

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ronapreve 300 mg + 300 mg oplossing voor injectie/infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Verpakking met twee verschillende 300 mg injectieflacons voor eenmalig gebruik

Elke casirivimab-injectieflacon bevat 300 mg casirivimab per 2,5 ml (120 mg/ml).
Elke imdevimab-injectieflacon bevat 300 mg imdevimab per 2,5 ml (120 mg/ml).

Casirivimab en imdevimab zijn twee recombinante, humane IgG1-monoklonale antilichamen die geproduceerd zijn door middel van recombinant-DNA-technologie in ovariumcellen van de Chinese hamster.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie.

Heldere tot enigszins opalescente en kleurloze tot lichtgele oplossing met een pH van 6,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ronapreve is geïndiceerd voor:

- de behandeling van COVID-19 bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder die ten minste 40 kg wegen, die geen extra zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie tot ernstige COVID-19.
- de behandeling van COVID-19 bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder die ten minste 40 kg wegen en extra zuurstof krijgen en die een negatief SARS-CoV-2-antilichaamtestresultaat hebben.
- preventie van COVID-19 bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder die ten minste 40 kg wegen.

Bij het gebruik van Ronapreve moet rekening worden gehouden met informatie over de werkzaamheid van Ronapreve tegen zorgelijke/mogelijk relevante varianten (*Variants of Concern/Interest*). Zie rubrieken 4.4 en 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Toediening moet plaatsvinden op een locatie waar behandeling van een ernstige overgevoeligheidsreactie, zoals anafylaxie, mogelijk is. Patiënten moeten na toediening geobserveerd worden volgens lokale medische richtlijnen.

Dosering

Behandeling

De dosis bij patiënten die geen extra zuurstof nodig hebben is 600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab, toegediend als één enkele intraveneuze infusie of via subcutane injectie (zie tabellen 1 en 3). Zie rubrieken 4.4 en 5.1. Alleen bij deze patiënten, moeten casirivimab en imdevimab binnen 7 dagen na aanvang van symptomen van COVID-19 worden toegediend.

De dosis bij patiënten die extra zuurstof nodig hebben (waaronder zuurstofapparaten met een lage stroomsnelheid [*low-flow*] en hoge stroomsnelheid [*high-flow*], mechanische beademing of extracorporele membraanoxygenatie [ECMO]) is 4.000 mg casirivimab en 4.000 mg imdevimab toegediend als één enkele intraveneuze infusie (zie tabel 2 van de SmPC van Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml). Zie rubriek 5.1.

Preventie

Profylaxe na blootstelling

De dosis bij volwassen patiënten en bij adolescente patiënten van 12 jaar en ouder die ten minste 40 kg wegen is 600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab, toegediend als één enkele intraveneuze infusie of via subcutane injectie (zie tabellen 1 en 3).

Casirivimab en imdevimab moeten zo snel mogelijk na contact met een geval van COVID-19 worden toegediend.

Profylaxe vóór blootstelling

De initiële dosis bij volwassen patiënten en bij adolescente patiënten van 12 jaar en ouder die ten minste 40 kg wegen is 600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab toegediend als één enkele intraveneuze infusie of via subcutane injectie (zie tabellen 1 en 3). Daaropvolgende doses van 300 mg casirivimab en 300 mg imdevimab, toegediend als één enkele intraveneuze infusie of via subcutane injectie, kunnen elke 4 weken worden gegeven totdat er geen profylaxe meer nodig is. Er zijn geen gegevens bekend over herhaalde dosering na 24 weken (6 doses).

Gemiste doseringen

In het geval van herhaalde dosering voor profylaxe vóór blootstelling, als een dosis van Ronapreve wordt gemist, dan moet deze zo snel mogelijk worden toegediend. Daarna moet het toedieningsschema aangepast worden zodat het juiste interval tussen de doses wordt aangehouden.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Pediatrische populatie

De veiligheid en werkzaamheid van casirivimab en imdevimab bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Ronapreve is uitsluitend voor intraveneus of subcutaan gebruik.

Intraveneuze infusie

Voor de gedetailleerde instructies over de bereiding en toediening van Ronapreve, zie rubriek 6.6.

Tabel 1: Aanbevolen instructies voor verdunning en intraveneuze infusie van 600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab of 300 mg casirivimab en 300 mg imdevimab

Indicatie	Grootte van voorgevulde infusiezak met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride of 50 mg/ml (5%) dextrose	Dosis Ronapreve	Totale volume voor 1 dosis	Volume van opzuigen uit elke respectievelijke injectieflacon en te injecteren in één voorgevulde infusiezak van 50-250 ml met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride of 50 mg/ml (5%) dextrose voor gelijktijdige toediening	Minimale infusietijd
Behandeling (patiënten zonder extra zuurstof), profylaxe na blootstelling (enkele dosis), profylaxe vóór blootstelling (initiële dosis)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml uit twee 300 mg injectieflacons met casirivimab voor eenmalig gebruik 2,5 ml uit twee 300 mg injectieflacons met imdevimab voor eenmalig gebruik	20 minuten
	250 ml				30 minuten
Profylaxe vóór blootstelling (herhaalde dosis)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg casirivimab en 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml uit één 300 mg injectieflacon met casirivimab voor eenmalig gebruik 2,5 ml uit één 300 mg injectieflacon met imdevimab voor eenmalig gebruik	20 minuten
	250 ml				30 minuten

Tabel 2: Aanbevolen instructies voor verdunning en intraveneuze infusie van 4.000 mg casirivimab en 4.000 mg imdevimab

Indicatie	Grootte van voorgevulde infusiezak met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride of 50 mg/ml (5%) dextrose	Dosis Ronapreve	Totale volume voor 1 dosis	Volume op te zuigen uit elke respectievelijke injectieflacon en te injecteren in één voorgevulde infusiezak van 50-250 ml met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride of 50 mg/ml (5%) dextrose voor gelijktijdige toediening	Minimale infusietijd
Behandeling (patiënten die extra zuurstof krijgen)	250 ml*	4.000 mg casirivimab en 4.000 mg imdevimab	66,6 ml	In totaal 33,3 ml uit de injectieflacons voor eenmalig gebruik met 300 mg casirivimab In totaal 33,3 ml uit de injectieflacons voor eenmalig gebruik met 300 mg imdevimab <i>Zie ook de SmPC van Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml</i>	60 minuten

* Trek 66,6 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) of dextrose 50 mg/ml (5%) uit de infusiezak op en gooi deze weg voordat u casirivimab en imdevimab toevoegt

De infusiesnelheid kan worden vertraagd of de infusie kan onderbroken of gestopt worden als de patiënt tekenen van infusie gerelateerde bijwerkingen of andere bijwerkingen vertoont (zie rubriek 4.4).

Subcutane injectie

Voor gedetailleerde instructies over de bereiding en toediening van Ronapreve, zie rubriek 6.6.

De subcutane injecties met casirivimab en imdevimab dienen achtereenvolgend te worden toegediend, op verschillende gebieden van het lichaam (in bovenbenen, buitenkant van de bovenarmen of buik. Het gebied 5 cm rond de navel en de taille moet worden vermeden).

Tabel 3: Bereiding van 600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab of 300 mg casirivimab en 300 mg imdevimab voor subcutane injectie

Indicatie	Dosis Ronapreve	Totale volume voor 1 dosis	Volume van opzuigen uit elke respectievelijke injectieflacon om 4 injectiespuiten te bereiden
Behandeling (patiënten zonder extra zuurstof), profylaxe na blootstelling (enkele dosis), profylaxe vóór blootstelling (initiële dosis)	600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml uit twee 300 mg injectieflacons met casirivimab voor eenmalig gebruik 2,5 ml uit twee 300 mg injectieflacons met imdevimab voor eenmalig gebruik
Indicatie	Dosis Ronapreve	Totale volume voor 1 dosis	Volume van opzuigen uit elke respectievelijke injectieflacon om 2 injectiespuiten te bereiden
Profylaxe vóór blootstelling (herhaalde dosis)	300 mg casirivimab en 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml uit één 300 mg injectieflacon met casirivimab voor eenmalig gebruik 2,5 ml uit één 300 mg injectieflacon met imdevimab voor eenmalig gebruik

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Werkzaamheid tegen SARS-CoV-2-varianten

Bij beslissingen over het gebruik van Ronapreve voor behandeling of profylaxe moet rekening worden gehouden met wat bekend is over de kenmerken van de circulerende SARS-CoV-2-virussen, waaronder regionale of geografische verschillen en beschikbare informatie over gevoeligheidspatronen van Ronapreve. Zie rubriek 5.1.

Wanneer moleculaire test- of sequentiegegevens beschikbaar zijn, moet bij het selecteren van de antivirale therapie rekening worden gehouden met het uitsluiten van SARS-CoV-2-varianten waarvan is aangetoond dat ze een verminderde gevoeligheid voor Ronapreve hebben.

Subcutane toediening voor de behandeling van COVID-19

De klinische werkzaamheid van Ronapreve via subcutane toediening is niet onderzocht in klinische onderzoeken (zie rubriek 5.1). De farmacokinetiek van casirivimab en imdevimab in de eerste 48 uur na subcutane toediening van 600 mg van elk monokonaal antilichaam duidt op lagere serumblootstellingen in vergelijking met intraveneuze toediening van dezelfde dosis. Het is niet bekend of verschillen in initiële systemische blootstelling leiden tot verschillen in klinische

werkzaamheid. Het wordt aanbevolen subcutane toediening alleen te gebruiken als intraveneuze toediening niet mogelijk is en zou leiden tot vertraging van de behandeling.

Overgevoelighedsreacties, waaronder anafylaxie

Overgevoelighedsreacties, waaronder anafylaxie, werden gemeld bij de toediening van casirivimab en imdevimab (zie rubriek 4.8). Als zich tekenen of symptomen van een klinisch significante overgevoelighedsreactie of anafylaxie voordoen, stop dan onmiddellijk met de toediening en start passende medicatie en/of ondersteunende zorg.

Gevallen van convulsieve syncope zijn waargenomen na intraveneuze en subcutane toediening (zie rubriek 4.8). Convulsieve syncope dient te worden onderscheiden van epileptische aanvallen en te worden behandeld zoals klinisch geïndiceerd.

Infusiegerelateerde reacties (IRR's)

Infusiegerelateerde reacties (IRR's) werden waargenomen bij de intraveneuze toediening van casirivimab en imdevimab.

In klinische onderzoeken waargenomen IRR's waren voornamelijk matig van ernst en werden vooral gezien gedurende of binnen 24 uur na infusie. De vaak gemelde tekenen en symptomen van deze reacties omvatten nausea, koude rillingen, duizeligheid (of syncope), huiduitslag, urticaria, pruritus, tachypneu en overmatig blozen. Infusiegerelateerde reacties kunnen zich echter manifesteren als ernstige of levensbedreigende bijwerkingen en kunnen ook andere tekenen en symptomen hebben.

Indien een IRR optreedt, mag de infusie worden onderbroken, vertraagd of stopgezet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen formeel onderzoek naar interacties tussen geneesmiddelen uitgevoerd. Casirivimab en imdevimab zijn monoklonale antilichamen, die niet worden uitgescheiden via de nieren of niet worden gemetaboliseerd door cytochroom P450-enzymen. Daarom worden er geen interacties verwacht met gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen die worden uitgescheiden via de nieren of die substraten, inductoren of remmers van cytochroom P450-enzymen zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van casirivimab en imdevimab bij zwangere vrouwen. Er zijn geen onderzoeken bij dieren uitgevoerd omtrent reproductietoxiciteit. Van humane immunoglobuline G1 (IgG1)-antilichamen is bekend dat ze de placentabarière passeren. Het is niet bekend of de mogelijke overdracht van casirivimab en imdevimab enig behandelvoordeel biedt of een risico vormt voor de zich ontwikkelende foetus. Echter, aangezien casirivimab en imdevimab rechtstreeks gericht zijn tegen het spike-eiwit van SARS-CoV-2, en het ontbreken van kruisreactiviteit met reproductie- of foetaal weefsel in de kruisreactiviteitsonderzoeken in aanmerking nemende, worden er geen negatieve effecten verwacht op zich ontwikkelende foetussen. Ronapreve mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als het potentiële voordeel het potentiële risico voor de moeder en de foetus rechtvaardigt, rekening houdend met alle bijbehorende gezondheidsfactoren. Als een vrouw zwanger wordt tijdens gebruik van dit geneesmiddel, moet haar gemeld worden dat het potentiële risico voor de foetus onbekend is.

Borstvoeding

Het is onbekend of casirivimab en imdevimab worden uitgescheiden in menselijke moedermelk, maar van maternaal IgG is bekend dat het overgaat in de moedermelk gedurende de eerste dagen na de bevalling. Aangezien casirivimab en imdevimab rechtstreeks gericht zijn tegen het spike-eiwit van SARS-CoV-2, en de lage systemische absorptie na orale inname van antistoffen in aanmerking nemende, kan toediening van Ronapreve tijdens borstvoeding in overweging worden genomen wanneer dat klinisch aangewezen is.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ronapreve heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In totaal werden 8.596 personen (6.173 via intraveneuze toediening en 2.423 via subcutane toediening) behandeld met casirivimab en imdevimab in klinische onderzoeken.

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn overgevoeligheidsreacties bestaande uit infusiegerelateerde reacties (IRR's) en injectieplaatsreacties (ISR's).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 4 toont de bijwerkingen gerangschikt volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequenties zijn gedefinieerd als: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 4: Tabel met lijst van bijwerkingen geïdentificeerd uit klinische onderzoeken en na het in de handel brengen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Intraveneuze toediening		
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylaxie	Zelden
	Overgevoeligheid	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid*	Soms
	Convulsieve syncope	Onbekend
Bloedvataandoeningen	Overmatig blozen*	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Tachypneu*	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	Nausea*	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus*	Soms
	Rash*	Soms
	Urticaria*	Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koude rillingen*	Soms
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Infusiegerelateerde reacties	Soms
Subcutane toediening		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Lymfadenopathie	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus ¹ *	Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Injectieplaatsreacties ¹	Vaak

¹ ISR's zijn erytheem, pruritus, ecchymose, oedeem, pijn, gevoeligheid en urticaria

* In sommige gevallen zijn symptomen van IRR's en ISR's gemeld als individuele bijwerkingen

Pediatrie populatie

Intraveneuze toediening

In het RECOVERY-onderzoek werden 4 adolescenten ≥ 12 en < 18 jaar oud behandeld met casirivimab en imdevimab. Het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen in deze beperkte populatie was vergelijkbaar met dat bij volwassen patiënten.

Subcutane toediening

In het COV-2069-onderzoek werden 66 adolescenten van ≥ 12 jaar en < 18 jaar oud behandeld met casirivimab en imdevimab. Het waargenomen veiligheidsprofiel was vergelijkbaar met dat bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Doses tot 4.000 mg van casirivimab en 4.000 mg van imdevimab werden toegediend in klinische onderzoeken. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor hogere doses.

Er is geen specifiek antidotum tegen overdosering met casirivimab en imdevimab. De behandeling van een overdosering moet bestaan uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder toezicht houden op de vitale functies en observatie van de klinische toestand van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosera en immunoglobulinen, antivirale monoklonale antilichamen. ATC-code: J06BD07

Werkingsmechanisme

Casirivimab (IgG1 κ) en imdevimab (IgG1 λ) zijn twee recombinante humane monoklonale antilichamen zonder modificaties in de Fc-regio's. Casirivimab en imdevimab binden aan niet-overlappende epitopen van het spike-eiwitreceptorbindingsdomein (RBD) van SARS-CoV-2. Dit voorkomt binding van RBD aan de humane ACE2-receptor, en voorkomt aldus het binnendringen van het virus in cellen.

Antivirale activiteit *in vitro*

In een SARS-CoV-2-virusneutralisatietest in Vero E6-cellen neutraliseerden casirivimab, imdevimab, en casirivimab en imdevimab samen SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020-isolaat) met EC₅₀-waarden van respectievelijk 37,4 pM (0,006 μ g/ml), 42,1 pM (0,006 μ g/ml) en 31,0 pM (0,005 μ g/ml).

Weerstand

Er bestaat een potentieel risico op falen van de behandeling als gevolg van de ontwikkeling van virale varianten die resistent zijn tegen gelijktijdig toegediende casirivimab en imdevimab.

De neutraliserende werking van casirivimab, imdevimab, alsmede casirivimab en imdevimab tezamen werd beoordeeld ten opzichte van S-eiwitvarianten, waaronder bekende, zorgelijke/mogelijk relevante varianten (*VOC/VOI Variants of Concern/Interest*), varianten geïdentificeerd in *in vitro escape*-onderzoeken en varianten uit openbaar beschikbare SARS-CoV-2-genoomgegevens verkregen via het *Global Initiative on Sharing All Influenza Data* (GISAID).

De neutraliserende werking van casirivimab en imdevimab tegen de *Variants of Concern/Interest* zijn weergegeven in tabel 5.

Tabel 5: Pseudo-getypeerd *virus-like particle* neutralisatiegegevens voor de gehele sequentie of belangrijkste SARS-CoV-2 S-eiwitvariantsubstituties van *Variants of Concern/Interest met casirivimab en imdevimab - alleen of in combinatie**

Afstamming met spike-eiwitsubstituties	Belangrijkste geteste substituties	Verminderde gevoeligheid voor casirivimab en imdevimab in combinatie	Verminderde gevoeligheid voor casirivimab alleen	Verminderde gevoeligheid voor imdevimab alleen
B.1.1.7 (oorsprong VK/Alpha)	Volledig S-eiwit ^a	geen verandering ^e	geen verandering ^e	geen verandering ^e
B.1.351 (oorsprong Zuid-Afrika/Bèta)	Volledig S-eiwit ^b	geen verandering ^e	45-voudig	geen verandering ^e
P.1 (oorsprong Brazilië/Gamma)	Volledig S-eiwit ^c	geen verandering ^e	418-voudig	geen verandering ^e
B.1.427/B.1.429 (oorsprong Californië /Epsilon)	L452R	geen verandering ^e	geen verandering ^e	geen verandering ^e
B.1.526 (oorsprong New York/Iota) ^e	E484K	geen verandering ^e	25-voudig	geen verandering ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (oorsprong India /Kappa)	L452R+E484Q	geen verandering ^e	7-voudig	geen verandering ^e
B.1.617.2/AY.3 (oorsprong India/Delta)	L452R+T478K	geen verandering ^e	geen verandering ^e	geen verandering ^e
AY.1/AY.2 ^g (oorsprong India/Delta [+K417N])	K417N+L452R + T478K ^d	geen verandering ^e	9-voudig	geen verandering ^e
B.1.621/B.1.621.1 (oorsprong Colombia/Mu)	R346K, E484K, N501Y	geen verandering ^e	23-voudig ^e	geen verandering ^e
C.37 (oorsprong Peru/Lambda)	L452Q+F490S	geen verandering ^e	geen verandering ^e	geen verandering ^e
B.1.1.529/BA.1 (Omikron)	Volledig S-eiwit ^h	>1.013-voudig	>1.732-voudig	>754-voudig

^a Pseudogetypeerd VLP dat het gehele spike-eiwit van de variant tot expressie brengt, werd getest. De volgende veranderingen ten opzichte van wildtype spike-eiwit worden in de variant gevonden: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Pseudogetypeerd VLP dat het gehele spike-eiwit van de variant tot expressie brengt, werd getest. De volgende veranderingen ten opzichte van wildtype spike-eiwit worden in de variant gevonden: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Pseudogetypeerd VLP dat het gehele spike-eiwit van de variant tot expressie brengt, werd getest. In de variant zijn de volgende veranderingen van wildtype spike-eiwit gevonden: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

^d Voor AY.1: Pseudogetypeerd VLP dat het gehele spike-eiwit van de variant tot expressie brengt, werd getest. De volgende veranderingen ten opzichte van wildtype spike-eiwit worden in de variant gevonden: (T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N).

