

## Informationen für Angehörige der medizinischen Fachkreise

**Dieses Arzneimittel ist noch nicht vollständig geprüft und hat noch keine Genehmigung durch die Europäische Arzneimittelagentur oder die zuständige deutsche Bundesoberbehörde erhalten.**

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Casirivimab und Imdevimab (Casirivimab und Imdevimab) 120 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede 20 ml Durchstechflasche Casirivimab enthält 1 332 mg Casirivimab pro 11,1 ml (120 mg/ml) und jede 20 ml Durchstechflasche Imdevimab enthält 1 332 mg Imdevimab pro 11,1 ml (120 mg/ml).

Jede 6 ml Durchstechflasche Casirivimab enthält 300 mg Casirivimab pro 2,5 ml (120 mg/ml) und jede 6 ml Durchstechflasche Imdevimab enthält 300 mg Imdevimab pro 2,5 ml (120 mg/ml).

Casirivimab und Imdevimab sind humane monoklonale Immunglobulin(Ig)G1-Antikörper, die mit rekombinanter Desoxyribonukleinsäure(DNA)-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt werden.

#### Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare bis leicht opaleszente und farblose bis blassgelbe Lösung mit einem pH-Wert von 6,0.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Casirivimab und Imdevimab wird angewendet zur Behandlung von SARS-COV-2 infizierten Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg und einer laborbestätigten SARS-CoV-2-Infektion (Coronavirus-2019-Erkrankung, COVID-19), die

- milde bis moderate Symptome haben und
- die Risikofaktoren für einen schweren Verlauf aufweisen.

Ein hohes Risiko für einen schweren Verlauf haben Patienten, die mindestens einen der folgenden Risikofaktoren aufweisen.

- Alter  $\geq$  60 Jahre;

- Adipositas ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) oder  $\text{BMI} (\text{kg/m}^2) \geq 95$ . Perzentile für Alter und Geschlecht (12 - 17 Jahre);
- kardiovaskuläre Erkrankungen, einschließlich Hypertonie;
- chronische Lungenerkrankungen, einschließlich Asthma;
- Diabetes Mellitus Typ 1 oder 2;
- chronische Nierenerkrankungen, einschließlich Dialysepatienten;
- chronische Lebererkrankungen;
- Immunsuppression, basierend auf der Einschätzung des behandelnden Arztes, z.B. Tumorpatienten, Knochenmark- oder Organtransplantierte Patienten, Patienten mit Immunschwäche, HIV-Patienten, deren Erkrankung ungenügend kontrolliert ist, Patienten mit Sichelzellanämie oder Thalassämie und Patienten mit anhaltender Behandlung mit Immunsuppressiva

Für Patienten, die aufgrund von COVID-19 hospitalisiert waren, liegen keine Daten vor, die einen Nutzen einer Behandlung mit Casirivimab und Imdevimab zeigen. Daher sollte Casirivimab und Imdevimab nicht bei Patienten angewendet werden, die

- aufgrund von COVID-19 hospitalisiert sind; oder
- aufgrund von COVID-19 eine Sauerstofftherapie erhalten; oder
- COVID-19 bedingt einen zunehmenden Sauerstoffbedarf bei chronischer Sauerstofftherapie aufgrund einer präexistenten Komorbidität aufweisen.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Casirivimab und Imdevimab muss von einem qualifizierten Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die Behandlung sollte unter Bedingungen erfolgen, unter denen eine Behandlung einer Infusionsreaktion/allergischen Reaktion möglich ist.

Casirivimab und Imdevimab sind einmalig zusammen als intravenöse Infusion zu verabreichen.

### Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Casirivimab und Imdevimab beträgt 1 200 mg Casirivimab und 1 200 mg Imdevimab, die einmalig zusammen als eine intravenöse Infusion verabreicht werden müssen.

### Besondere Patientengruppen

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Leberfunktionsstörung*

Die Pharmakokinetik von Casirivimab und Imdevimab ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht worden. Es ist nicht bekannt, ob eine Dosisanpassung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Casirivimab und Imdevimab bei Kindern im Alter von < 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Bei Kindern und Jugendlichen, die älter als 12 Jahre alt sind, wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

### Art der Anwendung

Casirivimab und Imdevimab ist zur Verabreichung als intravenöse Infusion bestimmt. Nicht als intramuskuläre (IM) oder subkutane (SC) Injektion verabreichen.

Casirivimab und Imdevimab ist als intravenöse Infusion über 60 Minuten (+/- 15 Minuten) durch eine intravenöse Infusionsleitung mit einem sterilen, Inline- oder Add-on-Filter (0,2 Mikron) zu verabreichen. Die maximale Infusionsrate beträgt 250 ml/Std.

Die Infusionsrate kann verlangsamt oder unterbrochen werden, wenn der Patient Anzeichen von infusionsbedingten Ereignissen oder anderen unerwünschten Ereignissen entwickelt. Die Patienten sind während der Infusion und für mindestens eine Stunde nach Abschluss der Infusion zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4)

#### Anweisungen zur Verdünnung

Casirivimab und Imdevimab ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Die Zubereitung von Casirivimab und Imdevimab hat von medizinischem Fachpersonal unter Verwendung einer aseptischen Technik zu erfolgen:

1. Die Casirivimab- und Imdevimab-Durchstechflaschen aus der gekühlten Lagerung nehmen und vor der Zubereitung etwa 20 Minuten lang bei Raumtemperatur stehen lassen. Keiner direkten Hitze aussetzen. Die Durchstechflaschen nicht schütteln.
2. Die Casirivimab- und Imdevimab-Durchstechflaschen vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüfen. Sollte Entsprechendes beobachtet werden, ist die Lösung zu verwerfen und eine frische Lösung ist herzustellen. Die Lösung in den Durchstechflaschen sollte klar bis leicht opaleszierend, farblos bis blassgelb sein.
3. Nehmen Sie einen IV-Infusionsbeutel mit 250 ml 0,9 % Natriumchlorid-Infusionslösung..
4. Mit zwei separaten Spritzen 10 ml Casirivimab und 10 ml Imdevimab aus der jeweiligen Durchstechflasche entnehmen und zusammen im Infusionsbeutel mit 0,9 %iger Natriumchlorid-Injektionslösung verdünnen, siehe Tabelle 1. In der Durchstechflasche verbleibende Reste sind zu verwerfen.
5. Den Infusionsbeutel vorsichtig von Hand durch etwa 10-maliges Umdrehen mischen. Nicht schütteln. Das Arzneimittel enthält keine Konservierungsstoffe, daher sollte die verdünnte Infusionslösung sofort verabreicht werden. Falls eine sofortige Verabreichung nicht möglich ist, die verdünnte Casirivimab- und Imdevimab-Infusionslösung im Kühlschrank bei 2°C bis 8°C nicht länger als 36 Stunden und nicht länger als 4 Stunden bei Raumtemperatur bis 25°C einschließlich Infusionszeit aufzubewahren. Falls gekühlt, lassen Sie die Infusionslösung vor der Verabreichung etwa 30 Minuten lang bei Raumtemperatur stehen.

