

# CASIRIVIMAB A IMDEVIMAB (REGN-COV2)

**INFORMACE PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY K POUŽITÍ PŘÍPRAVKU  
REGN-COV2 K LÉČBĚ A PREVENCI KORONAVIROVÉHO ONEMOCNĚNÍ (COVID-19)  
na ZÁKLADĚ § 8 odst. 6 ZÁKONA č. 378/2007 Sb. o léčivech**

Upozornění: Tento léčivý přípravek je uveden v povolení Ministerstva Zdravotnictví ČR pod označením „REGN-COV2“, balení léku je označeno jako „Casirivimab and Imdevimab“.  
V tomto textu je dále pracováno pouze s názvem „REGN-COV2“.

**Revize textu k 20. 9. 2021**

(Na základě aktualizovaného rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví ze dne 15. 9. 2021)

**POZOR: V plném rozsahu nahrazuje verzi z 26. 4. 2021 (tj. „červenou“ verzi dokumentu).**



## **Ministerstvo zdravotnictví České republiky podle § 8 odst. 6 zákona o léčivech výjimečně dočasně povoluje distribuci, výdej a používání neregistrovaného humánního léčivého přípravku REGN-COV2 s obsahem léčivých látek kasirivimab a imdevimab, koncentráty pro infuzní roztok (dále jen „léčivý přípravek REGN-COV2“) pro:**

- **Léčebné použití** (viz. 3.1. Indikační kritéria; část A) Kritéria pro léčebné použití)
- **Postexpoziční profylaxi** (viz 3.1. Indikační kritéria; část B) Kritéria pro postexpoziční profylaxi)

### **Při distribuci, výdeji a používání léčivého přípravku REGN-COV2 musí být splněny následující podmínky:**

1. Výdej léčivého přípravku REGN-COV2 je vázán na lékařský předpis.
2. Podání léčivého přípravku REGN-COV2 může indikovat pouze lékař se specializovanou způsobilostí. Indikující lékař je povinen informovat pacienta, že bude léčen neregistrovaným léčivým přípravkem a obeznámit ho s přínosy a riziky léčby.
3. Lékař, který indikuje léčivý přípravek REGN-COV2, vyplní žádanku v Informačním systému infekční nemoci (ISIN), ve které uvede všechny informace a kritéria vztahující se k indikaci podání.
4. Léčivý přípravek REGN-COV2 je možné podat pouze:
  - u poskytovatele zdravotních služeb lůžkové péče s urgentním příjmem typu I nebo typu II,
  - u poskytovatelů akutní lůžkové péče, jejichž zřizovatelem je Ministerstvo,
  - u poskytovatele zdravotních služeb lůžkové péče, a to hospitalizovanému pacientovi, který není hospitalizován z důvodu onemocnění covid-19. (seznam aplikačních center je zveřejněn na <https://koronavirus.mzcr.cz/prozdravotniky>)
5. Poskytovatel zdravotní péče je povinen poskytovat zdravotní péči související s podáním léčivého přípravku REGN-COV2 v prostorách vyčleněných pro pacienty s vysoce nakažlivou nákazou SARS-CoV-2, s použitím adekvátních osobních ochranných pomůcek.

Tato zdravotní péče zahrnuje zejména:

- klinické vyšetření a odběr anamnézy před aplikací k vyloučení kontraindikací,
  - seznámení pacienta s důvody podání léčivého přípravku a s přínosy a riziky léčby,
  - zajištění podepsání Informovaného souhlasu s léčbou,
  - aplikací léčivého přípravku,
  - krátkodobou observaci (alespoň jednu hodinu) zdravotního stavu pacienta po aplikaci léčivého přípravku REGN-COV2 s připraveností k okamžitému léčebnému zásahu v případě vzniku nežádoucích reakcí,
  - záznam o poskytnuté zdravotní péči do zdravotnické dokumentace pacienta a vystavení zprávy o poskytnuté péči pro registrujícího praktického lékaře.
6. Lékař podávající léčivý přípravek REGN-COV2 je povinen:
    - seznámit se s *Informacemi pro zdravotnické pracovníky a Důležitými informacemi pro předepisování* a postupovat v souladu s nimi,
    - zaznamenat v Informačním systému infekční nemoci (ISIN) podání léčivého přípravku REGN-COV2 a vyplnit všechny požadované údaje,
    - hlásit jakékoli nežádoucí účinky, které se vyskytnou v souvislosti s podáním léčivého přípravku REGN-COV2, a to přes webové rozhraní Státního ústavu pro kontrolu léčiv: [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz) — Hlášení pro SÚKL / Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku.

- 7.** Poskytovatel zdravotních služeb je povinen zajistit předání pacientovi tištěné *Informace pro pacienty, rodiče a pečovatele* k léčivému přípravku REGN-COV2 v českém jazyce.
- 8.** Distribuci léčivého přípravku REGN-COV2 po České republice zajišťuje společnost Roche s.r.o. na místa uvedená v bodě 4., a to podle pokynů Fakultní nemocnice v Motole a Fakultní nemocnice Brno.
- 9.** Očkování proti covid-19 je možné pacientovi aplikovat s odstupem tří měsíců od podání léčivého přípravku REGN-COV2.

# ÚPLNÁ INFORMACE PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY K PŘEDEPISOVÁNÍ V RÁMCI VYJÍMEČNÉHO POVOLENÍ MINISTERSTVA ZDRAVOTNICTVÍ ČR:

## OBSAH

1. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ
2. LÉKOVÁ FORMA
3. KLINICKÉ ÚDAJE
  - 3.1 Indikační kritéria
  - 3.2 Dávkování a způsob podání
  - 3.3 Kontraindikace
  - 3.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití
  - 3.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce
  - 3.6 Fertilita, těhotenství a kojení
  - 3.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje
  - 3.8 Nežádoucí účinky
  - 3.9 Předávkování
4. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI
  - 4.1 Farmakodynamické vlastnosti
  - 4.2 Farmakokinetické vlastnosti
  - 4.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti
5. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE
  - 5.1 Seznam pomocných látek
  - 5.2 Inkompatibility
  - 5.3 Doba použitelnosti
  - 5.4 Zvláštní opatření pro uchovávání
  - 5.5 Druh obalu a obsah balení
  - 5.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním
6. KONTAKTNÍ INFORMACE

# 1. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

## Společné balení dvou samostatných jednorázových 6ml injekčních lahviček

Jedna 6ml injekční lahvička označená jako Casirivimab obsahuje casirivimabum 300 mg ve 2,5 ml roztoku (120 mg/ml).

Jedna 6ml injekční lahvička označená jako Imdevimab obsahuje imdevimabum 300 mg ve 2,5 ml roztoku (120 mg/ml).

## Společné balení dvou samostatných vícedávkových 20ml injekčních lahviček

Jedna vícedávková 20ml injekční lahvička označená jako Casirivimab obsahuje casirivimabum 1 332 mg v 11,1 ml roztoku (120 mg/ml).

Jedna vícedávková 20ml injekční lahvička označená jako Imdevimab obsahuje imdevimabum 1 332 mg v 11,1 ml roztoku (120 mg/ml).

Casirivimab a imdevimab jsou dvě neutralizující lidské monoklonální protilátky třídy IgG1 produkované ovariálními buňkami čínského křečička technologií rekombinace DNA.

## Pomocné látky se známým účinkem:

Úplný seznam pomocných látek viz bod 5.1.

# 2. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Číry až mírně opalizující a bezbarvý až nažloutlý roztok s pH 6,0.

# 3. KLINICKÉ ÚDAJE

## 3.1 Indikační kritéria

### A) Kritéria pro léčebné použití

Léčivý přípravek REGN-COV2 je určen k léčbě pacientů s pozitivním výsledkem testu na SARS-CoV-2 (antigenní či PCR), kteří jsou ve vysokém riziku progresu do závažného průběhu onemocnění covid-19 včetně hospitalizace nebo smrti, pokud splňují následující kritéria:

- dospělí a děti starší 12 let vážící alespoň 40 kg,
- do 10 dnů od nástupu příznaků covidu-19,
- klinický stav pacienta nevyžaduje hospitalizaci pro covid-19 (na pacienty, kteří jsou hospitalizováni z jiného důvodu, než je covid-19, se vztahují identická kritéria podání jako pro nehospitalizované osoby),
- klinický stav pacienta nevyžaduje léčebné podávání kyslíku pro covid-19,
- dlouhodobá prognóza pacienta je vyhodnocena jako příznivá.

Pacient s vysokým rizikem progresu je definován jako ten, kdo splňuje alespoň jedno z následujících kritérií:

- index tělesné hmotnosti (BMI)  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ,
- chronické onemocnění ledvin (včetně dialyzovaných osob),
- chronické onemocnění jater,

- diabetes mellitus,
- primární nebo sekundární imunodeficit,
- imunosupresivní léčba,
- chronické plicní onemocnění v dispenzarizaci (např. chronická obstrukční plicní choroba, intersticiální plicní onemocnění, bronchiální astma, plicní hypertenze, cystická fibróza, obstrukční a centrální spánková apnoe),
- onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou,
- trombofilní stav v dispenzární péči,
- neurologická onemocnění ovlivňující dýchání,
- stav po transplantaci solidního orgánu nebo transplantaci kostní dřevě,
- věk  $\geq 65$  let,
- věk  $\geq 55$  let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií:
  - kardiovaskulární onemocnění,
  - hypertenze,
  - chronické respirační onemocnění,
  - index tělesné hmotnosti (BMI)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ,
- věk 12-17 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií:
  - BMI  $\geq 85.$  percentil pro svůj věk a pohlaví podle růstových grafů,
  - srpkovitá anémie,
  - vrozené nebo získané onemocnění srdce,
  - neurovývojové onemocnění, např. dětská mozková obrna,
  - zdravotní stav pacienta vyžadující technickou podporu, např. tracheostomii, gastrostomii nebo přetlakovou ventilaci (nesouvisející s onemocněním covid-19),
  - astma nebo jiné chronické respirační onemocnění vyžadující každodenní podání léků,
- jiné individuální rizikové faktory progresu covidu-19 dle posouzení ošetřujícího lékaře a na základě vyhodnocení potenciálního přínosu a rizika.