^e Geen verandering: ≤ 5-voudige afname in gevoeligheid.

^f Niet alle isolaten van de New Yorkse afstamming herbergen de E484K-substitutie (vanaf februari 2021).

^g Algemeen bekend als "Delta plus".

^h Pseudogetypeerd VLP dat het gehele spike-eiwit van de variant tot expressie brengt, werd getest. De volgende veranderingen ten opzichte van wildtype spike-eiwit worden in de variant gevonden: A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F.

**Variants of Concern/Interest* zoals gedefinieerd door de Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2021) {<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}

Zie tabel 6 voor een uitgebreide lijst van authentieke SARS-CoV-2 *Variants of Concern/Interest* die zijn beoordeeld op gevoeligheid voor casirivimab en imdevimab alleen en samen.

Tabel 6: Neutralisatiegegevens voor authentieke SARS-CoV-2 *Variants of Concern/Interest* met casirivimab en imdevimab alleen of samen

Afstamming met spike-eiwitsubstitutie	Verminderde gevoeligheid voor casirivimab en imdevimab in combinatie	Verminderde gevoeligheid voor casirivimab alleen	Verminderde gevoeligheid voor imdevimab alleen
B.1.1.7 (oorsprong VK/Alpha)	geen verandering ^a	geen verandering ^a	geen verandering ^a
B.1.351 (oorsprong Zuid-Afrika /Bèta)	geen verandering ^a	5-voudig	geen verandering ^a
P.1 (oorsprong Brazilië /Gamma)	geen verandering ^a	371-voudig	geen verandering ^a
B.1.617.1 (oorsprong India /Kappa)	geen verandering ^a	6-voudig	geen verandering ^a
B.1.617.2 (oorsprong India/Delta)	geen verandering ^a	geen verandering ^a	geen verandering ^a

^a Geen verandering: ≤ 5-voudige afname van de gevoeligheid.

Klinische werkzaamheid

Behandeling van COVID-19

COV-2067

COV-2067 was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek ter evaluatie van casirivimab en imdevimab voor de behandeling van proefpersonen met COVID-19 (symptomatisch met SARS-CoV-2 gedetecteerd via *quantitative reverse transcription polymerase chain reaction* [RT-qPCR]) die geen extra zuurstof nodig hadden en een verhoogd risico liepen op progressie naar ernstige ziekte.

In fase III cohort 1 van dit onderzoek werden de proefpersonen, die niet eerder tegen SARS-CoV-2 waren gevaccineerd, binnen 7 dagen na aanvang van symptomen gerandomiseerd naar één enkele intraveneuze infusie van 600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab (n = 1.347), 1.200 mg casirivimab en 1.200 mg imdevimab (n = 2.036) of placebo (n = 2.009).

De proefpersonen in fase III cohort 1 hadden ten minste één in het protocol vermelde risicofactor voor het ontwikkelen van ernstige COVID-19 (dit waren leeftijd > 50 jaar, obesitas gedefinieerd als BMI ≥ 30 kg/m², hart- en vaatziekte zoals hypertensie, chronische longziekte met inbegrip van astma, diabetes mellitus type 1 en 2, chronische nieraandoeningen met inbegrip van dialysepatiënten, chronische leveraandoening, zwangerschap en immuunsuppressie).

De mediane leeftijd was 50 jaar (met 13,1% van de proefpersonen van 65 jaar of ouder) en 51,4% van de proefpersonen was vrouw. De demografische gegevens en ziektekenmerken bij baseline waren goed in evenwicht tussen de groepen met casirivimab en imdevimab en placebo.

Het primaire eindpunt was het percentage proefpersonen met ≥ 1 COVID-19-gerelateerde ziekenhuisopname of overlijden door welke oorzaak dan ook tot en met dag 29.

Tabel 7: Samenvatting van de resultaten van het primaire eindpunt in fase III-onderzoek COV-2067

	1.200 mg i.v.	Placebo	2.400 mg i.v.	Placebo
	n = 1.192	n = 1.193	n = 1.812	n = 1.790
Patiënten in de mFAS met ≥ 1 COVID-19-gerelateerde ziekenhuisopname of overlijden tot en met dag 29				
Risicoreductie	72,5% (p < 0,0001)		70,9% (p < 0,0001)	
Aantal patiënten met voorvallen	11 (0,9%)	40 (3,4%)	23 (1,3%)	78 (4,4%)

mFAS: gemodificeerde volledige analyse set omvatte proefpersonen met een positief SARS-CoV-2 RT-qPCR-resultaat van nasofaryngeaal uitstrijkje bij randomisatie, en ten minste één risicofactor voor ernstige COVID-19.

De mediane tijd tot het verdwijnen van de symptomen, zoals vastgelegd in een dagelijks symptoomdagboek, daalde van 13 dagen voor placebo tot 10 dagen voor beide doses casirivimab en imdevimab (p < 0,0001).

RECOVERY

RECOVERY is een lopend multicentrisch, gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label platformonderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van mogelijke behandelingen bij in het ziekenhuis opgenomen proefpersonen met COVID-19. In het RECOVERY-onderzoek deden in het ziekenhuis opgenomen proefpersonen mee die geen zuurstof nodig hadden of die *low-flow*- of *high-flow*-zuurstoftherapie, niet-invasieve of invasieve beademing en ECMO kregen. In dit onderzoek werden 9.785 patiënten in het Verenigd Koninkrijk (VK) gerandomiseerd naar één enkele intraveneuze infusie van 4.000 mg casirivimab en 4.000 mg imdevimab plus standaardzorg (n = 4.839) of alleen standaardzorg (n = 4.946). Proefpersonen konden tussen 0 en 4 behandelingen krijgen naast de gebruikelijke standaardzorg.

Proefpersonen hadden een klinisch vermoede of laboratoriumbevestigde SARS-CoV-2-infectie en deden mee ongeacht de vereiste ademhalingsondersteuning. Resultaten van serologietesten bij baseline werden gebruikt om analysepopulaties te definiëren.

Bij baseline was de gemiddelde leeftijd 62 jaar (waarbij 30% van de proefpersonen 70 jaar of ouder was; 11 adolescenten ≥ 12 en < 18 jaar oud waren geïnccludeerd) en 63% van de proefpersonen was man. Demografische uitgangswaarden en ziektekenmerken waren goed in evenwicht tussen de behandelgroepen met casirivimab en imdevimab en met alleen standaardzorg. Proefpersonen deden aan het onderzoek mee toen de B.1.1.7- (alfa-) variant de dominante variant was in het VK. Ademhalingsondersteuning ontvangen door proefpersonen omvatte 7% zonder extra zuurstof, 61% met eenvoudige zuurstof, 26% met niet-invasieve beademing en 6% met invasieve beademing (inclusief 17 patiënten met ECMO). Bij proefpersonen die bij baseline seronegatief waren, kreeg 10% geen extra zuurstof bij baseline, kreeg 66% eenvoudige zuurstof, kreeg 21% niet-invasieve beademing en kreeg 2% invasieve beademing (inclusief één proefpersoon met ECMO). Ongeveer 94% van alle gerandomiseerde proefpersonen kreeg corticosteroïden als onderdeel van de standaardzorg.

Het primaire eindpunt was de 28-daagse mortaliteit ongeacht de oorzaak bij alle gerandomiseerde proefpersonen die seronegatief waren bij baseline. De resultaten zijn weergegeven in tabel 8.

Tabel 8: Samenvatting van de resultaten van het primaire eindpunt in het RECOVERY-onderzoek

	4.000 mg casirivimab en 4.000 mg imdevimab (intraveneus) plus standaardzorg	Alleen standaardzorg
	n = 1.633	n = 1.520
28-daagse mortaliteit ongeacht de oorzaak bij seronegatieve proefpersonen		
Aantal proefpersonen met mortaliteit ongeacht de oorzaak (%)	396 (24%)	452 (30%)
Percentageverhouding (95%-BI)	0,79 (0,69; 0,91) (p = 0,0009)	

Bij seropositieve proefpersonen was de 28-daagse mortaliteit ongeacht de oorzaak 16% (410/2.636) in de casirivimab+imdevimab-arm en 15% (384/2.636) in de arm met alleen standaardzorg (percentageverhouding 1,09 [95%-BI: 0,94; 1,25]).

Bij seronegatieve proefpersonen in de leeftijd van ≥ 80 jaar was de 28-daagse mortaliteit ongeacht de oorzaak 54,5% (126/231) en 57,5% (134/233) in respectievelijk de arm met casirivimab+imdevimab en de arm met alleen standaardzorg (percentageverhouding 0,97 [95%-BI: 0,76; 1,25]). Statistische testen van het secundaire eindpunt werden buiten de hiërarchie uitgevoerd en worden daarom als beschrijvend beschouwd.

Het secundaire eindpunt van levend ontslag uit het ziekenhuis binnen 28 dagen kwam vaker voor bij alle gerandomiseerde seronegatieve populaties behandeld met casirivimab en imdevimab, in vergelijking met alleen standaardzorg (64% versus 58%; percentageverhouding 1,19, [95%-BI: 1,09; 1,31]), met een 4 dagen kortere mediane duur van het ziekenhuisverblijf (13 dagen versus 17 dagen).

Van de gehele gerandomiseerde seronegatieve populatie die geen invasieve mechanische beademing kreeg bij baseline, werd behandeling met casirivimab en imdevimab geassocieerd met een lager risico op progressie naar het samengestelde eindpunt van invasieve mechanische beademing of overlijden (31% versus 37%, risicoverhouding 0,83, [95%-BI: 0,75; 0,92]).

COV-2066

COV-2066 was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek ter beoordeling van casirivimab en imdevimab voor de behandeling van in het ziekenhuis opgenomen proefpersonen met COVID-19 die gebruik maakten van zuurstofapparaten met *low-flow* (bijv. via gezichtsmasker of neuscanule) of zonder extra zuurstof. In dit fase 2/3-onderzoek werden 1.197 proefpersonen met een positief RT-qPCR-resultaat voor SARS-CoV-2 bij baseline 1:1:1 gerandomiseerd naar één enkele intraveneuze infusie van 1.200 mg casirivimab en 1.200 mg imdevimab (n = 406), 4.000 mg casirivimab en 4.000 mg imdevimab (n = 398), of placebo (n = 393), waarbij alle proefpersonen casirivimab en imdevimab, of placebo kregen als aanvulling op de standaardzorg voor COVID-19. De totale steekproefgrootte was kleiner dan verwacht vanwege de vroegtijdige beëindiging van het onderzoek na een aantal maanden met lage wervingspercentages. Over het algemeen werden vergelijkbare effecten waargenomen bij patiënten zonder extra zuurstof of met *low-flow*-zuurstofapparaten voor casirivimab en imdevimab in doses van 2.400 mg, en casirivimab en imdevimab in doses van 8.000 mg, wat duidt op afwezigheid van een dosiseffect in deze populatie. Deze dosisgroepen werden gecombineerd bij vergelijking met de placebogroep voor de werkzaamheidsanalyse.

Bij baseline was de mediane leeftijd 62 jaar (waarbij 44% van de proefpersonen 65 jaar of ouder was) en 54% van de proefpersonen was man, 43% van de proefpersonen was seronegatief, 48% was seropositief en 9% had een onbekende serostatus. De ademhalingsondersteuning ontvangen door proefpersonen bij aanvang van het onderzoek omvatte 44% zonder extra zuurstof en 56% met zuurstofapparaten met *low-flow*. Vóór randomisatie kreeg ongeveer 33% van de proefpersonen remdesivir en 50% kreeg systemische corticosteroiden als onderdeel van de achtergrondstandaardzorg. Demografische uitgangswaarden en ziektekenmerken waren goed in evenwicht tussen de behandelgroepen met casirivimab en imdevimab en placebo.

Het primaire virologische werkzaamheidseindpunt was de tijdgewogen gemiddelde (TWA) dagelijkse verandering ten opzichte van baseline in virale lading (\log_{10} kopieën/ml) tot en met dag 7, gemeten aan de hand van RT-qPCR in nasofaryngeale uitstrijkjes, bij proefpersonen die seronegatief waren en een positief RT-qPCR-resultaat voor SARS-CoV-2 hadden bij baseline. Behandeling met casirivimab en imdevimab voor de gecombineerde doseringsgroep resulteerde in een statistisch significante vermindering van het *least-squares*-gemiddelde van de virale lading (\log_{10} kopieën/ml) vergeleken met placebo ($-0,28 \log_{10}$ kopieën/ml/dag voor casirivimab en imdevimab; $p = 0,0172$).

Het primaire klinische eindpunt was het percentage proefpersonen dat overleed of mechanische beademing kreeg bij degenen met een positief RT-qPCR-resultaat voor SARS-CoV-2.

Behandeling met casirivimab en imdevimab voor de gecombineerde doseringsgroep resulteerde in een verminderd percentage proefpersonen met een hoge virale lading die van dag 6 tot dag 29 overleden of mechanische beademing kregen, maar het eindpunt bereikte geen statistische significantie (relatieve risicoreductie [RRR] 25,5% [95%-BI: -16,2%; 52,2%] $p = 0,2048$).

Behandeling met casirivimab en imdevimab voor de gecombineerde doseringsgroep resulteerde in een RRR van 47,1% (95%-BI: 10,2%; 68,8%) in het percentage seronegatieve proefpersonen dat van dag 6 tot dag 29 overleed of mechanische beademing kreeg.

In een post-hoc-analyse van alle gerandomiseerde seronegatieve proefpersonen in de leeftijd van ≥ 80 jaar was de mortaliteit ongeacht de oorzaak van dag 1 tot dag 29 respectievelijk 18,1% (19/105 proefpersonen) en 30,0% (18/60 proefpersonen) in de casirivimab+imdevimab-arm (gecombineerde doses) en placebo-arm (risicoverhouding 0,60 [95%-BI: 0,34; 1,06]).

Preventie van COVID-19

COV-2069 was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek waarin 600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab, subcutaan toegediend werd vergeleken met placebo ter preventie van COVID-19 bij asymptomatische huishoudelijke contacten van symptomatische personen die besmet zijn met SARS-CoV-2 (indexgevallen). De proefpersonen waren niet eerder gevaccineerd tegen SARS-CoV-2.

De proefpersonen werden 1:1 gerandomiseerd naar casirivimab en imdevimab of placebo binnen 96 uur na verzameling van het eerste monster van het index geval dat een positief resultaat (RT-qPCR) voor SARS-CoV-2 gaf.

Gerandomiseerde proefpersonen met een negatief SARS-CoV-2 RT-qPCR-testresultaat bij baseline, werden ingedeeld bij cohort A. Proefpersonen met een positief SARS-CoV-2 RT-qPCR-testresultaat werden ingedeeld bij cohort B.

Cohort A

De primaire populatieanalyse omvatte proefpersonen die bij baseline SARS-CoV-2 RT-qPCR-negatief en seronegatief waren. Proefpersonen die seropositief waren of die een onbepaalde/ontbrekende baseline-serologie hadden, werden uitgesloten van de primaire werkzaamheidsanalyse.

Voor de primaire populatieanalyse bij baseline was de mediane leeftijd 44 jaar (met 9% van de proefpersonen van 65 jaar of ouder) en 54% van de proefpersonen was vrouw. De demografische

gegevens en ziektekenmerken bij baseline waren goed in evenwicht tussen de groepen met casirivimab en imdevimab en placebo.

Het primaire eindpunt was het percentage proefpersonen dat tot en met dag 29 symptomatische RT-qPCR-bevestigde COVID-19 ontwikkelde. Er was sprake van een statistisch significante risicoreductie van 81% in de ontwikkeling van COVID-19 bij behandeling met casirivimab en imdevimab versus placebo. In een sensitiviteitsanalyse die alle RT-qPCR-negatieve proefpersonen bij baseline omvatte, was er een statistisch significante risicoreductie van 82% in de ontwikkeling van COVID-19 bij behandeling met casirivimab en imdevimab in vergelijking met placebo, ongeacht de serologische status bij baseline.

Tabel 9: Primaire analyse van onderzoek COV-2069, cohort A

	Casirivimab en imdevimab (één enkele dosis van 1.200 mg)	Placebo
Primaire populatieanalyse: seronegatief bij baseline	n = 753	n = 752
Risico op COVID-19 tot en met dag 29 (primaire eindpunt)		
Niet-aangepaste risicoreductie (aangepaste <i>odds ratio</i> , p-waarde) ¹	81% (0,17; p < 0,0001)	
Aantal personen met voorvallen	11 (1,5%)	59 (7,8%)

¹ Het betrouwbaarheidsinterval (BI) met p-waarde is gebaseerd op de *odds ratio* (casirivimab en imdevimab-groep versus placebogroep) met behulp van een logistisch-regressiemodel met de vaste categoriale effecten van behandelgroep, leeftijdsgroep (leeftijd in jaren: >=12 tot <50 en >=50), en regio (VS versus ex-VS).

Cohort B

De primaire populatieanalyse omvatte asymptomatische proefpersonen die bij baseline SARS-CoV-2 RT-qPCR-positief en seronegatief waren.

Voor de primaire populatieanalyse bij baseline was de mediane leeftijd 40 jaar (met 11% van de proefpersonen van 65 jaar of ouder) en 55% van de proefpersonen was vrouw. De demografische gegevens en ziektekenmerken bij baseline waren goed in evenwicht tussen de groepen met casirivimab en imdevimab en placebo.

Het primaire eindpunt was het percentage proefpersonen dat tot en met dag 29 middels RT-qPCR-vestigde COVID-19 ontwikkelde. Er was een risicoreductie van 31% voor de ontwikkeling van COVID-19 bij behandeling met casirivimab en imdevimab versus placebo. In een sensitiviteitsanalyse die alle RT-qPCR-positieve proefpersonen bij baseline omvatte, ongeacht de serologische status bij baseline, werd een risicoreductie van 35% gezien in RT-qPCR-vestigde COVID-19 met behandeling met casirivimab en imdevimab in vergelijking met placebo.

Tabel 10: Primaire analyse van onderzoek COV-2069, cohort B

	Casirivimab en imdevimab (enkele dosis van 1.200 mg)	Placebo
Primaire populatieanalyse: seronegatief bij baseline	n = 100	n = 104
Risico op COVID-19 Totale risicoreductie tot en met dag 29 (primaire eindpunt)		
Niet-aangepaste risicoreductie (aangepaste <i>odds ratio</i> , p-waarde) ¹	31% (0,54; p = 0,0380)	
Aantal personen met voorvallen	29 (29%)	44 (42,3%)

¹ Het betrouwbaarheidsinterval (BI) met p-waarde is gebaseerd op de *odds ratio* (casirivimab en imdevimab-groep versus placebogroep) met behulp van een logistisch-regressiemodel met de vaste categoriale effecten van behandelgroep, leeftijdsgroep (leeftijd in jaren: >=12 tot <50 en >=50), en regio (VS versus ex-VS).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Zowel casirivimab als imdevimab vertoonden een lineaire en dosisproportionele farmacokinetiek tussen de intraveneuze (150 tot 4.000 mg van elk monoklonaal antilichaam) en subcutane (300 mg en 600 mg van elk monoklonaal antilichaam) dosisbereiken die in klinische onderzoeken werden geëvalueerd.