**Tabelle 1: Empfohlene Verdünnungsanweisungen für Casirivimab und Imdevimab zur intravenösen Infusion**

	Antikörper Dosierung	Volumen zur Entnahme aus der Durchstechflasche	Anzahl an benötigten Durchstechflaschen	Maximale Infusionsrate	Minimale Infusionszeit
<b>Casirivimab und Imdevimab 2 400 mg Dosierung</b>	Casirivimab 1 200 mg	10 ml	1 Durchstechflasche mit 11,1 ml <b>ODER</b> 4 Durchstechflaschen mit 2,5 ml	250 ml/hr	60 Minuten
	Imdevimab 1 200 mg	10 ml	1 Durchstechflasche mit 11,1 ml <b>ODER</b> 4 Durchstechflaschen mit 2,5 ml		

<sup>a</sup>1 200 mg Casirivimab und 1 200 mg Imdevimab sind zusammen als eine einzige intravenöse Infusion für eine kombinierte Dosis von 2 400 mg zu verabreichen.

<sup>b</sup>Eine Durchstechflasche mit 11,1 ml eines Antikörpers kann mit vier Durchstechflaschen mit 2,5 ml des anderen Antikörpers zubereitet werden, um eine Behandlungsdosis herzustellen.

Nach Abschluss der Infusion mit mindestens 25 – 50 ml 0,9 % Natriumchloridlösung spülen.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Casirivimab oder Imdevimab oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

#### Überempfindlichkeit

Bei der Behandlung mit Casirivimab und Imdevimab besteht die Möglichkeit einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion, einschließlich Anaphylaxie. Wenn Anzeichen und Symptome einer klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion oder Anaphylaxie auftreten, brechen Sie die Infusion sofort ab und leiten Sie eine geeignete Therapie ein.

#### Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen wurden bei der Verabreichung von Casirivimab und Imdevimab beobachtet. Sollte eine infusionsbedingte Reaktion auftreten, verlangsamen oder stoppen Sie die Infusion und behandeln Sie die dabei aufgetretenen Symptome.

Zu den Anzeichen und Symptomen von infusionsbedingten Reaktionen gehören hierbei:

- Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Kopfschmerz, Bronchospasmus, Hypotonie, Angioödem, Rachenreizung, Hautausschlag einschließlich Urtikaria, Pruritus, Myalgie, Schwindel.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. Casirivimab und Imdevimab sind monoklonale Antikörper, die nicht über die Niere ausgeschieden werden oder durch Cytochrom P450 Enzyme verstoffwechselt werden. Daher ist es unwahrscheinlich, dass Wechselwirkungen mit Begleitmedikation auftreten, die über die Niere ausgeschieden werden oder die Substrate, Aktivatoren oder Inhibitoren von Cytochrom P450 Enzymen sind.

Eine Wechselwirkung mit Covid-19 Impfungen wurde nicht untersucht und kann daher nicht ausgeschlossen werden.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Daten zur Anwendung von Casirivimab und Imdevimab bei Schwangeren vor. Studien zur Reproduktionstoxizität bei Tieren sind bisher nicht abgeschlossen, jedoch wurde in einer Gewebekreuzreaktivitätsstudie mit Casirivimab und Imdevimab unter Verwendung von menschlichem fötalem Gewebe keine klinisch bedenkliche Bindung festgestellt (siehe Abschnitt 5.3). Es ist bekannt, dass humane Immunglobulin G1 (IgG1)-Antikörper die Plazentaschranke überwinden, daher hat Casirivimab und Imdevimab das Potenzial, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen zu werden. Es ist nicht bekannt, ob der potenzielle Übergang von Casirivimab und Imdevimab einen Behandlungsnutzen oder ein Behandlungsrisiko für den sich entwickelnden Fötus darstellt. Casirivimab und Imdevimab sollte während der Schwangerschaft nur dann verwendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für Mutter und Fötus überwiegt.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Casirivimab und Imdevimab in die Muttermilch übergehen, einen Effekt auf den gestillten Säugling haben oder ob die Milchproduktion beeinflusst wird. IgG der Mutter ist in humaner Muttermilch vorhanden. Die entwicklungsfördernden und gesundheitlichen Vorteile des Stillens sollten zusammen mit dem klinischen Bedarf der Mutter an Casirivimab und Imdevimab und möglichen schädlichen Auswirkungen auf den gestillten Säugling durch Casirivimab und Imdevimab oder der zugrunde liegenden Erkrankung der Mutter berücksichtigt werden. Stillende Patientinnen mit COVID-19 sollten den Empfehlungen in klinischen Richtlinien folgen, um die Exposition des Säuglings mit dem Virus zu verhindern.

#### Fertilität

Es wurden keine Studien zur Fertilität durchgeführt.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Casirivimab und Imdevimab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluß auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Über 2 100 Studienteilnehmer haben Casirivimab und Imdevimab in klinischen Studien intravenös verabreicht bekommen, darunter sowohl gesunde Probanden wie auch Patienten.

Die Sicherheit von Casirivimab und Imdevimab basiert auf der Analyse von Studiendaten zu R10933-10987-COV-2067, einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie mit erwachsenen ambulanten Patienten mit milden bis moderaten COVID-19-Symptomen, denen innerhalb von 3 Tagen vor Beginn der Infusion eine Probe für die erste positive Bestimmung einer SARS-CoV-2-Virusinfektion entnommen wurde. Die Studienteilnehmer wurden mit einer einzelnen Infusion von 2 400mg (1 200mg Casirivimab und 1 200mg Imdevimab) (n = 258) oder 8 000mg (4 000mg Casirivimab und 4 000mg Imdevimab) (n = 260) oder Placebo (n = 262) behandelt. Bei den erfassten unerwünschten Ereignissen handelte es sich um infusionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen von mittlerem oder höherem Schweregrad bis zum 29. Tag, alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (Serious Adverse Events, SAEs) und zusätzlich in Phase 1 alle behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse des Grades 3 und 4.

