0,73
B.1.351 (Beta)	Protéine S entière ^b	0,60	45	0,18
P.1 (Gamma)	Protéine S entière ^c	1,16	418	0,11
B.1.617.2 (Delta)	Protéine S entière ^d	1,06	0,55	1,26
AY.1 ^e (Delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K	0,55	1,23	0,58
B.1.427/B.1.429 (Epsilon)	L452R	1,23	1,29	1,07
B.1.526 (Iota) ^f	E484K	2,15	25	1,71
B.1.617.1/B.1.617.3 (Kappa)	L452R+E484Q	1,42	7	0,63
C.37 (Lambda)	L452Q+F490S	1,12	0,93	3,05
B.1.621/B.1.621.1 (Mu)	R346K, E484K, N501Y	2,62	23	1,21
BA. 1 (Omicron)	Protéine S entière ^f	> 1 013	> 1 732	> 754
BA.1.1 (Omicron)	Protéine S entière ^g	> 1 461	> 1 336	> 1 109
BA. 2 (Omicron)	Protéine S entière ^h	190	462	158

^a Une PPV pseudotypée exprimant la protéine de spicule entière du variant a servi à réaliser l'épreuve. Le variant présente les modifications suivantes par rapport à la protéine de spicule sauvage : del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Une PPV pseudotypée exprimant la protéine de spicule entière du variant a servi à réaliser l'épreuve. Le variant présente les modifications suivantes par rapport à la protéine de spicule sauvage : D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Une PPV pseudotypée exprimant la protéine de spicule entière du variant a servi à réaliser l'épreuve. Le variant présente les modifications suivantes par rapport à la protéine de spicule sauvage : L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F.

^d Une PPV pseudotypée exprimant la protéine de spicule entière du variant a servi à réaliser l'épreuve. Le variant présente les modifications suivantes par rapport à la protéine de spicule sauvage : T19R, G142D, E156G, F157del, R158del, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N.

^e Communément appelée « Delta plus ».

^f Une PPV pseudotypée exprimant la protéine de spicule entière du variant a servi à réaliser l'épreuve. Le variant présente les modifications suivantes par rapport à la protéine de spicule sauvage : 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.

^g Une PPV pseudotypée exprimant la protéine de spicule entière du variant a servi à réaliser l'épreuve. Le variant présente les modifications suivantes par rapport à la protéine de spicule sauvage : A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, R346K, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F.

^h Une PPV pseudotypée exprimant la protéine de spicule entière du variant a servi à réaliser l'épreuve. Le variant présente les modifications suivantes par rapport à la protéine de spicule sauvage : T19I, del24-26, A27S, G142D, V213G, G339D, S371F, S373P, S375F, T376A, D405N, R408S, K417N, N440K, S477N, T478K, E484A, Q493R, Q498R, N501Y, Y505H, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, Q954H, N969K.

* Variants préoccupants/d'intérêt selon la définition des Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2021) (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>).

Voir le **Tableau 8** pour une liste complète des variants authentiques préoccupants/d'intérêt du SRAS-CoV-2 dont on a évalué la sensibilité au casirivimab et à l'imdevimab administrés en monothérapie ou en association.

Tableau 8 Données relatives à l'activité neutralisante du casirivimab et de l'imdevimab, administrés en monothérapie ou en association, contre des variants authentiques préoccupants/d'intérêt du SRAS-CoV-2

Lignée présentant des substitutions des acides aminés de la protéine de spicule	Facteur de réduction de la sensibilité au casirivimab et à l'imdevimab administrés en association	Facteur de réduction de la sensibilité au casirivimab administré en monothérapie	Facteur de réduction de la sensibilité à l'imdevimab administré en monothérapie
B.1.1.7 (Alpha)	0,12	0,18	0,25
B.1.351 (Beta)	0,32	5,49	0,12
P.1 (Gamma)	2,19	> 371	0,78
B.1.617.2 (Delta)	1,45	0,27	2,03
AY. 1 (Delta)	0,23	0,26	0,58
B.1.617.1 (Kappa)	0,82	5,84	0,16
C.37 (Lambda)	0,66	0,13	0,87
B.1621 (Mu)	0,56	4,22	0,50

La corrélation entre les données sur les pseudovirus et les résultats cliniques n'a pas été établie.

