

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ronapreve 300 mg + 300 mg Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Zusammen verpackte 300-mg-Durchstechflaschen zur einmaligen Anwendung

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

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

Casirivimab und Imdevimab sind zwei rekombinante humane monoklonale IgG1-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

Injektions-/Infusionslösung.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Ronapreve wird angewendet zur:

- Behandlung einer Coronavirus-2019-Erkrankung (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht (siehe Abschnitt 4.2).
- Prophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht (siehe Abschnitt 4.2).

Bei der Anwendung von Ronapreve sind Informationen über die Aktivität von Ronapreve gegen besorgniserregende Virusvarianten zu berücksichtigen. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung soll unter Bedingungen erfolgen, unter denen eine Behandlung schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen, darunter Anaphylaxie, möglich ist. Die Patienten sind nach der Anwendung gemäß lokaler medizinischer Praxis zu überwachen.

Dosierung

Behandlung

Die Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht beträgt 600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab, die als eine einmalige intravenöse Infusion oder subkutane Injektion (siehe Tabelle 1) verabreicht werden. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Casirivimab und Imdevimab sind innerhalb von 7 Tagen nach Auftreten der COVID-19-Symptome zu verabreichen.

Prophylaxe

Postexpositionsprophylaxe

Die Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht beträgt 600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab, die als eine einmalige intravenöse Infusion oder subkutane Injektion verabreicht werden (siehe Tabellen 1 und 2).

Casirivimab und Imdevimab sind so bald wie möglich nach Kontakt mit einer mit SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2*) infizierten Person zu verabreichen.

Präexpositionsprophylaxe

Die Initialdosis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht beträgt 600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab, die als eine einmalige intravenöse Infusion oder subkutane Injektion verabreicht werden (siehe Tabellen 1 und 2). Folgedosen betragen 300 mg Casirivimab und 300 mg Imdevimab als eine einmalige intravenöse Infusion oder subkutane Injektion und können alle 4 Wochen verabreicht werden, bis keine Prophylaxe mehr erforderlich ist. Es liegen keine Daten zu Wiederholungs-dosen über einen längeren Zeitraum als 24 Wochen (6 Dosen) vor.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis von Ronapreve bei einer wiederholten Anwendung zur Präexpositionsprophylaxe versäumt wurde, ist diese so bald wie möglich nachzuholen. Anschließend ist das Dosierungsschema anzupassen, damit der erforderliche Abstand zwischen den Dosen eingehalten werden kann.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (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.

Art der Anwendung

Ronapreve ist nur zur intravenösen oder subkutanen Anwendung bestimmt.

Intravenöse Infusion

Für detaillierte Anweisungen zur Zubereitung und Anwendung von Ronapreve, siehe Abschnitt 6.6.

Tabelle 1: Empfohlene Anweisungen zur Verdünnung von Ronapreve (Casirivimab und Imdevimab) als intravenöse Infusion

Indikation	Dosis Ronapreve	Gesamt- volumen für 1 Dosis	Aufzuziehendes Volumen, das aus jeder entsprechenden Durchstechflasche in einen mit 0,9%-Natriumchlorid-Infusionslösung oder 5%-Dextrose-Infusionslösung vorgefüllten 50 – 250 ml Infusionsbeutel zur gleichzeitigen Verabreichung gespritzt wird
Behandlung, Postexpositionsprophylaxe (Einzeldosis), Präexpositionsprophylaxe (Initialdosis)	600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab	10 ml	2,5 ml Casirivimab aus zwei 300-mg-Durchstechflaschen zur einmaligen Anwendung 2,5 ml Imdevimab aus zwei 300-mg-Durchstechflaschen zur einmaligen Anwendung
Präexpositionsprophylaxe (Wiederholungsdosis)	300 mg Casirivimab und 300 mg Imdevimab	5 ml	2,5 ml Casirivimab aus einer 300-mg-Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung 2,5 ml Imdevimab aus einer 300-mg-Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung

Die Infusion ist über 20 – 30 Minuten zu verabreichen. Die Infusionsrate kann verlangsamt oder unterbrochen oder die Infusion abgebrochen werden, wenn der Patient Anzeichen von infusionsbedingten Ereignissen oder anderen Nebenwirkungen entwickelt (siehe Abschnitt 4.4).

Subkutane Injektion

Ausführliche Anweisungen zur Vorbereitung und Anwendung von Ronapreve, siehe Abschnitt 6.6.

Die subkutanen Injektionen von Casirivimab und Imdevimab sind nacheinander an unterschiedlichen Körperstellen zu verabreichen (in die Oberschenkel, die Außenseiten der Oberarme oder den Bauch, mit 5 cm Abstand zu Bauchnabel und Gürtellinie).

Tabelle 2: Zubereitung von Ronapreve (Casirivimab und Imdevimab) zur subkutanen Injektion

Indikation	Dosis Ronapreve	Gesamt- volumen für 1 Dosis	Aus jeder entsprechenden Durchstechflasche aufzuziehendes Volumen für die Vorbereitung von 4 Spritzen
Behandlung, Postexpositions- prophylaxe (Einzeldosis), Präexpositions- prophylaxe (Initialdosis)	600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab	10 ml	2,5 ml Casirivimab aus zwei 300-mg- Durchstechflaschen zur einmaligen Anwendung 2,5 ml Imdevimab aus zwei 300-mg- Durchstechflaschen zur einmaligen Anwendung
Indikation	Ronapreve Dosis	Gesamt- volumen für 1 Dosis	Aus jeder entsprechenden Durchstechflasche aufzuziehendes Volumen für die Vorbereitung von 2 Spritzen
Präexpositions- prophylaxe (Wiederholungs- dosis)	300 mg Casirivimab und 300 mg Imdevimab	5 ml	2,5 ml Casirivimab aus einer 300-mg- Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung 2,5 ml Imdevimab aus einer 300-mg- Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe 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.

Aktivität gegen SARS-CoV-2-Varianten

Bei der Entscheidung über den Einsatz von Ronapreve zur Behandlung oder Prophylaxe sind die Erkenntnisse über die Eigenschaften der zirkulierenden SARS-CoV-2-Viren, einschließlich regionaler oder geografischer Unterschiede, sowie die verfügbaren Informationen über deren Empfindlichkeitsmuster gegenüber Ronapreve zu berücksichtigen. Siehe Abschnitt 5.1.

Wenn molekulare Test- oder Sequenzierungsdaten zur Verfügung stehen, sind diese bei der Auswahl der antiviralen Therapie zu berücksichtigen, um eine Anwendung bei SARS-CoV-2-Varianten auszuschließen, die nachweislich eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Ronapreve aufweisen.

Subkutane Anwendung zur Behandlung von COVID-19

Die klinische Wirksamkeit von Ronapreve bei subkutaner Anwendung zur Behandlung von COVID-19 wurde nicht in klinischen Prüfungen untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Die Pharmakokinetik von Casirivimab und Imdevimab in den ersten 48 Stunden nach subkutaner Anwendung von 600 mg jedes monoklonalen Antikörpers deutet auf eine geringere Serumexposition im Vergleich zur intravenösen Anwendung der gleichen Dosis hin. Es ist nicht bekannt, ob Unterschiede in der anfänglichen systemischen Exposition zu Unterschieden in der klinischen Wirksamkeit führen. Es wird empfohlen, die subkutane Anwendung nur dann zu wählen, wenn eine intravenöse Anwendung nicht möglich ist und zu einer Verzögerung der Behandlung führen würde.

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie wurden bei der Anwendung von Casirivimab und Imdevimab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Anzeichen oder Symptome einer klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion oder Anaphylaxie auftreten, ist die Anwendung sofort abzubrechen und eine geeignete Therapie und/oder unterstützende Maßnahmen einzuleiten.

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen wurden bei der intravenösen Anwendung von Casirivimab und Imdevimab beobachtet.

Die in klinischen Studien beobachteten infusionsbedingten Reaktionen waren meist von mittlerem Schweregrad und wurden typischerweise während oder innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion beobachtet. Die häufig berichteten Anzeichen und Symptome dieser Reaktionen waren Übelkeit, Schüttelfrost, Schwindelgefühl (oder Synkope), Hautausschlag, Urtikaria und Flush. Infusionsbedingte Reaktionen können sich jedoch als schwere oder lebensbedrohliche Ereignisse präsentieren und andere Anzeichen und Symptome umfassen.

Wenn eine infusionsbedingte Reaktion auftritt, kann die Infusion unterbrochen, verlangsamt oder abgebrochen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Casirivimab und Imdevimab bei Schwangeren liegen keine oder nur begrenzte Daten vor. Tierexperimentelle Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität wurden nicht durchgeführt. Es ist bekannt, dass humane Immunglobulin-G1(IgG1)-Antikörper die Plazentaschranke überwinden. Es ist nicht bekannt, ob der potenzielle Übergang von Casirivimab und Imdevimab einen Behandlungsnutzen oder ein Behandlungsrisiko für den sich entwickelnden Fetus darstellt. Da Casirivimab und Imdevimab sich jedoch direkt gegen das Spike-Protein von SARS-CoV-2 richten und in den Studien zur Kreuzreaktivität von Geweben keine Kreuzreaktivität mit reproduktivem oder fötalem Gewebe festgestellt wurde, sind negative Auswirkungen auf den sich entwickelnden Fötus nicht zu erwarten. Ronapreve sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für die Mutter und den Fetus unter Berücksichtigung aller damit verbundenen gesundheitlichen Faktoren rechtfertigt. Wenn eine Frau während der Anwendung

dieses Arzneimittels schwanger wird, sollte sie darüber informiert werden, dass nicht bekannt ist, ob ein potenzielles Risiko für den Fetus besteht.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Casirivimab und Imdevimab in die Muttermilch übergehen. Es ist jedoch bekannt, dass maternales IgG während der ersten Tage nach der Geburt in die Muttermilch übergeht. Da Casirivimab und Imdevimab sich direkt gegen das Spike-Protein von SARS-CoV-2 richten, und im Hinblick auf die geringe systemische Resorption nach oraler Aufnahme von Antikörpern, kann die Anwendung von Ronapreve während der Stillzeit, wenn klinisch indiziert, in Betracht gezogen werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Fertilität durchgeführt.

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

Ronapreve hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Insgesamt wurden 7 116 Studienteilnehmer mit Casirivimab und Imdevimab in klinischen Studien behandelt (4 666 per intravenöser Anwendung und 2 450 per subkutaner Anwendung).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Überempfindlichkeitsreaktionen, darunter infusionsbedingte Reaktionen und Reaktionen an der Injektionsstelle.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 3 nach Systemorganklassen und entsprechend ihrer Häufigkeit aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$).

Tabelle 3: Tabellarische Auflistung der in klinischen Studien festgestellten Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Intravenöse Anwendung		
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaxie	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl*	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Flush*	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit*	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautausschlag*	Gelegentlich
	Urtikaria*	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schüttelfrost*	Gelegentlich

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Infusionsbedingte Reaktionen	Gelegentlich
Subkutane Anwendung		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphadenopathie	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus ^{1*}	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle ¹	Häufig

¹ Reaktionen an der Injektionsstelle schließen Erythem, Pruritus, Ekchymose, Ödem, Schmerz, Druckschmerz und Urtikaria ein.

* In einigen Fällen wurden die Symptome von infusionsbedingten Reaktionen und Reaktionen an der Injektionsstelle als einzelne Nebenwirkungen angegeben

Kinder und Jugendliche

Intravenöse Anwendung

Für Kinder und Jugendliche < 18 Jahren liegen keine Daten vor.

Subkutane Anwendung

In der Studie COV-2069 wurden 66 Jugendliche im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren mit Casirivimab und Imdevimab behandelt. Es wurde ein ähnliches Sicherheitsprofil wie bei erwachsenen Patienten beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Dosen bis zu jeweils 4 000 mg Casirivimab und Imdevimab (etwa das 7-Fache der empfohlenen Dosis) wurden in klinischen Studien verabreicht. Das Sicherheitsprofil für 8 000 mg intravenös unterschied sich nicht wesentlich von dem für die empfohlene Dosis.

Es gibt kein bekanntes spezifisches Antidot bei einer Überdosierung von Casirivimab und Imdevimab. Die Behandlung einer Überdosierung sollte aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen bestehen, einschließlich der Überwachung der Vitalparameter und der Beobachtung des klinischen Zustandes des Patienten.

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 (IgG1 κ) und Imdevimab (IgG1 λ) sind zwei rekombinante humane monoklonale Antikörper, die in den Fc-Regionen unverändert sind. Casirivimab und Imdevimab binden an nicht überlappende Epitope der Spike-Protein-Rezeptor-Bindungsdomäne (RBD) von SARS-CoV-2. Dies verhindert die RBD-Bindung an den humanen ACE2-Rezeptor und damit das Eindringen des Virus in die Zellen.

Antivirale Aktivität *in vitro*

In einem SARS-CoV-2-Virus-Neutralisationstest in Vero-E6-Zellen neutralisierten Casirivimab, Imdevimab sowie Casirivimab und Imdevimab in Kombination SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020-Isolat) mit EC₅₀-Werten von 37,4 pM (0,006 μ g/ml), 42,1 pM (0,006 μ g/ml) bzw. 31,0 pM (0,005 μ g/ml).

Resistenz

Es besteht ein potenzielles Risiko des Therapieversagens aufgrund der Entwicklung von Virusvarianten, die gegen gleichzeitig verabreichtes Casirivimab und Imdevimab resistent sind.

Die Neutralisationsaktivität von Casirivimab und Imdevimab und von Casirivimab und Imdevimab in Kombination wurde gegenüber S-Protein-Varianten untersucht, darunter bekannte besorgniserregende/unter Beobachtung stehende Varianten, in *In-vitro-Escape*-Studien identifizierte Varianten und Varianten aus öffentlich zugänglichen SARS-CoV-2-Genomdaten, die von der *Global Initiative on Sharing All Influenza Data* (GISAID) stammen. Die Neutralisationsaktivität von Casirivimab und Imdevimab gegen die besorgniserregenden/unter Beobachtung stehenden Varianten (*variants of concern/interest*) ist in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Neutralisationsdaten pseudotypisierter virusähnlicher Partikel für die vollständige Sequenz oder für wichtige Substitutionsvarianten des SARS-CoV-2-S-Proteins von besorgniserregenden/unter Beobachtung stehenden Varianten mit Casirivimab und Imdevimab allein oder in Kombination

Variante mit Spike-Protein-Substitutionen	Getestete Haupt-Substitutionen	Reduzierte Empfindlichkeit gegen Casirivimab und Imdevimab in Kombination	Reduzierte Empfindlichkeit gegen Casirivimab allein	Reduzierte Empfindlichkeit gegen Imdevimab allein
B.1.1.7 (britischer Ursprung/Alpha)	Vollständiges S-Protein ^a	keine Veränderung ^e	keine Veränderung ^e	keine Veränderung ^e
B.1.351 (südafrikanischer Ursprung/Beta)	Vollständiges S-Protein ^b	keine Veränderung ^e	45-fach	keine Veränderung ^e
P.1 (brasilianischer Ursprung/Gamma)	Vollständiges S-Protein ^c	keine Veränderung ^e	418-fach	keine Veränderung ^e
B.1.427/B.1.429 (kalifornischer Ursprung/Epsilon)	L452R	keine Veränderung ^e	keine Veränderung ^e	keine Veränderung ^e
B.1.526 (New Yorker Ursprung/Iota) ^f	E484K	keine Veränderung ^e	25-fach	keine Veränderung ^e

Variante mit Spike-Protein-Substitutionen	Getestete Haupt-Substitutionen	Reduzierte Empfindlichkeit gegen Casirivimab und Imdevimab in Kombination	Reduzierte Empfindlichkeit gegen Casirivimab allein	Reduzierte Empfindlichkeit gegen Imdevimab allein
B.1.617.1/B.1.617.3 (indischer Ursprung/Kappa)	L452R+E484Q	keine Veränderung ^e	7-fach	keine Veränderung ^e
B.1.617.2/AY.3 (indischer Ursprung/Delta)	L452R+T478K	keine Veränderung ^e	keine Veränderung ^e	keine Veränderung ^e
AY.1/AY.2 ^g (indischer Ursprung/Delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	keine Veränderung ^e	9-fach	keine Veränderung ^e
B.1.621/B.1.621.1 (kolumbianischer Ursprung/My)	R346K, E484K, N501Y	keine Veränderung ^e	23-fach	keine Veränderung ^e
C.37 (peruanischer Ursprung/Lambda)	L452Q+F490S	keine Veränderung ^e	keine Veränderung ^e	keine Veränderung ^e
B.1.1.529/BA.1 (Omikron)	Vollständiges S-Protein ^h	> 1 013-fach	> 1 732-fach	> 754-fach

^a Es wurden pseudotypisierte virusähnliche Partikel (*virus-like particles*, VLP) getestet, die die gesamte Variante des Spike-Proteins exprimieren. Die folgenden Veränderungen des Spike-Proteins gegenüber dem Wildtyp wurden in der Variante gefunden: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Es wurden pseudotypisierte VLP getestet, die die gesamte Variante des Spike-Proteins exprimieren. Die folgenden Veränderungen des Spike-Proteins gegenüber dem Wildtyp wurden in der Variante gefunden: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Es wurden pseudotypisierte VLP getestet, die die gesamte Variante des Spike-Proteins exprimieren. Die folgenden Veränderungen des Spike-Proteins gegenüber dem Wildtyp wurden in der Variante gefunden: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

^d Für AY.1: Es wurden pseudotypisierte VLP getestet, die die gesamte Variante des Spike-Proteins exprimieren. Die folgenden Veränderungen des Spike-Proteins gegenüber dem Wildtyp wurden in der Variante gefunden: (T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N).