SAEs wurden bei 4 (1,6 %) Patienten in der Gruppe mit 2 400 mg Casirivimab und Imdevimab, bei 2 (0,8 %) Patienten in der Gruppe mit 8 000 mg Casirivimab und Imdevimab und bei 6 (2,3 %) Patienten in der Placebo-Gruppe berichtet. Keines der SAEs wurde als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend eingestuft.

Gemeldete SAEs von Schweregrad 3 oder 4 waren Pneumonie, Hyperglykämie, Übelkeit und Erbrechen (2 400mg Casirivimab und Imdevimab), Darmverschluss und Dyspnoe (8 000mg Casirivimab und Imdevimab) und COVID-19, Pneumonie und Hypoxie (Placebo). Casirivimab und Imdevimab sind in der Dosierung von 8 000mg nicht zugelassen (4 000mg Casirivimab und 4 000mg Imdevimab).

##### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Tabelle 2 zeigt die Nebenwirkungen, die nach Systemorganklasse und Häufigkeitskategorie, gemäß folgender Konvention, aufgeführt sind: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 2: Tabellarische Liste der Nebenwirkungen**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Gelegentlich	Infusionsbedingte Reaktionen <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Die als IRRs gemeldeten Symptome werden nachstehend unter "Überempfindlichkeit einschließlich Anaphylaxie und infusionsbedingte Reaktionen" beschrieben

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie und infusionsbedingte Reaktionen*

Infusionsbedingte Reaktionen vom Schweregrad 2 oder höher wurden bei 4 Studienteilnehmern (1,5 %) des 8 000mg Studienarms berichtet (4 000mg Casirivimab und 4 000mg Imdevimab). Diese Ereignisse waren von mittlerem Schweregrad und beinhalteten Fieber, Schüttelfrost, Urtikaria, Pruritus, Bauchschmerzen und Hitzewallungen. Eine infusionsbedingte Reaktion (Übelkeit) wurde in der Placebo-Gruppe berichtet. Keine infusionsbedingten Reaktionen wurde im 2 400 mg-Arm (1 200mg Casirivimab und 1 200mg Imdevimab) berichtet.

Bei 2 Studienteilnehmern, die die 8 000 mg Dosis Casirivimab und Imdevimab erhielten, führten die infusionsbedingten Reaktionen (Urtikaria, Pruritus, Hitzewallungen, Fieber, Kurzatmigkeit, Engegefühl in der Brust, Übelkeit, Erbrechen) zu einem dauerhaften Abbruch der Infusion. Alle Ereignisse klangen ohne Folgen ab (siehe Abschnitt 4.4).

Im gesamten klinischen Programm wurde über eine anaphylaktische Reaktion berichtet. Das Ereignis trat innerhalb einer Stunde nach Beendigung der Infusion auf und erforderte eine Behandlung mit Adrenalin. Das Ereignis klang ohne weitere Folgen ab.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

#### **Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel**

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Str. 51-59

63225 Langen

Tel: +49 6103 77 8181

E-Mail: [CoV2MAB@pei.de](mailto:CoV2MAB@pei.de)

Fax: +49 6103 77 1263

Website: [www.pei.de](http://www.pei.de) **Fehler! Linkreferenz ungültig.**

oder der

#### **Roche Pharma AG**

#### **Arzneimittelsicherheit / Drug Safety**

Emil-Barell-Straße 1

D-79639 Grenzach-Wyhlen

E-Mail: [grenzach.drug\\_safety@roche.com](mailto:grenzach.drug_safety@roche.com)

Fax: +49 7624 143183

anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen zu akuter Überdosierung mit Casirivimab und Imdevimab beim Menschen vor. Die Behandlung mit einer Dosis von 8 000 mg (jeweils 4 000 mg Casirivimab und Imdevimab, entspricht einer mehr als 3-fach höheren Dosis als empfohlen) wurde in klinischen Studien verabreicht ohne Auftreten einer dosisbegrenzenden Toxizität. Die Behandlung einer Überdosierung sollte aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen bestehen, einschließlich der Überwachung der Vitalparameter und der Beobachtung des klinischen Zustandes des Patienten. Es gibt kein spezifisches Antidot bei einer Überdosierung mit Casirivimab und Imdevimab.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Casirivimab:

Pharmakotherapeutische Gruppe: noch nicht zugewiesen. ATC-Code: noch nicht zugewiesen.

Imdevimab:

Pharmakotherapeutische Gruppe: noch nicht zugewiesen. ATC-Code: noch nicht zugewiesen.

#### Wirkmechanismus

Casirivimab und Imdevimab ist eine Kombination aus zwei rekombinanten humanen IgG1 monoklonalen Antikörpern, die in den Fc-Regionen unverändert sind, wobei jeder Antikörper gegen das Spike-Protein von SARS-CoV-2 gerichtet ist. Casirivimab und Imdevimab zeigt eine neutralisierende Aktivität mit einer Konzentration von 31,0 pM (0,005 µg/ml), die in einem Plaque-Reduktions-Assay (PRNT50) eine Hemmung von 50 % der Virusinfektion bewirkt. Casirivimab und Imdevimab binden an nicht überlappende Epitope der Spike-Protein-Rezeptor-Bindungsdomäne (RBD). Die Blockade der Interaktion des Spike-Proteins mit dem Angiotensin-konvertierenden Enzym 2 (ACE2) führt zu einer Inhibierung der Infizierung der Wirtszellen.

#### Antivirale Aktivität

In einem SARS-CoV-2-Virus-Neutralisationstest in Vero E6-Zellen neutralisierten Casirivimab, Imdevimab und Casirivimab und Imdevimab SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020-Isolat) mit einer Konzentration von 37,4 pM (0,006 µg/ml), 42,1 pM (0,006 µg/l) bzw. 31,0 pM (0,005 µg/ml), wodurch 50 % der Virusinfektion in einem Plaque-Reduktions-Assay (PRNT50) verhindert wurden.