## **B) Kritéria pro postexpoziční profylaxi**

Léčivý přípravek REGN-COV2 je určen k postexpoziční profylaxi u osob, které byly vystaveny riziku nákazy SARS-CoV-2 a splňují současně tyto podmínky:

- nebyly plně očkovány (tedy alespoň 14 dnů od ukončení základního očkovacího schématu) nebo lze předpokládat, že po kompletní vakcinaci nedosáhly plné imunitní odpovědi (např. se jedná o imunokompromitované osoby nebo pacienty užívající imunosupresivní medikaci),
- byly vystaveny úzkému kontaktu s osobou infikovanou SARS-CoV-2 v některé z těchto situací:
  - ve vzdálenosti bližší než 2 metry po dobu více než 15 minut,
  - přímým fyzickým kontaktem (např. objímání, líbání),
  - jídlem či pitím ze společného nádobí nebo společně použitým náčiním,
  - expozicí respiračním kapátkám či aerosolu infikované osoby (např. kýchání, kašel),
  - v bytovém zařízení (např. v domově seniorů, ve vězení), kde se v blízkosti (na stejném oddělení či úseku) vyskytla infikovaná osoba,
  - v lůžkovém zdravotnickém zařízení (včetně lůžek následné péče) v případě pobytu na stejném pokoji s infikovanou osobou,

- splňují následující kritéria:
  - dospělí a děti starší 12 let vážící alespoň 40 kg,
  - do 4 dnů od posledního kontaktu,
  - dlouhodobá prognóza pacienta je vyhodnocena jako příznivá,
  - vysoké riziko progresu do závažné formy onemocnění covid-19 nebo hospitalizace.

Pacient s vysokým rizikem progresu je definován jako ten, kdo splňuje alespoň jedno z následujících kritérií:

- index tělesné hmotnosti (BMI)  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ,
- chronické onemocnění ledvin (včetně dialyzovaných osob),
- chronické onemocnění jater,
- diabetes mellitus,
- primární nebo sekundární imunodeficit,
- imunosupresivní léčba,
- chronické plicní onemocnění v dispenzarizaci (např. chronická obstrukční plicní choroba, intersticiální plicní onemocnění, bronchiální astma, plicní hypertenze, cystická fibróza, obstrukční a centrální spánková apnoe),
- onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou,
- trombofilní stav v dispenzární péči,
- neurologická onemocnění ovlivňující dýchání,
- stav po transplantaci solidního orgánu nebo transplantaci kostní dřeně,
- věk  $\geq 65$  let,
- věk  $\geq 55$  let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií:
  - kardiovaskulární onemocnění,
  - hypertenze,
  - chronické respirační onemocnění,
  - index tělesné hmotnosti (BMI)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ,
- věk 12-17 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií:
  - BMI  $\geq 85$ . percentil pro svůj věk a pohlaví podle růstových grafů,
  - srpkovitá anémie,
  - vrozené nebo získané onemocnění srdce,
  - neurovývojové onemocnění, např. dětská mozková obrna,
  - zdravotní stav pacienta vyžadující technickou podporu, např. tracheostomii, gastrostomii nebo přetlakovou ventilaci (nesouvisející s onemocněním covid-19),
  - astma nebo jiné chronické respirační onemocnění vyžadující každodenní podání léků,
- jiné individuální rizikové faktory progresu covidu-19 dle posouzení ošetřujícího lékaře a na základě vyhodnocení potenciálního přínosu a rizika.

Přípravek REGN-COV2 není určen k náhradě očkování proti COVID-19.



## 3.2 Dávkování a způsob podání

Přípravu a podání přípravku REGN-COV2 má zahájit a kontrolovat kvalifikovaný zdravotnický pracovník aseptickou metodou. Přípravek má být podáván v prostředí, které umožňuje léčbu těžkých hypersenzitivních reakcí, jako je anafylaxe. Po intravenózní infuzi je třeba pacienta sledovat podle místní lékařské praxe.

### *Intravenózní podání*

Kasirivimab a imdevimab musí být podány společně po nařazení formou jediné intravenózní (i.v.) infuze.

### *Subkutánní podání (relevantní pouze při postexpoziční profylaxi)*

Kasirivimab a imdevimab musí být podány postupně formou subkutánní injekce.

## Dávkování

### *Léčebné použití*

600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu podaných společně formou jediné i.v. infuze pomocí pumpy nebo gravitace (viz tabulka 1).

Kasirivimab s imdevimabem je třeba podat společně co nejdříve po pozitivním testu na virus SARS-CoV-2.

### *Postexpoziční profylaxe – jediná dávka*

600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu podaných společně formou jediné i.v. infuze pomocí pumpy nebo gravitace (viz tabulka 1) nebo formou subkutánní injekce (viz tabulka 3).

Kasirivimab s imdevimabem je třeba podat společně co nejdříve po expozici viru SARS-CoV-2.

### *Postexpoziční profylaxe – opakovaná dávka*

V případě pacientů vyžadujících opakovanou dávku k další prevenci, tj. u pacientů s onemocněním vylučujícím pravděpodobnost odpovědi na očkování nebo ochrany očkováním:

- počáteční dávka je 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu formou i.v. infuze nebo subkutánní injekce
- následující dávky jsou 300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu formou i.v. infuze nebo subkutánní injekce každé 4 týdny
- během léčby v režimu opakovaného podávání k prevenci COVID-19 lze pacienta převést z intravenózní infuze na subkutánní injekci nebo obráceně

### *Úprava dávkování*

Jestliže se u pacienta vyskytnou jakékoliv projevy reakce na infuzi nebo jiné nežádoucí příhody (viz bod 3.8), lze infuzi zpomalit, přerušit nebo ukončit.

### *Vynechaná dávka*

Je třeba vynechávat dávky a co nejpřesněji dodržet dávkovací režim. Při vynechání dávky přípravku REGN-COV2 podejte vynechanou dávku co nejdříve. Pak upravte plán podání tak, aby se zachoval odpovídající interval mezi dávkami.

## Zvláštní skupiny pacientů

### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkcí ledvin nebo u pacientů s clearance kreatininu (CrCl) < 15 ml/min včetně pacientů na dialýze se nevyžaduje žádná úprava dávkování. U pacientů s těžkou poruchou funkcí ledvin jsou k dispozici omezené údaje (viz bod 4.2).

### Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkcí jater se nevyžaduje žádná úprava dávkování. U pacientů se středně těžkou poruchou funkcí jater jsou k dispozici omezené údaje. Kasirivimab a imdevimab nebyly hodnoceny u pacientů s těžkou poruchou funkcí jater (viz bod 4.2).

### Pediatriká populace

Bezpečnost a účinnost kasirivimabu a imdevimabu u dětí ve věku do 12 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. U pediatrických pacientů ve věku od 12 let, kteří váží nejméně 40 kg, se žádná úprava dávkování nedoporučuje (viz bod 4.2).

## Způsob podání

Přípravek je určen k podání pouze formou intravenózní infuze nebo subkutánní injekce.

### Intravenózní infuze

Podrobné pokyny k přípravě a podání přípravku REGN-COV2 viz bod 5.6.

**Tabulka 1: Pokyny k doporučenému ředění přípravku REGN-COV2 (kasirivimab a imdevimab) k podání formou i.v. infuze**

Indikace	Celková dávka přípravku REGN-COV2	Celkový objem na 1 dávku	Objem, který je třeba odebrat z jednotlivých injekčních lahviček a přidat do infuzního vaku obsahujícího 0,9% roztok chloridu sodného
Léčba a prevence – jediná dávka	600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu (dávka 1 200 mg)	10 ml	2,5 ml ze dvou jednorázových 6ml injekčních lahviček s kasirivimabem 2,5 ml ze dvou jednorázových 6ml injekčních lahviček s imdevimabem
			5,0 ml z jedné vícedávkové 20ml injekční lahvičky s kasirivimabem 5,0 ml z jedné vícedávkové 20ml injekční lahvičky s imdevimabem
			2,5 ml ze dvou jednorázových 6ml injekčních lahviček s kasirivimabem 5,0 ml z jedné vícedávkové 20ml injekční lahvičky s imdevimabem
			5,0 ml z jedné vícedávkové 20ml injekční lahvičky s kasirivimabem 2,5 ml ze dvou jednorázových 6ml injekčních lahviček s imdevimabem
Prevence – opakovaná dávka	300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu (dávka 600 mg)	5 ml	2,5 ml z jedné jednorázové 6ml injekční lahvičky s kasirivimabem 2,5 ml z jedné jednorázové 6ml injekční lahvičky s imdevimabem
			2,5 ml z jedné vícedávkové 20ml injekční lahvičky s kasirivimabem 2,5 ml z jedné vícedávkové 20ml injekční lahvičky s imdevimabem
			2,5 ml z jedné jednorázové 6ml injekční lahvičky s kasirivimabem 2,5 ml z jedné vícedávkové 20ml injekční lahvičky s imdevimabem
			2,5 ml z jedné vícedávkové 20ml injekční lahvičky s kasirivimabem 2,5 ml z jedné jednorázové 6ml injekční lahvičky s imdevimabem

**Tabulka 2: Minimální doba infuze naředěného přípravku REGN-COV2 z infuzního vaku obsahujícího 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu (dávka 1 200 mg) nebo 300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu (dávka 600 mg)**

<b>Objem infuzního vaku obsahujícího 0,9% roztok chloridu sodného</b>	<b>Minimální doba infuze přípravku REGN-COV2 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu (dávka 1 200 mg)</b>	<b>Minimální doba infuze přípravku REGN-COV2 300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu (dávka 600 mg – pouze při opakovaném profylaktickém podání)</b>
100 ml	30 minut	30 minut

Jestliže se u pacienta vyskytnou jakékoliv projevy reakce na infuzi nebo jiné nežádoucí příhody, lze infuzi zpomalit, přerušit nebo ukončit.