^e Keine Veränderung: ≤ 5-fache Verringerung der Empfindlichkeit.

^f Nicht alle Isolate der New Yorker Variante weisen die E484K-Substitution auf (Stand Februar 2021).

^g Allgemein bekannt als „Delta plus“.

^h Es wurden pseudotypisierte VLP getestet, die die gesamte Variante des Spike-Proteins exprimieren. Die folgenden Veränderungen des Spike-Proteins gegenüber dem Wildtyp wurden in der Variante gefunden: 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.

*Besorgniserregende/unter Beobachtung stehende Varianten (*variants of concern/interest*), wie vom Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2021) definiert {<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}

Tabelle 5 enthält eine umfassende Liste von besorgniserregenden/unter Beobachtung stehenden echten SARS-CoV-2-Varianten, die im Hinblick auf die Empfindlichkeit gegen Casirivimab und Imdevimab allein und in Kombination untersucht wurden.

Tabelle 5: Neutralisationsdaten besorgniserregender/unter Beobachtung stehender echter SARS-CoV-2-Varianten mit Casirivimab und Imdevimab allein oder in Kombination

Variante mit Spike-Protein-Substitution	Reduzierte Empfindlichkeit gegen Casirivimab und Imdevimab in Kombination	Reduzierte Empfindlichkeit gegen Casirivimab allein	Reduzierte Empfindlichkeit gegen Imdevimab allein
B.1.1.7 (britischer Ursprung/Alpha)	keine Veränderung ^a	keine Veränderung ^a	keine Veränderung ^a
B.1.351 (südafrikanischer Ursprung/Beta)	keine Veränderung ^a	5-fach	keine Veränderung ^a
P.1 (brasilianischer Ursprung/Gamma)	keine Veränderung ^a	371-fach	keine Veränderung ^a
B.1.617.1 (indischer Ursprung/Kappa)	keine Veränderung ^a	6-fach	keine Veränderung ^a
B.1.617.2 (indischer Ursprung/Delta)	keine Veränderung ^a	keine Veränderung ^a	keine Veränderung ^a

^a Keine Veränderung: ≤ 5 -fache Verringerung der Empfindlichkeit.

Klinische Wirksamkeit

Behandlung von COVID-19

Bei COV-2067 handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie zur Untersuchung von Casirivimab und Imdevimab zur Behandlung von Studienteilnehmern mit COVID-19 (symptomatisch mit SARS-CoV-2, nachgewiesen mittels RT-qPCR [*quantitative reverse transcription polymerase chain reaction*]), die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigten.

In Phase III, Kohorte 1 dieser Studie wurden die Studienteilnehmer, die nicht gegen das SARS-CoV-2 geimpft worden waren, innerhalb von 7 Tagen nach Einsetzen der Symptome randomisiert einer einmaligen intravenösen Infusion von 600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab (n = 1 347), 1 200 mg Casirivimab und 1 200 mg Imdevimab (n = 2 036) oder Placebo (n = 2 009) zugeteilt.

Die Studienteilnehmer in Phase III, Kohorte 1 hatten mindestens einen im Protokoll aufgeführten Risikofaktor für die Entwicklung einer schweren COVID-19-Erkrankung (diese schlossen Alter > 50 Jahre, Adipositas definiert als BMI ≥ 30 kg/m², kardiovaskuläre Erkrankungen einschließlich Hypertonie, chronische Lungenerkrankungen einschließlich Asthma, Typ-1- und Typ-2-Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankungen einschließlich Dialysepatienten, chronische Lebererkrankungen, Schwangerschaft und immunsupprimierte Patienten ein). Das mediane Alter betrug 50 Jahre (davon waren 13,1 % 65 Jahre oder älter) und 51,4 % der Studienteilnehmer waren weiblich. Die demografischen Merkmale und die Krankheitscharakteristika waren bei Behandlungsbeginn in den Behandlungsgruppen mit Casirivimab und Imdevimab und mit Placebo ausgewogen.

Der primäre Endpunkt war der Anteil der Studienteilnehmer mit ≥ 1 COVID-19-bedingtem Krankenhausaufenthalt oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 29.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Ergebnisse zum primären Endpunkt der Phase III aus der Studie COV-2067

	1 200 mg i.v. n = 1 192	Placebo n = 1 193	2 400 mg i.v. n = 1 812	Placebo n = 1 790
Patienten im mFAS mit ≥ 1 COVID-19-bedingtem Krankenhausaufenthalt oder Tod bis Tag 29				
Risikoreduktion	72,5 % (p < 0,0001)		70,9 % (p < 0,0001)	
Anzahl der Patienten mit Ereignissen	11 (0,9 %)	40 (3,4 %)	23 (1,3 %)	78 (4,4 %)

mFAS (*modified full analysis set*): der modifizierte vollständige Analysesatz schloss die Studienteilnehmer mit einem positiven SARS-CoV-2-RT-qPCR-Ergebnis nach nasopharyngealem Abstrich zum Zeitpunkt der Randomisierung und mit mindestens einem Risikofaktor für eine schwere COVID-19-Erkrankung ein

Die mediane Zeit bis zum Abklingen der Symptome, die in einem studienspezifischen Tagebuch der täglichen Symptome aufgezeichnet wurde, verringerte sich von 13 Tagen unter Placebo auf 10 Tage bei beiden Dosierungen von Casirivimab und Imdevimab (p < 0,0001).

Prophylaxe von COVID-19

Bei COV-2069 handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie zum Vergleich von 600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab zu Placebo, subkutan verabreicht zur Prophylaxe von COVID-19 bei asymptomatischen Haushaltskontakten von symptomatischen Personen, die mit SARS-CoV-2 infiziert sind (Indexfälle). Die Studienteilnehmer waren zuvor nicht gegen das SARS-CoV-2 geimpft worden.

Die Studienteilnehmer erhielten randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder Casirivimab und Imdevimab oder Placebo innerhalb von 96 Stunden nach Entnahme der ersten Probe eines Indexfalles mit positivem Ergebnis (RT-qPCR) auf SARS-CoV-2.

Randomisierte Studienteilnehmer mit einem negativen SARS-CoV-2-RT-qPCR-Testergebnis zu Behandlungsbeginn wurden Kohorte A zugeordnet und die Teilnehmer mit einem positiven SARS-CoV-2-RT-qPCR-Testergebnis wurden Kohorte B zugeordnet.

Kohorte A

Die primäre Analysepopulation umfasste Studienteilnehmer, die bei Behandlungsbeginn SARS-CoV-2-RT-qPCR-negativ und seronegativ waren. Studienteilnehmer, die seropositiv waren oder bei denen die Ausgangsserologie unbestimmt war oder fehlte, wurden von der primären Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen.

In der primären Analysepopulation bei Behandlungsbeginn betrug das mediane Alter 44 Jahre (davon waren 9 % 65 Jahre oder älter) und 54 % der Studienteilnehmer waren weiblich. Die demografischen Merkmale und die Krankheitscharakteristika waren bei Behandlungsbeginn in den Behandlungsgruppen mit Casirivimab und Imdevimab und mit Placebo ausgewogen.

Der primäre Endpunkt war der Anteil der Studienteilnehmer, die bis Tag 29 eine symptomatische, durch RT-qPCR bestätigte COVID-19-Erkrankung entwickelten. Es kam unter der Behandlung mit Casirivimab und Imdevimab zu einer statistisch signifikanten Risikoreduktion von 81 % für die Entwicklung von COVID-19 im Vergleich zu Placebo. In einer Sensitivitätsanalyse, in die alle bei Studienbeginn RT-qPCR-negativen Studienteilnehmer unabhängig vom serologischen Ausgangsstatus einbezogen wurden, zeigte sich eine statistisch signifikante 82-prozentige Verringerung des Risikos für die Entwicklung von COVID-19 durch die Behandlung mit Casirivimab und Imdevimab im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 7: Primäranalyse der Studie COV-2069, Kohorte A

	Casirivimab und Imdevimab (1 200-mg-Einzeldosis)	Placebo
Primäre Analysepopulation: Seronegativ bei Behandlungsbeginn	n = 753	n = 752
Risiko für COVID-19		
Bis Tag 29 (primärer Endpunkt)		
Nicht adjustierte Risikoreduktion (adjustierte Odds Ratio, p-Wert) ¹	81 % (0,17; p < 0,0001)	
Anzahl der Personen mit Ereignissen	11 (1,5 %)	59 (7,8 %)

¹ Das Konfidenzintervall (KI) mit p-Wert basiert auf der Odds Ratio (Casirivimab und Imdevimab-Gruppe vs. Placebo-Gruppe) unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells mit festen kategorialen Effekten von Behandlungsgruppe, Altersgruppe (Alter in Jahren: ≥ 12 bis < 50 und ≥ 50) und Region (US vs. nicht-US).

Kohorte B

Die primäre Analysepopulation umfasste asymptomatische Studienteilnehmer, die bei Behandlungsbeginn SARS-CoV-2-RT-qPCR-positiv und seronegativ waren.

In der primären Analysepopulation bei Behandlungsbeginn betrug das mediane Alter 40 Jahre (davon waren 11 % 65 Jahre oder älter) und 55 % der Studienteilnehmer waren weiblich. Die demografischen Merkmale und die Krankheitscharakteristika waren bei Behandlungsbeginn in den Behandlungsgruppen mit Casirivimab und Imdevimab und mit Placebo ausgewogen.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Studienteilnehmer, die bis Tag 29 eine durch RT-qPCR bestätigte COVID-19 entwickelten. Das Risiko für die Entwicklung von COVID-19 unter Behandlung mit Casirivimab und Imdevimab vs. Placebo wurde um 31 % gesenkt. Bei einer Sensitivitätsanalyse, in die alle bei Behandlungsbeginn RT-qPCR-positiven Studienteilnehmer, unabhängig vom serologischen Ausgangsstatus einbezogen wurden, zeigte sich unter der Behandlung mit Casirivimab und Imdevimab eine Risikoreduktion um 35 % für RT-qPCR-bestätigte COVID-19 im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 8: Primäranalyse der Studie COV-2069, Kohorte B

	Casirivimab und Imdevimab (1 200-mg-Einzeldosis)	Placebo
Primäre Analysepopulation: Seronegativ bei Behandlungsbeginn	n = 100	n = 104
Risiko für COVID-19		
Gesamtrisikoreduktion bis Tag 29 (primärer Endpunkt)		
Nicht adjustierte Risikoreduktion (adjustierte Odds Ratio, p-Wert) ¹	31 % (0,54; p = 0,0380)	
Anzahl der Personen mit Ereignissen	29 (29 %)	44 (42,3 %)

¹ Das Konfidenzintervall (KI) mit p-Wert basiert auf der Odds Ratio (Casirivimab und Imdevimab-Gruppe vs. Placebo-Gruppe) unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells mit festen kategorialen Effekten von Behandlungsgruppe, Altersgruppe (Alter in Jahren: ≥ 12 bis < 50 und ≥ 50) und Region (US vs. nicht-US).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Sowohl Casirivimab als auch Imdevimab zeigten eine lineare und dosisproportionale Pharmakokinetik (PK) bei den intravenösen (150 mg bis 4 000 mg von jedem monoklonalen Antikörper) ebenso wie bei den subkutanen (300 mg und 600 mg von jedem monoklonalen Antikörper) Dosisbereichen, die in klinischen Studien untersucht wurden.

Die mittlere Spitzenkonzentration (C_{max}), die Fläche unter der Kurve von 0 bis 28 Tage (*area under the curve*, AUC_{0-28}) und die Konzentration 28 Tage nach der Verabreichung (C_{28}) von Casirivimab und Imdevimab waren nach jeweils einer intravenösen Einzeldosis von 1 200 mg (600 mg von jedem monoklonalen Antikörper) (182,7 mg/l, 1 754,9 mg·Tag/l bzw. 37,9 mg/l für Casirivimab und 181,7 mg/l, 1 600,8 mg·Tag/l bzw. 27,3 mg/l für Imdevimab) oder einer subkutanen Einzeldosis von 1 200 mg (600 mg von jedem monoklonalen Antikörper) (52,5 mg/l, 1 121,7 mg·Tag/l bzw. 30,5 mg/l für Casirivimab, und 49,2 mg/l, 1 016,9 mg·Tag/l bzw. 25,9 mg/l für Imdevimab) vergleichbar.

Für die Präexposition prophylaxe von intravenösen und subkutanen Behandlungsregimen war, bei monatlicher Verabreichung von jeweils 300 mg Casirivimab und Imdevimab nach einer Initialdosis von jeweils 600 mg Casirivimab und Imdevimab, die mediane vorhergesagte Talspiegel im Steady-State von Casirivimab und Imdevimab im Serum ähnlich wie die beobachtete mittlere Serumkonzentration an Tag 29 bei einer subkutanen Einzeldosis von Casirivimab und Imdevimab 1 200 mg (600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab).

Resorption

Die Verabreichung von Casirivimab und Imdevimab als intravenöse Einzeldosis von 600 mg von jedem monoklonalen Antikörper, erreichte am Ende der Infusion die Spitzenkonzentrationen im Serum. Die mediane Zeit (Bereich) bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration von Casirivimab und Imdevimab (T_{max}) nach einer subkutanen Einzeldosis von 600 mg von jedem monoklonalen Antikörper betragen 6,7 (Bereich 3,4 - 13,6) Tage bzw. 6,6 (Bereich 3,4 - 13,6) Tage für Casirivimab bzw. Imdevimab. Nach einer subkutanen Einzeldosis von 600 mg von dem jeweiligen monoklonalen Antikörper lag die geschätzte Bioverfügbarkeit von Casirivimab bzw. Imdevimab bei 71,8 % bzw. 71,7 %.

Verteilung

Das anhand eines populationspharmakokinetischen Modells geschätzte Verteilungsvolumen beträgt 7,161 l bzw. 7,425 l für Casirivimab bzw. Imdevimab.

Biotransformation

Da es sich bei Casirivimab und Imdevimab um humane monoklonale IgG1-Antikörper handelt, ist ein katabolischer Abbau zu kleinen Peptiden und Aminosäuren ähnlich wie bei endogenem IgG zu erwarten.

Elimination

Die mittleren (5., 95. Perzentil) Serum-Eliminationshalbwertszeiten nach einer Dosis von 600 mg von jedem monoklonalen Antikörper lagen für Casirivimab bzw. Imdevimab bei 29,8 (16,4; 43,1) Tagen bzw. 26,2 (16,9; 35,6) Tagen.

