

▼ 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 (zie rubriek 4.2);
- preventie van COVID-19 bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder die ten minste 40 kg wegen (zie rubriek 4.2).

Het gebruik van Ronapreve moet rekening houden met informatie over de activiteit van Ronapreve tegen virale varianten van zorg. 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 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 tabel 1). Zie rubrieken 4.4 en 5.1.

Casirivimab en imdevimab moeten binnen 7 dagen na aanvang van symptomen van COVID-19 worden toegediend.

Preventie

Profylaxe na blootstelling

De dosering 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 2).

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

Profylaxe vóór blootstelling

De initiële dosering 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 2). Daaropvolgende doses van 300 mg casirivimab en 300 mg imdevimab, toegediend als één enkelvoudige 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 dosering van Ronapreve wordt gemist, dan moet deze zo snel mogelijk worden toegediend. Daarna moet het toedieningsschema aangepast worden zodat het juiste interval tussen de doseringen 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 verdunningsinstructies voor Ronapreve (casirivimab en imdevimab) voor intraveneuze infusie

Indicatie	Ronapreve dosering	Totale volume voor 1 dosis	Volume van opzuigen uit elke respectievelijke injectieflacon en te injecteren in één voorgevulde infusiezak van 50-250 ml met 0,9% natriumchloride of 5% dextrose voor gelijktijdige toediening
Behandeling, profylaxe na blootstelling (enkelvoudige 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
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

De infusie dient gedurende 20-30 minuten te worden toegediend. 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 2: Bereiding van Ronapreve (casirivimab en imdevimab) voor subcutane injectie

Indicatie	Ronapreve dosering	Totale volume voor 1 dosis	Volume van opzuigen uit elke respectievelijke injectieflacon om 4 injectiespuiten te bereiden
Behandeling, profylaxe na blootstelling (enkelvoudige 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	Ronapreve dosering	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.

Activiteit 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 monoklonaal 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.

Overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie

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

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 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 7 116 personen (4 666 via intraveneuze toediening en 2 450 via subcutane toediening) behandeld met casirivimab en imdevimab in klinische onderzoeken.

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn overgevoelighedsreacties bestaande uit infusie gerelateerde reacties (IRR's) en injectieplaatsreacties (ISR's).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 3 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 3: Tabel met lijst van bijwerkingen geïdentificeerd uit klinische onderzoeken

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Intraveneuze toediening		
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylaxie	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid*	Soms
Bloedvataandoeningen	Overmatig blozen*	Zelden
Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea*	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	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

Pediatrische populatie

Intraveneuze toediening

Er zijn geen gegevens beschikbaar over pediatriese patiënten jonger dan 18 jaar.

Subcutane toediening

66 adolescenten van ≥ 12 jaar en < 18 jaar oud ontvingen behandeling met casirivimab en imdevimab in onderzoek COV-2069. 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Doseringen tot 4 000 mg van casirivimab en 4 000 mg van imdevimab (ongeveer 7 keer de aanbevolen dosis) werden toegediend in klinische onderzoeken. Het veiligheidsprofiel voor 8 000 mg intraveneus verschilde niet substantieel met dat voor de aanbevolen dosis.

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

Casirivimab:

Farmacotherapeutische categorie: Nog niet toegewezen. ATC-code: Nog niet toegewezen.

Imdevimab:

Farmacotherapeutische categorie: Nog niet toegewezen. ATC-code: Nog niet toegewezen.

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-eiwitbindingsdomein (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 4.

Tabel 4: Pseudo-getypeerd *virus-like particle* neutralisatiegegevens voor de gehele sequentie of belangrijkste SARS-CoV-2 S-eiwitvariantsubstituties van *Variants of Interest/Concern 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

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
C.37 (oorsprong Peru/Lambda)	L452Q+F490S	geen verandering ^c	geen verandering ^c	geen verandering ^e
B.1.1.529/BA.1 (Omikron)	Volledig S-eiwit ^h	>1013-voudig	>1732-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: \leq 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 Interest/Concern* 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 5 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 5: 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: \leq 5-voudige afname van de gevoeligheid.

Klinische werkzaamheid

Behandeling van COVID-19

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.

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 een enkelvoudige 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 6: Samenvatting van primair eindpuntresultaten 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 analyseset 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).

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 7: Primaire analyse van onderzoek COV-2069, cohort A

	casirivimab en imdevimab (enkelvoudige dosis van 1 200 mg)	Placebo
Primaire populatieanalyse: seronegatief bij baseline	n = 753	n = 752
Risico op COVID-19 tot en met dag 29 (primaair 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 vs. placebogroep) met behulp van een logistisch-regressiemodel met de vaste categoriale effecten van behandelingsgroep, leeftijdsgroep (leeftijd in jaren: >=12 tot <50 en >=50), en regio (VS vs 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 vs. placebo. In een sensitiviteitsanalyse die alle RT-qPCR-positieve proefpersonen bij baseline omvatte, werd een risicoreductie van 35% gezien in RT-qPCR-vestigde COVID-19 met behandeling met casirivimab en imdevimab in vergelijking met placebo.

Tabel 8: Primaire analyse van onderzoek COV-2069, cohort B

	casirivimab en imdevimab (enkelvoudige 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 (primair 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 vs. placebogroep) met behulp van een logistisch-regressiemodel met de vaste categoriale effecten van behandelingsgroep, leeftijdsgroep (leeftijd in jaren: ≥ 12 tot < 50 en ≥ 50), en regio (VS vs ex-VS).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Zowel casirivimab als imdevimab vertoonde 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 dosering (C_{28}) voor casirivimab en imdevimab waren vergelijkbaar na ofwel een enkelvoudige 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 een enkelvoudige 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 de profylaxe vóór blootstelling (pre-exposure prophylaxis) van intraveneuze en subcutane regimes met maandelijks 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 een enkelvoudige subcutane dosis casirivimab en imdevimab 1 200 mg (600 mg casirivimab en 600 mg imdevimab).

Absorptie

Casirivimab en imdevimab toegediend als een enkelvoudige intraveneuze dosis van 600 mg voor elk monoklonaal antilichaam 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 is respectievelijk 7,161 l en 7,425 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.

Pediatrische populatie

Voor adolescente patiënten met COVID-19 (12 jaar en ouder en die ten minste 40 kg wegen in onderzoek COV-2067) die een enkelvoudige 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 een enkelvoudige 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) 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 gebruikt worden; 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 gebruikt worden. 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 een 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 van polivinylchloride (PVC) of polyolefine (PO) met ofwel 50 ml, 100 ml, 150 ml of 250 ml 0,9% natriumchloride voor injectie of 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 0,9% natriumchloride voor injectie of 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)-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 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 toegediend worden. De verenigbaarheid van casirivimab en imdevimab voor injectie met andere intraveneuze oplossingen of geneesmiddelen dan 0,9% natriumchloride voor injectie of 5% dextrose voor injectie is niet bekend.
- Wanneer de infusie klaar is, spoel de slang dan met 0,9% natriumchloride voor injectie of 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 een 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 spuitjes (zie rubriek 4.2, tabel 2). 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 rubriek 4.2, tabel 2) 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 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 tot maximaal 25°C. Indien gekoeld, laat de spuitjes 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 spuitjes (zie rubriek 4.2, tabel 2) en bereid subcutane injecties voor.
- Voor de toediening van de Ronapreve 600 mg dosis (300 mg casirivimab en 300 mg imdevimab), verzamel 2 spuitjes (zie rubriek 4.2, tabel 2) 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 hergebruikt worden.

- 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

7 maart 2022

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