De gemiddelde piekconcentratie (C_{max}), oppervlakte onder de curve van 0 tot 28 dagen (AUC_{0-28}) en concentratie 28 dagen na toediening (C_{28}) voor casirivimab en imdevimab waren vergelijkbaar na ofwel één enkele intraveneuze dosis van 1.200 mg (600 mg van elk monoklonaal antilichaam; 182,7 mg/l, 1.754,9 mg.dag/l, 37,9 mg/l respectievelijk voor casirivimab en 181,7 mg/l, 1.600,8 mg.dag/l, 27,3 mg/l, respectievelijk voor imdevimab), ofwel één enkele subcutane dosis van 1.200 mg (600 mg van elk monoklonaal antilichaam; 52,5 mg/l, 1.121,7 mg.dag/l, 30,5 mg/l respectievelijk voor casirivimab en 49,2 mg/l, 1.016,9 mg.dag/l, 25,9 mg/l, respectievelijk voor imdevimab).

Voor het intraveneuze regime van 8.000 mg (4.000 mg van elk monoklonaal antilichaam) bij patiënten die extra zuurstof nodig hadden, waren de gemiddelde piekconcentratie (C_{max}), oppervlakte onder de curve van 0 tot 28 dagen (AUC_{0-28}) en concentratie 28 dagen na toediening (C_{28}) voor casirivimab en imdevimab 1.046 mg/l, 9.280 mg.dag/l, 165,2 mg/l, respectievelijk voor casirivimab, en 1.132 mg/l, 8.789 mg.dag/l, 136,2 mg/l, respectievelijk voor imdevimab na één enkele intraveneuze dosis.

Voor de profylaxe vóór blootstelling (pre-exposure prophylaxis) van intraveneuze en subcutane regimes met maandelijkse toediening van 300 mg elk voor casirivimab en imdevimab na een initiële dosis (laaddosis) van 600 mg elk voor casirivimab en imdevimab, zijn de mediane voorspelde $C_{dal,ss}$ voor casirivimab en imdevimab in serum vergelijkbaar met waargenomen gemiddelde concentraties in serum op dag 29 voor één enkele subcutane dosis casirivimab en imdevimab 1.200 mg (600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab).

Absorptie

Casirivimab en imdevimab toegediend als één enkele intraveneuze dosis resulteert in piekserumconcentraties aan het einde van de infusie. Schattingen van de mediane (variatiebreedte) tijd tot het bereiken van de maximale serumconcentratie van casirivimab en imdevimab (T_{max}) na een enkele subcutane dosis van 600 mg van elk monoklonaal antilichaam zijn 6,7 (variatiebreedte 3,4 – 13,6) dagen en 6,6 (variatiebreedte 3,4 – 13,6) dagen voor respectievelijk casirivimab en imdevimab. Na een enkele subcutane dosis van 600 mg van elk monoklonaal antilichaam, hadden casirivimab en imdevimab een geschatte biologische beschikbaarheid van respectievelijk 71,8% en 71,7%.

Distributie

Het totale verdelingsvolume geschat op basis van farmacokinetische populatieanalyse was respectievelijk 7,072 l en 7,183 l voor casirivimab en imdevimab.

Biotransformatie

Van humane monoklonale IgG1-antilichamen als casirivimab en imdevimab wordt verwacht dat deze via katabole routes worden afgebroken tot kleine peptiden en aminozuren op dezelfde manier als endogeen IgG.

Eliminatie

De gemiddelde (5^e, 95^e percentiel) serumeliminatie-halfwaardetijden na een dosis van 600 mg van elk monoklonaal antilichaam waren respectievelijk 29,8 (16,4; 43,1) dagen en 26,2 (16,9; 35,6) dagen voor casirivimab en imdevimab. De gemiddelde (5^e, 95^e percentiel) klaringen waren respectievelijk 0,188 (0,11; 0,30) en 0,227 (0,15; 0,35) voor casirivimab en imdevimab.

Voor patiënten die extra zuurstof nodig hadden, waren de gemiddelde (5^e, 95^e percentiel) eliminatiewaarden in serum na een dosis van 4.000 mg van elk monoklonaal antilichaam respectievelijk 21,9 (12,4; 36,9) dagen en 18,8 (11,7; 29,4) dagen voor casirivimab en imdevimab. De gemiddelde (5^e, 95^e percentiel) klaringen waren respectievelijk 0,303 (0,156; 0,514) en 0,347 (0,188; 0,566) voor casirivimab en imdevimab.

Pediatrische populatie

Voor adolescente patiënten met COVID-19 (12 jaar en ouder en die ten minste 40 kg wegen in onderzoek COV-2067) die één enkele intraveneuze dosis van 1.200 mg kregen, was de gemiddelde \pm SD-concentratie aan het einde van de infusie en 28 dagen na toediening $172 \pm 96,9$ mg/l en $54,3 \pm 17,7$ mg/l voor casirivimab en 183 ± 101 mg/l en $45,3 \pm 13,1$ mg/l voor imdevimab.

Voor adolescenten die niet zijn geïnfecteerd met SARS-CoV-2 (12 jaar en ouder en die ten minste 40 kg wegen in onderzoek COV-2069) die één enkele subcutane dosis van 1.200 mg kregen, was de gemiddelde \pm SD-concentratie 28 dagen na toediening $44,9 \pm 14,7$ mg/l voor casirivimab en $36,5 \pm 13,2$ mg/l voor imdevimab.

De farmacokinetiek van casirivimab en imdevimab bij kinderen < 12 jaar oud is nog niet vastgesteld.

De farmacokinetiek van casirivimab en imdevimab bij kinderen < 18 jaar oud die extra zuurstof nodig hebben, is nog niet vastgesteld.

Ouderen

Populatie farmacokinetische analyse geeft aan dat leeftijd (van 18-96 jaar) geen significant effect heeft op de farmacokinetiek van casirivimab en imdevimab.

Verminderde nierfunctie

Casirivimab en imdevimab zullen naar verwachting geen significante renale eliminatie ondergaan vanwege hun molecuulgewicht (> 69 kDa).

Verminderde leverfunctie

Casirivimab en imdevimab zullen naar verwachting geen significante hepatische eliminatie ondergaan.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen onderzoeken naar carcinogeniteit, genotoxiciteit, reproductieve toxicologie en vruchtbaarheid uitgevoerd met casirivimab en imdevimab. Antilichamen zoals casirivimab en imdevimab vertonen naar verwachting geen genotoxisch of carcinogeen potentieel. In kruisreactiviteitsonderzoeken met casirivimab en imdevimab met weefsels van volwassen mensen en apen en weefsels van menselijke foetussen werd geen binding gedetecteerd.

In een toxicologisch onderzoek bij cynomolgus-ape werden niet-nadelige leverbevindingen (kleine voorbijgaande verhogingen van ASAT en ALAT) waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine
L-histidine
monohydrochloridemonohydraat
polysorbaat 80
sucrose
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon: 2 jaar

Verpakking met twee verschillende 300 mg injectieflacons voor eenmalig gebruik

Na het initieel aanprikken van de injectieflacon moet het geneesmiddel onmiddellijk worden gebruikt ; eventueel overblijvend product moet worden weggegooid.

Verdunde oplossing voor intraveneuze infusie

De oplossingen in de injectieflacons moeten vóór toediening verdund worden. De verdunde infusievloeistof is bedoeld om onmiddellijk gebruikt te worden. De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik werd aangetoond gedurende 20 uur bij kamertemperatuur (tot maximaal 25°C) en gedurende 72 uur bij 2°C – 8°C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet de bereide infusie onmiddellijk worden gebruikt. Als de oplossing niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn bewaartijden en bewaarcondities voor gebruik de verantwoordelijkheid van de bereider. Deze mogen doorgaans niet langer zijn dan 24 uur bij een temperatuur van 2°C – 8°C tenzij de verdunning werd bereid onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Als de oplossing in de koelkast is bewaard, laat de zak voor intraveneuze infusie dan op temperatuur komen gedurende 30 minuten voorafgaand aan de toediening.

Bewaren van spuiten voor subcutane toediening

De bereide spuiten dienen onmiddellijk te worden gebruikt. De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik werd aangetoond gedurende 24 uur bij kamertemperatuur (tot maximaal 25°C) en gedurende 72 uur bij 2°C – 8°C. Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens gebruik en bewaarcondities vóór gebruik onder de verantwoordelijkheid van de toedienende zorgprofessional. De bewaartijden mogen doorgaans niet langer zijn dan 24 uur bij 2°C – 8°C, tenzij de bereiding onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden. Als de spuiten in de koelkast zijn bewaard, laat de spuit dan op temperatuur komen gedurende 10-15 minuten voorafgaand aan de toediening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast bij 2 °C – 8 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

Niet schudden.

De injectieflacons in de originele buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ronapreve wordt geleverd in doorzichtige injectieflacons van type 1-glas van 6 ml.

Ronapreve 300 mg + 300 mg oplossing voor injectie/infusie, injectieflacons voor eenmalig gebruik

Elke buitenverpakking bevat 1 injectieflacon van elk antilichaam:

Verpakking van twee doorzichtige injectieflacons van type 1-glas van 6 ml met butylrubber stop met één injectieflacon van 2,5 ml oplossing met 300 mg casirivimab en één injectieflacon van 2,5 ml oplossing met 300 mg imdevimab.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van Ronapreve voor intraveneuze infusie

Ronapreve moet worden bereid door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met behulp van aseptische technieken:

1. Verwijder de casirivimab en imdevimab injectieflacons uit de koelkast en laat deze gedurende ongeveer 20 minuten voorafgaand aan de bereiding op kamertemperatuur komen.
 - Niet blootstellen aan rechtstreekse warmte.
 - De injectieflacons niet schudden.
2. Controleer de casirivimab en imdevimab injectieflacons voorafgaand aan de toediening op zichtbare deeltjes en verkleuring. Als één van beide wordt waargenomen, moet de injectieflacon worden weggegooid en vervangen door een nieuwe injectieflacon.
 - De oplossing in elke injectieflacon moet helder tot enigszins opaalachtig, kleurloos tot lichtgeel zijn.
3. Neem een voorgevulde zak voor intraveneuze infusie (gemaakt van polyvinylchloride [PVC] of polyolefine [PO]) met ofwel 50 ml, 100 ml, 150 ml of 250 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride voor injectie of 50 mg/ml (5%) dextrose voor injectie.
4. Gebruik een steriele naald en spuit en trek de juiste hoeveelheid casirivimab en imdevimab op uit elke respectievelijke injectieflacon en injecteer in een voorgevulde infusiezak met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride voor injectie of 50 mg/ml (5%) dextrose voor injectie (zie rubriek 4.2, tabel 1).
5. Meng de infusiezak met de verdunde oplossing door de infusiezak voorzichtig om te draaien. Niet schudden.
6. Ronapreve bevat geen conserveermiddel en daarom moet de verdunde infusievloeistof onmiddellijk worden toegediend.

Toediening van Ronapreve via intraveneuze infusie

- Verzamel de aanbevolen materialen voor de infusie:
 - Infusieset gemaakt van polyvinylchloride (PVC), polyethyleen (PE)-bektelede PVC, of polyurethaan (PU)
 - *Inline*- of *add-on* filter voor intraveneuze toediening van 0,2 µm tot 5 µm gemaakt van polyethersulfon, polysulfon, of polyamide
- Bevestig de infusieset aan de zak voor intraveneuze infusie.
- Vul de infusieset voor.
- Dien de gehele infusievloeistof in de zak toe via een infusiepomp of met een druppelinfluus via een intraveneuze lijn met een steriel, *inline*- of *add-on* filter voor intraveneuze toediening van 0,2 µm tot 5 µm gemaakt van polyethersulfon polysulfon, of polyamide.
- De bereide infusievloeistof mag niet gelijktijdig met andere geneesmiddelen worden toegediend. De verenigbaarheid van casirivimab en imdevimab voor injectie met andere intraveneuze oplossingen of geneesmiddelen dan 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride voor injectie of 50 mg/ml (5%) dextrose voor injectie is niet bekend.
- Wanneer de infusie klaar is, spoel de slang dan met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride voor injectie of 50 mg/ml (5%) dextrose voor injectie om te waarborgen dat de vereiste dosis is toegediend.
- Na de intraveneuze infusie moeten de personen worden gemonitord volgens de lokale medische voorschriften.

Bereiding van Ronapreve voor subcutane injectie

Haal de injectieflacon(s) casirivimab en imdevimab uit de koelkast en laat ze voor bereiding ongeveer 20 minuten op kamertemperatuur komen.
Niet blootstellen aan rechtstreekse warmte.
De injectieflacons niet schudden.

Inspecteer de injectieflacon(s) casirivimab en imdevimab vóór toediening visueel op deeltjes en verkleuring. Als één van beide wordt waargenomen, moet de injectieflacon worden weggegooid en vervangen door een nieuwe injectieflacon. De oplossing voor elke injectieflacon moet helder tot enigszins opaalachtig, kleurloos tot lichtgeel zijn.

1. Ronapreve moet worden bereid met het juiste aantal spuiten (zie rubriek 4.2, tabel 3). Zorg voor 3 ml of 5 ml polypropyleen spuiten met luer-aansluiting en 21-gauge transfernaalden.
2. Gebruik een steriele naald en spuit en trek het juiste volume casirivimab en imdevimab op uit elke respectievelijke injectieflacon in elke injectiespuit (zie rubriek 4.2, tabel 3) voor een totaal van 4 injectiespuiten voor de gecombineerde totale dosis van 1.200 mg en voor een totaal van 2 injectiespuiten voor de gecombineerde totale dosis van 600 mg. Bewaar eventueel overgebleven product zoals aangegeven in rubriek 6.3.
3. Vervang de 21-gauge opzuignaald door een 25-gauge of 27-gauge naald voor subcutane injectie.
4. Dit product bevat geen conserveermiddel en daarom moeten de voorbereide spuiten onmiddellijk worden toegediend. Als onmiddellijke toediening niet mogelijk is, bewaar de bereide casirivimab- en imdevimab-spuiten dan niet langer dan 72 uur in de koelkast bij 2 °C – 8 °C of niet langer dan 24 uur bij kamertemperatuur tot maximaal 25 °C. Indien gekoeld, laat de spuiten dan voor toediening ongeveer 10 – 15 minuten op kamertemperatuur komen.

Toediening van Ronapreve voor subcutane injectie

- Voor de toediening van de Ronapreve 1.200 mg dosis (600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab), verzamel 4 spuiten (zie rubriek 4.2, tabel 3) en bereid subcutane injecties voor.
- Voor de toediening van de Ronapreve 600 mg dosis (300 mg casirivimab en 300 mg imdevimab), verzamel 2 spuiten (zie rubriek 4.2, tabel 3) en bereid subcutane injecties voor.
- Vanwege het volume moeten de subcutane injecties achtereenvolgend worden toegediend in verschillende delen van het lichaam (in bovenbenen, buitenkant van de bovenarmen of buik. Het gebied 5 cm rond de navel en de taille moet worden vermeden).

Vernietiging

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

De volgende punten moeten strikt worden nageleefd bij het gebruik en het verwijderen van injectiespuiten en andere scherpe medische voorwerpen:

- Naalden en injectiespuiten mogen nooit worden hergebruikt.
- Doe alle gebruikte naalden en spuiten in een naaldencontainer (doorprikbestendige wegwerpcontainer).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1601/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 november 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml oplossing voor injectie/infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Verpakking met twee verschillende 1.332 mg injectieflacons voor meervoudig gebruik

Elke casirivimab injectieflacon bevat 1.332 mg casirivimab per 11,1 ml (120 mg/ml).

Elke imdevimab injectieflacon bevat 1.332 mg imdevimab per 11,1 ml (120 mg/ml).

Casirivimab en imdevimab zijn twee recombinante, humane IgG1-monoklonale antilichamen die geproduceerd zijn door middel van recombinant DNA-technologie in ovariumcellen van de Chinese hamster.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie.

Heldere tot enigszins opalescente en kleurloze tot lichtgele oplossing met een pH van 6,0.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ronapreve is geïndiceerd voor:

- de behandeling van COVID-19 bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder die ten minste 40 kg wegen, die geen extra zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie tot ernstige COVID-19.
- de behandeling van COVID-19 bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder die ten minste 40 kg wegen en extra zuurstof krijgen en die een negatief SARS-CoV-2-antilichaamtestresultaat hebben.
- preventie van COVID-19 bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder die ten minste 40 kg wegen.

Bij het gebruik van Ronapreve moet rekening worden gehouden met informatie over de werkzaamheid van Ronapreve tegen zorgelijke/mogelijk relevante varianten (*Variants of Concern/Interest*). Zie rubrieken 4.4 en 5.1.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Toediening moet plaatsvinden op een locatie waar behandeling van een ernstige overgevoeligheidsreactie, zoals anafylaxie, mogelijk is. Patiënten moeten na toediening geobserveerd worden volgens lokale medische richtlijnen.

Dosering

Behandeling

De dosis bij patiënten die geen extra zuurstof nodig hebben is 600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab, toegediend als één enkele intraveneuze infusie of via subcutane injectie (zie tabellen 1 en 3). Zie rubrieken 4.4 en 5.1. Alleen bij deze patiënten moeten casirivimab en imdevimab binnen 7 dagen na aanvang van symptomen van COVID-19 worden toegediend.

De dosis bij patiënten die extra zuurstof nodig hebben (waaronder zuurstofapparaten met een lage stroomsnelheid [*low-flow*] en hoge stroomsnelheid [*high-flow*], mechanische beademing of extracorporele membraanoxygenatie [ECMO]) gebruiken is 4.000 mg casirivimab en 4.000 mg imdevimab toegediend als één enkele intraveneuze infusie (zie tabel 2 van de SmPC van Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml). Zie rubriek 5.1.

Preventie

Profylaxe na blootstelling

De dosis bij volwassen patiënten en bij adolescente patiënten van 12 jaar en ouder die ten minste 40 kg wegen is 600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab, toegediend als één enkele intraveneuze infusie of via subcutane injectie (zie tabellen 1 en 3).

Casirivimab en imdevimab moeten zo snel mogelijk na contact met een geval van COVID-19 worden toegediend.

Profylaxe vóór blootstelling

De initiële dosis bij volwassen patiënten en bij adolescente patiënten van 12 jaar en ouder die ten minste 40 kg wegen is 600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab toegediend als één enkele intraveneuze infusie of via subcutane injectie (zie tabellen 1 en 3). Daaropvolgende doses van 300 mg casirivimab en 300 mg imdevimab, toegediend als één enkele intraveneuze infusie of via subcutane injectie, kunnen elke 4 weken worden gegeven totdat er geen profylaxe meer nodig is. Er zijn geen gegevens bekend over herhaalde dosering na 24 weken (6 doses).