#### *Subkutánní injekce*

Podrobné pokyny k přípravě a podání přípravku REGN-COV2 viz bod 5.6.

Subkutánní injekce aplikujte současně, každou v jiném místě aplikace na horní části stehen, vnější části nadloktí nebo na břicho kromě vzdálenosti 5 cm od pupku. Vyhněte se pasu.

Doporučuje se, aby zdravotničtí pracovníci aplikovali subkutánní injekce 2,5 ml kasirivimabu a imdevimabu v odlišných kvadrantech břicha nebo horní části stehen nebo vnější části nadloktí (viz bod 3.8).

Subkutánní injekce přípravku REGN-COV2 neaplikujte do oblastí s citlivou, poškozenou, zhmožděnou nebo zjizvenou kůží.

**Tabulka 3: Příprava přípravku REGN-COV2 (kasirivimab a imdevimab) pro subkutánní injekci**

Indikace	Celková dávka přípravku REGN-COV2	Celkový objem na 1 dávku	Objem, který je třeba odebrat k přípravě 4 injekčních stříkaček
Prevence – jediná dávka	600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu (dávka 1 200 mg)	10 ml	2,5 ml ze dvou jednorázových 6ml injekčních lahviček s kasirivimabem 2,5 ml ze dvou jednorázových 6ml injekčních lahviček s imdevimabem
			2,5 ml (2x) z jedné vícedávkové 20ml injekční lahvičky s kasirivimabem 2,5 ml (2x) z jedné vícedávkové 20ml injekční lahvičky s imdevimabem
			2,5 ml ze dvou jednorázových 6ml injekčních lahviček s kasirivimabem 2,5 ml (2x) z jedné vícedávkové 20ml injekční lahvičky s imdevimabem
			2,5 ml (2x) z jedné vícedávkové 20ml injekční lahvičky s kasirivimabem 2,5 ml ze dvou jednorázových 6ml injekčních lahviček s imdevimabem
Prevence – opakovaná dávka	300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu (dávka 600 mg)	5 ml	2,5 ml z jedné jednorázové 6ml injekční lahvičky s kasirivimabem 2,5 ml z jedné jednorázové 6ml injekční lahvičky s imdevimabem
			2,5 ml z jedné vícedávkové 20ml injekční lahvičky s kasirivimabem 2,5 ml z jedné vícedávkové 20ml injekční lahvičky s imdevimabem
			2,5 ml z jedné jednorázové 6ml injekční lahvičky s kasirivimabem 2,5 ml z jedné vícedávkové 20ml injekční lahvičky s imdevimabem
			2,5 ml z jedné vícedávkové 20ml injekční lahvičky s kasirivimabem 2,5 ml z jedné jednorázové 6ml injekční lahvičky s imdevimabem

### 3.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 5. 1.

### 3.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Sledovatelnost

Abyste zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

#### Hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe

Při podání přípravku REGN-COV2 byly hlášeny hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe. Při projevech nebo příznacích klinicky významné hypersenzitivní reakce nebo anafylaxe okamžitě přerušete podávání a zahajte vhodnou léčbu a/nebo podpůrnou terapii.

#### Reakce související s infuzí

Při i.v. podání přípravku REGN-COV2 byly pozorovány reakce související s infuzí. Reakce související s infuzí zjištěné v klinických studiích byly nejčastěji lehké až středně těžké a typicky k nim docházelo během infuze nebo do 24 hodin od infuze. K často hlášeným projevům a příznakům těchto reakcí patřila nevolnost, zimnice, závrať (nebo synkopa), vyrážka, kopřivka a návaly horka. Mohou se ale vyskytnout i těžké nebo život ohrožující reakce související s infuzí s jinými projevy a příznaky.

Při reakci související s infuzí zvažte přerušení, zpomalení nebo zastavení infuze a zahajte vhodnou léčbu a/nebo podpůrnou terapii.

### 3.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Kasirivimab a imdevimab jsou monoklonální protilátky, které nejsou vylučovány ledvinami ani metabolizovány enzymy ze skupiny cytochromů P450; interakce se souběžně užívanými léky, které jsou vylučovány ledvinami nebo které jsou substráty, induktory nebo inhibitory enzymů ze skupiny cytochromů P450, proto nejsou pravděpodobné.

#### Vakcíny proti COVID-19

Kasirivimab a imdevimab se váží na epitopy na spike proteinu používaného jako imunogen ve všech vakcínách proti COVID-19; je proto možné, že kasirivimab a imdevimab ovlivní odpověď na vakcíny proti COVID-19. Při volbě termínu zahájení léčby monoklonálními protilátkami proti viru SARS-CoV-2 po vakcinaci se řiďte platnými vakcinačními doporučeními. K dispozici jsou omezené bezpečnostní údaje ze studie HV-2093, která povolovala vakcínu proti COVID-19 a ve které nebyly zjištěny žádné bezpečnostní signály.

### 3.6 Fertilita, těhotenství a kojení

#### Těhotenství

Údaje o podávání kasirivimabu a imdevimabu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné. Ve studii křížové reakce v tkáních s kasirivimabem a imdevimabem prováděné s tkáněmi lidského plodu nebyla zjištěna žádná vazba (viz bod 4.3). Je známo, že lidské protilátky třídy IgG1 procházejí placentou. Není známo, zda případný přenos kasirivimabu a imdevimab představuje přínos nebo riziko pro vývoj plodu. Přípravek REGN-COV2 lze během těhotenství používat pouze tehdy, jestliže možný přínos převáží možné riziko pro matku a plod po zvážení všech souvisejících zdravotních faktorů. Jestliže pacientka během léčby přípravkem REGN-COV 2 otěhotní, je třeba ji informovat, že není známo žádné potenciální riziko pro plod.

#### Kojení

Není známo, zda se kasirivimab a imdevimab vylučují do lidského mateřského mléka.

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

Je známo, že se IgG matky vyskytují v mateřském mléce, a není známo žádné potenciální riziko nežádoucích účinků přípravku pro kojení; je proto třeba rozhodnout, zda má pacientka přestat kojit nebo zda má přerušit/ukončit léčbu přípravkem REGN-COV2 s ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro pacientku. Kojící matky s COVID-19 mají postupovat v souladu s klinickými doporučeními, aby předešly expozici kojeného COVID-19.

#### Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie fertility.

### 3.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek REGN-COV 2 nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## Popis vybraných nežádoucích účinků

### *Hypersenzitivita včetně anafylaxe*

V rámci programu klinického vývoje byly zjištěny následující hypersenzitivní reakce různé tíže.

Anafylaxe/anafylaktické reakce byly v rámci programu klinického vývoje zjištěny velmi vzácně; vyskytly se do 1 hodiny od dokončení infuze a byly vyřešeny podpůrnou terapií, která zahrnovala epinefrin (viz bod 3.4).

### *Reakce související s infuzí*

Při i.v. podání kasirivimabu a imdevimabu v klinických studiích byly u všech dávek zjištěny reakce související s infuzí. Většinou se jednalo o lehké až středně těžké reakce, které se obvykle vyskytly během infuze nebo do 24 hodin po infuzi a samy odezněly nebo byly vyřešeny obvyklou standardní léčbou. K často hlášeným projevům a příznakům reakcí souvisejících s infuzí patřila nevolnost, zimnice, závrať (nebo synkopa), vyrážka, kopřivka a návaly horka. Lze očekávat i jiné známé klinické projevy reakce související s infuzí (viz bod 3.4).

### *Reakce v místě vpichu*

Reakce v místě vpichu byly hlášeny ve všech studiích se subkutánním podáním jediné dávky i opakovaných dávek. Všechny reakce v místě vpichu byly obvykle místní, lehké až středně těžké a samy odezněly nebo byly vyřešeny obvyklou standardní léčbou. K často hlášeným známám a příznakům těchto reakcí patřil erytém, pruritus, ekchymóza, otok, bolestivost/citlivost a kopřivka. Ve studii HV-2093 s opakovanou dávkou byla dále zjištěna lokalizovaná lymfadenopatie.

## Pediatrická populace

Intravenózní podání (léčebná populace): U pediatrických pacientů ve věku do 18 let nejsou dostupné žádné údaje.

Subkutánní podání: Ve studii COV-2069 byl přípravek REGN-COV2 podán 45 (3 %) a 21 (14 %) dospívajícím pacientům ve věku od  $\geq 12$  let do  $< 18$  let v kohortě A, resp. v kohortě B; zjištěný bezpečnostní profil byl podobný jako u dospělých pacientů.

## Starší pacienti

Intravenózní podání: Ve studiích COV-2067 byl přípravek REGN-COV2 podán 485 (12 %) pacientům ve věku  $\geq 65$  let. Bezpečnostní profil u těchto pacientů byl podobný jako u dospělých pacientů ve věku  $< 65$  let.

Subkutánní podání: Ve studiích COV-2069 (kohorta A a kohorta B) a HV-2093 byl přípravek REGN-COV2 podán (v uvedeném pořadí) celkem 120 (9 %), 15 (10,0 %) a 90 (12 %) pacientů ve věku  $\geq 65$  let; bezpečnostní profil byl podobný jako u dospělých pacientů ve věku  $< 65$  let.