Kinder und Jugendliche

Bei jugendlichen Patienten mit COVID-19 (ab 12 Jahre mit mindestens 40 kg Körpergewicht in Studie COV-2067), die eine Einzeldosis von 1 200 mg intravenös erhielten, betrug die mittlere \pm SD (*standard deviation*, Standardabweichung)-Konzentration am Ende der Infusion bzw. 28 Tage nach der Verabreichung $172 \pm 96,9$ mg/l bzw. $54,3 \pm 17,7$ mg/l für Casirivimab und 183 ± 101 mg/l bzw. $45,3 \pm 13,1$ mg/l für Imdevimab.

Bei Jugendlichen, die nicht mit SARS-CoV-2 infiziert waren (ab 12 Jahre mit mindestens 40 kg Körpergewicht in Studie COV-2069), die eine Einzeldosis von 1 200 mg subkutan erhielten, betrug die mittlere \pm SD-Konzentration 28 Tage nach der Verabreichung $44,9 \pm 14,7$ mg/l für Casirivimab und $36,5 \pm 13,2$ mg/l für Imdevimab.

Die Pharmakokinetik von Casirivimab und Imdevimab bei Kindern unter 12 Jahren ist noch nicht erwiesen.

Ältere Patienten

In der populationspharmakokinetischen Analyse wurde das Alter (18 bis 96 Jahre) nicht als signifikante Kovariate in Bezug auf die Pharmakokinetik von Casirivimab und Imdevimab identifiziert.

Nierenfunktionsstörung

Bei Casirivimab und Imdevimab ist aufgrund ihres Molekulargewichts (> 69 kDa) nicht zu erwarten, dass eine signifikante renale Elimination stattfindet.

Leberfunktionsstörung

Es ist nicht zu erwarten, dass Casirivimab und Imdevimab signifikant über die Leber eliminiert werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine Studien zur Karzinogenität, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität mit Casirivimab und Imdevimab durchgeführt. Bei Antikörpern wie Casirivimab und Imdevimab wird nicht davon ausgegangen, dass sie ein genotoxisches oder karzinogenes Potenzial aufweisen. In Studien mit Casirivimab und Imdevimab zur Kreuzreaktivität von Geweben unter Verwendung von erwachsenem Gewebe von Menschen und Affen sowie von menschlichem fetalem Gewebe wurde keine Bindung festgestellt.

In einer toxikologischen Studie an Cynomolgus-Affen wurden unauffällige Leberbefunde (geringfügige vorübergehende Erhöhungen von Aspartat-Aminotransferase [AST] und Alanin-Aminotransferase [ALT]) beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinhydrochlorid-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: 2 Jahre

Zusammen verpackte 300-mg-Durchstechflaschen zur einmaligen Anwendung

Nach der ersten Punktion: Das Arzneimittel ist sofort anzuwenden, eventuelle Restmengen sind zu verwerfen.

Verdünnte Lösung für die intravenöse Anwendung

Die Lösung in der Durchstechflasche muss vor der Anwendung verdünnt werden. Die zubereitete Infusionslösung ist für den sofortigen Gebrauch bestimmt. Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 20 Stunden bei Raumtemperatur (bis 25 °C) und für 72 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die zubereitete Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn sie nach Anbruch nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollen normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen. Falls gekühlt, die Infusionsbeutel vor der Verabreichung etwa 30 Minuten Raumtemperatur annehmen lassen.

Aufbewahrung der Spritzen für die subkutane Anwendung

Die vorbereiteten Spritzen sollten sofort angewendet werden. Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur (bis 25 °C) und für 72 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Wenn die vorbereiteten Spritzen nicht sofort verwendet werden, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, es sei denn, die Vorbereitung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen. Falls gekühlt, die Spritzen vor der Verabreichung etwa 10 - 15 Minuten Raumtemperatur annehmen lassen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Nicht schütteln.

Die Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ronapreve wird in klaren 6-ml-Durchstechflaschen aus Glas (Typ 1) geliefert.

Ronapreve 300 mg + 300 mg Injektions-/Infusionslösung, Durchstechflaschen zur einmaligen Anwendung

Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche von jedem Antikörper:

Packung mit zwei klaren 6-ml-Durchstechflaschen aus Glas (Typ 1) mit Butylgummistopfen, davon eine Durchstechflasche mit 2,5 ml Lösung von 300 mg Casirivimab und eine Durchstechflasche mit 2,5 ml Lösung von 300 mg Imdevimab.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung von Ronapreve für die Infusion

Ronapreve muss von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden:

1. Die Durchstechflaschen mit Casirivimab und Imdevimab aus der gekühlten Lagerung nehmen und vor der Zubereitung etwa 20 Minuten Raumtemperatur annehmen lassen.
 - Keiner direkten Wärme aussetzen.
 - Die Durchstechflaschen nicht schütteln.
2. Die Durchstechflaschen mit Casirivimab und Imdevimab vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüfen. Sollte Entsprechendes beobachtet werden, muss die Durchstechflasche verworfen und durch eine neue Durchstechflasche ersetzt werden.
 - Die Lösung in jeder Durchstechflasche sollte klar bis leicht opaleszent sowie farblos bis blassgelb sein.

3. Einen mit entweder 50 ml, 100 ml, 150 ml oder 250 ml 0,9%-Natriumchlorid-Infusionslösung oder 5%-Dextrose-Infusionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel (aus Polyvinylchlorid [PVC] oder Polyolefin [PO]) zur Hand nehmen.
4. Das erforderliche Volumen von Casirivimab und Imdevimab mit einer sterilen Spritze und Nadel aus jeder entsprechenden Durchstechflasche aufziehen und in einen mit 0,9%-Natriumchlorid-Infusionslösung oder 5%-Dextrose-Infusionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel spritzen (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 1).
5. Die Lösung vorsichtig durch Umdrehen des Infusionsbeutels mischen. Nicht schütteln.
6. Ronapreve enthält keine Konservierungsstoffe, daher sollte die verdünnte Infusionslösung sofort verabreicht werden.

Anwendung von Ronapreve als Infusion

- Die empfohlenen Materialien für die Infusion bereitlegen:
 - Infusionsset aus Polyvinylchlorid (PVC), Polyethylen(PE)-beschichtetem PVC oder Polyurethan (PU)
 - Inline- oder Add-on-Filter (0,2 µm bis 5 µm) aus Polyethersulfon, Polysulfon oder Polyamid für die intravenöse Anwendung.
- Das Infusionsset am Infusionsbeutel anschließen.
- Bereiten Sie das Infusionsset vor.
- Die gesamte Infusionslösung im Beutel per Pumpe oder mittels Schwerkraft über eine intravenöse Leitung mit einem sterilen Inline- oder Add-on-Filter zur Infusion (0,2 µm bis 5 µm) aus Polyethersulfon, Polysulfon oder Polyamid verabreichen.
- Die zubereitete Infusionslösung nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln verabreichen. Die Kompatibilität der Infusion von Casirivimab und Imdevimab mit anderen Infusionslösungen und Arzneimitteln als mit 0,9%-Natriumchlorid-Infusionslösung oder 5%-Dextrose-Infusionslösung ist nicht bekannt.
- Nach Abschluss der Infusion den Schlauch mit 0,9%-Natriumchlorid-Infusionslösung oder 5%-Dextrose-Infusionslösung spülen um sicherzustellen, dass die erforderliche Dosis komplett verabreicht wurde.
- Die Patienten sind nach der Infusion gemäß lokaler medizinischer Praxis zu überwachen.

Zubereitung von Ronapreve für die subkutane Injektion

Die Durchstechflasche(n) mit Casirivimab und Imdevimab aus der gekühlten Lagerung nehmen und vor der Zubereitung etwa 20 Minuten Raumtemperatur annehmen lassen.

Keiner direkten Wärme aussetzen.

Die Durchstechflaschen nicht schütteln.

Die Durchstechflasche(n) mit Casirivimab und Imdevimab vor der Verwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüfen. Sollte Entsprechendes beobachtet werden, muss die Durchstechflasche verworfen und durch eine neue Durchstechflasche ersetzt werden. Die Lösung in jeder Durchstechflasche sollte klar bis leicht opaleszent sowie farblos bis blassgelb sein.

1. Ronapreve sollte unter Verwendung der zutreffenden Anzahl von Spritzen zubereitet werden (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 2). 3-ml- oder 5-ml-Polypropylenspritzen mit Luer-Anschluss und 21G-Transferneedeln bereitlegen.
2. Das erforderliche Volumen von Casirivimab und Imdevimab mit einer sterilen Spritze und Nadel aus jeder entsprechenden Durchstechflasche in die jeweilige Spritze aufziehen (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 2), d. h. in insgesamt 4 Spritzen für die kombinierte Gesamtdosis von 1 200 mg und in insgesamt 2 Spritzen für die kombinierte Gesamtdosis von 600 mg. Verbleibendes Arzneimittel wie in Abschnitt 6.3 beschrieben lagern.
3. Die 21G-Transfernadel durch eine 25G- oder 27G-Nadel für die subkutane Injektion ersetzen.

4. Dieses Arzneimittel enthält keine Konservierungsstoffe, daher sollten die vorbereiteten Spritzen sofort verabreicht werden. Falls eine sofortige Verabreichung nicht möglich ist, die vorbereiteten Casirivimab- und Imdevimab-Spritzen im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C nicht länger als 72 Stunden und bei Raumtemperatur bis 25 °C nicht länger als 24 Stunden aufbewahren. Falls gekühlt, die Spritzen vor der Verabreichung etwa 10 - 15 Minuten Raumtemperatur annehmen lassen.

Anwendung von Ronapreve als subkutane Injektion

- Für die Verabreichung der 1 200-mg-Dosis von Ronapreve (600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab) 4 Spritzen bereitlegen (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 2) und für die subkutanen Injektionen vorbereiten.
- Für die Verabreichung der 600-mg-Dosis von Ronapreve (300 mg Casirivimab und 300 mg Imdevimab) 2 Spritzen bereitlegen (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 2) und für die subkutanen Injektionen vorbereiten.
- Aufgrund des Volumens sind die subkutanen Injektionen nacheinander an unterschiedlichen Körperstellen zu verabreichen (in die Oberschenkel, die Außenseiten der Oberarme oder den Bauch, mit 5 cm Abstand zu Bauchnabel und Gürtellinie).

Beseitigung

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

Die folgenden Punkte sind bei der Verwendung und Entsorgung von Spritzen und anderen scharfen medizinischen Gegenständen strikt einzuhalten:

- Nadeln und Spritzen dürfen nicht wiederverwendet werden.
- Alle gebrauchten Nadeln und Spritzen in einen Behälter für scharfe Gegenstände geben (stichfester Einwegbehälter).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1601/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. November 2021

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Zusammen verpackte 1 332-mg-Mehrdosendurchstechflaschen

Jede Mehrdosendurchstechflasche Casirivimab enthält 1 332 mg Casirivimab pro 11,1 ml (120 mg/ml).

Jede Mehrdosendurchstechflasche Imdevimab enthält 1 332 mg Imdevimab pro 11,1 ml (120 mg/ml).

Casirivimab und Imdevimab sind zwei rekombinante humane monoklonale IgG1-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

Injektions-/Infusionslösung.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Ronapreve wird angewendet zur:

- Behandlung einer Coronavirus-2019-Erkrankung (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht (siehe Abschnitt 4.2).
- Prophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht (siehe Abschnitt 4.2).

Bei der Anwendung von Ronapreve sind Informationen über die Aktivität von Ronapreve gegen besorgniserregende Virusvarianten zu berücksichtigen. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung soll unter Bedingungen erfolgen, unter denen eine Behandlung schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen, darunter Anaphylaxie, möglich ist. Die Patienten sind nach der Anwendung gemäß lokaler medizinischer Praxis zu überwachen.

Dosierung

Behandlung

Die Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht beträgt 600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab, die als eine einmalige intravenöse Infusion oder subkutane Injektion (siehe Tabelle 1) verabreicht werden. Siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Casirivimab und Imdevimab sind innerhalb von 7 Tagen nach Auftreten der COVID-19-Symptome zu verabreichen.

Prophylaxe

Postexpositionsprophylaxe

Die Dosierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht beträgt 600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab, die als eine einmalige intravenöse Infusion oder subkutane Injektion verabreicht werden (siehe Tabellen 1 und 2).

Casirivimab und Imdevimab sind so bald wie möglich nach Kontakt mit einer mit SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2*) infizierten Person zu verabreichen.

Präexpositionsprophylaxe

Die Initialdosis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht beträgt 600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab, die als eine einmalige intravenöse Infusion oder subkutane Injektion verabreicht werden (siehe Tabellen 1 und 2). Folgedosen betragen 300 mg Casirivimab und 300 mg Imdevimab als eine einmalige intravenöse Infusion oder subkutane Injektion und können alle 4 Wochen verabreicht werden, bis keine Prophylaxe mehr erforderlich ist. Es liegen keine Daten zu Wiederholungs-dosen über einen längeren Zeitraum als 24 Wochen (6 Dosen) vor.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis von Ronapreve bei einer wiederholten Anwendung zur Präexpositionsprophylaxe versäumt wurde, ist diese so bald wie möglich nachzuholen. Anschließend ist das Dosierungsschema anzupassen, damit der erforderliche Abstand zwischen den Dosen eingehalten werden kann.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (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.

Art der Anwendung

Ronapreve ist nur zur intravenösen oder subkutanen Anwendung bestimmt.

Intravenöse Infusion

Für detaillierte Anweisungen zur Zubereitung und Anwendung von Ronapreve, siehe Abschnitt 6.6.

Tabelle 1: Empfohlene Anweisungen zur Verdünnung von Ronapreve (Casirivimab und Imdevimab) als intravenöse Infusion

Indikation	Dosis Ronapreve	Gesamt- volumen für 1 Dosis	Aufzuziehendes Volumen, das aus jeder entsprechenden Durchstechflasche in einen mit 0,9-%-Natriumchlorid-Infusionslösung oder 5-%- Dextrose-Infusionslösung vorgefüllten 50 – 250 ml Infusionsbeutel zur gleichzeitigen Verabreichung gespritzt wird
Behandlung, Postexpositions- prophylaxe (Einzeldosis), Präexpositions- prophylaxe (Initialdosis)	600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab	10 ml	5 ml Casirivimab aus einer 1 332-mg- Mehrdosendurchstechflasche 5 ml Imdevimab aus einer 1 332-mg- Mehrdosendurchstechflasche
Präexpositions- prophylaxe (Wieder- holungsdosis)	300 mg Casirivimab und 300 mg Imdevimab	5 ml	2,5 ml Casirivimab aus einer 1 332-mg- Mehrdosendurchstechflasche 2,5 ml Imdevimab aus einer 1 332-mg- Mehrdosendurchstechflasche

Die Infusion ist über 20 – 30 Minuten zu verabreichen. Die Infusionsrate kann verlangsamt oder unterbrochen oder die Infusion abgebrochen werden, wenn der Patient Anzeichen von infusionsbedingten Ereignissen oder anderen Nebenwirkungen entwickelt (siehe Abschnitt 4.4).

Subkutane Injektion

Ausführliche Anweisungen zur Vorbereitung und Anwendung von Ronapreve, siehe Abschnitt 6.6.

Die subkutanen Injektionen von Casirivimab und Imdevimab sind nacheinander an unterschiedlichen Körperstellen zu verabreichen (in die Oberschenkel, die Außenseiten der Oberarme oder den Bauch, mit 5 cm Abstand zu Bauchnabel und Gürtellinie).