Die *in vivo*-Wirkung von Casirivimab und Imdevimab wurde bei Rhesusaffen und syrischen Goldhamstern untersucht. Die therapeutische Verabreichung von Casirivimab und Imdevimab in einer Dosierung von 25 mg/kg oder 150 mg/kg bei SARS CoV-2 infizierten Rhesusaffen führte zu einer beschleunigten viralen Clearance in Nasen-Rachen-Abstrichen und oralen Abstrichen sowie zu einer reduzierten Lungenpathologie im Vergleich zu mit Placebo behandelten Tieren. Die therapeutische Verabreichung von Casirivimab und Imdevimab in Dosen von 5 mg/kg und 50 mg/kg bei SARS-CoV-2 infizierten Hamstern erbrachte einen therapeutischen Nutzen, der sich in einem begrenzten Gewichtsverlust im Vergleich zu mit Placebo behandelten Tieren zeigte.

#### Antivirale Resistenz

Es besteht ein mögliches Risiko des Therapieversagens aufgrund der Entwicklung von Virusvarianten, die gegen die Kombination Casirivimab + Imdevimab resistent sind.

Escape-Varianten wurden nach Überführung in Zellkulturen mit rekombinanten vesikulären Stomatitis-Viren (VSV), die das SARS-CoV-2-Spike-Protein kodieren, beobachtet, wenn Casirivimab oder Imdevimab einzeln vorhanden war, nicht jedoch in der Kombination Casirivimab + Imdevimab. Varianten, die eine verringerte Empfindlichkeit für Casirivimab zeigten, zeigten die Spike-Protein-Aminosäuresubstitutionen K417E, Y453F, L455F, F486V und Q493K, und Varianten, die eine

verringerte Empfindlichkeit für Imdevimab zeigten, zeigten die Substitutionen K444Q und V445A. Jede Variante, die eine verringerte Empfindlichkeit für einen der beiden monoklonalen Antikörper zeigte, behielt die Empfindlichkeit für den anderen monoklonalen Antikörper, und alle Varianten behielten die Empfindlichkeit für die Kombination Casirivimab + Imdevimab.

In Neutralisationstests mit pseudotypisierten VSV mit 37 verschiedenen Varianten der Rezeptorbindungsdomäne (RBD), die Ende März 2020 als die häufigsten RBD-Varianten im Umlauf identifiziert wurden, und den Spike-Protein-Varianten D614G, D614N, hatte Imdevimab eine verringerte Empfindlichkeit (463-fach) für die N439K-Variante. Die Kombination Casirivimab + Imdevimab behielt ihre Aktivität gegenüber allen getesteten Varianten bei.

In der klinischen Studie R10933-10987-COV-2067 wiesen die Interimsdaten nur auf eine Variante (G446V) hin, die bei einer Allelfraktion  $\geq 15\%$  auftrat und bei 3 von 66 Patienten mit Daten zur Nukleotidsequenzierung jeweils zu einem einzigen Zeitpunkt nachgewiesen wurde (zwei zu Studienbeginn bei Patienten aus der Placebo- bzw. 2 400 mg Casirivimab + Imdevimab-Kombinationsgruppe und am Tag 25 bei einem Patienten aus der 8 000 mg Casirivimab + Imdevimab-Kombinationsgruppe). Die G446V-Variante hatte in einem VSV-Pseudopartikel-Neutralisationstest eine 135-fach geringere Empfindlichkeit gegenüber Imdevimab im Vergleich zum Wildtyp, behielt jedoch die Empfindlichkeit gegenüber Casirivimab und der Casirivimab + Imdevimab-Kombination bei.

Es besteht die Möglichkeit, dass resistenzassoziierte Varianten der Kombination Casirivimab + Imdevimab eine Kreuzresistenz gegenüber anderen monoklonalen Antikörpern, die die Rezeptorbindungsdomäne von SARS-CoV-2 ansteuern, auslösen. Die klinischen Auswirkungen sind nicht bekannt.

#### Abschwächung der Immunantwort

Es besteht ein theoretisches Risiko, dass die Verabreichung von Antikörpern die endogene Immunantwort auf SARS-CoV-2 abschwächen und die Patienten anfälliger für Reinfektionen machen könnte.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Die Studie R10933-10987-COV-2067 evaluierte Casirivimab und Imdevimab mit Dosen des 1- und 3,33-fachen der empfohlenen Dosen (1 200 mg Casirivimab und 1 200 mg Imdevimab; 4 000 mg Casirivimab und 4 000 mg Imdevimab) bei ambulanten Patienten mit COVID-19. Für Casirivimab und Imdevimab wurde eine flache Dosis-Wirkungs-Beziehung für die Wirksamkeit bei diesen beiden Dosierungen identifiziert, basierend auf der Viruslast und den klinischen Ergebnissen.

#### Daten aus klinischen Studien

Die Wirksamkeit von Casirivimab und Imdevimab bei 799 ambulanten Erwachsenen mit COVID-19 wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie der Phase I/II, Studie 1 (NCT04425629), untersucht. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten entweder eine intravenöse (IV) Einzelinfusion von 2 400 mg der Kombination von Casirivimab und Imdevimab (jeweils 1 200 mg), 8 000 mg der Kombination von Casirivimab und Imdevimab (jeweils 4 000 mg) oder Placebo (n = 266, n = 267, n = 266). Um für die Aufnahme in die Studie geeignet zu sein, mussten die Probanden eine im Labor bestätigte SARS-CoV-2-Infektion mit Auftreten der COVID-19-Symptome  $\leq 7$  Tage nach der Randomisierung haben, eine Sauerstoffsättigung von  $\geq 93\%$  bei Raumluft aufrechterhalten, keine potentiellen COVID-19-Behandlungen angewendet haben oder aktuell anwenden (z. B. Rekonvaleszenten-Plasma, systemische Kortikosteroide oder Remdesivir) und weder zuvor noch aktuell zur Behandlung von COVID-19 ins Krankenhaus eingewiesen worden sein.

Die Studiendauer betrug bei jedem Patienten 28 Tage. Während der gesamten Studie wurden nasopharyngeale (NP) Abstrichproben gesammelt; es wurden auch Informationen über jegliche

medizinische Konsultationen (*medically attended visits* - MAVs) in Zusammenhang mit COVID-19 gesammelt.

Eine initiale deskriptive Analyse der virologischen Endpunkte wurde bei den ersten 275 Patienten durchgeführt (Analysegruppe 1). Um diese deskriptiven Analysen unabhängig von den 275 Patienten zu replizieren, wurden die primären virologischen Analysen (siehe Tabelle 4) bei den nächsten 524 Patienten durchgeführt (Analysegruppe 2). Die primären klinischen Analysen wurden bei der gesamten Patientenpopulation von 799 Patienten durchgeführt. (Analysegruppe 1/2).