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## 3.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí bezpečnostního profilu

V klinických studiích, o které se opírají uvedené indikace, byl přípravek REGN-COV2 podán přibližně 7 116 pacientům (přibližně 4 666 i.v. cestou a 2 450 subkutánní cestou). Bezpečnostní profil je prezentován ve vztahu k cestě podání, protože přípravek REGN-COV2 k léčbě a prevenci COVID-19 lze podávat formou intravenózní infuze nebo formou subkutánní injekce. Bezpečnostní profil pro i.v. podání vychází především z analýzy společných bezpečnostních údajů ze studií COV-2067 (fáze 1/2/3) a pro subkutánní podání především ze studie COV-2069. Zároveň byla provedena rozšířená analýza bezpečnostních údajů z pomocných studií (COV-20145, HV-2093).

Nežádoucí účinky hlášené v rámci programu klinického vývoje souvisely s hypersenzitivními reakcemi, které zahrnují reakce související s infuzí a reakce v místě vpichu. V některých případech byly reakce související s infuzí a reakce v místě vpichu hlášeny jako samostatné nežádoucí účinky; přehled častěji hlášených příznaků uvádí následující tabulka 4.

### Shrnutí nežádoucích účinků do tabulky

Nežádoucí účinky v tabulce 4 jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a četnosti. Kategorie četnosti jsou vymezeny takto: velmi časté ( $\geq 1/10$  pacientů); časté ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$  pacientů); méně časté ( $\geq 1/1\,000$  a  $< 1/100$  pacientů); vzácné ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1000$  pacientů); velmi vzácné ( $< 1/10\,000$  pacientů).

**Tabulka 4: Přehled nežádoucích účinků z klinických studií**

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost výskytu
<b>Intravenózní podání</b>		
Poruchy imunitního systému	Anafylaxe <sup>3</sup>	velmi vzácné
Poruchy nervového systému	Závrat <sup>2*</sup>	méně časté
Cévní poruchy	Návaly horka <sup>2*</sup>	vzácné
Gastrointestinální poruchy	Nevolnost <sup>2*</sup>	méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka <sup>2*</sup>	méně časté
	Kopřivka <sup>2*</sup>	vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Zimnice <sup>2*</sup>	méně časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Reakce související s infuzí <sup>2</sup>	méně časté
<b>Subkutánní podání</b>		
Poruchy krve a lymfatického systému	Lymfadenopatie <sup>1,4*</sup>	méně časté
Poruchy nervového systému	Závrat <sup>5</sup>	méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Pruritus <sup>5*</sup>	vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě vpichu <sup>5</sup>	časté

<sup>1</sup> Četnost stanovená na základě studie HV-2093 s opakovaným subkutánním podáním

<sup>2</sup> Četnost stanovená na základě studie COV-2067

<sup>3</sup> Četnost stanovená na základě všech, tj. i.v. i subkutánních studií (2066, 2067, 2069, 20145 a 2093)

<sup>4</sup> Četnost stanovená na základě studie HV-2093 (s opakovaným subkutánním podáním)

<sup>5</sup> Četnost stanovená na základě studie COV-2069

\* V některých případech byly reakce na infuzi a reakce v místě vpichu hlášeny jako samostatné nežádoucí účinky

## 3.9 Předávkování

V klinických hodnoceních byly podány dávky až do 8 000 mg (4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu, přibližně 7násobek doporučené dávky) bez zjištění nových bezpečnostních signálů.

Pro případ předávkování kasirivimabem a imdevimabem není k dispozici žádná známá specifická antidotum. Při předávkování je třeba použít obecná podpůrná opatření včetně měření životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta.

## 4. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 4.1 Farmakodynamické vlastnosti

Kasirivimab:

farmakoterapeutická skupina: dosud nebyla přiřazena. ATC kód: dosud nebyl přiřazen.

Imdevimab:

farmakoterapeutická skupina: dosud nebyla přiřazena. ATC kód: dosud nebyl přiřazen.

#### Mechanismus účinku

Kasirivimab (IgG1κ) a imdevimab (IgG1λ) jsou dvě rekombinantní lidské monoklonální protilátky bez modifikace v oblastech Fc. Kasirivimab a imdevimab se váží na nepřekrývající se epitopy vazebné domény receptoru (RBD) spike proteinu viru SARS-CoV-2 s disociačními konstantami  $K_D = 45,8$  pM, resp. 46,7 pM. Kasirivimab, imdevimab a kombinace kasirivimab + imdevimab blokují vazbu RBD na lidský receptor ACE2 s hodnotou  $IC_{50}$  (v uvedeném pořadí) 56,4 pM, 165 pM a 81,8 pM.

Kasirivimab a imdevimab mají kompenzovat/nahradit endogenní protilátky u pacientů bez dostatečné vlastní imunitní odpovědi.

#### Protivirový účinek

V neutralizačním testu viru SARS-CoV-2 s buňkami Vero E6 kasirivimab, imdevimab a kombinace kasirivimab + imdevimab neutralizovaly virus SARS-CoV-2 (izolát USA-WA1/2020) s hodnotou  $EC_{50}$  (v uvedeném pořadí) 37,4 pM (0,006 μg/ml), 42,1 pM (0,006 μg/ml) a 31,0 pM (0,005 μg/ml).

Na protilátkách závislá buňkami zprostředkovaná cytotoxicita (ADCC) a na protilátkách závislá buněčná fagocytóza (ADCP) byly hodnoceny pomocí cílových buněk Jurkat exprimujících spike protein SARS-CoV-2. Kasirivimab, imdevimab a kombinace kasirivimab + imdevimab navodily ADCC lidskými efektorovými NK buňkami (přirozenými zabijedci). Kasirivimab, imdevimab a kombinace kasirivimab + imdevimab navodily ADCP lidskými makrofágy. Kasirivimab, imdevimab a kombinace kasirivimab + imdevimab nenavodily v buněčných testech cytotoxicitu závislou na komplementu.

#### Posílení infekce závislé na protilátkách (ADE)

Schopnost kasirivimabu a imdevimabu navodit vstup viru do buněk byla hodnocena v imunitních buněčných liniích inkubovaných společně s pseudočásticemi rekombinantního viru vezikulární stomatitis (VSV) exprimujícími spike protein viru SARS-CoV-2 při koncentracích monoklonálních protilátek snížených přibližně až na desetinu příslušných neutralizačních hodnot  $EC_{50}$ . Kombinace kasirivimab + imdevimab a samotný imdevimab, ale ne samotný kasirivimab navodily vstup pseudočástic do buněk FcγR2+ Raji a FcγR1+/FcγR2+ THP1 (maximum infikovaných buněk z celkového počtu 1,34 %, resp. 0,24 % pro imdevimab a 0,69 %, resp. 0,06 % pro kombinaci kasirivimab + imdevimab), ale ne do žádných jiných testovaných buněčných linií (buňky IM9, K562, Ramos a U937).



## Antivirová rezistence

Existuje možné riziko selhání léčby z důvodu vytvoření variant viru rezistentních na kombinaci kasirivimab + imdevimab. Je třeba, aby předepisující lékaři při zvažování možností léčby zohlednili prevalenci variant viru SRS-CoV-2 v dané oblasti, jsou-li údaje k dispozici.

Jedním z hlavních východisek vývoje kasirivimabu a imdevimabu bylo získat 2 protilátky, které vazbou na odlišné, nepřekrývající se epitopy proteinu viru SARS-CoV-2 snižují pravděpodobnost virové rezistence. Neutralizační schopnost samotného kasirivimabu, samotného imdevimabu a kombinace kasirivimabu + imdevimabu byla hodnocena s variantami S proteinu včetně známých variant hodných pozornosti/zájmu (VOC/VOI), variant identifikovaných v únikových studiích *in vitro* a variant z veřejně dostupných údajů o genomu viru SARS-CoV-2 získaných z Globální iniciativy pro sdílení všech údajů o chřipce (GISAID).

Tabulka 5 uvádí úplný přehled pseudotypizovaných částic podobných virům (VLP) kódujících úplné sekvence nebo substituce klíčových S proteinů variant hodných pozornosti/zájmu hodnocené na citlivost na samotný kasirivimab, na samotný imdevimab a na kombinaci kasirivimab + imdevimab. Kasirivimab a imdevimab si zachovávají schopnost neutralizace všech variant hodných pozornosti/zájmu uvedených v tabulce 5, i když je jedna z protilátek ovlivněna. Očekává se proto, že si přípravek REGN-COV2 zachová účinnost vůči těmto variantám hodným pozornosti/zájmu.

**Tabulka 5: Údaje o schopnosti samotného kasirivimabu, samotného imdevimabu a kombinace kasirivimab + imdevimab neutralizovat pseudotypizované částice podobné virům (VLP) kódující úplné sekvence nebo hlavní substituce klíčových variant proteinů viru SARS-CoV-2 hodných pozornosti/zájmu**

Linie se substitucemi spike proteinu	Klíčové testované substituce	Snížená citlivost vůči kombinaci kasirivimab + imdevimab	Snížená citlivost vůči samotnému kasirivimabu	Snížená citlivost vůči samotnému imdevimabu
B.1.1.7 (původem z UK/alfa)	Úplný S protein <sup>a</sup>	beze změny <sup>d</sup>	beze změny <sup>d</sup>	beze změny <sup>d</sup>
B.1.351 (původem z Jižní Afriky/beta)	Úplný S protein <sup>b</sup>	beze změny <sup>d</sup>	45x	beze změny <sup>d</sup>
P.1 (původem z Brazílie/gama)	Úplný S protein <sup>c</sup>	beze změny <sup>d</sup>	418x	beze změny <sup>d</sup>
B.1.427/B.1.429 (původem z Kalifornie/epsilon)	L452R	beze změny <sup>d</sup>	beze změny <sup>d</sup>	beze změny <sup>d</sup>
B.1.526 (původem z New Yorku/iota) <sup>e</sup>	E484K	beze změny <sup>d</sup>	25x	beze změny <sup>d</sup>
B.1.617.1/B.1.617.3 (původem z Indie/kappa)	L452R+E484Q	beze změny <sup>d</sup>	7x	beze změny <sup>d</sup>
B.1.617.2 (původem z Indie/delta)	L452R+T478K	beze změny <sup>d</sup>	beze změny <sup>d</sup>	beze změny <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Test zahrnoval pseudotypizované VLP exprimující úplnou variantu spike proteinu. Ve variantě byly zjištěny následující změny ve srovnání s nemutovaným spike proteinem: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

<sup>b</sup> Byly testovány pseudotypizované VLP exprimující úplnou variantu spike proteinu. Ve variantě byly zjištěny následující změny ve srovnání s nemutovaným spike proteinem: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

<sup>c</sup> Byly testovány pseudotypizované VLP exprimující úplnou variantu spike proteinu. Ve variantě byly zjištěny následující změny ve srovnání s nemutovaným spike proteinem: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

<sup>d</sup> Beze změny: ≤ 5násobný pokles citlivosti.