Gemiste doseringen

In het geval van herhaalde dosering voor profylaxe vóór blootstelling, als een dosis van Ronapreve wordt gemist, dan moet deze zo snel mogelijk worden toegediend. Daarna moet het toedieningsschema aangepast worden zodat het juiste interval tussen de doses wordt aangehouden.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Pediatrische populatie

De veiligheid en werkzaamheid van casirivimab en imdevimab bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Ronapreve is uitsluitend voor intraveneus of subcutaan gebruik.

Intraveneuze infusie

Voor de gedetailleerde instructies over de bereiding en toediening van Ronapreve, zie rubriek 6.6.

Tabel 1: Aanbevolen instructies voor verdunning en intraveneuze infusie van 600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab of 300 mg casirivimab en 300 mg imdevimab

Indicatie	Grootte van voorgevulde infusiezak met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride of 50 mg/ml (5%) dextrose	Dosis Ronapreve	Totale volume voor 1 dosis	Volume van opzuigen uit elke respectievelijke injectieflacon en te injecteren in één voorgevulde infusiezak van 50-250 ml met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride of 50 mg/ml (5%) dextrose voor gelijktijdige toediening	Minimale infusietijd
Behandeling (patiënten zonder extra zuurstof), profylaxe na blootstelling (enkele dosis), profylaxe vóór blootstelling (initiële dosis)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab	10 ml	5 ml uit één 1.332 mg injectieflacon met casirivimab voor meervoudig gebruik 5 ml uit één 1.332 mg injectieflacon met imdevimab voor meervoudig gebruik	20 minuten
	250 ml				30 minuten
Profylaxe vóór blootstelling (herhaalde dosis)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg casirivimab en 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml uit één 1.332 mg injectieflacon met casirivimab voor meervoudig gebruik 2,5 ml uit één 1.332 mg injectieflacon met imdevimab voor meervoudig gebruik	20 minuten
	250 ml				30 minuten

Tabel 2: Aanbevolen instructies voor verdunning en intraveneuze infusie van 4.000 mg casirivimab en 4.000 mg imdevimab

Indicatie	Grootte van voorgevulde infusiezak met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride of 50 mg/ml (5%) dextrose	Dosis Ronapreve	Totale volume voor 1 dosis	Volume op te zuigen uit elke respectievelijke injectieflacon en te injecteren in één voorgevulde infusiezak van 50-250 ml met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride of 50 mg/ml (5%) dextrose voor gelijktijdige toediening	Minimale infusietijd
Behandeling (patiënten die extra zuurstof gebruiken)	250 ml*	4.000 mg casirivimab en 4.000 mg imdevimab	66,6 ml	11,1 ml uit 3 injectieflacons voor meervoudig gebruik met 1.332 mg casirivimab 11,1 ml uit 3 injectieflacons voor meervoudig gebruik met 1.332 mg imdevimab	60 minuten

* Trek 66,6 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) of dextrose 50 mg/ml (5%) uit de infusiezak op en gooi deze weg voordat u casirivimab en imdevimab toevoegt

De infusiesnelheid kan worden vertraagd of de infusie kan onderbroken of gestopt worden als de patiënt tekenen van infusie gerelateerde bijwerkingen of andere bijwerkingen vertoont (zie rubriek 4.4).

Subcutane injectie

Voor gedetailleerde instructies over de bereiding en toediening van Ronapreve, zie rubriek 6.6.

De subcutane injecties met casirivimab en imdevimab dienen achtereenvolgend te worden toegediend, op verschillende gebieden van het lichaam (in bovenbenen, buitenkant van de bovenarmen of buik. Het gebied 5 cm rond de navel en de taille moet worden vermeden).

Tabel 3: Bereiding van 600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab of 300 mg casirivimab en 300 mg imdevimab voor subcutane injectie

Indicatie	Dosis Ronapreve	Totale volume voor 1 dosis	Volume van opzuigen uit elke respectievelijke injectieflacon om 4 injectiespuiten te bereiden
Behandeling (patiënten zonder extra zuurstof), profylaxe na blootstelling (enkele dosis), profylaxe vóór blootstelling (initiële dosis)	600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml (2x) uit één 1.332 mg injectieflacon met casirivimab voor meervoudig gebruik 2,5 ml (2x) uit één 1.332 mg injectieflacon met imdevimab voor meervoudig gebruik
Indicatie	Dosis Ronapreve	Totale volume voor 1 dosis	Volume van opzuigen uit elke respectievelijke injectieflacon om 2 injectiespuiten te bereiden
Profylaxe vóór blootstelling (herhaalde dosis)	300 mg casirivimab en 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml uit één 1.332 mg injectieflacon met casirivimab voor meervoudig gebruik 2,5 ml uit één 1.332 mg injectieflacon met imdevimab voor meervoudig gebruik

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Werkzaamheid tegen SARS-CoV-2-varianten

Bij beslissingen over het gebruik van Ronapreve voor behandeling of profylaxe moet rekening worden gehouden met wat bekend is over de kenmerken van de circulerende SARS-CoV-2-virussen, waaronder regionale of geografische verschillen en beschikbare informatie over gevoeligheidspatronen van Ronapreve. Zie rubriek 5.1.

Wanneer moleculaire test- of sequentiegegevens beschikbaar zijn, moet bij het selecteren van de antivirale therapie rekening worden gehouden met het uitsluiten van SARS-CoV-2-varianten waarvan is aangetoond dat ze een verminderde gevoeligheid voor Ronapreve hebben.

Subcutane toediening voor de behandeling van COVID-19

De klinische werkzaamheid van Ronapreve via subcutane toediening is niet onderzocht in klinische onderzoeken (zie rubriek 5.1). De farmacokinetiek van casirivimab en imdevimab in de eerste 48 uur na subcutane toediening van 600 mg van elk monokonaal antilichaam duidt op lagere serumblootstellingen in vergelijking met intraveneuze toediening van dezelfde dosis. Het is niet bekend of verschillen in initiële systemische blootstelling leiden tot verschillen in klinische

werkzaamheid. Het wordt aanbevolen subcutane toediening alleen te gebruiken als intraveneuze toediening niet mogelijk is en zou leiden tot vertraging van de behandeling.

Overgevoelighedsreacties, waaronder anafylaxie

Overgevoelighedsreacties, waaronder anafylaxie, werden gemeld bij de toediening van casirivimab en imdevimab (zie rubriek 4.8). Als zich tekenen of symptomen van een klinisch significante overgevoelighedsreactie of anafylaxie voordoen, stop dan onmiddellijk met de toediening en start passende medicatie en/of ondersteunende zorg.

Gevallen van convulsieve syncope zijn waargenomen na intraveneuze en subcutane toediening (zie rubriek 4.8). Convulsieve syncope dient te worden onderscheiden van epileptische aanvallen en te worden behandeld zoals klinisch geïndiceerd.

Infusiegerelateerde reacties (IRR's)

Infusiegerelateerde reacties (IRR's) werden waargenomen bij de intraveneuze toediening van casirivimab en imdevimab.

In klinische onderzoeken waargenomen IRR's waren voornamelijk matig van ernst en werden vooral gezien gedurende of binnen 24 uur na infusie. De vaak gemelde tekenen en symptomen van deze reacties omvatten nausea, koude rillingen, duizeligheid (of syncope), huiduitslag, urticaria, pruritus, tachypneu en overmatig blozen. Infusiegerelateerde reacties kunnen zich echter manifesteren als ernstige of levensbedreigende bijwerkingen en kunnen ook andere tekenen en symptomen hebben.

Indien een IRR optreedt, mag de infusie worden onderbroken, vertraagd of stopgezet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen formeel onderzoek naar interacties tussen geneesmiddelen uitgevoerd. Casirivimab en imdevimab zijn monoklonale antilichamen, die niet worden uitgescheiden via de nieren of niet worden gemetaboliseerd door cytochroom P450-enzymen. Daarom worden er geen interacties verwacht met gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen die worden uitgescheiden via de nieren of die substraten, inductoren of remmers van cytochroom P450-enzymen zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van casirivimab en imdevimab bij zwangere vrouwen. Er zijn geen onderzoeken bij dieren uitgevoerd omtrent reproductietoxiciteit. Van humane immunoglobuline G1 (IgG1)-antilichamen is bekend dat ze de placentabarrière passeren. Het is niet bekend of de mogelijke overdracht van casirivimab en imdevimab enig behandelvoordeel biedt of een risico vormt voor de zich ontwikkelende foetus. Echter, aangezien casirivimab en imdevimab rechtstreeks gericht zijn tegen het spike-eiwit van SARS-CoV-2, en het ontbreken van kruisreactiviteit met reproductie- of foetaal weefsel in de kruisreactiviteitsonderzoeken in aanmerking nemende, worden er geen negatieve effecten verwacht op zich ontwikkelende foetussen. Ronapreve mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt als het potentiële voordeel het potentiële risico voor de moeder en de foetus rechtvaardigt, rekening houdend met alle bijbehorende gezondheidsfactoren. Als een vrouw zwanger wordt tijdens gebruik van dit geneesmiddel, moet haar gemeld worden dat het potentiële risico voor de foetus onbekend is.

Borstvoeding

Het is onbekend of casirivimab en imdevimab worden uitgescheiden in menselijke moedermelk, maar van maternaal IgG is bekend dat het overgaat in de moedermelk gedurende de eerste dagen na de bevalling. Aangezien casirivimab en imdevimab rechtstreeks gericht zijn tegen het spike-eiwit van

SARS-CoV-2, en de lage systemische absorptie na orale inname van antistoffen in aanmerking nemende, kan toediening van Ronapreve tijdens borstvoeding in overweging worden genomen wanneer dat klinisch aangewezen is.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsonderzoeken uitgevoerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ronapreve heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In totaal werden 8.596 personen (6.173 via intraveneuze toediening en 2.423 via subcutane toediening) behandeld met casirivimab en imdevimab in klinische onderzoeken.

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn overgevoeligheidsreacties bestaande uit infusiegerelateerde reacties (IRR's) en injectieplaatsreacties (ISR's).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 4 toont de bijwerkingen gerangschikt volgens systeem/orgaanklasse en frequentie. Frequenties zijn gedefinieerd als: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 4: Tabel met lijst van bijwerkingen geïdentificeerd uit klinische onderzoeken en na het in de handel brengen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Intraveneuze toediening		
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylaxie	Zelden
	Overgevoeligheid	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid*	Soms
	Convulsieve syncope	Onbekend
Bloedvataandoeningen	Overmatig blozen*	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Tachypneu*	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	Nausea*	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus*	Soms
	Rash*	Soms
	Urticaria*	Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koude rillingen*	Soms
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Infusiegerelateerde reacties	Soms
Subcutane toediening		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Lymfadenopathie	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus ^{1*}	Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Injectieplaatsreacties ¹	Vaak

¹ ISR's zijn erytheem, pruritus, ecchymose, oedeem, pijn, gevoeligheid, urticaria en convulsieve syncope

* In sommige gevallen zijn symptomen van IRR's en ISR's gemeld als individuele bijwerkingen

Pediatrische populatie

Intraveneuze toediening

In het RECOVERY-onderzoek werden 4 adolescenten ≥ 12 en < 18 jaar oud behandeld met casirivimab en imdevimab. Het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen in deze beperkte populatie was vergelijkbaar met dat bij volwassen patiënten.

Subcutane toediening

In het COV-2069-onderzoek werden 66 adolescenten van ≥ 12 jaar en < 18 jaar oud behandeld met casirivimab en imdevimab. Het waargenomen veiligheidsprofiel was vergelijkbaar met dat bij volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Doses tot 4.000 mg van casirivimab en 4.000 mg van imdevimab werden toegediend in klinische onderzoeken. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor hogere doses.

Er is geen specifiek antidotum tegen overdosering met casirivimab en imdevimab. De behandeling van een overdosering moet bestaan uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder toezicht houden op de vitale functies en observatie van de klinische toestand van de patiënt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immuunsera en immunoglobulinen, antivirale monoklonale antilichamen. ATC-code: J06BD07

Werkingsmechanisme

Casirivimab (IgG1 κ) en imdevimab (IgG1 λ) zijn twee recombinante humane monoklonale antilichamen zonder modificaties in de Fc-regio's. Casirivimab en imdevimab binden aan niet-overlappende epitopen van het spike-eiwitreeceptorbindingsdomein (RBD) van SARS-CoV-2. Dit voorkomt binding van RBD aan de humane ACE2-receptor, en voorkomt aldus het binnendringen van het virus in cellen.

Antivirale activiteit *in vitro*

In een SARS-CoV-2-virusneutralisatie-test in Vero E6-cellen, neutraliseerden casirivimab, imdevimab, en casirivimab en imdevimab samen SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020-isolaat) met EC₅₀-waarden van respectievelijk 37,4 pM (0,006 μ g/ml), 42,1 pM (0,006 μ g/ml) en 31,0 pM (0,005 μ g/ml).

Weerstand

Er bestaat een potentieel risico op falen van de behandeling als gevolg van de ontwikkeling van virale varianten die resistent zijn tegen gelijktijdig toegediende casirivimab en imdevimab.

De neutraliserende werking van casirivimab, imdevimab, alsmede casirivimab en imdevimab tezamen werd beoordeeld ten opzichte van S-eiwitvarianten, waaronder bekende, zorgelijke/mogelijk relevante varianten (*VOC/VOI Variants of Concern/Interest*), varianten geïdentificeerd in *in vitro escape*-onderzoeken en varianten uit openbaar beschikbare SARS-CoV-2-genoomgegevens verkregen via het *Global Initiative on Sharing All Influenza Data* (GISAID).

De neutraliserende werking van casirivimab en imdevimab tegen de *Variants of Concern/Interest* zijn weergegeven in tabel 5.

Tabel 5: Pseudo-getypeerd *virus-like particle* neutralisatiegegevens voor de gehele sequentie of belangrijkste SARS-CoV-2 S-eiwitvariantsubstituties van *Variants of Concern/Interest met casirivimab en imdevimab – alleen of in combinatie**

Afstamming met spike-eiwitsubstituties	Belangrijkste geteste substituties	Verminderde gevoeligheid voor casirivimab en imdevimab in combinatie	Verminderde gevoeligheid voor casirivimab alleen	Verminderde gevoeligheid voor imdevimab alleen
B.1.1.7 (oorsprong VK/Alpha)	Volledig S-eiwit ^a	geen verandering ^e	geen verandering ^e	geen verandering ^e
B.1.351 (oorsprong Zuid-Afrika/Bèta)	Volledig S-eiwit ^b	geen verandering ^e	45-voudig	geen verandering ^e
P.1 (oorsprong Brazilië/Gamma)	Volledig S-eiwit ^c	geen verandering ^e	418-voudig	geen verandering ^e
B.1.427/B.1.429 (oorsprong Californië /Epsilon)	L452R	geen verandering ^e	geen verandering ^e	geen verandering ^e
B.1.526 (oorsprong New York/Iota) ^e	E484K	geen verandering ^e	25-voudig	geen verandering ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (oorsprong India /Kappa)	L452R+E484Q	geen verandering ^e	7-voudig	geen verandering ^e
B.1.617.2/AY.3 (oorsprong India/Delta)	L452R+T478K	geen verandering ^e	geen verandering ^e	geen verandering ^e
AY.1/AY.2 ^g (oorsprong India/Delta [+K417N])	K417N+L452R + T478K ^d	geen verandering ^e	9-voudig	geen verandering ^e
B.1.621/B.1.621.1 (oorsprong Colombia/Mu)	R346K, E484K, N501Y	geen verandering ^e	23-voudig ^e	geen verandering ^e
C.37 (oorsprong Peru/Lambda)	L452Q+F490S	geen verandering ^e	geen verandering ^e	geen verandering ^e
B.1.1.529/BA.1 (Omikron)	Volledig S-eiwit ^h	>1.013-voudig	>1.732-voudig	>754-voudig

^a Pseudogetypeerd VLP dat het gehele spike-eiwit van de variant tot expressie brengt, werd getest. De volgende veranderingen ten opzichte van wildtype spike-eiwit worden in de variant gevonden: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Pseudogetypeerd VLP dat het gehele variant spike-eiwit van de variant tot expressie brengt, werd getest. De volgende veranderingen ten opzichte van wildtype spike-eiwit worden in de variant gevonden: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Pseudogetypeerd VLP dat het gehele variant spike-eiwit van de variant tot expressie brengt, werd getest. In de variant zijn de volgende veranderingen van wildtype spike-eiwit gevonden: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

^d Voor AY.1: Pseudogetypeerd VLP dat het gehele variant spike-eiwit van de variant tot expressie brengt, werd getest. De volgende veranderingen ten opzichte van wildtype spike-eiwit worden in de variant gevonden: (T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N).

^e Geen verandering: ≤ 5-voudige afname in gevoeligheid.

^f Niet alle isolaten van de New Yorkse afstamming herbergen de E484K-substitutie (vanaf februari 2021).

^g Algemeen bekend als “Delta plus”.

^h Pseudogetypeerd VLP dat het gehele spike-eiwit van de variant tot expressie brengt, werd getest. De volgende veranderingen ten opzichte van wildtype spike-eiwit worden in de variant gevonden: A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F.

* *Variants of Concern/Interest* zoals gedefinieerd door de Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 2021) {<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}

Zie tabel 6 voor een uitgebreide lijst van authentieke SARS-CoV-2 *Variants of Concern/Interest* die zijn beoordeeld op gevoeligheid voor casirivimab en imdevimab alleen en samen.

Tabel 6: Neutralisatiegegevens voor authentieke SARS-CoV-2 *Variants of Concern/Interest* met casirivimab en imdevimab alleen of samen

Afstamming met spike-eiwitsubstitutie	Verminderde gevoeligheid voor casirivimab en imdevimab in combinatie	Verminderde gevoeligheid voor casirivimab alleen	Verminderde gevoeligheid voor imdevimab alleen
B.1.1.7 (oorsprong VK/Alpha)	geen verandering ^a	geen verandering ^a	geen verandering ^a
B.1.351 (oorsprong Zuid-Afrika/Bèta)	geen verandering ^a	5-voudig	geen verandering ^a
P.1 (oorsprong Brazilië /Gamma)	geen verandering ^a	371-voudig	geen verandering ^a
B.1.617.1 (oorsprong India/Kappa)	geen verandering ^a	6-voudig	geen verandering ^a
B.1.617.2 (oorsprong India/Delta)	geen verandering ^a	geen verandering ^a	geen verandering ^a

^a Geen verandering: ≤ 5-voudige afname van de gevoeligheid.

Klinische werkzaamheid

Behandeling van COVID-19

COV-2067

COV-2067 was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek ter evaluatie van casirivimab en imdevimab voor de behandeling van proefpersonen met COVID-19 (symptomatisch met SARS-CoV-2 gedetecteerd via *quantitative reverse transcription polymerase chain reaction* [RT-qPCR]) die geen extra zuurstof nodig hadden en een verhoogd risico liepen op progressie naar ernstige ziekte.

In fase III cohort 1 van dit onderzoek werden de proefpersonen, die niet eerder tegen SARS-CoV-2 waren gevaccineerd, binnen 7 dagen na aanvang van symptomen gerandomiseerd naar één enkele intraveneuze infusie van 600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab (n = 1.347), 1.200 mg casirivimab en 1.200 mg imdevimab (n = 2.036) of placebo (n = 2.009).

De proefpersonen in fase III cohort 1 hadden ten minste één in het protocol vermelde risicofactor voor het ontwikkelen van ernstige COVID-19 (dit waren leeftijd > 50 jaar, obesitas gedefinieerd als BMI ≥ 30 kg/m², hart- en vaatziekte zoals hypertensie, chronische longziekte met inbegrip van astma, diabetes mellitus type 1 en 2, chronische nieraandoeningen met inbegrip van dialysepatiënten, chronische leveraandoening, zwangerschap en immuunsuppressie).