Die demographischen und Baseline-Charakteristika dieser 3 Analysegruppen sind nachfolgend in Tabelle 3 aufgeführt.

**Tabelle 3: Demographische und Baseline-Charakteristika in Studie 1**

<b>Parameter</b>	<b>Analysegruppe 1 n = 275</b>	<b>Analysegruppe 2 n = 524</b>	<b>Analysegruppe 1/2 n = 799</b>
Mittleres Alter Jahre (Bereich)	44 (18 - 81)	41 (18 - 89)	42 (18 - 89)
% über 50 Jahre	32	28	29
% über 65 Jahre	7	7	7
% Weiblich	51	54	53
% Weiß	82	87	85
% Schwarz	13	7	9
% Asiatisch	1	2	2
% Hispanisch oder lateinamerikanischer Abstammung	56	48	50
% hohes Risiko <sup>a</sup> ( $\geq 1$ Risikofaktor für schwere COVID-19 Erkrankung)	64	59	61
% adipös	42	35	37
Mediane Dauer der Symptome (Tage)	3	3	3
Virologische Parameter (Baseline)			
% seronegativ	41	56	51
Mittlere log <sub>10</sub> Kopien/ml	6,60	6,34	6,41
% seropositiv	45	34	38
Mittlere log <sub>10</sub> Kopien/ml	3,30	3,49	3,43
% Sonstige	14	11	11

<sup>a</sup>Studie 1 definierte Risikopatienten mit einem oder mehreren der folgenden Risikofaktoren: Alter > 50 Jahre; BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, erhoben über das Formular zu Vitalparametern; Herz-Kreislauf-Erkrankung, einschließlich Hypertonie; chronische Nierenerkrankung, einschließlich Dialysepatienten; chronische Lungenerkrankung, einschließlich Asthma; chronische Stoffwechselerkrankung, einschließlich Diabetes; chronische Lebererkrankung; und immunsupprimiert, basierend auf der Einschätzung des Prüfarztes.

Virologische Endpunkte in Analysegruppe 1 waren deskriptiv und wurden in Analysegruppe 2 prospektiv auf hierarchische Weise getestet; klinische Endpunkte in Analysegruppe 1/2 wurden weiterhin auf hierarchische Weise getestet.

Für alle Wirksamkeitsendpunkte wurden Analysen in einem modifizierten vollständigen Analysesatz (*modified full analysis set* - mFAS) durchgeführt, definiert als Patienten, die zu Studienbeginn einen positiven Virus Test aufwiesen (durchgeführt als quantitative Reverse Transkriptase Polymerase-Kettenreaktionstest RT-qPCR). In der Analysegruppe 2 war der primäre virologische Endpunkt die

Verringerung der täglichen Viruslast (log<sub>10</sub> Kopien/ml) von Baseline bis Tag 7 (gemessen als mittlere zeitlich gewichtete durchschnittliche tägliche Veränderung). Der wesentliche klinische Endpunkt (Analysegruppe 1/2) war der Anteil der Patienten, die zu Baseline RT-qPCR-positiv getestet wurden und aufgrund einer Progression ihrer COVID-19-Erkrankung einen oder mehrere medizinische Konsultationen (*medically attended visits* - MAVs) benötigten. Siehe Tabelle 4 für Ergebnisse, die hierarchisch in der Analysegruppe 2 & Analysegruppe 1/2 getestet wurden, mit nebeneinander angeordneten deskriptiven Ergebnissen der Analysegruppe 1.

Die deskriptiven virologischen Endpunkte in Analysegruppe 1 wurden in Analysegruppe 2 hierarchisch getestet und bestätigt (siehe Tabelle 4). Bei allen mit Casirivimab und Imdevimab behandelten Patienten wurde eine signifikante Verringerung der Viruslast festgestellt, die in Nasen-Rachen-Proben mittels quantitativer RT-qPCR bis Tag 7 gemessen wurde (siehe Abbildung 1). Die stärkste Verringerung der Viruslast wurde bei Patienten mit hoher Viruslast zu Behandlungsbeginn (> 10<sup>6</sup> oder > 10<sup>7</sup> Kopien/ml) und bei Patienten, die zu Behandlungsbeginn seronegativ waren, festgestellt (siehe Abbildung 2).

**Tabelle 4: Hierarchie für Analysegruppe 2 und Analysegruppe 1/2**

	<b>Analysegruppe 1 n = 228</b>	<b>Analysegruppe 2 n = 437</b>
1. TWA <sup>a</sup> tägliche Veränderung der Viruslast von Baseline (Tag 1) bis Tag 7 in der mFAS-Population mit einer Baseline-Viruslast > 10 <sup>7</sup> Kopien/ml für die kombinierte Dosisgruppe vs. Placebo	Unterschied zu Placebo (p-Wert): -1,21 (0,0001)	Unterschied zu Placebo (p-Wert): -0,68 (< 0,0001)
2. TWA tägliche Veränderung der Viruslast von Baseline (Tag 1) bis Tag 7 in der mFAS-Population mit einer Baseline-Viruslast > 10 <sup>6</sup> Kopien/ml für die kombinierte Dosisgruppe vs. Placebo	-0,95 (0,0003)	-0,65 (< 0,0001)
3. TWA tägliche Veränderung der Viruslast von Baseline (Tag 1) bis Tag 7 im seronegativen mFAS für die kombinierte Dosisgruppe vs. Placebo	-0,56 (0,0165)	-0,73 (< 0,0001)
4. TWA tägliche Veränderung der Viruslast von Baseline (Tag 1) bis Tag 7 im mFAS für die kombinierte Dosisgruppe vs. Placebo	-0,41 (0,0089)	-0,36 (0,0003)
5. TWA tägliche Veränderung der Viruslast von Baseline (Tag 1) bis Tag 7 in der mFAS-Population mit einer Baseline-Viruslast > 10 <sup>7</sup> Kopien/ml für die 8 000-mg-Dosisgruppe im Vergleich zu Placebo	-1,32 (0,0002)	-0,68 (< 0,0001)
6. TWA tägliche Veränderung der Viruslast von Baseline (Tag 1) bis Tag 7 in der mFAS-Population mit einer Baseline-Viruslast > 10 <sup>7</sup> Kopien/ml für die 2 400-mg-Dosisgruppe im Vergleich zu Placebo	-1,03 (0,0061)	-0,68 (< 0,0001)
7. TWA tägliche Veränderung der Viruslast von Baseline (Tag 1) bis Tag 7 in der mFAS-Population mit einer Baseline-Viruslast > 10 <sup>6</sup> Kopien/ml für die 8 000-mg-Dosisgruppe im Vergleich zu Placebo	-1,14 (0,0002)	-0,58 (<0,0001)
8. TWA tägliche Veränderung der Viruslast von Baseline (Tag 1) bis Tag 7 in der mFAS-Population mit einer Baseline-Viruslast > 10 <sup>6</sup> Kopien/ml für die 2 400-mg-Dosisgruppe im Vergleich zu Placebo	-0,81 (0,0063)	-0,73 (<0,0001)
	<b>Analysegruppe 1/2 n = 665</b>	
9. Anteil der Patienten mit MAVs bis Tag 29 im mFAS für die kombinierte Dosisgruppe vs. Placebo (Patienten 1 - 799)	Kombinierte Behandlung: 12/434 (2,8 %) Placebo: 15/231 (6,5 %) p = 0,0240	