Tabelle 2: Zubereitung von Ronapreve (Casirivimab und Imdevimab) zur subkutanen Injektion

Indikation	Dosis Ronapreve	Gesamt- volumen für 1 Dosis	Aus jeder entsprechenden Durchstechflasche aufzuziehendes Volumen für die Vorbereitung von 4 Spritzen
Behandlung, Postexpositions- prophylaxe (Einzeldosis), Präexpositions- prophylaxe (Initialdosis)	600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab	10 ml	2,5 ml (2 x) Casirivimab aus einer 1 332-mg- Mehrdosendurchstechflasche 2,5 ml (2 x) Imdevimab aus einer 1 332-mg- Mehrdosendurchstechflasche
Indikation	Ronapreve Dosis	Gesamt- volumen für 1 Dosis	Aus jeder entsprechenden Durchstechflasche aufzuziehendes Volumen für die Vorbereitung von 2 Spritzen
Präexpositions- prophylaxe (Wiederholungsdosis)	300 mg Casirivimab und 300 mg Imdevimab	5 ml	2,5 ml Casirivimab aus einer 1 332-mg- Mehrdosendurchstechflasche 2,5 ml Imdevimab aus einer 1 332-mg- Mehrdosendurchstechflasche

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe 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.

Aktivität gegen SARS-CoV-2-Varianten

Bei der Entscheidung über den Einsatz von Ronapreve zur Behandlung oder Prophylaxe sind die Erkenntnisse über die Eigenschaften der zirkulierenden SARS-CoV-2-Viren, einschließlich regionaler oder geografischer Unterschiede, sowie die verfügbaren Informationen über deren Empfindlichkeitsmuster gegenüber Ronapreve zu berücksichtigen. Siehe Abschnitt 5.1.

Wenn molekulare Test- oder Sequenzierungsdaten zur Verfügung stehen, sind diese bei der Auswahl der antiviralen Therapie zu berücksichtigen, um eine Anwendung bei SARS-CoV-2-Varianten auszuschließen, die nachweislich eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Ronapreve aufweisen.

Subkutane Anwendung zur Behandlung von COVID-19

Die klinische Wirksamkeit von Ronapreve bei subkutaner Anwendung zur Behandlung von COVID-19 wurde nicht in klinischen Prüfungen untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Die Pharmakokinetik von Casirivimab und Imdevimab in den ersten 48 Stunden nach subkutaner Anwendung von 600 mg jedes monoklonalen Antikörpers deutet auf eine geringere Serumexposition im Vergleich zur intravenösen Anwendung der gleichen Dosis hin. Es ist nicht bekannt, ob Unterschiede in der anfänglichen systemischen Exposition zu Unterschieden in der klinischen Wirksamkeit führen. Es wird empfohlen, die subkutane Anwendung nur dann zu wählen, wenn eine intravenöse Anwendung nicht möglich ist und zu einer Verzögerung der Behandlung führen würde.

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie wurden bei der Anwendung von Casirivimab und Imdevimab berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn Anzeichen oder Symptome einer klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion oder Anaphylaxie auftreten, ist die Anwendung sofort abzubrechen und eine geeignete Therapie und/oder unterstützende Maßnahmen einzuleiten.

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen wurden bei der intravenösen Anwendung von Casirivimab und Imdevimab beobachtet.

Die in klinischen Studien beobachteten infusionsbedingten Reaktionen waren meist von mittlerem Schweregrad und wurden typischerweise während oder innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion beobachtet. Die häufig berichteten Anzeichen und Symptome dieser Reaktionen waren Übelkeit, Schüttelfrost, Schwindelgefühl (oder Synkope), Hautausschlag, Urtikaria und Flush. Infusionsbedingte Reaktionen können sich jedoch als schwere oder lebensbedrohliche Ereignisse präsentieren und andere Anzeichen und Symptome umfassen.

Wenn eine infusionsbedingte Reaktion auftritt, kann die Infusion unterbrochen, verlangsamt oder abgebrochen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Casirivimab und Imdevimab bei Schwangeren liegen keine oder nur begrenzte Daten vor. Tierexperimentelle Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität wurden nicht durchgeführt. Es ist bekannt, dass humane Immunglobulin-G1(IgG1)-Antikörper die Plazentaschranke überwinden. Es ist nicht bekannt, ob der potenzielle Übergang von Casirivimab und Imdevimab einen Behandlungsnutzen oder ein Behandlungsrisiko für den sich entwickelnden Fetus darstellt. Da Casirivimab und Imdevimab sich jedoch direkt gegen das Spike-Protein von SARS-CoV-2 richten und in den Studien zur Kreuzreaktivität von Geweben keine Kreuzreaktivität mit reproduktivem oder fötalem Gewebe festgestellt wurde, sind negative Auswirkungen auf den sich entwickelnden Fötus nicht zu erwarten. Ronapreve sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für die Mutter und den Fetus unter Berücksichtigung aller damit verbundenen gesundheitlichen Faktoren rechtfertigt. Wenn eine Frau während der Anwendung

dieses Arzneimittels schwanger wird, sollte sie darüber informiert werden, dass nicht bekannt ist, ob ein potenzielles Risiko für den Fetus besteht.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Casirivimab und Imdevimab in die Muttermilch übergehen. Es ist jedoch bekannt, dass maternales IgG während der ersten Tage nach der Geburt in die Muttermilch übergeht. Da Casirivimab und Imdevimab sich direkt gegen das Spike-Protein von SARS-CoV-2 richten, und im Hinblick auf die geringe systemische Resorption nach oraler Aufnahme von Antikörpern, kann die Anwendung von Ronapreve während der Stillzeit, wenn klinisch indiziert, in Betracht gezogen werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Fertilität durchgeführt.

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

Ronapreve hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Insgesamt wurden 7 116 Studienteilnehmer mit Casirivimab und Imdevimab in klinischen Studien behandelt (4 666 per intravenöser Anwendung und 2 450 per subkutaner Anwendung).

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Überempfindlichkeitsreaktionen, darunter infusionsbedingte Reaktionen und Reaktionen an der Injektionsstelle.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 3 nach Systemorganklassen und entsprechend ihrer Häufigkeit aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$).

Tabelle 3: Tabellarische Auflistung der in klinischen Studien festgestellten Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Intravenöse Anwendung		
Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaxie	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl*	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Flush*	Selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit*	Gelegentlich

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautausschlag*	Gelegentlich
	Urtikaria*	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schüttelfrost*	Gelegentlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Infusionsbedingte Reaktionen	Gelegentlich
Subkutane Anwendung		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Lymphadenopathie	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus ¹ *	Selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle ¹	Häufig

¹ Reaktionen an der Injektionsstelle schließen Erythem, Pruritus, Ekchymose, Ödem, Schmerz, Druckschmerz und Urtikaria ein.

* In einigen Fällen wurden die Symptome von infusionsbedingten Reaktionen und Reaktionen an der Injektionsstelle als einzelne Nebenwirkungen angegeben

Kinder und Jugendliche

Intravenöse Anwendung

Für Kinder und Jugendliche < 18 Jahren liegen keine Daten vor.

Subkutane Anwendung

In der Studie COV-2069 wurden 66 Jugendliche im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren mit Casirivimab und Imdevimab behandelt. Es wurde ein ähnliches Sicherheitsprofil wie bei erwachsenen Patienten beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Dosen bis zu jeweils 4 000 mg Casirivimab und Imdevimab (etwa das 7-Fache der empfohlenen Dosis) wurden in klinischen Studien verabreicht. Das Sicherheitsprofil für 8 000 mg intravenös unterschied sich nicht wesentlich von dem für die empfohlene Dosis.

Es gibt kein bekanntes spezifisches Antidot bei einer Überdosierung von Casirivimab und Imdevimab. Die Behandlung einer Überdosierung sollte aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen bestehen, einschließlich der Überwachung der Vitalparameter und der Beobachtung des klinischen Zustandes des Patienten.

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 (IgG1 κ) und Imdevimab (IgG1 λ) sind zwei rekombinante humane monoklonale Antikörper, die in den Fc-Regionen unverändert sind. Casirivimab und Imdevimab binden an nicht überlappende Epitope der Spike-Protein-Rezeptor-Bindungsdomäne (RBD) von SARS-CoV-2. Dies verhindert die RBD-Bindung an den humanen ACE2-Rezeptor und damit das Eindringen des Virus in die Zellen.

Antivirale Aktivität *in vitro*

In einem SARS-CoV-2-Virus-Neutralisationstest in Vero-E6-Zellen neutralisierten Casirivimab, Imdevimab sowie Casirivimab und Imdevimab in Kombination SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020-Isolat) mit EC₅₀-Werten von 37,4 pM (0,006 µg/ml), 42,1 pM (0,006 µg/ml) bzw. 31,0 pM (0,005 µg/ml).

Resistenz

Es besteht ein potenzielles Risiko des Therapieversagens aufgrund der Entwicklung von Virusvarianten, die gegen gleichzeitig verabreichtes Casirivimab und Imdevimab resistent sind.

Die Neutralisationsaktivität von Casirivimab und Imdevimab und von Casirivimab und Imdevimab in Kombination wurde gegenüber S-Protein-Varianten untersucht, darunter bekannte besorgniserregende/unter Beobachtung stehende Varianten, in *In-vitro-Escape*-Studien identifizierte Varianten und Varianten aus öffentlich zugänglichen SARS-CoV-2-Genomdaten, die von der *Global Initiative on Sharing All Influenza Data* (GISAID) stammen. Die Neutralisationsaktivität von Casirivimab und Imdevimab gegen die besorgniserregenden/unter Beobachtung stehenden Varianten (*variants of concern/interest*), ist in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Neutralisationsdaten pseudotypisierter virusähnlicher Partikel für die vollständige Sequenz oder für wichtige Substitutionsvarianten des SARS-CoV-2-S-Proteins von besorgniserregenden/unter Beobachtung stehenden Varianten mit Casirivimab und Imdevimab allein oder in Kombination

Variante mit Spike-Protein-Substitutionen	Getestete Haupt-Substitutionen	Reduzierte Empfindlichkeit gegen Casirivimab und Imdevimab in Kombination	Reduzierte Empfindlichkeit gegen Casirivimab allein	Reduzierte Empfindlichkeit gegen Imdevimab allein
B.1.1.7 (britischer Ursprung/Alpha)	Vollständiges S-Protein ^a	keine Veränderung ^e	keine Veränderung ^e	keine Veränderung ^e
B.1.351 (südafrikanischer Ursprung/Beta)	Vollständiges S-Protein ^b	keine Veränderung ^e	45-fach	keine Veränderung ^e
P.1 (brasilianischer Ursprung/Gamma)	Vollständiges S-Protein ^c	keine Veränderung ^e	418-fach	keine Veränderung ^e
B.1.427/B.1.429 (kalifornischer Ursprung/Epsilon)	L452R	keine Veränderung ^e	keine Veränderung ^e	keine Veränderung ^e
B.1.526 (New Yorker Ursprung/Iota) ^f	E484K	keine Veränderung ^e	25-fach	keine Veränderung ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (indischer Ursprung/Kappa)	L452R+E484Q	keine Veränderung ^e	7-fach	keine Veränderung ^e
B.1.617.2/AY.3 (indischer Ursprung/Delta)	L452R+T478K	keine Veränderung ^e	keine Veränderung ^e	keine Veränderung ^e
AY.1/AY.2 ^g (indischer Ursprung/Delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	keine Veränderung ^e	9-fach	keine Veränderung ^e
B.1.621/B.1.621.1 (kolumbianischer Ursprung/My)	R346K, E484K, N501Y	keine Veränderung ^e	23-fach	keine Veränderung ^e
C.37 (peruanischer Ursprung/Lambda)	L452Q+F490S	keine Veränderung ^e	keine Veränderung ^e	keine Veränderung ^e
B.1.1.529/BA.1 (Omikron)	Vollständiges S-Protein ^h	> 1 013-fach	> 1 732-fach	> 754-fach

^a Es wurden pseudotypisierte virusähnliche Partikel (*virus-like particles*, VLP) getestet, die die gesamte Variante des Spike-Proteins exprimieren. Die folgenden Veränderungen des Spike-Proteins gegenüber dem Wildtyp wurden in der Variante gefunden: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Es wurden pseudotypisierte VLP getestet, die die gesamte Variante des Spike-Proteins exprimieren. Die folgenden Veränderungen des Spike-Proteins gegenüber dem Wildtyp wurden in der Variante gefunden: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Es wurden pseudotypisierte VLP getestet, die die gesamte Variante des Spike-Proteins exprimieren. Die folgenden Veränderungen des Spike-Proteins gegenüber dem Wildtyp wurden in der Variante gefunden: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

^d Für AY.1: Es wurden pseudotypisierte VLP getestet, die die gesamte Variante des Spike-Proteins exprimieren. Die folgenden Veränderungen des Spike-Proteins gegenüber dem Wildtyp wurden in der Variante gefunden: (T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N).

^e Keine Veränderung: ≤ 5 -fache Verringerung der Empfindlichkeit.

^f Nicht alle Isolate der New Yorker Variante weisen die E484K-Substitution auf (Stand Februar 2021).

^g Allgemein bekannt als „Delta plus“.

^h Es wurden pseudotypisierte VLP getestet, die die gesamte Variante des Spike-Proteins exprimieren. Die folgenden Veränderungen des Spike-Proteins gegenüber dem Wildtyp wurden in der Variante gefunden: 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.

*Besorgniserregende/unter Beobachtung stehende Varianten (*variants of concern/interest*), wie vom Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2021) definiert {<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}

Tabelle 5 enthält eine umfassende Liste von besorgniserregenden/unter Beobachtung stehenden echten SARS-CoV-2-Varianten, die im Hinblick auf die Empfindlichkeit gegen Casirivimab und Imdevimab allein und in Kombination untersucht wurden.

Tabelle 5: Neutralisationsdaten besorgniserregender/unter Beobachtung stehender echter SARS-CoV-2-Varianten mit Casirivimab und Imdevimab allein oder in Kombination

Variante mit Spike-Protein-Substitution	Reduzierte Empfindlichkeit gegen Casirivimab und Imdevimab in Kombination	Reduzierte Empfindlichkeit gegen Casirivimab allein	Reduzierte Empfindlichkeit gegen Imdevimab allein
B.1.1.7 (britischer Ursprung/Alpha)	keine Veränderung ^a	keine Veränderung ^a	keine Veränderung ^a
B.1.351 (südafrikanischer Ursprung/Beta)	keine Veränderung ^a	5-fach	keine Veränderung ^a
P.1 (brasilianischer Ursprung/Gamma)	keine Veränderung ^a	371-fach	keine Veränderung ^a
B.1.617.1 (indischer Ursprung/Kappa)	keine Veränderung ^a	6-fach	keine Veränderung ^a
B.1.617.2 (indischer Ursprung/Delta)	keine Veränderung ^a	keine Veränderung ^a	keine Veränderung ^a

^a Keine Veränderung: \leq 5-fache Verringerung der Empfindlichkeit.

Klinische Wirksamkeit

Behandlung von COVID-19

Bei COV-2067 handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie zur Untersuchung von Casirivimab und Imdevimab zur Behandlung von Studienteilnehmern mit COVID-19 (symptomatisch mit SARS-CoV-2, nachgewiesen mittels RT-qPCR [*quantitative reverse transcription polymerase chain reaction*]), die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigten.

In Phase III, Kohorte 1 dieser Studie wurden die Studienteilnehmer, die nicht gegen das SARS-CoV-2 geimpft worden waren, innerhalb von 7 Tagen nach Einsetzen der Symptome randomisiert einer einmaligen intravenösen Infusion von 600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab (n = 1 347), 1 200 mg Casirivimab und 1 200 mg Imdevimab (n = 2 036) oder Placebo (n = 2 009) zugeteilt.

Die Studienteilnehmer in Phase III, Kohorte 1 hatten mindestens einen im Protokoll aufgeführten Risikofaktor für die Entwicklung einer schweren COVID-19-Erkrankung (diese schlossen Alter > 50 Jahre, Adipositas definiert als BMI \geq 30 kg/m², kardiovaskuläre Erkrankungen einschließlich Hypertonie, chronische Lungenerkrankungen einschließlich Asthma, Typ-1- und Typ-2-Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankungen einschließlich Dialysepatienten, chronische Lebererkrankungen, Schwangerschaft und immunsupprimierte Patienten ein). Das mediane Alter betrug 50 Jahre (davon waren 13,1 % 65 Jahre oder älter) und 51,4 % der Studienteilnehmer waren weiblich. Die demografischen Merkmale und die Krankheitscharakteristika waren bei Behandlungsbeginn in den Behandlungsgruppen mit Casirivimab und Imdevimab und mit Placebo ausgewogen.