Dans les essais cliniques, le séquençage de nouvelle génération a permis de détecter les variants G446V et S477N dans le domaine de liaison au récepteur de la protéine de spicule du SRAS-CoV-2 à plus d'un moment chez les patients, quel que soit le traitement, tandis que les variants S494P, K501T et K537R n'ont été trouvés que chez les patients ayant reçu le casirivimab et l'imdevimab. Dans un test de neutralisation des pseudoparticules du VSV, une sensibilité réduite à l'imdevimab seul a été observée pour les variants G446V (135 fois) et S447N (2,3 fois), et une sensibilité réduite au casirivimab seul a été

observée pour les variants S494P (4,5 fois) et S477N (2,9 fois). Tous les variants ont conservé une sensibilité à l'association du casirivimab et de l'imdevimab.

Il est possible que les variants associés à une résistance au casirivimab et à l'imdevimab administrés ensemble présentent une résistance croisée à d'autres anticorps monoclonaux ciblant le domaine de liaison au récepteur du SRAS-CoV-2. On ignore la portée clinique de cette résistance croisée.

Atténuation de la réponse immunitaire

Il existe un risque théorique que l'administration d'anticorps puisse atténuer la réponse immunitaire endogène contre le SRAS-CoV-2 et rende les patients plus vulnérables à une nouvelle infection.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Les profils toxicologiques non cliniques du casirivimab et de l'imdevimab ont été caractérisés dans le cadre d'une étude sur la toxicologie de doses répétées menées chez des singes cynomolgus. Ces anticorps monoclonaux ont été administrés une fois par semaine en monothérapie (50 mg/kg) en bolus intraveineux ainsi qu'en association (jusqu'à 150 mg/kg/anticorps) par injection intraveineuse ou sous-cutanée. Le casirivimab, l'imdevimab et l'association casirivimab-imdevimab administrés une fois par semaine ont été bien tolérés à tous les paliers posologiques; il n'y avait pas de réaction liée au médicament ni d'effet indésirable apparent pendant la période d'administration de 4 semaines ni au moment de la nécropsie. Une étude de réactivité croisée tissulaire *ex vivo* a été réalisée sur une série de tissus sains prélevés chez des humains et des singes cynomolgus. Aucune liaison non ciblée du casirivimab ou de l'imdevimab n'a été observée dans les tissus humains et simiens analysés, ce qui était prévisible puisque ces deux anticorps monoclonaux se lient à une protéine exogène.

Aucune étude n'a été menée sur la cancérogénicité, la génotoxicité, la toxicologie pour la reproduction et les effets sur la fertilité du casirivimab et de l'imdevimab.

Le renforcement dépendant des anticorps se produirait lorsque la liaison de l'anticorps à la protéine virale cible favorise la pénétration du virus dans la cellule hôte par l'intermédiaire du FcγR. Le casirivimab et l'imdevimab demeurent inchangés dans la région Fc, laquelle pourrait jouer un rôle dans la protection contre l'infection virale. Lors d'études *in vitro* sur le renforcement dépendant des anticorps avec les pseudoparticules de pVSV-SRAS-CoV-2-S et 5 lignées cellulaires FCGR+, l'imdevimab seul ou en association avec le casirivimab a donné lieu à la médiation de l'entrée des pseudoparticules de pVSV-SRAS-CoV-2-S dans les cellules FCGR2+ Raji et FCGR1+/FCGR2+ THP1, ce qui n'était toutefois pas le cas pour les autres lignées cellulaires testées, malgré l'expression de FCGR1 ou FCGR2. Le casirivimab seul n'a pas donné lieu à la médiation de l'entrée des pseudoparticules de pVSV-SRAS-CoV-2-S dans les lignées cellulaires testées. Aucun renforcement dépendant des anticorps ne s'est manifesté dans les études *in vivo* sur l'efficacité associant le casirivimab et l'imdevimab chez le hamster doré syrien et le primate non humain, comme en témoigne l'absence de charge virale augmentée, la gravité accrue des symptômes pulmonaires ou la perte de poids accrue. Il n'y a pas d'indication de renforcement dépendant des anticorps dans les données sur l'innocuité issues de l'étude R10933-10987-COV-2067.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

SANTÉ CANADA A AUTORISÉ LA VENTE DE CE MÉDICAMENT CONTRE LA COVID-19 D'APRÈS LES DONNÉES LIMITÉES D'ESSAIS CLINIQUES MENÉS CHEZ L'ÊTRE HUMAIN ET/OU DES RENSEIGNEMENTS SUR LA QUALITÉ.