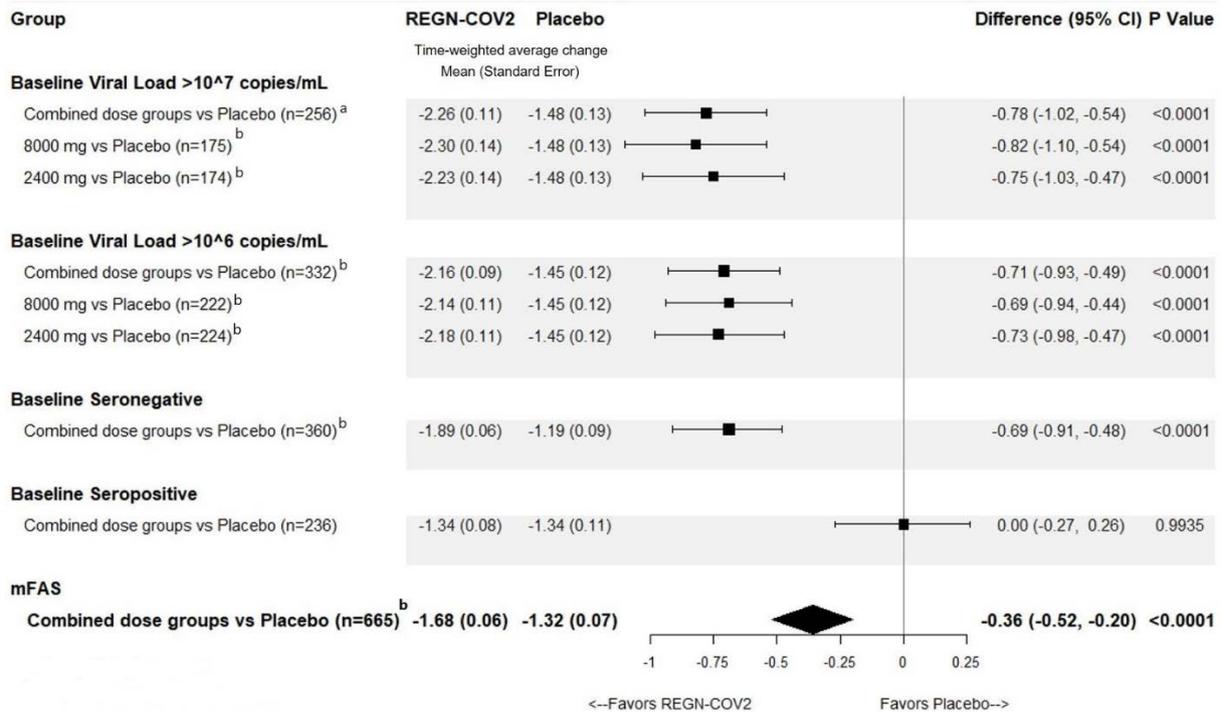
10. Anteil der Patienten mit MAVs (Krankenhausaufenthalt, Notaufnahme oder Notfallbehandlung) bis Tag 29 im mFAS für die kombinierte Dosisgruppe vs. Placebo (Patienten 1 - 799)

Kombinierte Behandlung: 10/434 (2,3 %)  
Placebo: 10/231 (4,3 %) p = 0,1575

Die deskriptiven Statistiken der Analysegruppe 1 (nominale p-Werte) wurden nicht in die Hierarchie der Hypothesentests aufgenommen, sind aber für einen direkten Vergleich aufgeführt.

<sup>a</sup> TWA: zeitlich gewichteter Durchschnitt (TWA- *Time-Weighted Average*)

**Abbildung 1: Reduzierung der zeitlich gewichteten durchschnittlichen täglichen Viruslast (log<sub>10</sub> Kopien/ml) bis Tag 7 (mFAS, Analysegruppe 1/2)**

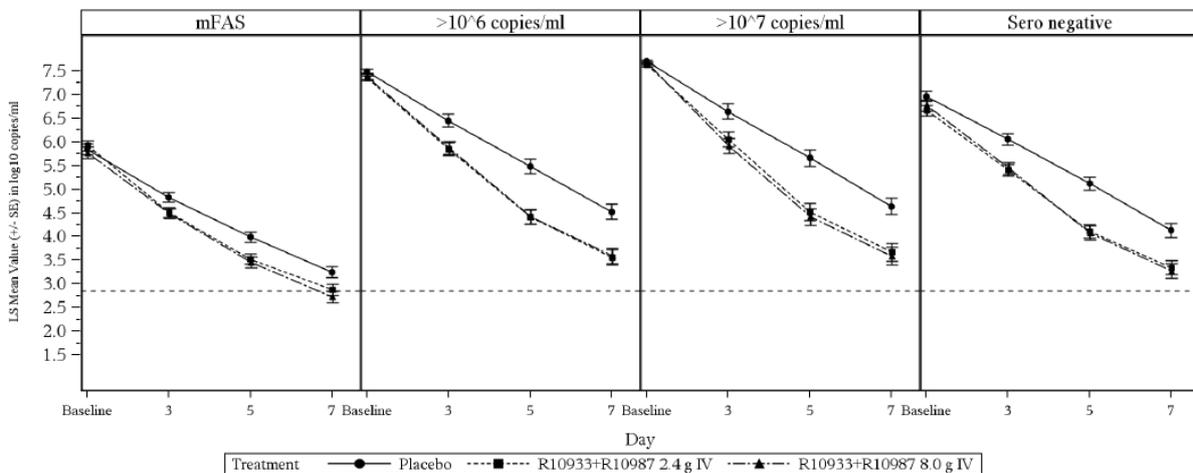


<sup>a</sup> primärer virologischer Endpunkt

<sup>b</sup> Hierarchisch getesteter prä-spezifizierter Endpunkt

Seronegativ wurde definiert als kein messbares Anti-Spike-IgG, Anti-Spike-IgA und Anti-Nukleokapsid-IgG und seropositiv wurde definiert als messbares Anti-Spike-IgG, Anti-Spike-IgA und/oder Anti-Nukleokapsid-IgG.