Der primäre Endpunkt war der Anteil der Studienteilnehmer mit \geq 1 COVID-19-bedingtem Krankenhausaufenthalt oder Tod jeglicher Ursache bis Tag 29.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Ergebnisse zum primären Endpunkt der Phase III aus der Studie COV-2067

	1 200 mg i.v. n = 1 192	Placebo n = 1 193	2 400 mg i.v. n = 1 812	Placebo n = 1 790
Patienten im mFAS mit ≥ 1 COVID-19-bedingtem Krankenhausaufenthalt oder Tod bis Tag 29				
Risikoreduktion	72,5 % (p < 0,0001)		70,9 % (p < 0,0001)	
Anzahl der Patienten mit Ereignissen	11 (0,9 %)	40 (3,4 %)	23 (1,3 %)	78 (4,4 %)

mFAS (*modified full analysis set*): der modifizierte vollständige Analysesatz schloss die Studienteilnehmer mit einem positiven SARS-CoV-2-RT-qPCR-Ergebnis nach nasopharyngealem Abstrich zum Zeitpunkt der Randomisierung und mit mindestens einem Risikofaktor für eine schwere COVID-19-Erkrankung ein

Die mediane Zeit bis zum Abklingen der Symptome, die in einem studienspezifischen Tagebuch der täglichen Symptome aufgezeichnet wurde, verringerte sich von 13 Tagen unter Placebo auf 10 Tage bei beiden Dosierungen von Casirivimab und Imdevimab (p < 0,0001).

Prophylaxe von COVID-19

Bei COV-2069 handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studie zum Vergleich von 600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab zu Placebo, subkutan verabreicht zur Prophylaxe von COVID-19 bei asymptomatischen Haushaltskontakten von symptomatischen Personen, die mit SARS-CoV-2 infiziert sind (Indexfälle). Die Studienteilnehmer waren zuvor nicht gegen das SARS-CoV-2 geimpft worden.

Die Studienteilnehmer erhielten randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder Casirivimab und Imdevimab oder Placebo innerhalb von 96 Stunden nach Entnahme der ersten Probe eines Indexfalles mit positivem Ergebnis (RT-qPCR) auf SARS-CoV-2.

Randomisierte Studienteilnehmer mit einem negativen SARS-CoV-2-RT-qPCR-Testergebnis zu Behandlungsbeginn wurden Kohorte A zugeordnet und die Teilnehmer mit einem positiven SARS-CoV-2-RT-qPCR-Testergebnis wurden Kohorte B zugeordnet.

Kohorte A

Die primäre Analysepopulation umfasste Studienteilnehmer, die bei Behandlungsbeginn SARS-CoV-2-RT-qPCR-negativ und seronegativ waren. Studienteilnehmer, die seropositiv waren oder bei denen die Ausgangsserologie unbestimmt war oder fehlte, wurden von der primären Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen.

In der primären Analysepopulation bei Behandlungsbeginn betrug das mediane Alter 44 Jahre (davon waren 9 % 65 Jahre oder älter) und 54 % der Studienteilnehmer waren weiblich. Die demografischen Merkmale und die Krankheitscharakteristika waren bei Behandlungsbeginn in den Behandlungsgruppen mit Casirivimab und Imdevimab und mit Placebo ausgewogen.

Der primäre Endpunkt war der Anteil der Studienteilnehmer, die bis Tag 29 eine symptomatische, durch RT-qPCR bestätigte COVID-19-Erkrankung entwickelten. Es kam unter der Behandlung mit Casirivimab und Imdevimab zu einer statistisch signifikanten Risikoreduktion von 81 % für die Entwicklung von COVID-19 im Vergleich zu Placebo. In einer Sensitivitätsanalyse, in die alle bei Studienbeginn RT-qPCR-negativen Studienteilnehmer unabhängig vom serologischen Ausgangsstatus einbezogen wurden, zeigte sich eine statistisch signifikante 82-prozentige Verringerung des Risikos für die Entwicklung von COVID-19 durch die Behandlung mit Casirivimab und Imdevimab im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 7: Primäranalyse der Studie COV-2069, Kohorte A

	Casirivimab und Imdevimab (1 200-mg-Einzeldosis)	Placebo
Primäre Analysepopulation: Seronegativ bei Behandlungsbeginn	n = 753	n = 752
Risiko für COVID-19		
Bis Tag 29 (primärer Endpunkt)		
Nicht adjustierte Risikoreduktion (adjustierte Odds Ratio, p-Wert) ¹	81 % (0,17; p < 0,0001)	
Anzahl der Personen mit Ereignissen	11 (1,5 %)	59 (7,8 %)

¹ Das Konfidenzintervall (KI) mit p-Wert basiert auf der Odds Ratio (Casirivimab und Imdevimab-Gruppe vs. Placebo-Gruppe) unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells mit festen kategorialen Effekten von Behandlungsgruppe, Altersgruppe (Alter in Jahren: ≥ 12 bis < 50 und ≥ 50) und Region (US vs. nicht-US).

Kohorte B

Die primäre Analysepopulation umfasste asymptomatische Studienteilnehmer, die bei Behandlungsbeginn SARS-CoV-2-RT-qPCR-positiv und seronegativ waren.

In der primären Analysepopulation bei Behandlungsbeginn betrug das mediane Alter 40 Jahre (davon waren 11 % 65 Jahre oder älter) und 55 % der Studienteilnehmer waren weiblich. Die demografischen Merkmale und die Krankheitscharakteristika waren bei Behandlungsbeginn in den Behandlungsgruppen mit Casirivimab und Imdevimab und mit Placebo ausgewogen.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Studienteilnehmer, die bis Tag 29 eine durch RT-qPCR bestätigte COVID-19 entwickelten. Das Risiko für die Entwicklung von COVID-19 unter Behandlung mit Casirivimab und Imdevimab vs. Placebo wurde um 31 % gesenkt. Bei einer Sensitivitätsanalyse, in die alle bei Behandlungsbeginn RT-qPCR-positiven Studienteilnehmer, unabhängig vom serologischen Ausgangsstatus einbezogen wurden, zeigte sich unter der Behandlung mit Casirivimab und Imdevimab eine Risikoreduktion um 35 % für RT-qPCR-bestätigte COVID-19 im Vergleich zu Placebo.

Tabelle 8: Primäranalyse der Studie COV-2069, Kohorte B

	Casirivimab und Imdevimab (1 200-mg-Einzeldosis)	Placebo
Primäre Analysepopulation: Seronegativ bei Behandlungsbeginn	n = 100	n = 104
Risiko für COVID-19		
Gesamtrisikoreduktion bis Tag 29 (primärer Endpunkt)		
Nicht adjustierte Risikoreduktion (adjustierte Odds Ratio, p-Wert) ¹	31 % (0,54; p = 0,0380)	
Anzahl der Personen mit Ereignissen	29 (29 %)	44 (42,3 %)

¹ Das Konfidenzintervall (KI) mit p-Wert basiert auf der Odds Ratio (Casirivimab und Imdevimab-Gruppe vs. Placebo-Gruppe) unter Verwendung eines logistischen Regressionsmodells mit festen kategorialen Effekten von Behandlungsgruppe, Altersgruppe (Alter in Jahren: ≥ 12 bis < 50 und ≥ 50) und Region (US vs. nicht-US).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Sowohl Casirivimab als auch Imdevimab zeigten eine lineare und dosisproportionale Pharmakokinetik (PK) bei den intravenösen (150 mg bis 4 000 mg von jedem monoklonalen Antikörper) ebenso wie bei den subkutanen (300 mg und 600 mg von jedem monoklonalen Antikörper) Dosisbereichen, die in klinischen Studien untersucht wurden.

Die mittlere Spitzenkonzentration (C_{max}), die Fläche unter der Kurve von 0 bis 28 Tage (*area under the curve*, AUC_{0-28}) und die Konzentration 28 Tage nach der Verabreichung (C_{28}) von Casirivimab und Imdevimab waren nach jeweils einer intravenösen Einzeldosis von 1 200 mg (600 mg von jedem monoklonalen Antikörper) (182,7 mg/l, 1 754,9 mg·Tag/l bzw. 37,9 mg/l für Casirivimab und 181,7 mg/l, 1 600,8 mg·Tag/l bzw. 27,3 mg/l für Imdevimab) oder einer subkutanen Einzeldosis von 1 200 mg (600 mg von jedem monoklonalen Antikörper) (52,5 mg/l, 1 121,7 mg·Tag/l bzw. 30,5 mg/l für Casirivimab, und 49,2 mg/l, 1 016,9 mg·Tag/l bzw. 25,9 mg/l für Imdevimab) vergleichbar.

Für die Präexposition prophylaxe von intravenösen und subkutanen Behandlungsregimen war, bei monatlicher Verabreichung von jeweils 300 mg Casirivimab und Imdevimab nach einer Initialdosis von jeweils 600 mg Casirivimab und Imdevimab, die mediane vorhergesagte Talspiegel im Steady-State von Casirivimab und Imdevimab im Serum ähnlich wie die beobachtete mittlere Serumkonzentration an Tag 29 bei einer subkutanen Einzeldosis von Casirivimab und Imdevimab 1 200 mg (600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab).

Resorption

Die Verabreichung von Casirivimab und Imdevimab als intravenöse Einzeldosis von 600 mg von jedem monoklonalen Antikörper, erreichte am Ende der Infusion die Spitzenkonzentrationen im Serum. Die mediane Zeit (Bereich) bis zum Erreichen der maximalen Serumkonzentration von Casirivimab und Imdevimab (T_{max}) nach einer subkutanen Einzeldosis von 600 mg von jedem monoklonalen Antikörper betragen 6,7 (Bereich 3,4 - 13,6) Tage bzw. 6,6 (Bereich 3,4 - 13,6) Tage für Casirivimab bzw. Imdevimab. Nach einer subkutanen Einzeldosis von 600 mg von dem jeweiligen monoklonalen Antikörper lag die geschätzte Bioverfügbarkeit von Casirivimab bzw. Imdevimab bei 71,8 % bzw. 71,7 %.

Verteilung

Das anhand eines populationspharmakokinetischen Modells geschätzte Verteilungsvolumen beträgt 7,161 l bzw. 7,425 l für Casirivimab bzw. Imdevimab.

Biotransformation

Da es sich bei Casirivimab und Imdevimab um humane monoklonale IgG1-Antikörper handelt, ist ein katabolischer Abbau zu kleinen Peptiden und Aminosäuren ähnlich wie bei endogenem IgG zu erwarten.

Elimination

Die mittleren (5., 95. Perzentil) Serum-Eliminationshalbwertszeiten nach einer Dosis von 600 mg von jedem monoklonalen Antikörper lagen für Casirivimab bzw. Imdevimab bei 29,8 (16,4; 43,1) Tagen bzw. 26,2 (16,9; 35,6) Tagen.

Kinder und Jugendliche

Bei jugendlichen Patienten mit COVID-19 (ab 12 Jahre mit mindestens 40 kg Körpergewicht in Studie COV-2067), die eine Einzeldosis von 1 200 mg intravenös erhielten, betrug die mittlere \pm SD (*standard deviation*, Standardabweichung)-Konzentration am Ende der Infusion bzw. 28 Tage nach der Verabreichung $172 \pm 96,9$ mg/l bzw. $54,3 \pm 17,7$ mg/l für Casirivimab und 183 ± 101 mg/l bzw. $45,3 \pm 13,1$ mg/l für Imdevimab.

Bei Jugendlichen, die nicht mit SARS-CoV-2 infiziert waren (ab 12 Jahre mit mindestens 40 kg Körpergewicht in Studie COV-2069), die eine Einzeldosis von 1 200 mg subkutan erhielten, betrug die mittlere \pm SD-Konzentration 28 Tage nach der Verabreichung $44,9 \pm 14,7$ mg/l für Casirivimab und $36,5 \pm 13,2$ mg/l für Imdevimab.

Die Pharmakokinetik von Casirivimab und Imdevimab bei Kindern unter 12 Jahren ist noch nicht erwiesen.

Ältere Patienten

In der populationspharmakokinetischen Analyse wurde das Alter (18 bis 96 Jahre) nicht als signifikante Kovariate in Bezug auf die Pharmakokinetik von Casirivimab und Imdevimab identifiziert.

Nierenfunktionsstörung

Bei Casirivimab und Imdevimab ist aufgrund ihres Molekulargewichts (> 69 kDa) nicht zu erwarten, dass eine signifikante renale Elimination stattfindet.

Leberfunktionsstörung

Es ist nicht zu erwarten, dass Casirivimab und Imdevimab signifikant über die Leber eliminiert werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine Studien zur Karzinogenität, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität mit Casirivimab und Imdevimab durchgeführt. Bei Antikörpern wie Casirivimab und Imdevimab wird nicht davon ausgegangen, dass sie ein genotoxisches oder karzinogenes Potenzial aufweisen. In Studien mit Casirivimab und Imdevimab zur Kreuzreaktivität von Geweben unter Verwendung von erwachsenem Gewebe von Menschen und Affen sowie von menschlichem fetalem Gewebe wurde keine Bindung festgestellt.

In einer toxikologischen Studie an Cynomolgus-Affen wurden unauffällige Leberbefunde (geringfügige vorübergehende Erhöhungen von Aspartat-Aminotransferase [AST] und Alanin-Aminotransferase [ALT]) beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinhydrochlorid-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: 2 Jahre

Zusammen verpackte 1 332-mg-Mehrdosendurchstechflaschen

Nach der ersten Punktion: Wenn das Arzneimittel in der Durchstechflasche nicht sofort verwendet wird, kann es 16 Stunden lang bei Raumtemperatur bis 25 °C oder höchstens 48 Stunden lang im Kühlschrank (2 °C bis 8 °C) gelagert werden. Außerhalb dieser Zeiten und Bedingungen liegt die Aufbewahrung nach Anbruch in der Verantwortung des Anwenders.

Verdünnte Lösung für die intravenöse Anwendung

Die Lösung in der Durchstechflasche muss vor der Anwendung verdünnt werden. Die zubereitete Infusionslösung ist für den sofortigen Gebrauch bestimmt. Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 20 Stunden bei Raumtemperatur (bis 25 °C) und für 72 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die zubereitete Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn sie nach Anbruch nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollen normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen. Falls gekühlt, die Infusionsbeutel vor der Verabreichung etwa 30 Minuten Raumtemperatur annehmen lassen.

Aufbewahrung der Spritzen für die subkutane Anwendung

Die vorbereiteten Spritzen sollten sofort angewendet werden. Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur (bis 25 °C) und für 72 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Wenn die vorbereiteten Spritzen nicht sofort verwendet werden, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, es sei denn, die Vorbereitung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen. Falls gekühlt, die Spritzen vor der Verabreichung etwa 10 - 15 Minuten Raumtemperatur annehmen lassen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Nicht schütteln.

Die Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ronapreve wird in klaren 20-ml-Durchstechflaschen aus Glas (Typ 1) geliefert.

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml Injektions-/Infusionslösung, Mehrdosendurchstechflaschen

Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche von jedem Antikörper:

Packung mit zwei klaren 20-ml-Durchstechflaschen aus Glas (Typ 1) mit Butylgummistopfen, davon eine Durchstechflasche mit 11,1 ml Lösung von 1 332 mg Casirivimab und eine Durchstechflasche mit 11,1 ml Lösung von 1 332 mg Imdevimab.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung von Ronapreve für die Infusion

Ronapreve muss von medizinischem Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen zubereitet werden:

1. Die Durchstechflaschen mit Casirivimab und Imdevimab aus der gekühlten Lagerung nehmen und vor der Zubereitung etwa 20 Minuten Raumtemperatur annehmen lassen.
 - Keiner direkten Wärme aussetzen.
 - Die Durchstechflaschen nicht schütteln.
2. Die Durchstechflaschen mit Casirivimab und Imdevimab vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüfen. Sollte Entsprechendes beobachtet werden, muss die Durchstechflasche verworfen und durch eine neue Durchstechflasche ersetzt werden.
 - Die Lösung in jeder Durchstechflasche sollte klar bis leicht opaleszent sowie farblos bis blassgelb sein.