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Casirivimab et imdevimab pour injection

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou à recevoir **le casirivimab et l'imdevimab**. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ces produits. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **le casirivimab et l'imdevimab** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on le casirivimab et l'imdevimab?

On évalue l'administration concomitante du casirivimab et de l'imdevimab pour prévenir l'aggravation de la COVID-19. Administrés ensemble, ces médicaments peuvent aider à limiter la quantité de virus causant la COVID-19 présent dans l'organisme. Vous ou votre enfant pouvez recevoir le casirivimab et l'imdevimab si vous avez au moins 12 ans, que vous pesez au moins 40 kg et que vous n'êtes pas déjà hospitalisé. Le casirivimab et l'imdevimab sont seulement administrés aux patients présentant un risque élevé d'hospitalisation ou de décès en raison de la COVID-19. Votre professionnel de la santé déterminera si vous ou votre enfant devez prendre le casirivimab et l'imdevimab.

- L'emploi du casirivimab et de l'imdevimab n'est pas autorisé chez les patients qui :
 - sont hospitalisés en raison de la COVID-19 OU
 - ont besoin d'une oxygénothérapie en raison de la COVID-19 OU
 - reçoivent déjà une oxygénothérapie en raison d'autres maladies et doivent augmenter le débit d'oxygène en raison de la COVID-19.

Le casirivimab et l'imdevimab ne sont pas indiqués pour le traitement des patients hospitalisés en raison de la COVID-19. Les traitements, comme le casirivimab et l'imdevimab, peuvent être associés à de moins bons résultats cliniques lorsqu'ils sont administrés à des patients hospitalisés atteints de la COVID-19 dont l'état nécessite une oxygénothérapie à haut débit ou une ventilation mécanique.

Comment le casirivimab et l'imdevimab agissent-ils?

Le casirivimab et l'imdevimab sont des anticorps monoclonaux, un type de protéine. Ces anticorps agissent en se fixant à des cibles précises sur le virus à l'origine de votre infection.

Le casirivimab et l'imdevimab se fixent à la protéine de spicule du coronavirus et empêchent le virus de pénétrer les cellules de votre corps et de les infecter. Ils peuvent vous empêcher d'être hospitalisé en raison d'une aggravation de votre infection.

Quels sont les ingrédients du casirivimab et de l'imdevimab?

Ingrédients médicinaux : casirivimab, imdevimab

Ingrédients non médicinaux : eau pour injection, L-histidine, monochlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 80, saccharose

Le casirivimab et l'imdevimab se présentent sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Le casirivimab et l'imdevimab sont offerts dans des boîtes contenant chacune soit deux fioles à usage unique de 6 ml, soit deux fioles à usage unique de 20 ml.

Chaque fiole de concentré de solution pour perfusion contient :

- 1 332 mg/11,1 ml (120 mg/ml) de casirivimab et 1 332 mg/11,1 ml (120 mg/ml) d'imdevimab
- ou**
- 300 mg/2,5 ml (120 mg/ml) de casirivimab et 300 mg/2,5 ml (120 mg/ml) d'imdevimab.

N'utilisez pas le casirivimab et l'imdevimab dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique au casirivimab ou à l'imdevimab ou à tout ingrédient non médicinal de la préparation.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ou de recevoir le casirivimab et l'imdevimab, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous avez des allergies;
- si vous avez une maladie grave;
- si vos symptômes de COVID-19 s'aggravent soudainement;
- si vous avez reçu d'autres anticorps monoclonaux pour le traitement de la COVID-19;
- si vous recevez ou prévoyez recevoir un vaccin contre la COVID-19;

Grossesse

- si vous êtes enceinte ou prévoyez l'être;
- Il n'y a pas suffisamment de données pour confirmer la sûreté d'emploi du casirivimab et de l'imdevimab pendant la grossesse.
- Le casirivimab et l'imdevimab seront administrés seulement si les bienfaits potentiels du traitement l'emportent sur les risques pour la mère et l'enfant à naître.