De mediane leeftijd was 50 jaar (met 13,1% van de proefpersonen van 65 jaar of ouder) en 51,4% van de proefpersonen was vrouw. De demografische gegevens en ziektekenmerken bij baseline waren goed in evenwicht tussen de groepen met casirivimab en imdevimab en placebo.

Het primaire eindpunt was het percentage proefpersonen met ≥ 1 COVID-19-gerelateerde ziekenhuisopname of overlijden door welke oorzaak dan ook tot en met dag 29.

Tabel 7: Samenvatting van de resultaten van het primaire eindpunt in fase III-onderzoek COV-2067

	1.200 mg i.v.	Placebo	2.400 mg i.v.	Placebo
	n = 1.192	n = 1.193	n = 1.812	n = 1.790
Patiënten in de mFAS met ≥ 1 COVID-19-gerelateerde ziekenhuisopname of overlijden tot en met dag 29				
Risicoreductie	72,5% (p < 0,0001)		70,9% (p < 0,0001)	
Aantal patiënten met voorvallen	11 (0,9%)	40 (3,4%)	23 (1,3%)	78 (4,4%)

mFAS: gemodificeerde volledige analyse set omvatte proefpersonen met een positief SARS-CoV-2 RT-qPCR-resultaat van nasofaryngeaal uitstrijkje bij randomisatie, en ten minste één risicofactor voor ernstige COVID-19.

De mediane tijd tot het verdwijnen van de symptomen, zoals vastgelegd in een dagelijks symptoomdagboek, daalde van 13 dagen voor placebo tot 10 dagen voor beide doseringen casirivimab en imdevimab (p < 0,0001).

RECOVERY

RECOVERY is een lopend multicentrisch, gerandomiseerd, gecontroleerd, open-label platformonderzoek ter beoordeling van de werkzaamheid en veiligheid van mogelijke behandelingen bij in het ziekenhuis opgenomen proefpersonen met COVID-19. In het RECOVERY-onderzoek deden in het ziekenhuis opgenomen proefpersonen mee die geen zuurstof nodig hadden of die *low-flow*- of *high-flow*-zuurstoftherapie, niet-invasieve of invasieve beademing en ECMO kregen. In dit onderzoek werden 9.785 patiënten in het Verenigd Koninkrijk (VK) gerandomiseerd naar één enkele intraveneuze infusie van 4.000 mg casirivimab en 4.000 mg imdevimab plus standaardzorg (n = 4.839) of alleen standaardzorg (n = 4.946). Proefpersonen konden tussen 0 en 4 behandelingen krijgen naast de gebruikelijke standaardzorg.

Proefpersonen hadden een klinisch vermoede of laboratoriumbevestigde SARS-CoV-2-infectie en deden mee ongeacht de vereiste ademhalingsondersteuning. Resultaten van serologietesten bij baseline werden gebruikt om analysepopulaties te definiëren.

Bij baseline was de gemiddelde leeftijd 62 jaar (waarbij 30% van de proefpersonen 70 jaar of ouder was; 11 adolescenten ≥ 12 en < 18 jaar oud waren geïnccludeerd) en 63% van de proefpersonen was man. Demografische uitgangswaarden en ziektekenmerken waren goed in evenwicht tussen de behandelgroepen met casirivimab en imdevimab en met alleen standaardzorg. Proefpersonen deden aan het onderzoek mee toen de B.1.1.7- (alfa-) variant de dominante variant was in het VK. Ademhalingsondersteuning ontvangen door proefpersonen omvatte 7% zonder extra zuurstof, 61% met eenvoudige zuurstof, 26% met niet-invasieve beademing en 6% met invasieve beademing (inclusief 17 proefpersonen met ECMO). Bij proefpersonen die bij baseline seronegatief waren, kreeg 10% geen extra zuurstof bij baseline, kreeg 66% eenvoudige zuurstof, kreeg 21% niet-invasieve beademing en kreeg 2% invasieve beademing (inclusief één proefpersoon met ECMO). Ongeveer 94% van alle gerandomiseerde proefpersonen kreeg corticosteroïden als onderdeel van de standaardzorg.

Het primaire eindpunt was de 28-daagse mortaliteit ongeacht de oorzaak bij alle gerandomiseerde proefpersonen die seronegatief waren bij baseline. De resultaten zijn weergegeven in tabel 8.

Tabel 8: Samenvatting van de resultaten van het primaire eindpunt in het RECOVERY-onderzoek

	4.000 mg casirivimab en 4.000 mg imdevimab (intraveneus) plus standaardzorg	Alleen standaardzorg
	n = 1.633	n = 1.520
28-daagse mortaliteit ongeacht de oorzaak bij seronegatieve proefpersonen		
Aantal proefpersonen met mortaliteit ongeacht de oorzaak (%)	396 (24%)	452 (30%)
Percentageverhouding (95%-BI)	0,79 (0,69; 0,91) (p = 0,0009)	

Bij seropositieve proefpersonen was de 28-daagse mortaliteit ongeacht de oorzaak 16% (410/2.636) in de casirivimab+imdevimab-arm en 15% (384/2.636) in de arm met alleen standaardzorg (percentageverhouding 1,09 [95%-BI: 0,94; 1,25]).

Bij seronegatieve proefpersonen in de leeftijd van ≥ 80 jaar was de 28-daagse mortaliteit ongeacht de oorzaak 54,5% (126/231) en 57,5% (134/233) in respectievelijk de arm met casirivimab+imdevimab en de arm met alleen standaardzorg (percentageverhouding 0,97 [95%-BI: 0,76; 1,25]). Statistische testen van het secundaire eindpunt werden buiten de hiërarchie uitgevoerd en worden daarom als beschrijvend beschouwd.

Het secundaire eindpunt van levend ontslag uit het ziekenhuis binnen 28 dagen kwam vaker voor bij alle gerandomiseerde seronegatieve populaties behandeld met casirivimab en imdevimab, in vergelijking met alleen standaardzorg (64% versus 58%; percentageverhouding 1,19, [95%-BI: 1,09; 1,31]), met een 4 dagen kortere mediane duur van het ziekenhuisverblijf (13 dagen versus 17 dagen).

Van de gehele gerandomiseerde seronegatieve populatie die geen invasieve mechanische beademing kreeg bij baseline, werd behandeling met casirivimab en imdevimab geassocieerd met een lager risico op progressie naar het samengestelde eindpunt van invasieve mechanische beademing of overlijden (31% versus 37%, risicoverhouding 0,83 [95%-BI: 0,75; 0,92]).

COV-2066

COV-2066 was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek ter beoordeling van casirivimab en imdevimab voor de behandeling van in het ziekenhuis opgenomen proefpersonen met COVID-19 die gebruik maakten van zuurstofapparaten met *low-flow* (bijv. Via gezichtsmasker of neuscanule) of zonder extra zuurstof. In dit fase 2/3-onderzoek werden 1.197 proefpersonen met een positief RT-qPCR-resultaat voor SARS-CoV-2 bij baseline 1:1:1 gerandomiseerd naar één enkele intraveneuze infusie van 1.200 mg casirivimab en 1.200 mg imdevimab (n = 406), 4.000 mg casirivimab en 4.000 mg imdevimab (n = 398), of placebo (n = 393), waarbij alle proefpersonen casirivimab en imdevimab, of placebo kregen als aanvulling op de standaardzorg voor COVID-19. De totale steekproefgrootte was kleiner dan verwacht vanwege de vroegtijdige beëindiging van het onderzoek na een aantal maanden met lage wervingspercentages. Over het algemeen werden vergelijkbare effecten waargenomen bij patiënten zonder extra zuurstof of met *low-flow*-zuurstofapparaten voor casirivimab en imdevimab in doses van 2.400 mg, en casirivimab en imdevimab in doses van 8.000 mg, wat duidt op afwezigheid van een dosiseffect in deze populatie. Deze dosisgroepen werden gecombineerd bij vergelijking met de placebogroep voor de werkzaamheidsanalyse.

Bij baseline was de mediane leeftijd 62 jaar (waarbij 44% van de proefpersonen 65 jaar of ouder was) en 54% van de proefpersonen was man, 43% van de proefpersonen was seronegatief, 48% was seropositief en 9% had een onbekende serostatus. De ademhalingsondersteuning ontvangen door

proefpersonen bij aanvang van het onderzoek omvatte 44% zonder extra zuurstof en 56% met zuurstofapparaten met *low-flow*. Vóór randomisatie kreeg ongeveer 33% van de proefpersonen remdesivir en 50% kreeg systemische corticosteroiden als onderdeel van de achtergrondstandaardzorg. Demografische uitgangswaarden en ziektekenmerken waren goed in evenwicht tussen de behandelgroepen met casirivimab en imdevimab en placebo.

Het primaire virologische werkzaamheidseindpunt was de tijdgewogen gemiddelde (TWA) dagelijkse verandering ten opzichte van baseline in virale lading (\log_{10} kopieën/ml) tot en met dag 7, gemeten aan de hand van RT-qPCR in nasofaryngeale uitstrijkjes, bij proefpersonen die seronegatief waren en een positief RT-qPCR-resultaat voor SARS-CoV-2 hadden bij baseline. Behandeling met casirivimab en imdevimab voor de gecombineerde doseringsgroep resulteerde in een statistisch significante vermindering van het *least-squares*-gemiddelde van de virale lading (\log_{10} kopieën/ml) vergeleken met placebo (-0,28 \log_{10} kopieën/ml/dag voor casirivimab en imdevimab; $p = 0,0172$).

Het primaire klinische eindpunt was het percentage proefpersonen dat overleed of mechanische beademing kreeg bij degenen met een positief RT-qPCR-resultaat voor SARS-CoV-2.

Behandeling met casirivimab en imdevimab voor de gecombineerde doseringsgroep resulteerde in een verminderd percentage proefpersonen met een hoge virale lading die van dag 6 tot dag 29 overleden of mechanische beademing kregen, maar het eindpunt bereikte geen statistische significantie (relatieve risicoreductie [RRR] 25,5%; [95%-BI: -16,2%; 52,2%]; $p = 0,2048$).

Behandeling met casirivimab en imdevimab voor de gecombineerde doseringsgroep resulteerde in een RRR van 47,1% (95%-BI: 10,2%; 68,8%) in het percentage seronegatieve proefpersonen die van dag 6 tot dag 29 overleden of mechanische beademing kregen.

In een post-hoc-analyse van alle gerandomiseerde seronegatieve proefpersonen in de leeftijd van ≥ 80 jaar was de mortaliteit ongeacht de oorzaak van dag 1 tot dag 29 respectievelijk 18,1% (19/105 proefpersonen) en 30,0% (18/60 proefpersonen) in de casirivimab+imdevimab-arm (gecombineerde doses) en placebo-arm (risicooverhouding 0,60 [95%-BI: 0,34; 1,06]).

Preventie van COVID-19

COV-2069 was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek waarin 600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab, subcutaan toegediend werd vergeleken met placebo ter preventie van COVID-19 bij asymptomatische huishoudelijke contacten van symptomatische personen die besmet zijn met SARS-CoV-2 (indexgevallen). De proefpersonen waren niet eerder gevaccineerd tegen SARS-CoV-2.

De proefpersonen werden 1:1 gerandomiseerd naar casirivimab en imdevimab of placebo binnen 96 uur na verzameling van het eerste monster van het index geval dat een positief resultaat (RT-qPCR) voor SARS-CoV-2 gaf.

Gerandomiseerde proefpersonen met een negatief SARS-CoV-2 RT-qPCR-testresultaat bij baseline, werden ingedeeld bij cohort A. Proefpersonen met een positief SARS-CoV-2 RT-qPCR-testresultaat werden ingedeeld bij cohort B.

Cohort A

De primaire populatieanalyse omvatte proefpersonen die bij baseline SARS-CoV-2 RT-qPCR-negatief en seronegatief waren. Proefpersonen die seropositief waren of die een onbepaalde/ontbrekende baseline-serologie hadden, werden uitgesloten van de primaire werkzaamheidsanalyse.

Voor de primaire populatieanalyse bij baseline was de mediane leeftijd 44 jaar (met 9% van de proefpersonen van 65 jaar of ouder) en 54% van de proefpersonen was vrouw. De demografische gegevens en ziektekenmerken bij baseline waren goed in evenwicht tussen de groepen met casirivimab en imdevimab en placebo.

Het primaire eindpunt was het percentage proefpersonen dat tot en met dag 29 symptomatische RT-qPCR-bevestigde COVID-19 ontwikkelde. Er was sprake van een statistisch significante risicoreductie van 81% in de ontwikkeling van COVID-19 bij behandeling met casirivimab en imdevimab versus placebo. In een sensitiviteitsanalyse die alle RT-qPCR-negatieve proefpersonen bij baseline omvatte, was er een statistisch significante risicoreductie van 82% in de ontwikkeling van COVID-19 bij behandeling met casirivimab en imdevimab in vergelijking met placebo, ongeacht de serologische status bij baseline.

Tabel 9: Primaire analyse van onderzoek COV-2069, cohort A

	Casirivimab en imdevimab (één enkele dosis van 1.200 mg)	Placebo
Primaire populatieanalyse: seronegatief bij baseline	n = 753	n = 752
Risico op COVID-19 tot en met dag 29 (primaire eindpunt)		
Niet-aangepaste risicoreductie (aangepaste odds ratio, p-waarde) ¹	81% (0,17; p < 0,0001)	
Aantal personen met voorvallen	11 (1,5%)	59 (7,8%)

¹ Het betrouwbaarheidsinterval (BI) met p-waarde is gebaseerd op de odds ratio (casirivimab en imdevimab-groep versus placebogroep) met behulp van een logistisch-regressiemodel met de vaste categoriale effecten van behandelgroep, leeftijdsgroep (leeftijd in jaren: >=12 tot <50 en >=50), en regio (VS versus ex-VS).

Cohort B

De primaire populatieanalyse omvatte asymptomatische proefpersonen die bij baseline SARS-CoV-2 RT-qPCR-positief en seronegatief waren.

Voor de primaire populatieanalyse bij baseline was de mediane leeftijd 40 jaar (met 11% van de proefpersonen van 65 jaar of ouder) en 55% van de proefpersonen was vrouw. De demografische gegevens en ziektekenmerken bij baseline waren goed in evenwicht tussen de groepen met casirivimab en imdevimab en placebo.

Het primaire eindpunt was het percentage proefpersonen dat tot en met dag 29 middels RT-qPCR-vestigde COVID-19 ontwikkelde. Er was een risicoreductie van 31% voor de ontwikkeling van COVID-19 bij behandeling met casirivimab en imdevimab versus placebo. In een sensitiviteitsanalyse die alle RT-qPCR-positieve proefpersonen bij baseline omvatte, ongeacht de serologische status bij baseline, werd een risicoreductie van 35% gezien in RT-qPCR-vestigde COVID-19 met behandeling met casirivimab en imdevimab in vergelijking met placebo.

Tabel 10: Primaire analyse van onderzoek COV-2069, cohort B

	Casirivimab en imdevimab (één enkele dosis van 1.200 mg)	Placebo
Primaire populatieanalyse: seronegatief bij baseline	n = 100	n = 104
Risico op COVID-19		
Totale risicoreductie tot en met dag 29 (primaire eindpunt)		
Niet-aangepaste risicoreductie (aangepaste odds ratio, p-waarde) ¹	31% (0,54; p = 0,0380)	
Aantal personen met voorvallen	29 (29%)	44 (42,3%)

¹ Het betrouwbaarheidsinterval (BI) met p-waarde is gebaseerd op de odds ratio (casirivimab en imdevimab-groep versus placebogroep) met behulp van een logistisch-regressiemodel met de vaste categoriale effecten van behandelgroep, leeftijdsgroep (leeftijd in jaren: >=12 tot <50 en >=50), en regio (VS versus ex-VS).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Zowel casirivimab als imdevimab vertoonden een lineaire en dosisproportionele farmacokinetiek tussen de intraveneuze (150 tot 4 000 mg van elk monoklonaal antilichaam) en subcutane (300 mg en 600 mg van elk monoklonaal antilichaam) dosisbereiken die in klinische onderzoeken werden geëvalueerd.

De gemiddelde piekconcentratie (C_{max}), oppervlakte onder de curve van 0 tot 28 dagen (AUC_{0-28}) en concentratie 28 dagen na toediening (C_{28}) voor casirivimab en imdevimab waren vergelijkbaar na ofwel één enkele intraveneuze dosis van 1.200 mg (600 mg van elk monoklonaal antilichaam; 182,7 mg/l, 1.754,9 mg.dag/l, 37,9 mg/l respectievelijk voor casirivimab en 181,7 mg/l, 1.600,8 mg.dag/l, 27,3 mg/l, respectievelijk voor imdevimab), ofwel één enkele subcutane dosis van 1.200 mg (600 mg van elk monoklonaal antilichaam; 52,5 mg/l, 1.121,7 mg.dag/l, 30,5 mg/l respectievelijk voor casirivimab en 49,2 mg/l, 1.016,9 mg.dag/l, 25,9 mg/l, respectievelijk voor imdevimab).

Voor het intraveneuze regime van 8.000 mg (4.000 mg van elk monoklonaal antilichaam) bij patiënten die extra zuurstof nodig hadden, was de gemiddelde piekconcentratie (C_{max}), oppervlakte onder de curve van 0 tot 28 dagen (AUC_{0-28}) en concentratie 28 dagen na toediening (C_{28}) voor casirivimab en imdevimab 1.046 mg/l, 9.280 mg.dag/l, 165,2 mg/l, respectievelijk voor casirivimab, en 1.132 mg/l, 8.789 mg.dag/l, 136,2 mg/l, respectievelijk voor imdevimab na één enkele intraveneuze dosis.

Voor de profylaxe vóór blootstelling (pre-exposure prophylaxis) van intraveneuze en subcutane regimes met maandelijkse toediening van 300 mg elk voor casirivimab en imdevimab na een initiële dosis (laaddosis) van 600 mg elk voor casirivimab en imdevimab, zijn de mediane voorspelde $C_{dal,ss}$ voor casirivimab en imdevimab in serum vergelijkbaar met waargenomen gemiddelde concentraties in serum op dag 29 voor één enkele subcutane dosis casirivimab en imdevimab 1.200 mg (600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab).

Absorptie

Casirivimab en imdevimab toegediend als één enkele intraveneuze dosis resulteert in piekserumconcentraties aan het einde van de infusie. Schattingen van de mediane (variatiebreedte) tijd tot het bereiken van de maximale serumconcentratie van casirivimab en imdevimab (T_{max}) na één enkele subcutane dosis van 600 mg van elk monoklonaal antilichaam zijn 6,7 (variatiebreedte 3,4 – 13,6) dagen en 6,6 (variatiebreedte 3,4 – 13,6) dagen voor respectievelijk casirivimab en imdevimab. Na één enkele subcutane dosis van 600 mg van elk monoklonaal antilichaam, hadden casirivimab en imdevimab een geschatte biologische beschikbaarheid van respectievelijk 71,8% en 71,7%.

Distributie

Het totale verdelingsvolume geschat op basis van farmacokinetische populatieanalyse was respectievelijk 7,072 l en 7,183 l voor casirivimab en imdevimab.