**Abbildung 2: Wert der Viruslast auf Log<sub>10</sub>-Skala bei jedem Termin bis Tag 7 in nasopharyngealen Proben (mFAS, Analysegruppe 1/2)**



Während die Viruslast in dieser Phase-II-Studie zur Definition des primären Endpunkts verwendet wurde, kamen klinische Daten der Wirksamkeit von Casirivimab und Imdevimab aus dem vordefinierten sekundären Endpunkt, der Anzahl der MAVs. Die MAVs umfassten Krankenhausaufenthalte, Vorstellungen in der Notaufnahme, Notfallbehandlungen oder Besuche in der Arztpraxis bzw. in einer telemedizinischen Einrichtung. Im Vergleich zu Placebo war bei einem geringeren Anteil der Casirivimab und Imdevimab behandelten Patienten eine MAV, ein COVID-19-bedingter Krankenhausaufenthalt oder eine Vorstellung in der Notaufnahme notwendig, siehe Tabelle 5. Dabei lässt sich eine potentielle Wirksamkeit aufgrund der insgesamt geringen Ereignisrate nicht eindeutig auf einzelne Komponenten des Endpunktes wie etwa eine Reduktion des Hospitalisierungsrisikos differenzieren. Die Ergebnisse für den Endpunkt MAV deuteten auf eine vergleichsweise flache Dosis-Wirkungs-Beziehung hin. Die absolute Risikoverringerung für Casirivimab und Imdevimab im Vergleich zu Placebo wurde dabei bei Patienten mit einem höheren Risiko für einen Krankenhausaufenthalt beobachtet (Einstufung gemäß der Risikokriterien, siehe Tabelle 6).

**Tabelle 5: MAVs bei allen Patienten, mFAS, Analysegruppe 1/2**

Behandlung	n	Ereignisse	Anteil der Patienten
<b>Ereignisse medizinische Konsultationen (Medically Attended Visits, MAVs)</b>			
Placebo	231	15	6,5 %
2 400 mg Casirivimab und Imdevimab	215	6	2,8 %
8 000 mg Casirivimab und Imdevimab	219	6	2,7 %
Alle Dosierungen Casirivimab und Imdevimab	434	12	2,8 %
<b>Ereignisse Krankenhausaufenthalte oder Vorstellungen in der Notaufnahme</b>			
Placebo	231	10	4,3 %
2 400 mg Casirivimab und Imdevimab	215	4	1,9 %
8 000 mg Casirivimab und Imdevimab	219	4	1,8 %
Alle Dosierungen Casirivimab und Imdevimab	434	8	1,8 %

Analysegruppe 1/2 ist definiert als die 665 Patienten, die in Phase 1 und Phase 2 von COV-2067 aufgenommen wurden.

**Tabelle 6: MAVs bei Risikopatienten, mFAS, Analysegruppe 1/2**

Behandlung	n	Ereignisse	Anteil der Patienten
<b>Ereignisse medizinische Konsultationen (Medically Attended Visits MAVs)</b>			
Placebo	142	13	9,2 %
2 400 mg Casirivimab und Imdevimab	134	3	2,2 %
8 000 mg Casirivimab und Imdevimab	132	4	3 %
Alle Dosierungen Casirivimab und Imdevimab	266	7	2,6 %
<b>Ereignisse Krankenhausaufenthalte oder Vorstellungen in der Notaufnahme</b>			
Placebo	142	9	6,3 %
2 400 mg Casirivimab und Imdevimab	134	2	1,5 %
8 000 mg Casirivimab und Imdevimab	132	3	2,3 %

Alle Dosierungen Casirivimab und Imdevimab	266	5	1,9 %
--	-----	---	-------

Analysegruppe 1/2 ist definiert als die 665 Patienten, die in Phase 1 und Phase 2 von COV-2067 aufgenommen wurden.

Die mediane Zeit bis zur Symptomverbesserung, wie sie in einem studienspezifischen täglichen Symptomtagebuch aufgezeichnet wurde, betrug für mit Casirivimab und Imdevimab behandelte Patienten mit einem oder mehreren Risikofaktoren 5 Tage, verglichen mit 7 Tagen für mit Placebo behandelte Patienten in der Analysegruppe 1/2. Die mediane Zeit bis zur Symptomverbesserung, wie sie in einem studienspezifischen täglichen Symptomtagebuch aufgezeichnet wurde, betrug für mit Casirivimab und Imdevimab behandelte Patienten mit zwei oder mehr Risikofaktoren 5 Tage, verglichen mit 11 Tagen für mit Placebo behandelte Patienten. Die untersuchten Symptome waren Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen, Husten, Kurzatmigkeit/Atembeschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Kopfschmerzen, rote/wässrige Augen, Gliederschmerzen, Geschmacks-/Geruchsverlust, Fatigue, Appetitlosigkeit, Verwirrtheit, Schwindel, Druck-/Engegefühl in der Brust, Brustschmerzen, Bauchschmerzen, Ausschlag, Niesen, Auswurf/Schleim, laufende Nase. Eine Symptomverbesserung wurde definiert als Symptome, die bei Studienbeginn als mäßig oder schwer bewertet wurden, nach der Behandlung als leicht oder abwesend bewertet wurden, sowie als Symptome, die bei Studienbeginn als leicht oder abwesend bewertet wurden und nach der Behandlung als abwesend bewertet wurden.