Allaitement

- si vous allaitez ou prévoyez allaiter.
- On ne sait pas encore si le casirivimab et l'imdevimab ou le virus de la COVID-19 passent dans le lait maternel humain ni s'ils peuvent avoir des effets sur le nourrisson ou la production de lait.
- Votre professionnel de la santé vous aidera à vous décider à continuer d'allaiter ou à amorcer le traitement par le casirivimab et l'imdevimab.
- Vous devrez soulever les bienfaits potentiels du traitement pour vous, en comparaison des bienfaits sur la santé et des risques de l'allaitement pour votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

- Le casirivimab et l'imdevimab ne devraient pas nuire à votre capacité de conduire un véhicule et d'utiliser des machines.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Comment le casirivimab et l'imdevimab s'administrent-ils?

- **Le casirivimab et l'imdevimab doivent être administrés ensemble** par perfusion intraveineuse, une méthode permettant d'injecter le médicament par une veine directement dans la circulation sanguine.
 - La perfusion de casirivimab et d'imdevimab sera administrée par un professionnel de la santé et durera au moins 1 heure.
 - Votre professionnel de la santé vous surveillera de près pendant la perfusion et pendant 1 heure après la perfusion.

Dose habituelle

Le casirivimab et l'imdevimab sont administrés une seule fois. La dose recommandée est de 1 200 milligrammes (mg) de casirivimab et de 1 200 mg d'imdevimab, administrés ensemble.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de casirivimab et d'imdevimab, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés au casirivimab et à l'imdevimab?

- Les symptômes d'une réaction allergique ou d'une réaction à la perfusion peuvent comprendre les suivants, sans s'y limiter :
 - fièvre
 - frissons
 - douleurs à l'estomac ou maux de cœur (nausées et vomissements)
 - maux de tête
 - altération de l'état mental
 - difficulté à respirer
 - serrement de la poitrine
 - douleur abdominale
 - chute ou hausse de la pression artérielle
 - rougeur ou enflure du visage
 - irritation de la gorge
 - éruption cutanée accompagnée d'urticaire
 - démangeaisons ou éruption cutanée qui démange
 - douleur musculaire
 - sensation de vertige

- battements du cœur irréguliers
 - faible taux d'oxygène dans le sang
 - augmentation de la transpiration
- Aggravation des symptômes après le traitement : des symptômes peuvent apparaître ou s'aggraver après la perfusion, dont les suivants : fièvre, difficultés à respirer, fréquence cardiaque rapide ou lente, fatigue, faiblesse ou confusion. Si ces symptômes se produisent, communiquez avec votre professionnel de la santé ou consultez immédiatement un médecin, car certaines de ces réactions ont entraîné une hospitalisation. On ne sait pas si ces réactions sont liées au traitement ou à l'évolution de la COVID-19.
 - Les effets secondaires de l'administration d'un médicament par voie veineuse peuvent inclure une brève douleur, un saignement, une ecchymose, une douleur, une enflure et une infection possible au point de perfusion.

Lorsque vous prenez ou recevez le casirivimab et l'imdevimab, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessus. Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Il est possible que le casirivimab et l'imdevimab interfèrent avec la capacité de votre organisme à combattre une future infection par le SRAS-CoV-2. De même, le casirivimab et l'imdevimab peuvent réduire la réponse immunitaire de votre organisme à un vaccin contre le SRAS-CoV-2.

Aucune étude n'a été menée pour évaluer précisément ces risques. Si vous avez des questions, consultez votre professionnel de la santé.

Si vous ressentez des effets secondaires non mentionnés ici, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conservez le produit au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C dans sa boîte d'origine pour le protéger de la lumière.

Ne congelez pas le produit. Ne l'agitez pas.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur le casirivimab et l'imdevimab :

- communiquez avec votre professionnel de la santé.
- consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.rochecanada.com), ou peut être obtenu en composant le 1-888-762-4388.

Le présent feuillet a été rédigé par Hoffmann-La Roche AG.

© 2021, Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

Dernière révision: 7 juin 2022