Biotransformatie

Van humane monoklonale IgG1-antilichamen als casirivimab en imdevimab wordt verwacht dat deze via katabole routes worden afgebroken tot kleine peptiden en aminozuren op dezelfde manier als endogeen IgG.

Eliminatie

De gemiddelde (5^e, 95^e percentiel) serumeliminatie-halfwaardetijden na een dosis van 600 mg van elk monoklonaal antilichaam waren respectievelijk 29,8 (16,4; 43,1) dagen en 26,2 (16,9; 35,6) voor casirivimab en imdevimab. De gemiddelde (5^e, 95^e percentiel) klaringen waren respectievelijk 0,188 (0,11; 0,30) en 0,227 (0,15; 0,35) voor casirivimab en imdevimab.

Voor patiënten die extra zuurstof nodig hadden, waren de gemiddelde (5^e, 95^e percentiel) eliminatiehalfwaardetijden in serum na een dosis van 4.000 mg van elk monoklonaal antilichaam respectievelijk 21,9 (12,4; 36,9) dagen en 18,8 (11,7; 29,4) dagen voor casirivimab en imdevimab. De gemiddelde (5^e, 95^e percentiel) klaringen waren respectievelijk 0,303 (0,156; 0,514) en 0,347 (0,188; 0,566) voor casirivimab en imdevimab.

Pediatrische populatie

Voor adolescentie patiënten met COVID-19 (12 jaar en ouder en die ten minste 40 kg wegen in onderzoek COV-2067) die één enkele intraveneuze dosis van 1.200 mg kregen, was de gemiddelde ± SD-concentratie aan het einde van de infusie en 28 dagen na toediening 172 ± 96,9 mg/l en 54,3 ± 17,7 mg/l voor casirivimab en 183 ± 101 mg/l en 45,3 ± 13,1 mg/l voor imdevimab.

Voor adolescenten die niet zijn geïnfecteerd met SARS-CoV-2 (12 jaar en ouder en die ten minste 40 kg wegen in onderzoek COV-2069) die één enkele subcutane dosis van 1.200 mg kregen, was de gemiddelde ± SD-concentratie 28 dagen na toediening 44,9 ± 14,7 mg/l voor casirivimab en 36,5 ± 13,2 mg/l voor imdevimab.

De farmacokinetiek van casirivimab en imdevimab bij kinderen < 12 jaar oud is nog niet vastgesteld.

De farmacokinetiek van casirivimab en imdevimab bij kinderen < 18 jaar oud die extra zuurstof nodig hebben, is nog niet vastgesteld.

Ouderen

Populatie farmacokinetische analyse geeft aan dat leeftijd (van 18 – 96 jaar) geen significant effect heeft op de farmacokinetiek van casirivimab en imdevimab.

Verminderde nierfunctie

Casirivimab en imdevimab zullen naar verwachting geen significante renale eliminatie ondergaan vanwege hun molecuulgewicht (> 69 kDa).

Verminderde leverfunctie

Casirivimab en imdevimab zullen naar verwachting geen significante hepatische eliminatie ondergaan.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen onderzoeken naar carcinogeniteit, genotoxiciteit, reproductieve toxicologie en vruchtbaarheid uitgevoerd met casirivimab en imdevimab. Antilichamen zoals casirivimab en imdevimab vertonen naar verwachting geen genotoxisch of carcinogeen potentieel. In kruisreactiviteitsonderzoeken met casirivimab en imdevimab met weefsels van volwassen mensen en apen en weefsels van menselijke foetussen werd geen binding gedetecteerd.

In een toxicologisch onderzoek bij cynomolgus-apen werden niet-nadelige leverbevindingen (kleine voorbijgaande verhogingen van ASAT en ALAT) waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine
L-histidine
monohydrochloridemonohydraat
polysorbaat 80
sucrose
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon: 2 jaar

Verpakking met twee verschillende 1.332 mg injectieflacons voor meervoudig gebruik

Na het initieel aanprikken van de injectieflacon: Wanneer niet direct gebruikt, kan de injectieflacon gedurende 16 uur bij kamertemperatuur tot maximaal 25 °C of gedurende maximaal 48 uur in een koelkast worden bewaard (2 °C – 8 °C). Bij overschrijding van deze tijdsduur en condities valt de houdbaarheid na openen onder de verantwoordelijkheid van de bereider.

Verdunde oplossing voor intraveneuze infusie

De oplossingen in de injectieflacons moeten vóór toediening verdund worden. De verdunde infusievloeistof is bedoeld om onmiddellijk gebruikt te worden. De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik werd aangetoond gedurende 20 uur bij kamertemperatuur (tot maximaal 25 °C) en gedurende 72 uur bij 2 °C – 8 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet de bereide infusie onmiddellijk worden gebruikt. Als de oplossing niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn bewaartijden en bewaarcondities voor gebruik de verantwoordelijkheid van de bereider. Deze mogen doorgaans niet langer zijn dan 24 uur bij een temperatuur van 2 °C – 8 °C tenzij de verdunning werd bereid onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Als de oplossing in de koelkast is bewaard, laat de zak voor intraveneuze infusie dan op temperatuur komen gedurende 30 minuten voorafgaand aan de toediening.

Bewaren van spuiten voor subcutane toediening

De bereide spuiten dienen onmiddellijk te worden gebruikt. De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik werd aangetoond gedurende 24 uur bij kamertemperatuur (tot maximaal 25 °C) en gedurende 72 uur bij 2 °C – 8 °C. Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens gebruik en bewaarcondities vóór gebruik onder de verantwoordelijkheid van de toedienende zorgprofessional. De bewaartijden mogen doorgaans niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C – 8 °C, tenzij de bereiding onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden. Als de spuiten in de koelkast zijn bewaard, laat de spuit dan op temperatuur komen gedurende 10-15 minuten voorafgaand aan de toediening.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast bij 2 °C – 8 °C.
Niet in de vriezer bewaren.

Niet schudden.

De injectieflacons in de originele buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ronapreve wordt geleverd in doorzichtige injectieflacons van type 1-glas van 20 ml.

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml oplossing voor injectie/infusie, injectieflacons voor meervoudig gebruik

Elke buitenverpakking bevat 1 injectieflacon van elk antilichaam:

Verpakking van twee doorzichtige injectieflacons van type 1-glas van 20 ml met butylrubber stop met één injectieflacon van 11,1 ml oplossing met 1.332 mg casirivimab en één injectieflacon van 11,1 ml oplossing met 1.332 mg imdevimab.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding van Ronapreve voor intraveneuze infusie

Ronapreve moet worden bereid door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met behulp van aseptische technieken:

1. Verwijder de casirivimab en imdevimab injectieflacons uit de koelkast en laat deze gedurende ongeveer 20 minuten voorafgaand aan de bereiding op kamertemperatuur komen.
 - Niet blootstellen aan rechtstreekse warmte.
 - De injectieflacons niet schudden.
2. Controleer de casirivimab en imdevimab injectieflacons voorafgaand aan de toediening op zichtbare deeltjes en verkleuring. Als één van beide wordt waargenomen, moet de injectieflacon worden weggegooid en vervangen door een nieuwe injectieflacon.
 - De oplossingen in elke injectieflacon moet helder tot enigszins opaalachtig, kleurloos tot lichtgeel zijn.
3. Neem een voorgevulde zak voor intraveneuze infusie (gemaakt van polyvinylchloride [PVC] of polyolefine [PO]) met ofwel 50 ml, 100 ml, 150 ml of 250 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride voor injectie of 50 mg/ml (5%) dextrose voor injectie.
4. Gebruik een steriele naald en spuit en trek de juiste hoeveelheid casirivimab en imdevimab op uit elke respectievelijke injectieflacon en injecteer in een voorgevulde infusiezak met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride voor injectie of 50 mg/ml (5%) dextrose voor injectie (zie rubriek 4.2, tabel 1).
5. Meng de infuuszak met de verdunde oplossing door de infuuszak voorzichtig om te draaien. Niet schudden.
6. Ronapreve bevat geen conserveermiddel en daarom moet de verdunde infusievloeistof onmiddellijk worden toegediend.

Toediening van Ronapreve via intraveneuze infusie

- Verzamel de aanbevolen materialen voor de infusie:
 - Infusieset gemaakt van polyvinylchloride (PVC), polyethyleen (PE)-bekte PVC, of polyurethaan (PU)
 - *Inline*- of *add-on* filter voor intraveneuze toediening van 0,2 µm tot 5 µm gemaakt van polyethersulfon, polysulfon, of polyamide
- Bevestig de infusieset aan de zak voor intraveneuze infusie.
- Vul de infusieset voor.
- Dien de gehele infusievloeistof in de zak toe via een infusiepomp of met een druppelinfuus via een intraveneuze lijn met een steriel, *inline*- of *add-on* filter voor intraveneuze toediening van 0,2 µm tot 5 µm gemaakt van polyethersulfon polysulfon, of polyamide.

- De bereide infusievloeistof mag niet gelijktijdig met andere geneesmiddelen worden toegediend. De verenigbaarheid van casirivimab en imdevimab voor injectie met andere intraveneuze oplossingen of geneesmiddelen dan 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride voor injectie of 50 mg (5%) dextrose voor injectie is niet bekend.
- Wanneer de infusie klaar is, spoel de slang dan met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride voor injectie of 50 mg/ml (5%) dextrose voor injectie om te waarborgen dat de vereiste dosis is toegediend.
- Na de intraveneuze infusie moeten de personen worden gemonitord volgens de lokale medische voorschriften.

Bereiding van Ronapreve voor subcutane injectie

Haal de injectieflacon(s) casirivimab en imdevimab uit de koelkast en laat ze voor bereiding ongeveer 20 minuten op kamertemperatuur komen.

Niet blootstellen aan rechtstreekse warmte.

De injectieflacons niet schudden.

Inspecteer de injectieflacon(s) casirivimab en imdevimab vóór toediening visueel op deeltjes en verkleuring. Als één van beide wordt waargenomen, moet de injectieflacon worden weggegooid en vervangen door een nieuwe injectieflacon. De oplossing voor elke injectieflacon moet helder tot enigszins opaalachtig, kleurloos tot lichtgeel zijn.

1. Ronapreve moet worden bereid met het juiste aantal spuiten (zie rubriek 4.2, tabel 3). Zorg voor 3 ml of 5 ml polypropyleen spuiten met luer-aansluiting en 21-gauge transfernaalden.
2. Gebruik een steriele naald en spuit en trek het juiste volume casirivimab en imdevimab op uit elke respectievelijke injectieflacon in elke injectiespuit (zie rubriek 4.2, tabel 3) voor een totaal van 4 injectiespuiten voor de gecombineerde totale dosis van 1.200 mg en voor een totaal van 2 injectiespuiten voor de gecombineerde totale dosis van 600 mg. Bewaar eventueel overgebleven product zoals aangegeven in rubriek 6.3.
3. Vervang de 21-gauge opzuignaald door een 25-gauge of 27-gauge naald voor subcutane injectie.
4. Dit product bevat geen conserveermiddel en daarom moeten de voorbereide spuiten onmiddellijk worden toegediend. Als onmiddellijke toediening niet mogelijk is, bewaar de bereide casirivimab- en imdevimab-spuiten dan niet langer dan 72 uur in de koelkast bij 2 °C – 8 °C of niet langer dan 24 uur bij kamertemperatuur tot maximaal 25 °C. Indien gekoeld, laat de spuiten dan voor toediening ongeveer 10 – 15 minuten op kamertemperatuur komen.

Toediening van Ronapreve voor subcutane injectie

- Voor de toediening van de Ronapreve 1.200 mg dosis (600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab), verzamel 4 spuiten (zie rubriek 4.2, tabel 3) en bereid subcutane injecties voor.
- Voor de toediening van de Ronapreve 600 mg dosis (300 mg casirivimab en 300 mg imdevimab), verzamel 2 spuiten (zie rubriek 4.2, tabel 3) en bereid subcutane injecties voor.
- Vanwege het volume moeten de subcutane injecties achtereenvolgend worden toegediend in verschillende delen van het lichaam (in de bovenbenen, buitenkant van de bovenarmen of buik. Het gebied 5 cm rond de navel en de taille moet worden vermeden).

Vernietiging

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

De volgende punten moeten strikt worden nageleefd bij het gebruik en het verwijderen van injectiespuiten en andere scherpe medische voorwerpen:

- Naalden en injectiespuiten mogen nooit hergebruikt worden.
- Doe alle gebruikte naalden en spuiten in een naaldencontainer (doorprikbestendige wegwerpercontainer).

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1601/002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 november 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

Genentech, Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville
CA 95688
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

● Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

● **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor

geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS – Eenmalig gebruik

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ronapreve 300 mg + 300 mg oplossing voor injectie/infusie
casirivimab/imdevimab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon bevat 300 mg/2,5 ml casirivimab (120 mg/ml).
Eén injectieflacon bevat 300 mg/2,5 ml imdevimab (120 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

L-histidine, L-histidinemonohydrochloridemonohydraat, polysorbaat 80, sucrose, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie/infusie

300 mg/2,5 ml

2 injectieflacons van 2,5 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter

Voor intraveneus of subcutaan gebruik

Voor i.v., casirivimab en imdevimab moeten tegelijk worden toegediend

Voor s.c., casirivimab en imdevimab moeten achtereenvolgend worden toegediend

Uitsluitend voor eenmalig gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. **De injectieflacons niet schudden.** De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1601/001

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET CASIRIVIMAB INJECTIEFLACON – Eenmalig gebruik

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Ronapreve 300 mg + 300 mg oplossing voor injectie/infusie
casirivimab
i.v./s.c.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

300 mg/2,5 ml

6. OVERIGE

Moet worden toegediend met imdevimab

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET IMDEVIMAB INJECTIEFLACON – Eenmalig gebruik

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Ronapreve 300 mg + 300 mg oplossing voor injectie/infusie
imdevimab
i.v./s.c.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

300 mg/2,5 ml

6. OVERIGE

Moet worden toegediend met casirivimab

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS – Multidosering

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml oplossing voor injectie/infusie
casirivimab/imdevimab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén multidoseringsinjectieflacon bevat 1.332 mg/11,1 ml casirivimab (120 mg/ml).
Eén multidoseringsinjectieflacon bevat 1.332 mg/11,1 ml imdevimab (120 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

L-histidine, L-histidinemonohydrochloridemonohydraat, polysorbaat 80, sucrose, water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie/infusie
1.332 mg/ 11,1 ml
2 multidoseringsinjectieflacons van 11,1 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Voor intraveneus of subcutaan gebruik
Voor i.v., casirivimab en imdevimab moeten tegelijk worden toegediend
Voor s.c., casirivimab en imdevimab moeten achtereenvolgend worden toegediend

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. **De injectieflacons niet schudden.** De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1601/002

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET CASIRIVIMAB INJECTIEFLACON – Multidosering

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml oplossing voor injectie/infusie
casirivimab
i.v./s.c.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1.332 mg/11,1 ml

6. OVERIGE

Moet worden toegediend met imdevimab

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET IMDEVIMAB INJECTIEFLACON – Multidosering

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml oplossing voor injectie/infusie
imdevimab
i.v./s.c.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1.332 mg/11,1 ml

6. OVERIGE

Moet worden toegediend met casirivimab

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Ronapreve, 300 mg + 300 mg, oplossing voor injectie/infusie casirivimab en imdevimab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ronapreve en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel aan u toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ronapreve en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Ronapreve

Ronapreve bestaat uit de actieve stoffen casirivimab en imdevimab. Casirivimab en imdevimab zijn eiwitten die ‘monoklonale antilichamen’ genoemd worden.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar die ten minste 40 kg wegen met COVID-19, die geen extra zuurstof nodig hebben voor de behandeling van COVID-19 en een verhoogd risico lopen dat de ziekte ernstig wordt, gebaseerd op de inschatting van uw arts.

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van COVID-19 bij volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar die ten minste 40 kg wegen, die extra zuurstof nodig hebben bij de behandeling van COVID-19 en die negatief testen op antilichamen (eiwitten van het afweersysteem van het lichaam) tegen COVID-19.

Dit middel wordt gebruikt voor de preventie van COVID-19 bij volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar die ten minste 40 kg wegen.

Hoe Ronapreve werkt

Ronapreve hecht zich aan een eiwit aan het oppervlakte van het coronavirus, genaamd het ‘spike-eiwit’. Dit voorkomt dat het virus in uw cellen terecht komt en zich tussen cellen verspreidt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Vertel het uw arts of verpleegkundige zo snel mogelijk als dit op u van toepassing is.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- Dit geneesmiddel kan leiden tot allergische reacties of reacties na de infusie of injectie. De klachten van deze reacties worden vermeld in rubriek 4. Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u een van deze klachten krijgt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 12 jaar of aan jongeren die minder dan 40 kg wegen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Voordat u dit middel krijgt toegediend, moet u de arts of verpleegkundige die het toe zal dienen vertellen over eventuele andere geneesmiddelen die u gebruikt, of onlangs heeft gebruikt.

Nadat u dit middel heeft gekregen:

- vertel de arts, verpleegkundige of apotheker dat u dit geneesmiddel heeft gekregen voor de behandeling of preventie van COVID-19.
- vertel de arts, verpleegkundige of apotheker dat u dit geneesmiddel heeft gekregen als u een COVID-19-vaccin gaat krijgen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, of zou u zwanger kunnen zijn? Vertel dit dan aan uw arts of verpleegkundige.

- Dit is omdat er onvoldoende informatie is om er zeker van te zijn dat dit geneesmiddel veilig is voor gebruik tijdens de zwangerschap.
- Dit geneesmiddel zal alleen worden gegeven indien de mogelijke voordelen van de behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's voor de moeder en het ongeboren kind.

Geeft u borstvoeding? Vertel dit dan aan uw arts of verpleegkundige.

- Dit is omdat het nog niet bekend is of dit geneesmiddel in de menselijke moedermelk terecht kan komen - of wat de eventuele gevolgen zijn voor de baby of de melkproductie.
- Uw arts zal u helpen beslissen om al dan niet borstvoeding te blijven geven of om de behandeling met dit geneesmiddel te beginnen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel heeft naar verwachting geen invloed op uw rijvaardigheid.

3. Hoe wordt dit middel aan u toegediend?

Hoeveel wordt toegediend?

De aanbevolen dosis voor behandeling van COVID-19 hangt af van de ernst van uw ziekte.

De aanbevolen dosis voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en

ouder die ten minste 40 kg wegen en die geen behandeling met zuurstof nodig hebben, is 600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab.

De aanbevolen dosis voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder die ten minste 40 kg wegen en die behandeling met zuurstof nodig hebben, is 4.000 mg casirivimab en 4.000 mg imdevimab.

De aanbevolen dosis ter voorkoming van COVID-19 bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder die ten minste 40 kg wegen, is 600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab.

De aanbevolen dosis voor continue preventie van COVID-19 bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder die ten minste 40 kg wegen, is 600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab als de eerste dosis, en de daaropvolgende doses zijn 300 mg casirivimab en 300 mg imdevimab eenmaal elke vier weken.

Hoe wordt dit geneesmiddel toegediend?