<sup>e</sup> Ne všechny izoláty linie původem z New Yorku obsahovaly substituci E484K (údaje z února 2021).

\* Varianty hodné pozornosti/zájmu vymezené Centrem pro kontrolu a prevenci onemocnění (CDC, 2021) (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>).

Tabulka 6 uvádí úplný přehled autentických variant viru SARS-CoV-2 hodných pozornosti/zájmu hodnocených na citlivost na samotný kasirivimab, na samotný imdevimab a na kombinaci kasirivimab + imdevimab.

**Tabulka 6: Údaje o schopnosti samotného kasirivimabu, samotného imdevimabu a kombinace kasirivimab + imdevimab neutralizovat autentické varianty viru SARS-CoV-2**

Linie se substitucí spike proteinu	Snížená citlivost vůči kombinaci kasirivimab + imdevimab	Snížená citlivost vůči samotnému kasirivimabu	Snížená citlivost vůči samotnému imdevimabu
B.1.1.7 (původem z UK/alfa)	beze změny <sup>a</sup>	beze změny <sup>a</sup>	beze změny <sup>a</sup>
B.1.351 (původem z Jižní Afriky/beta)	beze změny <sup>a</sup>	5x	beze změny <sup>a</sup>
B.1.617.1 (původem z Indie/kappa)	beze změny <sup>a</sup>	6x	beze změny <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Beze změny: ≤ 5násobný pokles citlivosti.

Tabulka 7 uvádí úplný přehled variant s  $\geq 5$ násobným poklesem citlivosti na samotný kasirivimab, na samotný imdevimab a na kombinaci kasirivimab + imdevimab.

**Tabulka 7: Údaje o schopnosti samotného kasirivimabu, samotného imdevimabu a kombinace kasirivimab + imdevimab neutralizovat pseudotypizované částice podobné virům (VLP) pro varianty viru SARS-CoV-2**

Varianta viru SARS-CoV-2	Snížená citlivost vůči kombinaci kasirivimab + imdevimab	Snížená citlivost vůči kasirivimabu	Snížená citlivost vůči imdevimabu
K417E	beze změny <sup>a</sup>	182x	beze změny <sup>a</sup>
K417N	beze změny <sup>a</sup>	7x	beze změny <sup>a</sup>
K417R	beze změny <sup>a</sup>	61x	beze změny <sup>a</sup>
Y453F	beze změny <sup>a</sup>	> 438x	beze změny <sup>a</sup>
L455F	beze změny <sup>a</sup>	80x	beze změny <sup>a</sup>
E484K	beze změny <sup>a</sup>	25x	beze změny <sup>a</sup>
F486V	beze změny <sup>a</sup>	> 438x	beze změny <sup>a</sup>
Q493K	beze změny <sup>a</sup>	> 438x	beze změny <sup>a</sup>
K444N	beze změny <sup>a</sup>	beze změny <sup>a</sup>	> 755x
K444Q	beze změny <sup>a</sup>	beze změny <sup>a</sup>	> 548x
K444T	6x	beze změny <sup>a</sup>	> 1 033x
V445A	beze změny <sup>a</sup>	beze změny <sup>a</sup>	548x
V445T	beze změny <sup>a</sup>	107x	beze změny <sup>a</sup>
E406D	beze změny <sup>a</sup>	51x	beze změny <sup>a</sup>
G485D	beze změny <sup>a</sup>	5x	beze změny <sup>a</sup>
G476S	beze změny <sup>a</sup>	5x	beze změny <sup>a</sup>
F486L	beze změny <sup>a</sup>	61x	beze změny <sup>a</sup>
F486S	beze změny <sup>a</sup>	> 715x	beze změny <sup>a</sup>
P337L	beze změny <sup>a</sup>	beze změny <sup>a</sup>	5x
N439K	beze změny <sup>a</sup>	beze změny <sup>a</sup>	463x
N440K	beze změny <sup>a</sup>	beze změny <sup>a</sup>	28x
K444L	beze změny <sup>a</sup>	beze změny <sup>a</sup>	153x
K444M	beze změny <sup>a</sup>	beze změny <sup>a</sup>	1 577x
G446V	beze změny <sup>a</sup>	beze změny <sup>a</sup>	135x
N450D	beze změny <sup>a</sup>	beze změny <sup>a</sup>	9x
Q498H	beze změny <sup>a</sup>	beze změny <sup>a</sup>	17x
P499S	beze změny <sup>a</sup>	beze změny <sup>a</sup>	206x
E484Q	beze změny <sup>a</sup>	19x	beze změny <sup>a</sup>
Q493E	beze změny <sup>a</sup>	446x	beze změny <sup>a</sup>
G476D	beze změny <sup>a</sup>	1 021x	beze změny <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Beze změny: < 5násobný pokles citlivosti.

Tabulka 8 uvádí úplný přehled variant s < 5násobným poklesem citlivosti na samotný kasirivimab, na samotný imdevimab a na kombinaci kasirivimab + imdevimab.

**Tabulka 8: Údaje o schopnosti kombinace kasirivimab + imdevimab neutralizovat pseudotypizované částice podobné virům (VLP) pro substituce variant viru SARS CoV-2. Varianty viru SARS-CoV-2 bez vlivu na neutralizační schopnost samotného kasirivimabu, samotného imdevimabu a kombinace kasirivimab + imdevimab.**

Varianta proteinu S viru SARS-CoV-2					
L18F	R346E	V382L	K458N	G485D	H519Q
W152C	R346G	P384L	K458R <sup>a</sup>	G485S	A520S
A222V	R346K	P384S	I468V	F490L	A522S
Q321L <sup>a</sup>	A348T <sup>a</sup>	R403K	T470I	F490P	A522V
P322A	A352S	R408I <sup>a</sup>	E471Q	F490S	K537R
T323I	N354D <sup>a</sup>	Q409E <sup>a</sup>	I472V <sup>a</sup>	F490Y	D614G
P330S	N354S	Q414E	A475V	S494P	D614N
E340A	S359N <sup>a</sup>	Q414R	S477N	N501Y	V687G
E340D	V367F <sup>a</sup>	A435S <sup>a</sup>	T478I	G504D	V1128A
E340K	N370S	N439V	T478K	G504S	
V341I <sup>a</sup>	A372T	L441Q	P479S	Y508H <sup>a</sup>	
A344S <sup>a</sup>	F377L	Y449N	V483A <sup>a</sup>	E516Q	
T345P	K378R <sup>a</sup>	L452R	V483F	H519P <sup>a</sup>	

<sup>a</sup> Nehodnoceno pro kombinaci kasirivimab + imdevimab

Není známo, zda údaje o neutralizaci *in vitro* korelují s klinickými výsledky.

### Útlum imunitní odpovědi

Existuje teoretické riziko, že podání protilátky může utlumit endogenní imunitní odpověď na virus SARS-CoV-2 a zvýšit citlivost pacientů k reinfekci.

### Farmakodynamické účinky

Studie COV-2067 hodnotila kasirivimab a imdevimab v dávkách odpovídajících až 7násobku doporučených dávek (600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu; 1 200 mg kasirivimabu a 1 200 mg imdevimabu; 4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu) u ambulantních pacientů s onemocněním COVID-19. U všech dávek přípravku REGN-COV2 byl na základě virové nálože a klinických výsledků zjištěn plochý tvar křivky závislosti mezi dávkou a odpovědí. Snížení virové nálože ( $\log_{10}$  kopií/ml) zjištěné u pacientů s intravenózním podáním 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu a subkutánním podáním 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu bylo podobné.

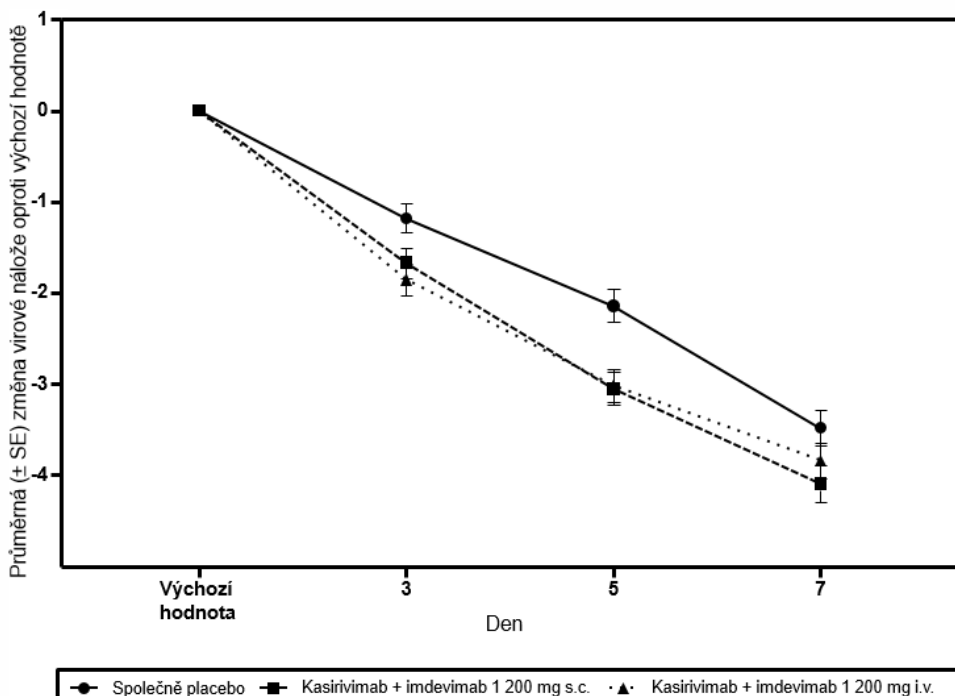
### COV-20145

COV-20145 je randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 2 s paralelními skupinami hodnotící závislost odpovědi na dávce při i.v. podání jediné dávky nebo subkutánním podání jediné dávky přípravku REGN-COV2 u ambulantních pacientů s infekcí virem SARS-CoV-2. Léčba byla zahájena do 3 dnů od získání pozitivního výsledku stanovení infekce virem SARS-CoV-2 u 803 pacientů bez vysokého rizika těžkého onemocnění (pacienti s příznaky bez rizikových

faktorů / pacienti bez příznaků). Pacienti včetně 116 pacientů randomizovaných k i.v. podání 1 200 mg přípravku REGN-COV2 (600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu) byli randomizováni do léčebných ramen nebo do ramena s placebem.