### Kinder und Jugendliche

Bisher liegen noch keine Ergebnisse vor (siehe Abschnitt 4.2 und 5.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakokinetik von Casirivimab und Imdevimab bei 45 ambulanten Patienten mit COVID-19 im Alter von 18 bis 72 Jahren ist linear und dosisproportional über den Bereich von 1 200 mg Casirivimab und 1 200 mg Imdevimab bis 4 000 mg Casirivimab und 4 000 mg Imdevimab, wenn sie in Kombination als intravenöse Einzel-Infusion verabreicht werden. Pharmakokinetische Parameter für die einzelnen Antikörper nach einer intravenösen Dosis von 2 400 mg Casirivimab und Imdevimab (1 200 mg pro Antikörper) sind in Tabelle 7 angegeben.

**Tabelle 7: Pharmakokinetische Parameter von Casirivimab und Imdevimab bei ambulanten Patienten mit COVID-19**

<b>Pharmakokinetische Parameter<sup>a</sup></b>	<b>Casirivimab 1 200 mg<sup>b</sup></b>	<b>Imdevimab 1 200 mg<sup>b</sup></b>
Mittelwert (SD) C <sub>max</sub> (mg/l)	325 (214)	364 (265)
Mittelwert (SD) AUC <sub>0-28</sub> (mg • Tag/l)	3393 (1.887)	3492 (2.916)
Mittelwert (SD) C <sub>28</sub> (mg/l) <sup>c</sup>	68,0 (45,2)	64,9 (53,9)

<sup>a</sup> n = 22 für C<sub>max</sub>; n = 16 und 17 für Casirivimab bzw. Imdevimab AUC<sub>0-28</sub>; n = 17 für C<sub>28</sub>

<sup>b</sup> Es wurde eine Gesamtdosis von 2 400 mg Casirivimab und Imdevimab verabreicht; 1 200 mg Casirivimab und 1 200 mg Imdevimab im Verhältnis 1:1

<sup>c</sup> Beobachtete Konzentration 28 Tage nach der Verabreichung

Der Metabolismus von Casirivimab und Imdevimab wurden nicht charakterisiert. Es wird erwartet, dass sowohl Casirivimab als auch Imdevimab als humane monoklonale IgG1-Antikörper über katabole Wege auf die gleiche Weise wie endogenes IgG in kleine Peptide und Aminosäuren abgebaut werden.

### Besondere Patientengruppen

Die Auswirkungen von Alter, Nieren- oder Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Casirivimab und Imdevimab sind nicht bekannt. Es wird erwartet, dass das empfohlene Dosierungsschema zu vergleichbaren Serumexpositionen von Casirivimab und Imdevimab bei Patienten führen wird, die 12 Jahre und älter sind und mindestens 40 kg wiegen, wie sie bei Erwachsenen beobachtet wurden, da Erwachsene mit ähnlichem Körpergewicht in die Studie R10933-10987-COV-2067 aufgenommen wurden. Es ist nicht zu erwarten, dass eine Nierenfunktionsstörung die Pharmakokinetik der Casirivimab- und Imdevimab-Komponenten beeinflusst, da bei monoklonalen Antikörpern mit einem Molekulargewicht > 50 kDa bekanntlich keine renale Elimination stattfindet. Ebenso ist nicht zu erwarten, dass eine Dialyse die Pharmakokinetik von Casirivimab und Imdevimab beeinflusst.

### *Ältere Patienten*

Es gibt nur begrenzte Daten über die Sicherheit und Wirksamkeit von Patienten im Alter von 65 Jahren und darüber. Von den 799 Patienten mit einer SARS-CoV-2-Infektion, die in einer ambulanten klinischen Studie (R10933-10987-COV-2067) randomisiert wurden, waren 7 % 65 Jahre oder älter, und 2 % waren 75 Jahre oder älter. Der Unterschied in der PK von Casirivimab und Imdevimab bei geriatrischen Patienten im Vergleich zu jüngeren Patienten ist unbekannt.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Das präklinisch-toxikologische Profil von Casirivimab und Imdevimab wurde in einer Studie zur Toxikologie mit wiederholter Gabe bei Cynomolgus-Affen charakterisiert. Die monoklonalen Antikörper wurden wöchentlich verabreicht, entweder einzeln (50 mg/kg) durch intravenöse Bolusinjektion oder in Kombination (bis zu 150 mg/kg/Antikörper) durch intravenöse oder subkutane Injektion. Einmal wöchentlich verabreichtes Casirivimab, Imdevimab und Casirivimab und Imdevimab wurden in allen Dosierungen gut vertragen, ohne dass während der vierwöchigen Verabreichungsperiode oder zum Zeitpunkt der Nekropsie arzneimittelbedingte oder unerwünschte Wirkungen festgestellt wurden. Eine ex-vivo Studie zur Gewebe-Kreuzreaktivität wurde mit unterschiedlichem Gewebe aus Mensch und aus Cynomolgus-Affen durchgeführt. Weder im untersuchten menschlichen Gewebe noch im Affengewebe kam es zu einer Off-Target-Bindung von Casirivimab oder Imdevimab. Dies war zu erwarten, da beide monoklonalen Antikörper an ein exogenes Protein binden.

Es wurden keine Studien zur Karzinogenität, Genotoxizität, Reproduktionstoxikologie und Fertilität mit Casirivimab und Imdevimab durchgeführt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

L-Histidin  
L-Histidin-Monohydrochlorid-Monohydrat  
Polysorbat 80  
Saccharose  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Ungeöffnete Durchstechflasche: 24 Monate

Nach dem Öffnen: Nach dem Öffnen ist das Arzneimittel zu verdünnen und sofort zu infundieren.

Nach der Verdünnung: Die verdünnte Lösung kann bis zu 4 Stunden bei Raumtemperatur (bis zu 25°C) oder gekühlt bis zu 36 Stunden zwischen 2°C und 8°C gelagert werden.

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

Nicht schütteln.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Casirivimab und Imdevimab wird in klaren Durchstechflaschen aus Glas (Typ 1) in 20 ml oder 6 ml Durchstechflaschen geliefert.

Jeder Karton enthält 2 Durchstechflaschen pro Packung

Eine Durchstechflasche mit 1 332 mg /11,1 ml Casirivimab und eine Durchstechflasche mit 1 332 mg /11,1 ml Imdevimab

oder

eine Durchstechflasche mit 300 mg /2,5 ml Casirivimab und eine Durchstechflasche mit 300 mg /2,5 ml Imdevimab

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Casirivimab und Imdevimab ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Anweisung zur Verdünnung siehe Abschnitt 4.2.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

#### **7.0 Hersteller**

Roche Pharma AG  
Emil-Barell-Straße 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Deutschland