Casirivimab en imdevimab mogen samen worden toegediend als één enkele infusie (druppelinfuus) in een ader gedurende 20 tot 60 minuten. Bij patiënten die geen behandeling met zuurstof nodig hebben, kan dit geneesmiddel ook worden toegediend via injecties die onmiddellijk achter elkaar onder de huid in verschillende delen van het lichaam worden gegeven, als een infusie de behandeling zou vertragen. Uw arts of verpleegkundige zal beslissen voor hoe lang u na de toediening van het geneesmiddel onder toezicht wordt gehouden. Dit is voor het geval u bijwerkingen zou krijgen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen zijn gemeld met Ronapreve.

Reacties na de infusie

Vertel het uw arts onmiddellijk als u tijdens of na de infusie klachten van een allergische reactie of een van de hieronder opgesomde reacties krijgt. Het kan nodig zijn de infusie te vertragen, onderbreken of stoppen en mogelijk heeft u andere geneesmiddelen nodig om de klachten te behandelen. De klachten van allergische reacties of een reactie op het infuus kunnen zijn:

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- misselijkheid
- koude rillingen
- duizeligheid
- overmatig blozen
- jeuk
- abnormaal snelle ademhaling
- huiduitslag

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers):

- ernstige allergische reactie (anafylaxie)
- allergische reacties
- jeukende huiduitslag

Andere bijwerkingen die zijn gemeld (frequentie niet bekend):

- flauwvallen, mogelijk met spierkrampen of spiertrekkingen

Reacties na de subcutane (onder de huid) injectie

Vertel het uw arts onmiddellijk als u na een injectie een reactie krijgt met één van onderstaande klachten:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- roodheid, beursheid, zwelling, pijn of jeukende uitslag op de injectieplaats

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- duizeligheid
- opgezwollen lymfeklieren dichtbij de injectieplaats

Zelden (komt voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers):

- jeuk

Andere bijwerkingen die zijn gemeld (frequentie niet bekend):

- flauwvallen, mogelijk met spierkrampen of spiertrekkingen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket van de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Ronapreve zal door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in het ziekenhuis of de kliniek worden bewaard onder de volgende omstandigheden:

- **Vóór gebruik**, bewaar de ongeopende Ronapreve geconcentreerde oplossing in de koelkast tot de dag dat het middel nodig is. Laat de geconcentreerde oplossing op kamertemperatuur komen voordat de verdunning gemaakt wordt.
- **Eenmaal verdund** moet Ronapreve onmiddellijk worden gebruikt. Indien noodzakelijk kunnen zakken met verdunde oplossing worden bewaard bij 2 °C – 8 °C gedurende maximaal 72 uur en bij kamertemperatuur tot maximaal 25 °C gedurende maximaal 20 uur. Indien gekoeld, laat dan de infuusoplossing op kamertemperatuur komen in ongeveer 30 minuten voor de toediening.
- Bereide injectiespuiten moeten onmiddellijk worden gebruikt. Indien noodzakelijk kunnen de spuiten bij 2 °C – 8 °C gedurende maximaal 72 uur worden bewaard of bij kamertemperatuur tot maximaal 25 °C gedurende maximaal 24 uur. Indien gekoeld, laat dan de spuiten op kamertemperatuur komen in ongeveer 10 – 15 minuten voor de toediening.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er deeltjes of verkleuring in de oplossing zichtbaar zijn.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen zijn casirivimab en imdevimab. Elke 6 ml injectieflacon voor eenmalig gebruik bevat 300 mg casirivimab of 300 mg imdevimab.
- De andere stoffen in dit middel zijn L-histidine, L-histidine monohydrochloridemonohydraat, polysorbaat 80, sucrose en water voor injecties.

Hoe ziet Ronapreve eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dit middel is een oplossing voor injectie/infusie. Het is een heldere tot enigszins melkachtige en kleurloze tot bleekgele oplossing en is verkrijgbaar in verpakkingen met 2 injectieflacons per verpakking, één injectieflacon voor elke werkzame stof.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

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

Malta

(See Ireland)

Nederland

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 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 Pharmaceuticals 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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

Deze bijsluiters is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiters is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. Raadpleeg de samenvatting van productkenmerken voor verdere informatie.

Gebruiksaanwijzing voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Ronapreve 300 mg + 300 mg oplossing voor injectie/infusie

Casirivimab en imdevimab moeten (na verdunning) samen worden toegediend via intraveneuze infusie of achtereenvolgend voor subcutane injectie.

Casirivimab:

Elke injectieflacon voor eenmalig gebruik bevat 300 mg casirivimab per 2,5 ml (120 mg/ml) als een heldere tot enigszins opalescente en kleurloze tot lichtgele oplossing.

Imdevimab:

Elke injectieflacon voor eenmalig gebruik bevat 300 mg imdevimab per 2,5 ml (120 mg/ml) als een heldere tot enigszins opalescente en kleurloze tot lichtgele oplossing.

Samenvatting voor behandeling en preventie

Ronapreve is geïndiceerd voor:

- de behandeling van COVID-19 bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder die ten minste 40 kg wegen, die geen extra zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie tot ernstige COVID-19.
- de behandeling van COVID-19 bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder die ten minste 40 kg wegen, extra zuurstof krijgen en die een negatief SARS-CoV-2-antilichaamtestresultaat hebben.
- de preventie van COVID-19 bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder die ten minste 40 kg wegen.

Afhankelijk van de klinische indicatie is de aanbevolen dosis:

- 600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab, of
- 4.000 mg casirivimab en 4.000 mg imdevimab, of
- 300 mg casirivimab en 300 mg imdevimab.

Bereiding van toediening voor intraveneuze infusie

De geconcentreerde Ronapreve oplossing moet onder aseptische omstandigheden worden verdund met natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) of dextroseoplossing 50 mg/ml (5%) voor injectie. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

1. Verwijder de casirivimab en imdevimab injectieflacons uit de koelkast en laat deze gedurende 20 minuten voorafgaand aan de bereiding op kamertemperatuur komen.
 - Niet blootstellen aan rechtstreekse warmte.
 - De injectieflacons niet schudden.
2. Controleer de casirivimab en imdevimab injectieflacons voorafgaand aan de toediening op zichtbare deeltjes en verkleuring. Als één van beide wordt waargenomen, moet de injectieflacon worden weggegooid en vervangen door een nieuwe injectieflacon.
 - De oplossing in elke injectieflacon moet helder tot enigszins opalescent, kleurloos tot lichtgeel zijn.

3. Neem een voorgevulde zak voor intraveneuze infusie (gemaakt van polyvinylchloride [PVC] of polyolefine [PO]) met ofwel 50 ml, 100 ml, 150 ml of 250 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride- of 50 mg/ml (5%) dextroseoplossing voor injectie.
4. Gebruik een steriele naald en spuit en trek de juiste hoeveelheid casirivimab en imdevimab op uit elke respectievelijke injectieflacon en injecteer in een voorgevulde infusiezak met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride- of 50 mg/ml (5%) dextroseoplossing voor injectie (zie tabellen 1 en 2).
5. Meng de infusiezak met de verdunde oplossing door de infusiezak voorzichtig om te draaien. Niet schudden.
6. Ronapreve bevat geen conserveermiddel en daarom moet de verdunde infusievloeistof onmiddellijk worden toegediend.
 - Als onmiddellijke toediening niet mogelijk is, bewaar de verdunde infusieoplossing casirivimab en imdevimab maximaal 72 uur in de koelkast bij 2 °C – 8 °C of niet langer dan 20 uur op kamertemperatuur (tot maximaal 25 °C). Als de oplossing in de koelkast is bewaard, laat de infusie dan op kamertemperatuur komen gedurende 30 minuten voorafgaand aan de toediening.

Tabel 1: Aanbevolen instructies voor verdunning en intraveneuze infusie van 600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab of 300 mg casirivimab en 300 mg imdevimab

Indicatie	Grootte van voorgevulde infusiezak met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride of 50 mg/ml (5%) dextrose	Dosis Ronapreve	Totale volume voor 1 dosis	Volume van opzuigen uit elke respectievelijke injectieflacon en te injecteren in één voorgevulde infusiezak van 50-250 ml met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride of 50 mg/ml (5%) dextrose voor gelijktijdige toediening	Minimale infusietijd
Behandeling (patiënten zonder extra zuurstof), profylaxe na blootstelling (enkele dosis), profylaxe vóór blootstelling (initiële dosis)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml uit twee 300 mg injectieflacons met casirivimab voor eenmalig gebruik 2,5 ml uit twee 300 mg injectieflacons met imdevimab voor eenmalig gebruik	20 minuten
	250 ml				30 minuten
Profylaxe vóór blootstelling (herhaalde dosis)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg casirivimab en 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml uit één 300 mg injectieflacon met casirivimab voor eenmalig gebruik 2,5 ml uit één 300 mg injectieflacon met imdevimab voor eenmalig gebruik	20 minuten
	250 ml				30 minuten

Tabel 2: Aanbevolen instructies voor verdunning en intraveneuze infusie van 4.000 mg casirivimab en 4.000 mg imdevimab

Indicatie	Grootte van voorgevulde infusiezak met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride of 50 mg/ml (5%) dextrose	Dosis Ronapreve	Totale volume voor 1 dosis	Volume op te zuigen uit elke respectievelijke injectieflacon en te injecteren in één voorgevulde infusiezak van 50-250 ml met 90 mg/ml (0,9%) natriumchloride of 50 mg/ml (5%) dextrose voor gelijk tijdige toediening	Minimale infusietijd
Behandeling (patiënten die extra zuurstof krijgen)	250 ml*	4.000 mg casirivimab en 4.000 mg imdevimab	66,6 ml	In totaal 33,3 ml uit de injectieflacons voor eenmalig gebruik met 300 mg casirivimab In totaal 33,3 ml uit de injectieflacons voor eenmalig gebruik met 300 mg imdevimab	60 minuten

* Trek 66,6 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) of dextrose 50 mg/ml (5%) uit de infusiezak op en gooi deze weg voordat u casirivimab en imdevimab toevoegt

Toediening via intraveneuze infusie

De Ronapreve infusieoplossing moet worden toegediend door een gekwalificeerde beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg aan de hand van een aseptische techniek.

- Verzamel de aanbevolen materialen voor de infusie:
 - Infusieset gemaakt van polyvinylchloride (PVC), polyethyleen (PE)-beklede PVC, of polyurethaan (PU)
 - *Inline*- of *add-on*-filter voor intraveneuze toediening van 0,2 µm tot 5 µm gemaakt van polyethersulfon, polysulfon, of polyamide
- Bevestig de infusieset aan de zak voor intraveneuze infusie.
- Vul de infusieset voor.
- Dien de gehele infusievloeistof in de zak toe via een infusiepomp of met een druppelinfuus via een intraveneuze lijn met een steriele, *inline*- of *add-on*-filter voor intraveneuze toediening van 0,2 µm tot 5 µm gemaakt van polyethersulfon, polysulfon, of polyamide.
- De infusie moet gedurende 20 – 60 minuten worden toegediend. De infusiesnelheid kan worden vertraagd of onderbroken als de patiënt tekenen van infusiegerelateerde bijwerkingen of andere bijwerkingen vertoont.
- De bereide infusievloeistof mag niet gelijktijdig met andere geneesmiddelen worden toegediend. De verenigbaarheid van casirivimab en imdevimab voor injectie met andere intraveneuze oplossingen of geneesmiddelen dan 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride voor injectie of 50 mg/ml (5%) dextrose voor injectie is niet bekend.
- Wanneer de infusie klaar is, spoel de slang dan met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride voor injectie of 50 mg/ml (5%) dextrose voor injectie om te waarborgen dat de vereiste dosis is toegediend.

Bereiding van subcutane injectie

Haal de casirivimab en imdevimab injectieflacon(s) uit de koelkast en laat ze voor bereiding ongeveer 20 minuten op kamertemperatuur komen. Niet blootstellen aan rechtstreekse warmte. De injectieflacons niet schudden.

Inspecteer de injectieflacon(s) casirivimab en imdevimab vóór toediening visueel op deeltjes en verkleuring. Als één van beide wordt waargenomen moet de injectieflacon worden weggegooid en vervangen door een nieuwe injectieflacon. De oplossing voor elke injectieflacon moet helder tot enigszins opalescent, kleurloos tot lichtgeel zijn.

1. Ronapreve moet worden bereid met het juiste aantal spuiten (zie tabel 3). Zorg voor 3 ml of 5 ml polypropyleen spuiten met luer-aansluiting en 21-gauge transfernaalden.
2. Gebruik een steriele naald en spuit en trek het juiste volume casirivimab en imdevimab op uit elke respectievelijke injectieflacon in elke injectiespuit (zie tabel 3) voor in totaal 4 injectiespuiten voor de gecombineerde totale dosis van 1.200 mg en voor in totaal 2 injectiespuiten voor de gecombineerde totale dosis van 600 mg. Bewaar eventueel overgebleven product zoals aangegeven.
3. Vervang de 21-gauge opzuignaald door een 25-gauge of 27-gauge naald voor subcutane injectie.
4. Dit product bevat geen conserveermiddel en daarom moeten de voorbereide spuiten onmiddellijk worden toegediend. Als onmiddellijke toediening niet mogelijk is, bewaar de bereide casirivimab- en imdevimab-spuiten dan niet langer dan 72 uur in de koelkast bij 2 °C – 8 °C of niet langer dan 24 uur bij kamertemperatuur bij maximaal 25 °C. Indien gekoeld, laat de spuiten dan voor toediening ongeveer 10 – 15 minuten op kamertemperatuur komen.

Tabel 3: Bereiding van 600 mg casirivimab en imdevimab of 300 mg casirivimab en 300 mg imdevimab voor subcutane injectie

Indicatie	Dosis Ronapreve	Totale volume voor 1 dosis	Volume van opzuigen uit elke respectievelijke injectieflacon om 4 injectiespuiten te bereiden
Behandeling (patiënten zonder extra zuurstof), profylaxe na blootstelling (enkele dosis), profylaxe vóór blootstelling (initiële dosis)	600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml uit twee 300 mg injectieflacons met casirivimab voor eenmalig gebruik 2,5 ml uit twee 300 mg injectieflacons met imdevimab voor eenmalig gebruik
Indicatie	Dosis Ronapreve	Totale volume voor 1 dosis	Volume van opzuigen uit elke respectievelijke injectieflacon om 2 injectiespuiten te bereiden
Profylaxe vóór blootstelling (herhaalde doses)	300 mg casirivimab en 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml uit één 300 mg injectieflacon met casirivimab voor eenmalig gebruik 2,5 ml uit één 300 mg injectieflacon met imdevimab voor eenmalig gebruik

Toediening van subcutane injectie

- Voor de toediening van de Ronapreve 1.200 mg dosis (600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab): verzamel 4 spuitjes (tabel 3) en bereid subcutane injecties voor.
- Voor de toediening van de Ronapreve 600 mg dosis (300 mg casirivimab en 300 mg imdevimab): verzamel 2 spuitjes (tabel 3) en bereid subcutane injecties voor.
- Vanwege het volume moeten de subcutane injecties achtereenvolgend worden toegediend in verschillende delen van het lichaam (in bovenbenen, buitenkant van de bovenarmen of buik. Het gebied 5 cm rond de navel en de taille moet worden vermeden).

Toezicht en melden van bijwerkingen

- Controleer de patiënt tijdens en na de infusie of injectie op bijwerkingen volgens de huidige lokale medische richtlijnen. De infusiesnelheid kan worden vertraagd of onderbroken als de patiënt tekenen van infusiegerelateerde bijwerkingen of andere bijwerkingen vertoont. Als zich tekenen of symptomen van een klinisch significante overgevoeligheidsreactie of anafylaxie voordoen, stop dan onmiddellijk met de toediening en start met passende medicatie en/of ondersteunende Zorg.
- Meld alle vermoedelijke bijwerkingen via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

Bewaren

- Bewaar de injectieflacons met casirivimab en imdevimab **voorafgaand aan gebruik** in de koelkast bij 2 °C – 8 °C totdat ze nodig zijn. Niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum, die op de injectieflacons/dozen vermeld is na de letters EXP.
- De concentraten van casirivimab en imdevimab zijn heldere tot enigszins opalescente en kleurloze tot lichtgele oplossingen.
- Laat de injectieflacons met casirivimab en imdevimab **voorafgaand aan verdunning** op kamertemperatuur komen (tot maximaal 25°C).
- Het geneesmiddel moet onmiddellijk worden gebruikt **na het eerste aanprikken van de 6 ml injectieflacon** en het ongebruikte product moet worden weggegooid.
- **Eenmaal verdund** moet Ronapreve onmiddellijk worden toegediend. Indien noodzakelijk kunnen zakken met verdunde oplossing worden bewaard gedurende maximaal 20 uur op kamertemperatuur (tot maximaal 25 °C) of gedurende maximaal 72 uur in een koelkast (2 °C – 8 °C). Vanuit microbiologisch oogpunt moet de bereide infusie onmiddellijk worden gebruikt. Als de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn bewaartijden en bewaarcondities voor gebruik de verantwoordelijkheid van de bereider. Deze mogen doorgaans niet langer zijn dan 24 uur bij een temperatuur van 2 °C – 8 °C, tenzij de verdunning werd bereid onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Ronapreve, 120 mg/ml + 120 mg/ml, oplossing voor injectie/infusie casirivimab en imdevimab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ronapreve en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel aan u toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ronapreve en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Ronapreve

Ronapreve bestaat uit de actieve stoffen casirivimab en imdevimab. Casirivimab en imdevimab zijn eiwitten die ‘monoklonale antilichamen’ genoemd worden.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar die ten minste 40 kg wegen met COVID-19, die geen extra zuurstof nodig hebben voor de behandeling van COVID-19 en een verhoogd risico lopen dat de ziekte ernstig wordt, gebaseerd op de inschatting van uw arts.

Dit middel wordt gebruikt voor de behandeling van COVID-19 bij volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar die ten minste 40 kg wegen, die extra zuurstof nodig hebben bij de behandeling van COVID-19 en die negatief testen op antilichamen (eiwitten van het afweersysteem van het lichaam) tegen COVID-19.

Dit middel wordt gebruikt voor de preventie van COVID-19 bij volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar die ten minste 40 kg wegen.

Hoe Ronapreve werkt

Ronapreve hecht zich aan een eiwit aan het oppervlakte van het coronavirus, genaamd het ‘*spike*-eiwit’. Dit voorkomt dat het virus in uw cellen terecht komt en zich tussen cellen verspreidt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Vertel het uw arts of verpleegkundige zo snel mogelijk als dit op u van toepassing is.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- Dit geneesmiddel kan leiden tot allergische reacties of reacties na de infusie of injectie. De klachten van deze reacties worden vermeld in rubriek 4. Vertel het onmiddellijk aan uw arts als u een van deze klachten krijgt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 12 jaar of aan jongeren die minder dan 40 kg wegen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Voordat u dit middel krijgt toegediend, moet u de arts of verpleegkundige die het toe zal dienen vertellen over eventuele andere geneesmiddelen die u gebruikt, of onlangs heeft gebruikt.

Nadat u dit middel heeft gekregen:

- vertel de arts, verpleegkundige of apotheker dat u dit geneesmiddel heeft gekregen voor de behandeling of preventie van COVID-19.
- vertel de arts, verpleegkundige of apotheker dat u dit geneesmiddel heeft gekregen als u een COVID-19-vaccin gaat krijgen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, of zou u zwanger kunnen zijn? Vertel dit dan aan uw arts of verpleegkundige.