Předem stanoveným primárním cílovým parametrem byl časově vážený průměr (TWA) denní změny virové nálože ( $\log_{10}$  kopií/ml) oproti výchozí hodnotě měřené pomocí RT-qPCR ve vzorcích sčtu z nosohltanu u pacientů s pozitivní vstupní hodnotou RT-qPCR, tj. v séronegativní populaci pro modifikovanou analýzu celého souboru (séronegativní mFAS). Intravenózní podání 1 200 mg přípravku REGN-COV2 vedlo ke statisticky významnému snížení TWA změny virové nálože ve dnu 7 oproti výchozí hodnotě ve srovnání s placebem ( $-0,56 \log_{10}$  kopií /ml,  $p < 0,0007$ ). K největšímu snížení virové nálože oproti placebu došlo u pacientů s vysokou virovou náloží ( $> 10^7$  kopií/ml) s rozdílem TWA ode dne 1 do dne 7 rovným  $-0,85 \log_{10}$  kopií/ml ( $p < 0,0001$ ). Obrázek 1 znázorňuje průměrnou změnu virové nálože SARS-COV-2 oproti výchozí hodnotě.

**Obrázek 1: Průměrná změna virové nálože ( $\log_{10}$  kopií /ml) při jednotlivých návštěvách od výchozí hodnoty do dne 7 při intravenózním podání 1 200 mg a subkutánním podání 1 200 mg ve studii COV-20145 (séronegativní mFAS)**



## Klinická účinnost a bezpečnost

### Léčba COVID-19

#### Studie COV-2067

COV-2067 je randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie fáze 3 hodnotící přípravek REGN-COV2 (kasirivimab + imdevimab) v ambulantní léčbě pacientů s onemocněním COVID-19.

Ve studii fáze 3 COV-2067 bylo randomizováno 4 567 pacientů nejméně s jedním rizikovým faktorem těžkého onemocnění COVID-19 k podání jediné intravenózní infuze 1 200 mg přípravku REGN-COV2 (600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu) (n = 838), 2 400 mg přípravku REGN-COV2 (1 200 mg kasirivimabu a 1 200 mg imdevimabu) (n = 1 529), 8 000 mg přípravku REGN-COV2 (4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu) (n = 700) nebo placeba (n = 1 500). Dvě dávky přípravku REGN-COV2 plánované pro zahájení fáze 3 byly 8 000 mg a 2 400 mg, ale na základě analýz účinnosti z fáze 1/2, které prokázaly podobnost dávek 8 000 mg a 2 400 mg, byl protokol pro fázi 3 upraven tak, že se srovnávala dávka 2 400 mg s placebem a dávka 1 200 mg s placebem. Prováděla se srovnání pacientů randomizovaných k podání konkrétní dávky přípravku REGN-COV2 a pacientů souběžně randomizovaných k podání placeba.

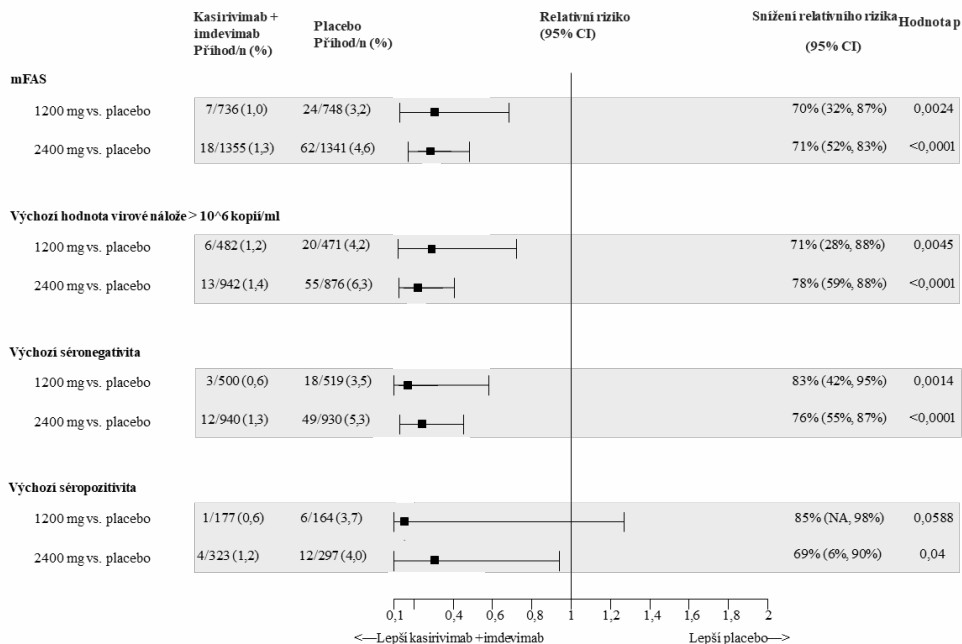
Výchozí charakteristika všech randomizovaných pacientů zahrnovala nejméně jeden rizikový faktor, medián věku byl 50 let (13 % pacientů bylo ve věku nejméně 65 let), 52 % pacientů byly ženy, 84 % byli běloši, 5 % byli černoši nebo Afroameričané, 36 % uvedlo hispánský nebo latinskoamerický původ. Výchozí demografické údaje a charakteristika onemocnění byly dobře vyváženy mezi skupinami s kasirivimabem a imdevimabem a skupinou s placebem.

#### Primární cílový parametr

Primárním cílovým parametrem bylo zastoupení pacientů s  $\geq 1$  hospitalizací kvůli COVID-19 nebo úmrtím z jakékoliv příčiny do dne 29 u pacientů s pozitivním výsledkem testu RT-qPCR na virus SARS-CoV-2 ve sčtu z nosohltanu při randomizaci a nejméně s jedním rizikovým faktorem těžkého onemocnění COVID-19, tj. populace pro modifikovanou analýzu celého souboru (mFAS). V populaci pro mFAS se cílové příhody (hospitalizace kvůli COVID-19 nebo úmrtí z jakékoliv příčiny do dne 29) vyskytly u 7 (1,0 %) pacientů léčených přípravkem REGN-COV2 1 200 mg ve srovnání s 24 (3 %) pacienty souběžně randomizovanými k podání placeba; to odpovídalo 70% snížení počtu hospitalizací kvůli COVID-19 nebo úmrtí z jakékoliv příčiny ve srovnání s placebem ( $p = 0,0024$ ). Příhody se vyskytly u 18 (1,3 %) pacientů léčených přípravkem REGN-COV2 2 400 mg ve srovnání se 62 (5 %) pacienty souběžně randomizovanými k podání placeba; to odpovídalo 71% snížení ve srovnání s placebem ( $p < 0,0001$ ).

Analýza pro dávku 1 200 mg zahrnovala 1 úmrtí v ramenu s přípravkem REGN-COV2 a 1 úmrtí v ramenu s placebem ( $p = 1,0$ ) a analýza pro dávku 2 400 mg zahrnovala 1 úmrtí v ramenu s přípravkem REGN-COV2 a 3 úmrtí v ramenu s placebem ( $p = 0,3721$ ). Celkově byly zjištěny podobné účinky pro přípravek REGN-COV2 v dávkách 1 200 mg (600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu) i v dávkách 2 400 mg (1 200 mg kasirivimabu a 1 200 mg imdevimabu); to dokládá absenci vlivu dávky. Výsledky byly konzistentní pro podskupiny pacientů vymezených výchozí virovou náloží ve sčtu z nosohltanu  $> 10^6$  kopií/ml nebo serologickým stavem.