3. Einen mit entweder 50 ml, 100 ml, 150 ml oder 250 ml 0,9%-Natriumchlorid-Infusionslösung oder 5%-Dextrose-Infusionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel (aus Polyvinylchlorid [PVC] oder Polyolefin [PO]) zur Hand nehmen.
4. Das erforderliche Volumen von Casirivimab und Imdevimab mit einer sterilen Spritze und Nadel aus jeder entsprechenden Durchstechflasche aufziehen und in einen mit 0,9%-Natriumchlorid-Infusionslösung oder 5%-Dextrose-Infusionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel spritzen (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 1).
5. Die Lösung vorsichtig durch Umdrehen des Infusionsbeutels mischen. Nicht schütteln.
6. Ronapreve enthält keine Konservierungsstoffe, daher sollte die verdünnte Infusionslösung sofort verabreicht werden.

Anwendung von Ronapreve als Infusion

- Die empfohlenen Materialien für die Infusion bereitlegen:
 - Infusionsset aus Polyvinylchlorid (PVC), Polyethylen(PE)-beschichtetem PVC oder Polyurethan (PU)
 - Inline- oder Add-on-Filter (0,2 µm bis 5 µm) aus Polyethersulfon, Polysulfon oder Polyamid für die intravenöse Anwendung.
- Das Infusionsset am Infusionsbeutel anschließen.
- Bereiten Sie das Infusionsset vor.
- Die gesamte Infusionslösung im Beutel per Pumpe oder mittels Schwerkraft über eine intravenöse Leitung mit einem sterilen Inline- oder Add-on-Filter zur Infusion (0,2 µm bis 5 µm) aus Polyethersulfon, Polysulfon oder Polyamid verabreichen.
- Die zubereitete Infusionslösung nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln verabreichen. Die Kompatibilität der Infusion von Casirivimab und Imdevimab mit anderen Infusionslösungen und Arzneimitteln als mit 0,9%-Natriumchlorid-Infusionslösung oder 5%-Dextrose-Infusionslösung ist nicht bekannt.
- Nach Abschluss der Infusion den Schlauch mit 0,9%-Natriumchlorid-Infusionslösung oder 5%-Dextrose-Infusionslösung spülen um sicherzustellen, dass die erforderliche Dosis komplett verabreicht wurde.
- Die Patienten sind nach der Infusion gemäß lokaler medizinischer Praxis zu überwachen.

Zubereitung von Ronapreve für die subkutane Injektion

Die Durchstechflasche(n) mit Casirivimab und Imdevimab aus der gekühlten Lagerung nehmen und vor der Zubereitung etwa 20 Minuten Raumtemperatur annehmen lassen. Keiner direkten Wärme aussetzen. Die Durchstechflaschen nicht schütteln.

Die Durchstechflasche(n) mit Casirivimab und Imdevimab vor der Verwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüfen. Sollte Entsprechendes beobachtet werden, muss die Durchstechflasche verworfen und durch eine neue Durchstechflasche ersetzt werden. Die Lösung in jeder Durchstechflasche sollte klar bis leicht opaleszent sowie farblos bis blassgelb sein.

1. Ronapreve sollte unter Verwendung der zutreffenden Anzahl von Spritzen zubereitet werden (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 2). 3-ml- oder 5-ml-Polypropylenspritzen mit Luer-Anschluss und 21G-Transferneedeln bereitlegen.
2. Das erforderliche Volumen von Casirivimab und Imdevimab mit einer sterilen Spritze und Nadel aus jeder entsprechenden Durchstechflasche in die jeweilige Spritze aufziehen (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 2), d. h. in insgesamt 4 Spritzen für die kombinierte Gesamtdosis von 1 200 mg und in insgesamt 2 Spritzen für die kombinierte Gesamtdosis von 600 mg. Verbleibendes Arzneimittel wie in Abschnitt 6.3 beschrieben lagern.
3. Die 21G-Transfernadel durch eine 25G- oder 27G-Nadel für die subkutane Injektion ersetzen.

4. Dieses Arzneimittel enthält keine Konservierungsstoffe, daher sollten die vorbereiteten Spritzen sofort verabreicht werden. Falls eine sofortige Verabreichung nicht möglich ist, die vorbereiteten Casirivimab- und Imdevimab-Spritzen im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C nicht länger als 72 Stunden und bei Raumtemperatur bis 25 °C nicht länger als 24 Stunden aufbewahren. Falls gekühlt, die Spritzen vor der Verabreichung etwa 10 - 15 Minuten Raumtemperatur annehmen lassen.

Anwendung von Ronapreve als subkutane Injektion

- Für die Verabreichung der 1 200-mg-Dosis von Ronapreve (600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab) 4 Spritzen bereitlegen (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 2) und für die subkutanen Injektionen vorbereiten.
- Für die Verabreichung der 600-mg-Dosis von Ronapreve (300 mg Casirivimab und 300 mg Imdevimab) 2 Spritzen bereitlegen (siehe Abschnitt 4.2, Tabelle 2) und für die subkutanen Injektionen vorbereiten.
- Aufgrund des Volumens sind die subkutanen Injektionen nacheinander an unterschiedlichen Körperstellen zu verabreichen (in die Oberschenkel, die Außenseiten der Oberarme oder den Bauch, mit 5 cm Abstand zu Bauchnabel und Gürtellinie).

Beseitigung

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

Die folgenden Punkte sind bei der Verwendung und Entsorgung von Spritzen und anderen scharfen medizinischen Gegenständen strikt einzuhalten:

- Nadeln und Spritzen dürfen nicht wiederverwendet werden.
- Alle gebrauchten Nadeln und Spritzen in einen Behälter für scharfe Gegenstände geben (stichfester Einwegbehälter).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1601/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. November 2021

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND> HERSTELLER, DER
(DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN
HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN
ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES (DER) WIRKSTOFF(S)(E) BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des arzneilich wirksamen Bestandteils biologischen Ursprungs

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer
NY 12144
Vereinigte Staaten von Amerika

Genentech, Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
Vereinigte Staaten von Amerika

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL – Zur einmaligen Anwendung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ronapreve 300 mg + 300 mg Injektions-/Infusionslösung
Casirivimab/Imdevimab

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 300 mg/2,5 ml Casirivimab (120 mg/ml).
Eine Durchstechflasche enthält 300 mg/2,5 ml Imdevimab (120 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Saccharose, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektions-/Infusionslösung
120 mg/ml
2 Durchstechflaschen mit 2,5 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Zur intravenösen oder subkutanen Anwendung
Bei i.v. Anwendung sind Casirivimab und Imdevimab zusammen zu verabreichen
Bei s.c. Anwendung sind Casirivimab und Imdevimab nacheinander zu verabreichen
Nur zur einmaligen Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. **Die Durchstechflaschen nicht schütteln.** Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1601/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHEN ETIKETT CASIRIVIMAB - Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Ronapreve 300 mg + 300 mg Injektions-/Infusionslösung
Casirivimab
i.v./s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

300 mg/2,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Muss zusammen mit Imdevimab verabreicht werden

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHEN ETIKETT IMDEVIMAB - Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Ronapreve 300 mg + 300 mg Injektions-/Infusionslösung
Imdevimab
i.v./s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

300 mg/2,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Muss zusammen mit Casirivimab verabreicht werden

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL – zur mehrmaligen Anwendung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Casirivimab/Imdevimab

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Mehrdosendurchstechflasche enthält 1 332 mg/11,1 ml Casirivimab (120 mg/ml).
Eine Mehrdosendurchstechflasche enthält 1 332 mg/11,1 ml Imdevimab (120 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Saccharose, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektions-/Infusionslösung
120 mg/ml
2 Mehrdosendurchstechflaschen mit 11,1 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten
Zur intravenösen oder subkutanen Anwendung
Bei i.v. Anwendung sind Casirivimab und Imdevimab zusammen zu verabreichen
Bei s.c. Anwendung sind Casirivimab und Imdevimab nacheinander zu verabreichen

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. **Die Durchstechflaschen nicht schütteln.** Die Durchstechflaschen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1601/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHEN ETIKETT CASIRIVIMAB – Mehrdosendurchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Casirivimab
i.v./s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 332 mg/11,1 ml

6. WEITERE ANGABEN

Muss zusammen mit Imdevimab verabreicht werden

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHEN ETIKETT IMDEVIMAB – Mehrdosendurchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml Injektions-/Infusionslösung
Imdevimab
i.v./s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 332 mg/11,1 ml

6. WEITERE ANGABEN

Muss zusammen mit Casirivimab verabreicht werden

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Ronapreve 300 mg + 300 mg Injektions-/Infusionslösung Casirivimab und Imdevimab

▼ 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.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses Arzneimittel verabreicht wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ronapreve und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Ronapreve gegeben wird?
3. Wie wird Ronapreve angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ronapreve aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ronapreve und wofür wird es angewendet?

Was ist Ronapreve?

Ronapreve besteht aus den Wirkstoffen Casirivimab und Imdevimab. Casirivimab und Imdevimab sind eine Art von Eiweißen (Proteinen), die „monoklonale Antikörper“ genannt werden.

Wofür wird Ronapreve angewendet?

Ronapreve wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer Coronavirus-2019-Erkrankung, die:

- keine Sauerstofftherapie zur Behandlung von COVID-19 benötigen und
- nach Einschätzung ihres Arztes ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung haben.

Ronapreve wird angewendet zur Vorbeugung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht.

Wie wirkt Ronapreve?

Ronapreve heftet sich an ein Protein auf der Oberfläche des Coronavirus, das sogenannte „Spike-Protein“. Dadurch wird verhindert, dass das Virus in Ihre Körperzellen eindringt und sich zwischen den Zellen weiterverbreitet.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Ronapreve gegeben wird?

Ronapreve darf bei Ihnen nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Casirivimab, Imdevimab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal sobald wie möglich, wenn dies auf Sie zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Dieses Arzneimittel kann allergische Reaktionen oder Reaktionen nach der Infusion oder Injektion hervorrufen. Die Anzeichen dieser Reaktionen sind in Abschnitt 4 aufgeführt. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn bei Ihnen irgendwelche dieser Anzeichen oder Symptome auftreten.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Kindern unter 12 Jahren oder Jugendlichen, die weniger als 40 kg wiegen, angewendet werden.

Anwendung von Ronapreve zusammen mit anderen Arzneimitteln

Bevor Sie mit Ronapreve behandelt werden, informieren Sie den Arzt oder das medizinische Fachpersonal, der/das es Ihnen verabreicht, über alle anderen Arzneimittel, die Sie einnehmen oder kürzlich eingenommen haben.

Nachdem Sie mit Ronapreve behandelt wurden:

- Teilen Sie dem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder dem Apotheker mit, dass Sie dieses Arzneimittel zur Behandlung oder Vorbeugung von COVID-19 erhalten haben.
- Teilen Sie dem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder dem Apotheker mit, dass Sie dieses Arzneimittel erhalten haben, wenn Sie gegen COVID-19 geimpft werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein.

- Der Grund dafür ist, dass nicht genügend Informationen vorliegen, um sicher zu sein, dass dieses Arzneimittel bei Anwendung in der Schwangerschaft unbedenklich ist.
- Dieses Arzneimittel wird nur verabreicht, wenn der mögliche Nutzen der Behandlung die möglichen Risiken für die Mutter und das ungeborene Kind überwiegt.

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie stillen.

- Der Grund dafür ist, dass bisher nicht bekannt ist, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht oder welche Auswirkungen es auf das Baby oder die Milchproduktion haben könnte.
- Ihr Arzt wird Ihnen bei der Entscheidung helfen, entweder weiter zu stillen oder eine Behandlung mit diesem Arzneimittel zu beginnen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel hat voraussichtlich keinen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

3. Wie wird Ronapreve angewendet?

Wie viel wird verabreicht?

Die empfohlene Dosis für die Behandlung und Vorbeugung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht beträgt 600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab.

Die empfohlene Dosis für die fortlaufende Vorbeugung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht beträgt 600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab als Initialdosis. Die Folgedosen betragen 300 mg Casirivimab und 300 mg Imdevimab, einmal alle vier Wochen.

Wie wird dieses Arzneimittel verabreicht?

Casirivimab und Imdevimab können zusammen als einmalige Infusion (über einen Tropf) in Ihre Vene über eine Dauer von 20 – 30 Minuten verabreicht werden oder als Injektionen unter die Haut, die unmittelbar nacheinander an unterschiedlichen Körperstellen verabreicht werden, wenn eine Infusion die Behandlung verzögern würde. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden entscheiden, wie lange Sie nach der Verabreichung des Arzneimittels auf das eventuelle Auftreten von Nebenwirkungen überwacht werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei der Behandlung mit Ronapreve beschrieben.

Reaktionen nach der Infusion

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn bei Ihnen irgendwelche der im Folgenden aufgeführten Anzeichen einer allergischen Reaktion oder einer Reaktion während oder nach der Infusion auftreten. Die Infusion muss möglicherweise verlangsamt, unterbrochen oder beendet werden und Sie benötigen eventuell weitere Arzneimittel zur Behandlung der Symptome. Zu den Anzeichen oder Symptomen einer allergischen Reaktion oder infusionsbedingten Reaktion können gehören:

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Übelkeit
- Schüttelfrost
- Schwindelgefühl
- Hautausschlag

Selten: kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen

- schwere allergische Reaktion (Anaphylaxie)
- juckender Hautausschlag
- Hautrötungen mit Hitzegefühl

Reaktionen nach der subkutanen (unter die Haut) Injektion

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn bei Ihnen irgendwelche dieser Anzeichen einer Reaktion nach den Injektionen auftreten.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Rötung, Juckreiz, Bluterguss, Schwellung, Schmerzen oder juckender Hautausschlag an der

Injektionsstelle

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Schwindelgefühl
- Schwellung der in der Nähe der Injektionsstelle gelegenen Lymphknoten

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Ronapreve aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und auf dem Etikett der Durchstechflasche nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Ronapreve wird vom medizinischen Fachpersonal im Krankenhaus oder in einer klinischen Einrichtung unter folgenden Bedingungen aufbewahrt:

- **Vor dem Gebrauch:** Bewahren Sie die ungeöffnete konzentrierte Lösung von Ronapreve bis zum Tag des Bedarfs im Kühlschrank auf. Lassen Sie die konzentrierte Lösung vor dem Verdünnen Raumtemperatur annehmen.
- **Nach der Verdünnung:** Ronapreve sollte sofort verwendet werden. Falls erforderlich, können Infusionsbeutel mit verdünnter Lösung bei 2 °C bis 8 °C nicht länger als 72 Stunden und bei Raumtemperatur bis 25 °C nicht länger als 20 Stunden aufbewahrt werden. Falls gekühlt, lassen Sie die Infusionslösung vor der Verabreichung etwa 30 Minuten Raumtemperatur annehmen.
- Vorbereitete Spritzen sollten sofort verwendet werden. Falls erforderlich, bewahren Sie die vorbereiteten Spritzen bei 2 °C bis 8 °C nicht länger als 72 Stunden und bei Raumtemperatur bis 25 °C nicht länger als 24 Stunden auf. Falls gekühlt, lassen Sie die Spritzen vor der Verabreichung etwa 10 - 15 Minuten Raumtemperatur annehmen.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn Sie Partikel oder Verfärbungen in der Flüssigkeit bemerken.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Ronapreve enthält

- Die Wirkstoffe sind: Casirivimab und Imdevimab. Jede 6-ml-Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung enthält 300 mg Casirivimab oder 300 mg Imdevimab.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Saccharose und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Ronapreve aussieht und Inhalt der Packung

Ronapreve ist eine Injektions-/Infusionslösung. Es handelt sich um eine klare bis leicht opaleszente und farblose bis blassgelbe Lösung, die in Packungen mit 2 Durchstechflaschen erhältlich ist, je eine Durchstechflasche für jeden Wirkstoff.