- Dit is omdat er onvoldoende informatie is om er zeker van te zijn dat dit geneesmiddel veilig is voor gebruik tijdens de zwangerschap.
- Dit geneesmiddel zal alleen worden gegeven indien de mogelijke voordelen van de behandeling opwegen tegen de mogelijke risico's voor de moeder en het ongeboren kind.

Geeft u borstvoeding? Vertel dit dan aan uw arts of verpleegkundige.

- Dit is omdat het nog niet bekend is of dit geneesmiddel in de menselijke moedermelk terecht kan komen - of wat de eventuele gevolgen zijn voor de baby of de melkproductie.
- Uw arts zal u helpen beslissen om al dan niet borstvoeding te blijven geven of om de behandeling met dit geneesmiddel te beginnen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel heeft naar verwachting geen invloed op uw rijvaardigheid.

3. Hoe wordt dit middel aan u toegediend?

Hoeveel wordt toegediend?

De aanbevolen dosis voor behandeling van COVID-19 hangt af van de ernst van uw ziekte.

De aanbevolen dosis voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder die ten minste 40 kg wegen, die geen behandeling met zuurstof nodig hebben, is 600 mg

casirivimab en 600 mg imdevimab.

De aanbevolen dosis voor behandeling van COVID-19 bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder die ten minste 40 kg wegen en die extra zuurstof nodig hebben, is 4.000 mg casirivimab en 4.000 mg imdevimab

De aanbevolen dosis ter voorkoming van COVID-19 bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder die ten minste 40 kg wegen, is 600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab.

De aanbevolen dosis voor continue preventie van COVID-19 bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder die ten minste 40 kg wegen, is 600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab als de eerste dosis, en de daaropvolgende doses zijn 300 mg casirivimab en 300 mg imdevimab eenmaal elke vier weken.

Hoe wordt dit geneesmiddel toegediend?

Casirivimab en imdevimab mogen samen worden toegediend als één enkele infusie (druppelinfuus) in een ader gedurende 20 tot 60 minuten. Bij patiënten die geen behandeling met zuurstof nodig hebben, kan dit geneesmiddel ook worden toegediend via injecties die onmiddellijk achter elkaar onder de huid in verschillende delen van het lichaam worden gegeven, als een infusie de behandeling zou vertragen. Uw arts of verpleegkundige zal beslissen voor hoe lang u na de toediening van het geneesmiddel onder toezicht wordt gehouden. Dit is voor het geval u bijwerkingen zou krijgen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen zijn gemeld met Ronapreve.

Reacties na de infusie

Vertel het uw arts onmiddellijk als u tijdens of na de infusie klachten van een allergische reactie of een van de hieronder opgesomde reacties krijgt. Het kan nodig zijn de infusie te vertragen, onderbreken of stoppen en mogelijk heeft u andere geneesmiddelen nodig om de klachten te behandelen. De klachten van allergische reacties of een reactie op het infuus kunnen zijn:

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- misselijkheid
- koude rillingen
- duizeligheid
- overmatig blozen
- jeuk
- abnormaal snelle ademhaling
- huiduitslag

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers):

- ernstige allergische reactie (anafylaxie)
- allergische reacties
- jeukende huiduitslag

Andere bijwerkingen die zijn gemeld (frequentie niet bekend):

- flauwvallen, mogelijk met spierkrampen of spiertrekkingen

Reacties na de subcutane (onder de huid) injectie

Vertel het uw arts onmiddellijk als u na een injectie een reactie krijgt met één van onderstaande klachten:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- roodheid, beursheid, zwelling, pijn of jeukende uitslag op de injectieplaats

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- duizeligheid
- opgezwollen lymfeklieren dichtbij de injectieplaats

Zelden (komt voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers):

- jeuk

Andere bijwerkingen die zijn gemeld (frequentie niet bekend):

- flauwvallen, mogelijk met spierkrampen of spiertrekkingen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket van de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Ronapreve zal door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in het ziekenhuis of de kliniek worden bewaard onder de volgende omstandigheden:

- **Vóór gebruik**, bewaar de ongeopende Ronapreve geconcentreerde oplossing in de koelkast tot de dag dat het middel nodig is. Laat de geconcentreerde oplossing op kamertemperatuur komen, voordat de verdunning gemaakt wordt.
- **Eenmaal verdund** moet Ronapreve onmiddellijk worden gebruikt. Indien noodzakelijk kunnen zakken met verdunde oplossing worden bewaard bij 2 °C – 8 °C gedurende maximaal 72 uur en bij kamertemperatuur tot maximaal 25 °C gedurende maximaal 20 uur. Indien gekoeld, laat dan de infuusoplossing op kamertemperatuur komen in ongeveer 30 minuten voor de toediening.
- Bereide injectiespuiten moeten onmiddellijk worden gebruikt. Indien noodzakelijk kunnen de spuiten bij 2 °C – 8 °C gedurende maximaal 72 uur worden bewaard of bij kamertemperatuur tot maximaal 25 °C gedurende maximaal 24 uur. Indien gekoeld, laat dan de spuiten op kamertemperatuur komen in ongeveer 10 – 15 minuten voor de toediening.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er deeltjes of verkleuring in de oplossing zichtbaar zijn.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen zijn casirivimab en imdevimab. Elke 20 ml injectieflacon voor meervoudig gebruik bevat 1.332 mg casirivimab of 1.332 mg imdevimab.
- De andere stoffen in dit middel zijn L-histidine, L-histidine monohydrochloridemonohydraat, polysorbaat 80, sucrose en water voor injecties.

Hoe ziet Ronapreve eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dit middel is een oplossing voor injectie/infusie. Het is een heldere tot enigszins melkachtige en kleurloze tot bleekgele oplossing en is verkrijgbaar in verpakkingen met 2 injectieflacons per verpakking, één injectieflacon voor elke werkzame stof.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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 Pharmaceuticals 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

España

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

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 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 Pharmaceuticals 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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. Raadpleeg de samenvatting van productkenmerken voor verdere informatie.

Gebruiksaanwijzing voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

Casirivimab en imdevimab moeten (na verdunning) samen worden toegediend via intraveneuze infusie of achtereenvolgend voor subcutane injectie.

Casirivimab:

Elke injectieflacon voor meervoudig gebruik bevat 1.332 mg casirivimab per 11,1 ml (120 mg/ml) als een heldere tot enigszins opalescente en kleurloze tot lichtgele oplossing.

Imdevimab:

Elke injectieflacon voor meervoudig gebruik bevat 1.332 mg imdevimab per 11,1 ml (120 mg/ml) als een heldere tot enigszins opalescente en kleurloze tot lichtgele oplossing.

Samenvatting voor behandeling en preventie

Ronapreve is geïndiceerd voor:

- de behandeling van COVID-19 bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder die ten minste 40 kg wegen, die geen extra zuurstof nodig hebben en een verhoogd risico lopen op progressie tot ernstige COVID-19.
- de behandeling van COVID-19 bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder die ten minste 40 kg wegen, extra zuurstof krijgen en die een negatief SARS-CoV-2-antilichaamtestresultaat hebben.
- de preventie van COVID-19 bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder die ten minste 40 kg wegen.

Afhankelijk van de klinische indicatie is de aanbevolen dosis:

- 600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab, of
- 4.000 mg casirivimab en 4.000 mg imdevimab, of
- 300 mg casirivimab en 300 mg imdevimab.

Bereiding van toediening voor intraveneuze infusie

De geconcentreerde Ronapreve oplossing moet onder aseptische omstandigheden worden verdund met natriumchlorideoplossing 9 mg/ml (0,9%) of dextroseoplossing 50 mg/ml (5%) voor injectie. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

1. Verwijder de casirivimab en imdevimab injectieflacons uit de koelkast en laat deze gedurende 20 minuten voorafgaand aan de bereiding op kamertemperatuur komen.
 - Niet blootstellen aan rechtstreekse warmte.
 - De injectieflacons niet schudden.
2. Controleer de casirivimab en imdevimab injectieflacons voorafgaand aan de toediening op zichtbare deeltjes en verkleuring. Als één van beide wordt waargenomen, moet de injectieflacon worden weggegooid en vervangen door een nieuwe injectieflacon.
 - De oplossing in elke injectieflacon moet helder tot enigszins opalescent, kleurloos tot lichtgeel zijn.
3. Neem een voorgevulde zak voor intraveneuze infusie (gemaakt van polyvinylchloride [PVC] of polyolefine [PO]) met ofwel 50 ml, 100 ml, 150 ml of 250 ml 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride of 50 mg/ml (5%) dextroseoplossing voor injectie.

4. Gebruik een steriele naald en spuit en trek de juiste hoeveelheid casirivimab en imdevimab op uit elke respectievelijke injectieflacon en injecteer in een voorgevulde infusiezak met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride- of 50 mg/ml (5%) dextroeplossing voor injectie (zie tabellen 1 en 2).
5. Meng de infuuszak met de verdunde oplossing door de infuuszak voorzichtig om te draaien. Niet schudden.
6. Ronapreve bevat geen conserveermiddel en daarom moet de verdunde infusievloeistof onmiddellijk worden toegediend.
 - Als onmiddellijke toediening niet mogelijk is, bewaar de verdunde infusieoplossing casirivimab en imdevimab maximaal 72 uur in de koelkast bij 2 °C – 8 °C of niet langer dan 20 uur op kamertemperatuur (tot maximaal 25 °C). Als de oplossing in de koelkast is bewaard, laat de infusie dan op kamertemperatuur komen gedurende 30 minuten voorafgaand aan de toediening.

Tabel 1: Aanbevolen instructies voor verdunning en intraveneuze infusie van 600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab of 300 mg casirivimab en 300 mg imdevimab

Indicatie	Grootte van voorgevulde infusiezak met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride of 50 mg/ml (5%) dextrose	Dosis Ronapreve	Totale volume voor 1 dosis	Volume van opzuigen uit elke respectievelijke injectieflacon en te injecteren in één voorgevulde infusiezak van 50-250 ml met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride of 50 mg/ml (5%) dextrose voor gelijktijdige toediening	Minimale infusietijd
Behandeling (patiënten zonder extra zuurstof), profylaxe na blootstelling (enkele dosis), profylaxe vóór blootstelling (initiële dosis)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab	10 ml	5 ml uit één 1.332 mg injectieflacon met casirivimab voor meervoudig gebruik 5 ml uit één 1.332 mg injectieflacon met imdevimab voor meervoudig gebruik	20 minuten
	250 ml				30 minuten
Profylaxe vóór blootstelling (herhaalde dosis)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg casirivimab en 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml uit één 1.332 mg injectieflacon met casirivimab voor meervoudig gebruik 2,5 ml uit één 1.332 mg injectieflacon met imdevimab voor meervoudig gebruik	20 minuten
	250 ml				30 minuten

Tabel 2: Aanbevolen instructies voor verdunning en intraveneuze infusie van 4.000 mg casirivimab en 4.000 mg imdevimab

Indicatie	Grootte van voorgevulde infusiezak met 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride of 50 mg/ml (5%) dextrose	Dosis Ronapreve	Totale volume voor 1 dosis	Volume van op te zuigen uit elke respectievelijke injectieflacon en te injecteren in één voorgevulde infusiezak van 50-250 ml met 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride of 50 mg/ml (5%) dextrose voor gelijk tijdige toediening	Minimale infusietijd
Behandeling (patiënten die extra zuurstof krijgen)	250 ml*	4.000 mg casirivimab en 4.000 mg imdevimab	66,6 ml	11,1 ml uit 3 injectieflacons voor meervoudig gebruik met 1.332 mg casirivimab 11,1 ml uit 3 injectieflacons voor meervoudig gebruik met 1.332 mg imdevimab	60 minuten

* Trek 66,6 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) of dextrose 50 mg/ml (5%) uit de infusiezak op en gooi deze weg voordat u casirivimab en imdevimab toevoegt

Toediening via intraveneuze infusie

De Ronapreve infusieoplossing moet worden toegediend door een gekwalificeerde beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg aan de hand van een aseptische techniek.

- Verzamel de aanbevolen materialen voor de infusie:
 - Infusieset gemaakt van polyvinylchloride (PVC), polyethyleen (PE)-beklede PVC, of polyurethaan (PU)
 - *Inline*- of *add-on*-filter voor intraveneuze toediening van 0,2 µm tot 5 µm gemaakt van polyethersulfon, polysulfon, of polyamide
- Bevestig de infusieset aan de zak voor intraveneuze infusie.
- Vul de infusieset voor.
- Dien de gehele infusievloeistof in de zak toe via een infusiepomp of met een druppelinfuus via een intraveneuze lijn met een steriele, *inline*- of *add-on*-filter voor intraveneuze toediening van 0,2 µm tot 5 µm gemaakt van polyethersulfon, polysulfon, of polyamide.
- De infusie moet gedurende 20 – 60 minuten worden toegediend. De infusiesnelheid kan worden vertraagd of onderbroken als de patiënt tekenen van infusiegerelateerde bijwerkingen of andere bijwerkingen vertoont.
- De bereide infusievloeistof mag niet gelijktijdig met andere geneesmiddelen worden toegediend. De verenigbaarheid van casirivimab en imdevimab voor injectie met andere intraveneuze oplossingen of geneesmiddelen dan 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride voor injectie of 50 mg/ml (5%) dextrose voor injectie is niet bekend.
- Wanneer de infusie klaar is, spoel de slang dan met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride voor injectie of 50 mg/ml (5%) dextrose voor injectie om te waarborgen dat de vereiste dosis is toegediend.

Bereiding van subcutane injectie

Haal de casirivimab en imdevimab injectieflacon(s) uit de koelkast en laat ze voor bereiding ongeveer 20 minuten op kamertemperatuur komen. Niet blootstellen aan rechtstreekse warmte. De injectieflacons niet schudden.

Inspecteer de injectieflacon(s) casirivimab en imdevimab vóór toediening visueel op deeltjes en verkleuring. Als één van beide wordt waargenomen moet de injectieflacon worden weggegooid en vervangen door een nieuwe injectieflacon. De oplossing voor elke injectieflacon moet helder tot enigszins opalescent, kleurloos tot lichtgeel zijn.

1. Ronapreve moet worden bereid met het juiste aantal spuitjes (zie tabel 3). Zorg voor 3 ml of 5 ml polypropyleen spuitjes met luer-aansluiting en 21-gauge transfernaalden.
2. Gebruik een steriele naald en spuit en trek het juiste volume casirivimab en imdevimab op uit elke respectievelijke injectieflacon in elke injectiespuit (zie tabel 3) voor in totaal 4 injectiespuiten voor de gecombineerde totale dosis van 1.200 mg en voor in totaal 2 injectiespuiten voor de gecombineerde totale dosis van 600 mg. Bewaar eventueel overgebleven product zoals aangegeven.
3. Vervang de 21-gauge opzuignaald door een 25-gauge of 27-gauge naald voor subcutane injectie.
4. Dit product bevat geen conserveermiddel en daarom moeten de voorbereide spuitjes onmiddellijk worden toegediend. Als onmiddellijke toediening niet mogelijk is, bewaar de bereide casirivimab- en imdevimab-spuitjes dan niet langer dan 72 uur in de koelkast bij 2 °C – 8 °C of niet langer dan 24 uur bij kamertemperatuur bij maximaal 25 °C. Indien gekoeld, laat de spuitjes dan voor toediening ongeveer 10 – 15 minuten op kamertemperatuur komen.

Tabel 3: Bereiding van 600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab of 300 mg casirivimab en 300 mg imdevimab voor subcutane injectie

Indicatie	Dosis Ronapreve	Totale volume voor 1 dosis	Volume van opzuigen uit elke respectievelijke injectieflacon om 4 injectiespuiten te bereiden
Behandeling (patiënten zonder extra zuurstof), profylaxe na blootstelling (enkele dosis), profylaxe vóór blootstelling (initiële dosis)	600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab	10 ml	2,5 ml (2x) uit één 1.332 mg injectieflacon met casirivimab voor meervoudig gebruik 2,5 ml (2x) uit één 1.332 mg injectieflacon met imdevimab voor meervoudig gebruik
Indicatie	Dosis Ronapreve	Totale volume voor 1 dosis	Volume van opzuigen uit elke respectievelijke injectieflacon om 2 injectiespuiten te bereiden
Profylaxe vóór blootstelling (herhaalde doses)	300 mg casirivimab en 300 mg imdevimab	5 ml	2,5 ml uit één 1.332 mg injectieflacon met casirivimab voor meervoudig gebruik 2,5 ml uit één 1.332 mg injectieflacon met imdevimab voor meervoudig gebruik

Toediening van subcutane injectie

- Voor de toediening van de Ronapreve 1.200 mg dosis (600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab): verzamel 4 spuitjes (tabel 3) en bereid subcutane injecties voor.
- Voor de toediening van de Ronapreve 600 mg dosis (300 mg casirivimab en 300 mg imdevimab): verzamel 2 spuitjes (tabel 3) en bereid subcutane injecties voor.
- Vanwege het volume moeten de subcutane injecties achtereenvolgend worden toegediend op verschillende delen in het lichaam (in bovenbenen, buitenkant van de bovenarmen of buik. Het gebied 5 cm rond de navel en de taille moet worden vermeden).

Toezicht en melden van bijwerkingen

- Controleer de patiënt tijdens en na de infusie of injectie op bijwerkingen volgens de huidige lokale medische richtlijnen. De infusiesnelheid kan worden vertraagd of onderbroken als de patiënt tekenen van infusiegerelateerde bijwerkingen of andere bijwerkingen vertoont. Als zich tekenen of symptomen van een klinisch significante overgevoelighedsreactie of anafylaxie voordoen, stop dan onmiddellijk met de toediening en start met passende medicatie en/of ondersteunende zorg.
- Meld alle vermoedelijke bijwerkingen via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

Bewaren

- Bewaar de injectieflacons met casirivimab en imdevimab **voorafgaand aan gebruik** in de koelkast bij 2 °C – 8 °C totdat ze nodig zijn. Niet gebruiken na de uiterste gebruiksdatum, die op de injectieflacons/dozen vermeld is na de letters EXP.
- De concentraten van casirivimab en imdevimab zijn heldere tot enigszins opalescente en kleurloze tot lichtgele oplossingen.
- Laat de injectieflacons met casirivimab en imdevimab **voorafgaand aan verdunning** op kamertemperatuur komen (tot maximaal 25 °C).
- Als het geneesmiddel niet onmiddellijk wordt gebruikt **na het eerste aanprikken van de 20 ml injectieflacon** kan de injectieflacon worden bewaard bij kamertemperatuur tot 25 °C gedurende maximaal 16 uur of gedurende maximaal 48 uur in een koelkast (2 °C – 8 °C).
- **Eenmaal verdund** moet Ronapreve onmiddellijk worden toegediend. Indien noodzakelijk kunnen zakken met verdunde oplossing worden bewaard voor maximaal 20 uur op kamertemperatuur (tot maximaal 25 °C) of voor maximaal 72 uur in een koelkast (2 °C – 8 °C). Vanuit microbiologisch oogpunt moet de bereide infusie onmiddellijk worden gebruikt. Als de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn bewaartijden en bewaarcondities voor gebruik de verantwoordelijkheid van de bereider. Deze mogen doorgaans niet langer zijn dan 24 uur bij een temperatuur van 2 °C – 8 °C, tenzij de verdunning werd bereid onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.