## Obrázek 2: Hospitalizace kvůli COVID-19 nebo úmrtí z jakékoliv příčiny do dne 29 ve studii COV-2067.



## Hlavní sekundární cílové parametry

### Doba do odeznění příznaků COVID-19

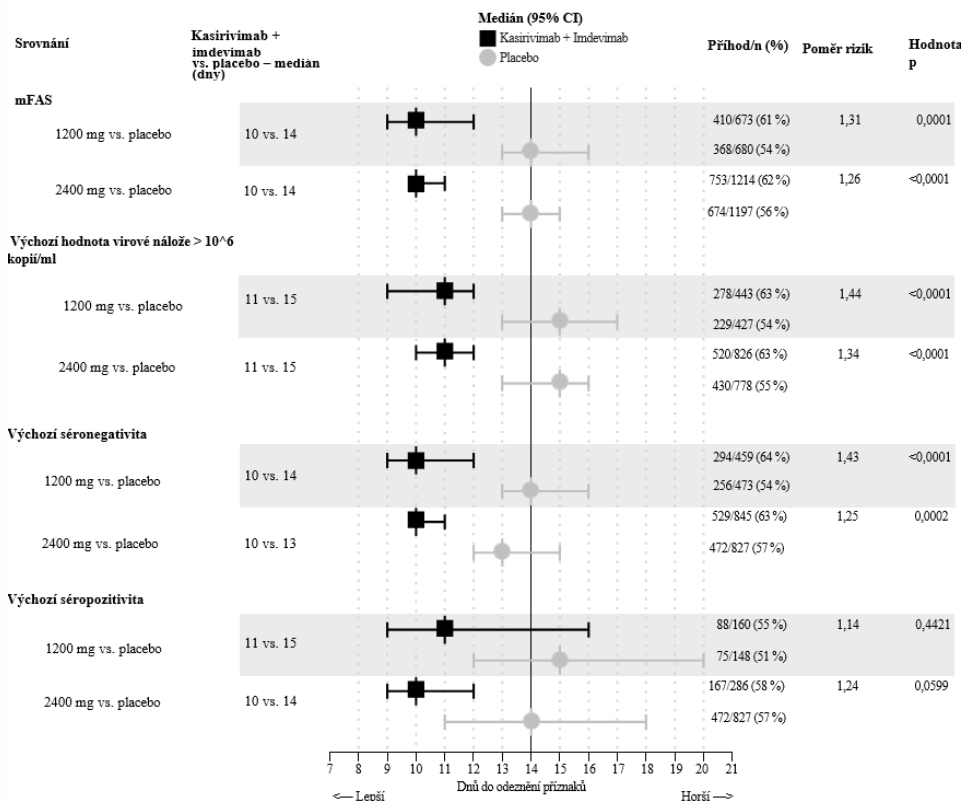
Medián doby do odeznění příznaků, kterou pacienti zaznamenávali do studijního deníku, byl 10 dnů u pacientů léčených přípravkem REGN-COV2 ve srovnání se 14 dny u pacientů s placebem ( $p = 0,0001$  pro dávku 1 200 mg vs. placebo a  $p < 0,0001$  pro dávku 2 400 mg vs. placebo) (viz tabulka 9). Léčba přípravkem REGN-COV2 zkrátila medián doby do odeznění příznaků COVID-19 o 4 dny ve srovnání s placebem (viz obrázek 3).

**Tabulka 9: Přehled hlavních výsledků fáze 3 ze studie COV-2067**

	1 200 mg i.v.	Placebo	2 400 mg i.v.	Placebo
	n = 736	n = 748	n = 1 355	n = 1 341
<b>Pacienti <math>\geq 1</math> hospitalizací kvůli COVID-19 nebo úmrtím do dne 29</b>				
Snížení rizika	70% ( $p = 0,0024$ )		71% ( $p < 0,0001$ )	
Počet pacientů s příhodou	7 (1,0 %)	24 (3,2 %)	18 (1,3 %)	62 (4,6 %)
<b>Doba do odeznění příznaků COVID-19</b>				
Medián doby do odeznění příznaků (dnů)	10	14	10	14
Medián zkrácení doby (dnů)	4 ( $p < 0,0001$ )		4 ( $p < 0,0001$ )	



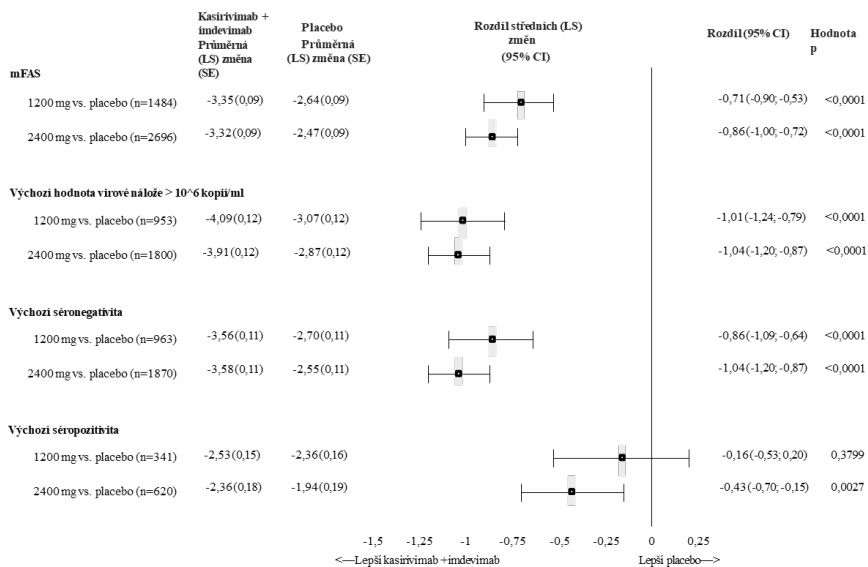
**Obrazek 3: Doba do odeznení příznaků ve studii COV-2067**



**Snížení virové nálože:**

Ke snížení virové nálože došlo již při prvním hodnocení po zahájení léčby, přibližně dva dny po dávce. Léčba přípravkem REGN-COV2 vedla ke statisticky významnému snížení stanoveném metodou nejmenších čtverců (LS) virové nálože ( $\log_{10}$  kopií/ml) z výchozí hodnoty na hodnotu ve dnu 7 ve srovnání s placebem ( $-0,71 \log_{10}$  kopií/ml pro přípravek REGN-COV2 1 200 mg (600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu),  $p < 0,0001$  a  $-0,86 \log_{10}$  kopií/ml pro 2 400 mg,  $p < 0,0001$ ). Obrazek 4 znázorňuje průměrnou změnu virové nálože SARS-COV-2 ve dnu 7.

**Obrázek 4: Změna virové nálože SARS-CoV-2 ( $\log_{10}$  kopií/ml) z výchozí hodnoty na hodnotu ze dne 7 při léčbě přípravkem REGN-COV2 1 200 mg (600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu) vs. placebo nebo 2 400 mg (1 200 mg kasirivimabu a 1 200 mg imdevimabu) vs. placebo ve studii COV-2067.**



Výsledky pro primární a hlavní sekundární cílové parametry byly konzistentní pro podskupiny pacientů vymezených výchozí virovou náloží ve střehu z nosohltanu > 10<sup>6</sup> kopií/ml nebo serologickým stavem.

### Prevence COVID-19

Základem údajů pro prevenci onemocnění COVID-19 je analýza účinnosti výsledků studie fáze 3 COV-2069. Jedná se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou klinickou studii hodnotící přípravek REGN-COV2 (kasirivimab a imdevimab) v prevenci onemocnění COVID-19 u osob ze společné domácnosti s pacientem s infekcí virem SARS-CoV-2 (indexový případ).

Do studie byli zařazeni pacienti bez příznaků, kteří žili ve společné domácnosti jako pacienti s infekcí virem SARS-CoV-2. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k subkutánnímu podání jediné dávky přípravku REGN-COV2 1 200 mg (600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu) nebo placebo do 96 hodin od odběru diagnostického vzorku indexového případu pozitivního na virus SARS-CoV-2. Pacienti s negativním výsledkem RT-qPCR testu na virus SARS-CoV-2, kteří představovali smíšenou populaci pacientů pro předexpozici i poexpozici prevenci, byli zařazeni do kohorty A (2069-A). Pacienti s pozitivním výsledkem RT-qPCR testu na virus SARS-CoV-2, kteří představovali populaci složenou výhradně z pacientů pro poexpozici prevenci, byli zařazeni do kohorty B (2069-B).

Populace pro analýzu byly dále vymezeny na základě výsledků výchozího sérologického testu (u séronegativních pacientů se předpokládala absence předchozí infekce a u séropozitivních pacientů se naopak předpokládala předchozí infekce).

### *Studie COV-2069, kohorta A*

Byli zařazeni a randomizováni pacienti s negativním výsledkem testu RT-qPCR na virus SARS-CoV-2 (n = 2 067). Populace pro primární analýzu zahrnovala pacienty, kteří měli negativní test RT-qPCR na virus SARS-CoV-2 a výchozí séronegativitu. Pacienti se séropozitivitou nebo s neurčitou/chybějící výchozí sérologií byli z primární analýzy účinnosti vyloučeni; zároveň byla provedena analýza citlivosti výsledků bez ohledu na výchozí sérologický stav. Z 1 505 pacientů v populaci pro primární analýzu bylo 753 pacientů randomizováno k podání přípravku REGN-COV2 a 752 pacientů bylo randomizováno k podání placeba. Po randomizaci a podání absolvovali pacienti každých 7 dnů test RT-qPCR na virus SARS-CoV-2 ze stěru z nosohltanu a týdenní rozhovory se zkoušejícím lékařem ke zhodnocení příznaků onemocnění COVID-19 během 28denního období hodnocení účinnosti. Nebyly zaznamenány žádné údaje o typu nebo rozsahu expozice indexovému případu.

Populace pro primární analýzu měla výchozí medián věku 44 let (9 % pacientů bylo ve věku nejméně 65 let), 54 % pacientů byly ženy, 86 % byli běloši, 9 % byli černoši, 41 % uvedlo hispánský nebo latinskoamerický původ. Výchozí demografické údaje a charakteristika onemocnění byly dobře vyváženy mezi skupinami s kasirivimabem a imdevimabem a skupinou s placebem.

Primárním cílovým parametrem účinnosti pro populaci pro primární analýzu bylo zastoupení pacientů, kteří do dne 29 onemocněli symptomatickým COVID-19 potvrzeným testem RT-qPCR. V této populaci došlo ke statisticky významnému 81% snížení rizika onemocnění COVID-19 při léčbě přípravkem REGN-COV2 ve srovnání s placebem (viz tabulka 10 a obrázek 5).