Pharmazeutischer Unternehmer

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt. Für weitere Informationen bitte die Fachinformation beachten.

Anweisungen für medizinisches Fachpersonal

Ronapreve 300 mg + 300 mg Injektions-/Infusionslösung

Casirivimab und Imdevimab müssen in Kombination als Infusion (nach Verdünnung) oder nacheinander als subkutane Injektion verabreicht werden

Casirivimab:

Jede Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung enthält 300 mg Casirivimab pro 2,5 ml (120 mg/ml) als klare bis leicht opaleszente und farblose bis blassgelbe Lösung.

Imdevimab:

Jede Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung enthält 300 mg Imdevimab pro 2,5 ml (120 mg/ml) als klare bis leicht opaleszente und farblose bis blassgelbe Lösung.

Zusammenfassung der Behandlung und Prophylaxe

Ronapreve wird angewendet zur

- Behandlung einer Coronavirus-2019-Erkrankung (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.
- Prophylaxe einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht.

Die empfohlene Dosis beträgt:

- 600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab oder
- 300 mg Casirivimab und 300 mg Imdevimab

Zubereitung für die intravenöse Infusion

Ronapreve konzentrierte Infusionslösung muss unter aseptischen Bedingungen mit 9-mg/ml(0,9%)-Natriumchlorid-Infusionslösung oder 5%-Dextrose-Infusionslösung verdünnt werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

1. Die Durchstechflaschen mit Casirivimab und Imdevimab aus der gekühlten Lagerung nehmen und vor der Zubereitung etwa 20 Minuten Raumtemperatur annehmen lassen. Keiner direkten Wärme aussetzen. Die Durchstechflaschen nicht schütteln.
2. Die Durchstechflaschen mit Casirivimab und Imdevimab vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüfen. Sollte Entsprechendes beobachtet werden, muss die Durchstechflasche verworfen und durch eine neue Durchstechflasche ersetzt werden.
 - Die Lösung in jeder Durchstechflasche sollte klar bis leicht opaleszent sowie farblos bis blassgelb sein.
3. Einen mit entweder 50 ml, 100 ml, 150 ml oder 250 ml 0,9%-Natriumchlorid-Infusionslösung oder 5%-Dextrose-Infusionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel (aus Polyvinylchlorid [PVC] oder Polyolefin [PO]) zur Hand nehmen.
4. Das erforderliche Volumen von Casirivimab und Imdevimab mit einer sterilen Spritze und Nadel aus jeder entsprechenden Durchstechflasche aufziehen und in einen mit 0,9%-Natriumchlorid-Infusionslösung oder 5%-Dextrose-Infusionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel spritzen (siehe Tabelle 1).
5. Die Lösung vorsichtig durch Umdrehen des Infusionsbeutels mischen. Nicht schütteln.

6. Dieses 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 bei 2 °C bis 8 °C nicht länger als 72 Stunden und bei Raumtemperatur bis 25 °C nicht länger als 20 Stunden aufbewahren. Falls gekühlt, die Infusionslösung vor der Verabreichung etwa 30 Minuten Raumtemperatur annehmen lassen.

Tabelle 1: Empfohlene Anweisungen zur Verdünnung für Ronapreve (Casirivimab und Imdevimab) als intravenöse Infusion

Indikation	Ronapreve Dosis	Gesamt- volumen für 1 Dosis	Aufzuziehendes Volumen, das aus jeder entsprechenden Durchstechflasche in einen mit 0,9-%-Natriumchlorid-Infusionslösung oder 5-%- Dextrose-Infusionslösung vorgefüllten 50 – 250 ml Infusionsbeutel zur gleichzeitigen Verabreichung gespritzt wird
Behandlung, Postexpositions- prophylaxe (Einzeldosis), Präexpositions- prophylaxe (Initialdosis)	600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab	10 ml	2,5 ml Casirivimab aus zwei 300-mg- Durchstechflaschen zur einmaligen Anwendung 2,5 ml Imdevimab aus zwei 300-mg- Durchstechflaschen zur einmaligen Anwendung
Präexpositions- prophylaxe (Wiederho- lungsdosis)	300 mg Casirivimab und 300 mg Imdevimab	5 ml	2,5 ml Casirivimab aus einer 300-mg- Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung 2,5 ml Imdevimab aus einer 300-mg- Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung

Anwendung als intravenöse Infusion

Die Ronapreve Infusionslösung muss unter aseptischen Bedingungen von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

- Die empfohlenen Materialien für die Infusion bereitlegen:
 - Infusionsset aus Polyvinylchlorid (PVC), Polyethylen(PE)-beschichtetem PVC oder Polyurethan (PU)
 - Inline- oder Add-on-Filter (0,2 µm bis 5 µm) aus Polyethersulfon, Polysulfon oder Polyamid für die intravenöse Anwendung
- Das Infusionsset am Infusionsbeutel anschließen.
- Bereiten Sie das Infusionsset vor.
- Die gesamte Infusionslösung im Beutel per Pumpe oder mittels Schwerkraft über eine intravenöse Leitung mit einem sterilen Inline- oder Add-on-Filter zur Infusion (0,2 µm bis 5 µm) aus Polyethersulfon, Polysulfon oder Polyamid verabreichen.
- Die Infusion ist über 20 – 30 Minuten zu verabreichen. Die Infusionsrate kann verlangsamt oder unterbrochen oder die Infusion abgebrochen werden, wenn der Patient Anzeichen von infusionsbedingten Ereignissen oder anderen Nebenwirkungen entwickelt.
- Die zubereitete Infusionslösung nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln verabreichen. Die Kompatibilität der Infusion von Casirivimab und Imdevimab mit anderen Infusionslösungen und Arzneimitteln als mit 0,9-%-Natriumchlorid-Infusionslösung oder 5-%-Dextrose-Infusionslösung ist nicht bekannt.

- Nach Abschluss der Infusion den Schlauch mit 0,9%-Natriumchlorid-Infusionslösung oder 5%-Dextrose-Infusionslösung spülen um sicherzustellen, dass die erforderliche Dosis komplett verabreicht wurde.

Zubereitung für die subkutane Injektion

Die Durchstechflasche(n) mit Casirivimab und Imdevimab aus der gekühlten Lagerung nehmen und vor der Zubereitung etwa 20 Minuten Raumtemperatur annehmen lassen. Keiner direkten Wärme aussetzen. Die Durchstechflaschen nicht schütteln.

Die Durchstechflasche(n) mit Casirivimab und Imdevimab vor der Verwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüfen. Sollte Entsprechendes beobachtet werden, muss die Durchstechflasche verworfen und durch eine neue Durchstechflasche ersetzt werden. Die Lösung in jeder Durchstechflasche sollte klar bis leicht opaleszent sowie farblos bis blassgelb sein.

1. Ronapreve sollte unter Verwendung der zutreffenden Anzahl von Spritzen zubereitet werden (siehe Tabelle 2). 3-ml- oder 5-ml-Polypropylenspritzen mit Luer-Anschluss und 21G-Transfernadeln bereitlegen.
2. Das erforderliche Volumen von Casirivimab und Imdevimab mit einer sterilen Spritze und Nadel aus jeder entsprechenden Durchstechflasche in die jeweilige Spritze aufziehen (siehe Tabelle 2), d. h. in insgesamt 4 Spritzen für die kombinierte Gesamtdosis von 1 200 mg und in insgesamt 2 Spritzen für die kombinierte Gesamtdosis von 600 mg. Verbleibendes Arzneimittel wie vorgeschrieben lagern.
3. Die 21G-Transfernadel durch eine 25G- oder 27G-Nadel für die subkutane Injektion ersetzen.
4. Dieses Arzneimittel enthält keine Konservierungsstoffe, daher sollten die vorbereiteten Spritzen sofort verabreicht werden. Falls eine sofortige Verabreichung nicht möglich ist, die vorbereiteten Casirivimab- und Imdevimab-Spritzen im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C nicht länger als 72 Stunden und bei Raumtemperatur bis 25 °C nicht länger als 24 Stunden aufbewahren. Falls gekühlt, die Spritzen vor der Verabreichung etwa 10 - 15 Minuten Raumtemperatur annehmen lassen.

Tabelle 2: Zubereitung von Ronapreve (Casirivimab und Imdevimab) zur subkutanen Injektion

Indikation	Ronapreve Dosis	Gesamt- volumen für 1 Dosis	Aus jeder entsprechenden Durchstechflasche aufzuziehendes Volumen für die Vorbereitung von 4 Spritzen
Behandlung, Postexpositions- prophylaxe (Einzeldosis), Präexpositions- prophylaxe (Initialdosis)	600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab	10 ml	2,5 ml Casirivimab aus zwei 300-mg- Durchstechflaschen zur einmaligen Anwendung 2,5 ml Imdevimab aus zwei 300-mg- Durchstechflaschen zur einmaligen Anwendung

Indikation	Ronapreve Dosis	Gesamt- volumen für 1 Dosis	Aus jeder entsprechenden Durchstechflasche aufzuziehendes Volumen für die Vorbereitung von 2 Spritzen
Präexpositions- prophylaxe (Wiederholungs- dosis)	300 mg Casirivimab und 300 mg Imdevimab	5 ml	2,5 ml Casirivimab aus einer 300-mg- Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung 2,5 ml Imdevimab aus einer 300-mg- Durchstechflasche zur einmaligen Anwendung

Anwendung der subkutanen Injektion

- Für die Verabreichung der 1 200-mg-Dosis von Ronapreve (600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab) 4 Spritzen bereitlegen (siehe Tabelle 2) und für die subkutanen Injektionen vorbereiten.
- Für die Verabreichung der 600-mg-Dosis von Ronapreve (300 mg Casirivimab und 300 mg Imdevimab) 2 Spritzen bereitlegen (siehe Tabelle 2) und für die subkutanen Injektionen vorbereiten.
- Aufgrund des Volumens sind die subkutanen Injektionen von Casirivimab und Imdevimab nacheinander an unterschiedlichen Körperstellen zu verabreichen (in die Oberschenkel, die Außenseiten der Oberarme oder den Bauch mit 5 cm Abstand zu Bauchnabel und Gürtellinie).

Überwachung und Meldung von Nebenwirkungen

- Den Patienten während und nach der Infusion oder Injektion entsprechend der gängigen medizinischen Praxis auf Nebenwirkungen überwachen. Wenn der Patient Anzeichen von infusionsbedingten Ereignissen oder anderen Nebenwirkungen entwickelt, kann die Infusionsgeschwindigkeit verlangsamt oder unterbrochen werden. Wenn Anzeichen oder Symptome einer klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion oder Anaphylaxie auftreten, ist die Anwendung sofort abzubrechen und eine geeignete Therapie und/oder unterstützende Maßnahmen einzuleiten.
- Meldung von Nebenwirkungen über [das in Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem.

Aufbewahrung

- **Vor dem Gebrauch:** Die Casirivimab- und Imdevimab-Durchstechflaschen bis sie gebraucht werden im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C aufbewahren. Nicht nach dem auf den Umkartons nach „Verwendbar bis“ und auf dem Etikett der Durchstechflaschen nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum verwenden.
- Die Casirivimab- und Imdevimab-Konzentrate sind klare bis leicht opaleszente und farblose bis blassgelbe Lösungen.
- **Vor der Verdünnung:** Die Casirivimab- und Imdevimab-Durchstechflaschen Raumtemperatur (bis 25 °C) annehmen lassen.
- **Nach der ersten Punktion der 6-ml-Durchstechflasche** ist das Arzneimittel sofort anzuwenden und eventuelle Restmengen sind zu verwerfen.

- **Nach der Verdünnung** sollte Ronapreve sofort angewendet werden. Falls erforderlich, können Infusionsbeutel mit verdünnter Lösung bei Raumtemperatur (bis 25 °C) nicht länger als 20 Stunden und bei 2 °C bis 8 °C nicht länger als 72 Stunden aufbewahrt werden. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die zubereitete Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn sie nach Anbruch nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml Injektions/-Infusionslösung Casirivimab und Imdevimab

▼ 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.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses Arzneimittel verabreicht wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ronapreve und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Ronapreve gegeben wird?
3. Wie wird Ronapreve angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ronapreve aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ronapreve und wofür wird es angewendet?

Was ist Ronapreve?

Ronapreve besteht aus den Wirkstoffen Casirivimab und Imdevimab. Casirivimab und Imdevimab sind eine Art von Eiweißen (Proteinen), die „monoklonale Antikörper“ genannt werden.

Wofür wird Ronapreve angewendet?

Ronapreve wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht mit einer Coronavirus-2019-Erkrankung, die:

- keine Sauerstofftherapie zur Behandlung von COVID-19 benötigen und
- nach Einschätzung ihres Arztes ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung haben.

Ronapreve wird angewendet zur Vorbeugung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht.

Wie wirkt Ronapreve?

Ronapreve heftet sich an ein Protein auf der Oberfläche des Coronavirus, das sogenannte „Spike-Protein“. Dadurch wird verhindert, dass das Virus in Ihre Körperzellen eindringt und sich zwischen den Zellen weiterverbreitet.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Ronapreve gegeben wird?

Ronapreve darf bei Ihnen nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Casirivimab, Imdevimab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal sobald wie möglich, wenn dies auf Sie zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Dieses Arzneimittel kann allergische Reaktionen oder Reaktionen nach der Infusion oder Injektion hervorrufen. Die Anzeichen dieser Reaktionen sind in Abschnitt 4 aufgeführt. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn bei Ihnen irgendwelche dieser Anzeichen oder Symptome auftreten.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Kindern unter 12 Jahren oder Jugendlichen, die weniger als 40 kg wiegen, angewendet werden.

Anwendung von Ronapreve zusammen mit anderen Arzneimitteln

Bevor Sie mit Ronapreve behandelt werden, informieren Sie den Arzt oder das medizinische Fachpersonal, der/das es Ihnen verabreicht, über alle anderen Arzneimittel, die Sie einnehmen oder kürzlich eingenommen haben.

Nachdem Sie mit Ronapreve behandelt wurden:

- Teilen Sie dem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder dem Apotheker mit, dass Sie dieses Arzneimittel zur Behandlung oder Vorbeugung von COVID-19 erhalten haben.
- Teilen Sie dem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder dem Apotheker mit, dass Sie dieses Arzneimittel erhalten haben, wenn Sie gegen COVID-19 geimpft werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein.

- Der Grund dafür ist, dass nicht genügend Informationen vorliegen, um sicher zu sein, dass dieses Arzneimittel bei Anwendung in der Schwangerschaft unbedenklich ist.
- Dieses Arzneimittel wird nur verabreicht, wenn der mögliche Nutzen der Behandlung die möglichen Risiken für die Mutter und das ungeborene Kind überwiegt.

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie stillen.

- Der Grund dafür ist, dass bisher nicht bekannt ist, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht oder welche Auswirkungen es auf das Baby oder die Milchproduktion haben könnte.
- Ihr Arzt wird Ihnen bei der Entscheidung helfen, entweder weiter zu stillen oder eine Behandlung mit diesem Arzneimittel zu beginnen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel hat voraussichtlich keinen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

3. Wie wird Ronapreve angewendet?

Wie viel wird verabreicht?

Die empfohlene Dosis für die Behandlung und Vorbeugung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht beträgt 600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab.

Die empfohlene Dosis für die fortlaufende Vorbeugung von COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht beträgt 600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab als Initialdosis. Die Folgedosen betragen 300 mg Casirivimab und 300 mg Imdevimab, einmal alle vier Wochen.

Wie wird dieses Arzneimittel verabreicht?

Casirivimab und Imdevimab können zusammen als einmalige Infusion (über einen Tropf) in Ihre Vene über eine Dauer von 20 – 30 Minuten verabreicht werden oder als Injektionen unter die Haut, die unmittelbar nacheinander an unterschiedlichen Körperstellen verabreicht werden, wenn eine Infusion die Behandlung verzögern würde. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden entscheiden, wie lange Sie nach der Verabreichung des Arzneimittels auf das eventuelle Auftreten von Nebenwirkungen überwacht werden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei der Behandlung mit Ronapreve beschrieben.

Reaktionen nach der Infusion

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn bei Ihnen irgendwelche der im Folgenden aufgeführten Anzeichen einer allergischen Reaktion oder einer Reaktion während oder nach der Infusion auftreten. Die Infusion muss möglicherweise verlangsamt, unterbrochen oder beendet werden und Sie benötigen eventuell weitere Arzneimittel zur Behandlung der Symptome. Zu den Anzeichen oder Symptomen einer allergischen Reaktion oder infusionsbedingten Reaktion können gehören:

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Übelkeit
- Schüttelfrost
- Schwindelgefühl
- Hautausschlag

Selten: kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen

- schwere allergische Reaktion (Anaphylaxie)
- juckender Hautausschlag
- Hautrötungen mit Hitzegefühl

Reaktionen nach der subkutanen (unter die Haut) Injektion

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn bei Ihnen irgendwelche dieser Anzeichen einer Reaktion nach den Injektionen auftreten.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Rötung, Juckreiz, Bluterguss, Schwellung, Schmerzen oder juckender Hautausschlag an der Injektionsstelle

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Schwindelgefühl
- Schwellung der in der Nähe der Injektionsstelle gelegenen Lymphknoten

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Ronapreve aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ und auf dem Etikett der Durchstechflasche nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Ronapreve wird vom medizinischen Fachpersonal im Krankenhaus oder in einer klinischen Einrichtung unter folgenden Bedingungen aufbewahrt:

- **Vor dem Gebrauch:** Bewahren Sie die ungeöffnete konzentrierte Lösung von Ronapreve bis zum Tag des Bedarfs im Kühlschrank auf. Lassen Sie die konzentrierte Lösung vor dem Verdünnen Raumtemperatur annehmen.
- **Nach der Verdünnung:** Ronapreve sollte sofort verwendet werden. Falls erforderlich, können Infusionsbeutel mit verdünnter Lösung bei 2 °C bis 8 °C nicht länger als 72 Stunden und bei Raumtemperatur bis 25 °C nicht länger als 20 Stunden aufbewahrt werden. Falls gekühlt, lassen Sie die Infusionslösung vor der Verabreichung etwa 30 Minuten Raumtemperatur annehmen.
- Vorbereitete Spritzen sollten sofort verwendet werden. Falls erforderlich, bewahren Sie die vorbereiteten Spritzen bei 2 °C bis 8 °C nicht länger als 72 Stunden und bei Raumtemperatur bis 25 °C nicht länger als 24 Stunden auf. Falls gekühlt, lassen Sie die Spritzen vor der Verabreichung etwa 10 - 15 Minuten Raumtemperatur annehmen.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn Sie Partikel oder Verfärbungen in der Flüssigkeit bemerken.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Ronapreve enthält

- Die Wirkstoffe sind: Casirivimab und Imdevimab. Jede 20-ml-Mehrdosendurchstechflasche enthält 1 332 mg Casirivimab oder 1 332 mg Imdevimab.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Saccharose und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Ronapreve aussieht und Inhalt der Packung

Ronapreve ist eine Injektions-/Infusionslösung. Es handelt sich um eine klare bis leicht opaleszente und farblose bis blassgelbe Lösung, die in Packungen mit 2 Durchstechflaschen erhältlich ist, je eine Durchstechflasche für jeden Wirkstoff.

Pharmazeutischer Unternehmer

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Straße 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta

(See Ireland)

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt. Für weitere Informationen bitte die Fachinformation beachten.

Anweisungen für medizinisches Fachpersonal

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

Casirivimab und Imdevimab müssen in Kombination als Infusion (nach Verdünnung) oder nacheinander als subkutane Injektion verabreicht werden

Casirivimab:

Jede Mehrdosendurchstechflasche enthält 1 332 mg Casirivimab pro 11,1 ml (120 mg/ml) als klare bis leicht opaleszente und farblose bis blassgelbe Lösung.

Imdevimab:

Jede Mehrdosendurchstechflasche enthält 1 332 mg Imdevimab pro 11,1 ml (120 mg/ml) als klare bis leicht opaleszente und farblose bis blassgelbe Lösung.

Zusammenfassung der Behandlung und Prophylaxe

Ronapreve wird angewendet zur

- Behandlung einer Coronavirus-2019-Erkrankung (COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht, die keine zusätzliche Sauerstofftherapie benötigen und bei denen ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 besteht.
- Prophylaxe einer COVID-19 bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht.

Die empfohlene Dosis beträgt:

- 600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab oder
- 300 mg Casirivimab und 300 mg Imdevimab

Zubereitung für die intravenöse Infusion

Ronapreve konzentrierte Infusionslösung muss unter aseptischen Bedingungen mit 9-mg/ml(0,9%)-Natriumchlorid-Infusionslösung oder 5%-Dextrose-Infusionslösung verdünnt werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

1. Die Durchstechflaschen mit Casirivimab und Imdevimab aus der gekühlten Lagerung nehmen und vor der Zubereitung etwa 20 Minuten Raumtemperatur annehmen lassen. Keiner direkten Wärme aussetzen. Die Durchstechflaschen nicht schütteln.
2. Die Durchstechflaschen mit Casirivimab und Imdevimab vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüfen. Sollte Entsprechendes beobachtet werden, muss die Durchstechflasche verworfen und durch eine neue Durchstechflasche ersetzt werden.
 - Die Lösung in jeder Durchstechflasche sollte klar bis leicht opaleszent sowie farblos bis blassgelb sein.
3. Einen mit entweder 50 ml, 100 ml, 150 ml oder 250 ml 0,9%-Natriumchlorid-Infusionslösung oder 5%-Dextrose-Infusionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel (aus Polyvinylchlorid [PVC] oder Polyolefin [PO]) zur Hand nehmen.
4. Das erforderliche Volumen von Casirivimab und Imdevimab mit einer sterilen Spritze und Nadel aus jeder entsprechenden Durchstechflasche aufziehen und in einen mit 0,9%-Natriumchlorid-Infusionslösung oder 5%-Dextrose-Infusionslösung vorgefüllten Infusionsbeutel spritzen (siehe Tabelle 1).

5. Die Lösung vorsichtig durch Umdrehen des Infusionsbeutels mischen. Nicht schütteln.
 6. Dieses 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 bei 2 °C bis 8 °C nicht länger als 72 Stunden und bei Raumtemperatur bis 25 °C nicht länger als 20 Stunden aufbewahren. Falls gekühlt, die Infusionslösung vor der Verabreichung etwa 30 Minuten Raumtemperatur annehmen lassen.

Tabelle 1: Empfohlene Anweisungen zur Verdünnung für Ronapreve (Casirivimab und Imdevimab) als intravenöse Infusion

Indikation	Ronapreve Dosis	Gesamt- volumen für 1 Dosis	Aufzuziehendes Volumen, das aus jeder entsprechenden Durchstechflasche in einen mit 0,9-%-Natriumchlorid-Infusionslösung oder 5-%-Dextrose-Infusionslösung vorgefüllten 50 – 250 ml Infusionsbeutel zur gleichzeitigen Verabreichung gespritzt wird
Behandlung, Postexpositions- prophylaxe (Einzeldosis), Präexpositions- prophylaxe (Initialdosis)	600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab	10 ml	5 ml Casirivimab aus einer 1 332-mg- Mehrdosendurchstechflasche 5 ml Imdevimab aus einer 1 332-mg- Mehrdosendurchstechflasche
Präexpositions- prophylaxe (Wiederho- lungsdosis)	300 mg Casirivimab und 300 mg Imdevimab	5 ml	2,5 ml Casirivimab aus einer 1 332-mg- Mehrdosendurchstechflasche 2,5 ml Imdevimab aus einer 1 332-mg- Mehrdosendurchstechflasche

Anwendung als intravenöse Infusion

Die Ronapreve Infusionslösung muss unter aseptischen Bedingungen von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

- Die empfohlenen Materialien für die Infusion bereitlegen:
 - Infusionsset aus Polyvinylchlorid (PVC), Polyethylen(PE)-beschichtetem PVC oder Polyurethan (PU)
 - Inline- oder Add-on-Filter (0,2 µm bis 5 µm) aus Polyethersulfon, Polysulfon oder Polyamid für die intravenöse Anwendung
- Das Infusionsset am Infusionsbeutel anschließen.
- Bereiten Sie das Infusionsset vor.
- Die gesamte Infusionslösung im Beutel per Pumpe oder mittels Schwerkraft über eine intravenöse Leitung mit einem sterilen Inline- oder Add-on-Filter zur Infusion (0,2 µm bis 5 µm) aus Polyethersulfon, Polysulfon oder Polyamid verabreichen.
- Die Infusion ist über 20 – 30 Minuten zu verabreichen. Die Infusionsrate kann verlangsamt oder unterbrochen oder die Infusion abgebrochen werden, wenn der Patient Anzeichen von infusionsbedingten Ereignissen oder anderen Nebenwirkungen entwickelt.
- Die zubereitete Infusionslösung nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln verabreichen. Die Kompatibilität der Infusion von Casirivimab und Imdevimab mit anderen Infusionslösungen und Arzneimitteln als mit 0,9-%-Natriumchlorid-Infusionslösung oder 5-%-Dextrose-Infusionslösung ist nicht bekannt.

- Nach Abschluss der Infusion den Schlauch mit 0,9%-Natriumchlorid-Infusionslösung oder 5%-Dextrose-Infusionslösung spülen um sicherzustellen, dass die erforderliche Dosis komplett verabreicht wurde.

Zubereitung für die subkutane Injektion

Die Durchstechflasche(n) mit Casirivimab und Imdevimab aus der gekühlten Lagerung nehmen und vor der Zubereitung etwa 20 Minuten Raumtemperatur annehmen lassen. Keiner direkten Wärme aussetzen. Die Durchstechflaschen nicht schütteln.

Die Durchstechflasche(n) mit Casirivimab und Imdevimab vor der Verwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüfen. Sollte Entsprechendes beobachtet werden, muss die Durchstechflasche verworfen und durch eine neue Durchstechflasche ersetzt werden. Die Lösung in jeder Durchstechflasche sollte klar bis leicht opaleszent sowie farblos bis blassgelb sein.

1. Ronapreve sollte unter Verwendung der zutreffenden Anzahl von Spritzen zubereitet werden (siehe Tabelle 2). 3-ml- oder 5-ml-Polypropylenspritzen mit Luer-Anschluss und 21G-Transferradeln bereitlegen.
2. Das erforderliche Volumen von Casirivimab und Imdevimab mit einer sterilen Spritze und Nadel aus jeder entsprechenden Durchstechflasche in die jeweilige Spritze aufziehen (siehe Tabelle 2), d. h. in insgesamt 4 Spritzen für die kombinierte Gesamtdosis von 1 200 mg und in insgesamt 2 Spritzen für die kombinierte Gesamtdosis von 600 mg. Verbleibendes Arzneimittel wie vorgeschrieben lagern.
3. Die 21G-Transferradel durch eine 25G- oder 27G-Nadel für die subkutane Injektion ersetzen.
4. Dieses Arzneimittel enthält keine Konservierungsstoffe, daher sollten die vorbereiteten Spritzen sofort verabreicht werden. Falls eine sofortige Verabreichung nicht möglich ist, die vorbereiteten Casirivimab- und Imdevimab-Spritzen im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C nicht länger als 72 Stunden und bei Raumtemperatur bis 25 °C nicht länger als 24 Stunden aufbewahren. Falls gekühlt, die Spritzen vor der Verabreichung etwa 10 - 15 Minuten Raumtemperatur annehmen lassen.

Tabelle 2: Zubereitung von Ronapreve (Casirivimab und Imdevimab) zur subkutanen Injektion

Indikation	Ronapreve Dosis	Gesamt- volumen für 1 Dosis	Aus jeder entsprechenden Durchstechflasche aufzuziehendes Volumen für die Vorbereitung von 4 Spritzen
Behandlung, Postexpositions- prophylaxe (Einzeldosis), Präexpositions- prophylaxe (Initialdosis)	600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab	10 ml	2,5 ml (2 x) Casirivimab aus einer 1 332- mg-Mehrdosendurchstechflasche 2,5 ml (2 x) Imdevimab aus einer 1 332- mg-Mehrdosendurchstechflasche
Indikation	Ronapreve Dosis	Gesamt- volumen für 1 Dosis	Aus jeder entsprechenden Durchstechflasche aufzuziehendes Volumen für die Vorbereitung von 2 Spritzen
Präexpositions- prophylaxe (Wiederholungs- dosis)	300 mg Casirivimab und 300 mg Imdevimab	5 ml	2,5 ml Casirivimab aus einer 1 332-mg- Mehrdosendurchstechflasche 2,5 ml Imdevimab aus einer 1 332-mg- Mehrdosendurchstechflasche

Anwendung der subkutanen Injektion

- Für die Verabreichung der 1 200-mg-Dosis von Ronapreve (600 mg Casirivimab und 600 mg Imdevimab) 4 Spritzen bereitlegen (siehe Tabelle 2) und für die subkutanen Injektionen vorbereiten.
- Für die Verabreichung der 600-mg-Dosis von Ronapreve (300 mg Casirivimab und 300 mg Imdevimab) 2 Spritzen bereitlegen (siehe Tabelle 2) und für die subkutanen Injektionen vorbereiten.
- Aufgrund des Volumens sind die subkutanen Injektionen von Casirivimab und Imdevimab nacheinander an unterschiedlichen Körperstellen zu verabreichen (in die Oberschenkel, die Außenseiten der Oberarme oder den Bauch mit 5 cm Abstand zu Bauchnabel und Gürtellinie).

Überwachung und Meldung von Nebenwirkungen

- Den Patienten während und nach der Infusion oder Injektion entsprechend der gängigen medizinischen Praxis auf Nebenwirkungen überwachen. Wenn der Patient Anzeichen von infusionsbedingten Ereignissen oder anderen Nebenwirkungen entwickelt, kann die Infusionsgeschwindigkeit verlangsamt oder unterbrochen werden. Wenn Anzeichen oder Symptome einer klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion oder Anaphylaxie auftreten, ist die Anwendung sofort abzubrechen und eine geeignete Therapie und/oder unterstützende Maßnahmen einzuleiten.
- Meldung von Nebenwirkungen über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem.

Aufbewahrung

- **Vor dem Gebrauch:** Die Casirivimab- und Imdevimab-Durchstechflaschen bis sie gebraucht werden im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C aufbewahren. Nicht nach dem auf den Umkartons nach „Verwendbar bis“ und auf dem Etikett der Durchstechflaschen nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum verwenden.
- Die Casirivimab- und Imdevimab-Konzentrate sind klare bis leicht opaleszente und farblose bis blassgelbe Lösungen.
- **Vor der Verdünnung:** Die Casirivimab- und Imdevimab-Durchstechflaschen Raumtemperatur (bis 25 °C) annehmen lassen.
- **Nach der ersten Punktion der 20-ml-Durchstechflasche** kann das Arzneimittel, wenn es nicht sofort verwendet wird, 16 Stunden lang bei Raumtemperatur bis 25 °C oder 48 Stunden lang im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C gelagert werden. Andere Aufbewahrungszeiten und -bedingungen nach Anbruch liegen in der Verantwortung des Anwenders.
- **Nach der Verdünnung** sollte Ronapreve sofort angewendet werden. Falls erforderlich, können Infusionsbeutel mit verdünnter Lösung bei Raumtemperatur (bis 25 °C) nicht länger als 20 Stunden und bei 2 °C bis 8 °C nicht länger als 72 Stunden aufbewahrt werden. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die zubereitete Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn sie nach Anbruch nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Verwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, es sei denn, die Verdünnung erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.