**Tabulka 10: Hlavní výsledky fáze 3 pro prevenci onemocnění COVID-19 u neinfikovaných pacientů – studie COV-2069, kohorta A**

	<b>REGN-COV2</b> (jediná dávka 1 200 mg)	<b>Placebo</b>
<b>Populace pro primární analýzu: výchozí séronegativita</b>	n = 753	n = 752
<b>Riziko onemocnění COVID-19</b>		
<b>Do dne 29 (primární cílový parametr)</b>		
Snížení rizika (poměr pravděpodobnosti, hodnota p)	81 % (0,17; p < 0,0001)	
Počet pacientů s příhodou	11 (1,5 %)	59 (7,8 %)
<b>Do 1 týdne<sup>1</sup></b>		
Snížení rizika (poměr pravděpodobnosti, hodnota p)	72 % (0,27; p = 0,0005)	
Počet pacientů s příhodou	9 (1,2 %)	32 (4,3 %)
<b>Po 1 týdn<sup>1</sup></b>		
Snížení rizika (poměr pravděpodobnosti, hodnota p)	93 % (0,07; p = 0,0003)	
Počet pacientů s příhodou	2 (0,3 %)	27 (3,6 %)
<b>Příznaky a virová nálož</b>		
<b>Celkový počet týdnů s příznaky (hlavní sekundárním cílovým parametrem)</b>		
Snížení <sup>2</sup>	93 % (p < 0,0001)	
Celkový počet týdnů (kumulativně pro všechny pacienty v jednotlivých ramenech)	12,9	187,7
Průměrný počet týdnů s příznaky u symptomatických pacientů <sup>3</sup>	1,2	3,2
<b>Incidence jakékoliv infekce s pozitivním testem RT-qPCR (hlavní sekundární cílový parametr)</b>		
Snížení rizika (poměr pravděpodobnosti, hodnota p)	66 % (0,31; p < 0,0001)	
Počet pacientů s příhodou	36 (4,8 %)	107 (14,2 %)
<b>Celkový počet týdnů infekce s pozitivním testem RT-qPCR bez ohledu na příznaky (hlavní sekundární cílový parametr)</b>		
Snížení <sup>2</sup>	82 % (p < 0,0001)	
Celkový počet týdnů (kumulativně pro všechny pacienty v jednotlivých ramenech)	41	231
Průměrný počet týdnů s infikovanými pacienty <sup>3</sup>	1,1	2,2
<b>Celkový počet týdnů s vysokou virovou náloží (&gt; 10<sup>4</sup> kopií/ml) (hlavní sekundární cílový parametr)</b>		
Snížení <sup>2</sup>	90 % (p < 0,0001)	
Celkový počet týdnů (kumulativně pro všechny pacienty v jednotlivých ramenech)	14	136
Průměrný počet týdnů s vysokou virovou náloží u pacientů s pozitivním testem RT-qPCR <sup>3</sup>	0,4	1,3
<b>Incidence vysoké virové nálože (&gt; 10<sup>4</sup> kopií/ml) (hlavní sekundární cílový parametr)</b>		
Snížení rizika (poměr pravděpodobnosti, hodnota p)	86 % (0,13; p < 0,0001)	
Počet pacientů s příhodou <sup>4</sup>	12/745 (1,6 %)	85/749 (11,3 %)
<b>Hospitalizace kvůli COVID-19 nebo návštěvy na pohotovosti<sup>1</sup></b>		
Snížení rizika (nominální hodnota p)	100 % (p = 0,0621)	
Počet pacientů s příhodou	0 (0 %)	4 (0,53 %)
<b>Všichni pacienti bez ohledu na výchozí sérologický stav</b>		
	1 046	1 021
<b>Riziko onemocnění COVID-19 do dne 29 (analýza citlivosti)<sup>1</sup></b>		
Snížení rizika (poměr pravděpodobnosti, nominální hodnota p)	82 % (0,17; p < 0,0001)	
Počet pacientů s příhodou	12 (1,1 %)	66 (6,5 %)
<b>Výchozí séropozitivita</b>		
	235	222
<b>Riziko onemocnění COVID-19 do dne 29<sup>3</sup></b>		
Snížení rizika (poměr pravděpodobnosti, nominální hodnota p)	81 % (0,19; p = 0,1369)	
Počet pacientů s příhodou	1 (0,4 %)	5 (2,3 %)

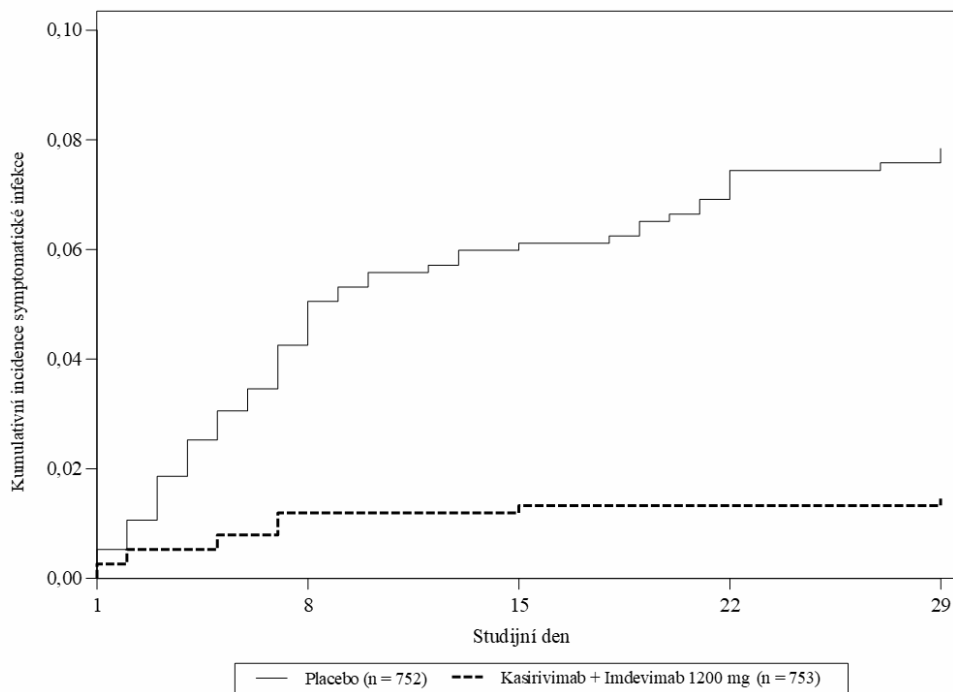
<sup>1</sup> Tyto analýzy nebyly součástí předem stanoveného plánu statistické analýzy, hodnoty p jsou proto nominální

<sup>2</sup> Na základě normalizovaného trvání na 1 000 pacientů

<sup>3</sup> Předem stanoveno, ale nezahrnuto do hierarchie testování hypotéz

<sup>4</sup> Byli zahrnuti pouze pacienti s virovou náloží po zahájení léčby

**Obrázek 5: Kumulativní incidence symptomatického onemocnění COVID-19 ve studii COV 2069, kohorta A podle dne ve studii**



Post hoc analýza podskupiny pacientů splňujících kritéria vysokého rizika progresu do těžké formy COVID-19 prokázala 76% snížení rizika COVID-19 pro přípravek REGN-COV2 a srovnání s placebem [10/570 (2%) vs. 42/567 (7%); upravený poměr pravděpodobnosti 0,22;  $p < 0,0001$ ].

#### Studie COV-2069, kohorta B

Preexpoziciční populaci tvořili pacienti bez příznaků s pozitivním výchozím testem RT-qPCR na virus SARS-CoV-2 ( $n = 314$ ). Pacienti byli zařazeni a randomizováni. Populace pro primární analýzu zahrnovala pacienty bez příznaků, kteří měli pozitivní test RT-qPCR na virus SARS-CoV-2 a výchozí séro negativitu. Z 204 pacientů v populaci pro primární analýzu bylo 100 pacientů randomizováno k podání přípravku REGN-COV2 a 104 pacientů bylo randomizováno k podání placeba. Po randomizaci a podání absolvovali pacienti každých 7 dnů test RT-qPCR na virus SARS-CoV-2 ze sčtu z nosohltanu a týdenní rozhovory se zkoušejícím lékařem ke zhodnocení příznaků onemocnění COVID-19 během 28denního období hodnocení účinnosti. Nebyly zaznamenány žádné údaje o typu nebo rozsahu expozice indexovému případu.

Populace pro primární analýzu měla výchozí medián věku 40 let (11 % pacientů bylo ve věku nejméně 65 let), 55% pacientů byly ženy, 85% byli běloši, 5 % byli černoši, 35 % uvedlo hispánský nebo latinskoamerický původ. Výchozí demografické údaje a charakteristika onemocnění byly dobře vyváženy mezi skupinami s kasirivimabem a imdevimabem a skupinou s placebem.

Primárním cílovým parametrem účinnosti pro populaci pro primární analýzu bylo zastoupení pacientů, kteří do dne 29 onemocněli COVID-19 potvrzeným testem RT-qPCR. Bylo zjištěno 31% snížení rizika onemocnění COVID-19 (viz tabulka 11) s dalším snížením (na 76%) po dni 3; to odpovídá skutečnosti, že progresse onemocnění je během prvních dnů léčby hůře ovlivnitelná. Obrázek 6 znázorňuje kumulativní incidenci COVID-19 do dne 29. Obdobné výsledky měla i analýza citlivosti, která zahrnovala všechny pacienty s pozitivním výchozím testem RT-qPCR bez ohledu na sérologický stav a která prokázala 35% snížení rizika onemocnění COVID-19 s průkazem pomocí RT-qPCR pro přípravek REGN-COV2 ve srovnání s placebem. Přípravek REGN-COV2 zároveň snížil celkový počet týdnů s příznaky, počet týdnů s vysokou virovou náloží a počet pacientů vyžadujících hospitalizaci nebo návštěvy na pohotovosti.

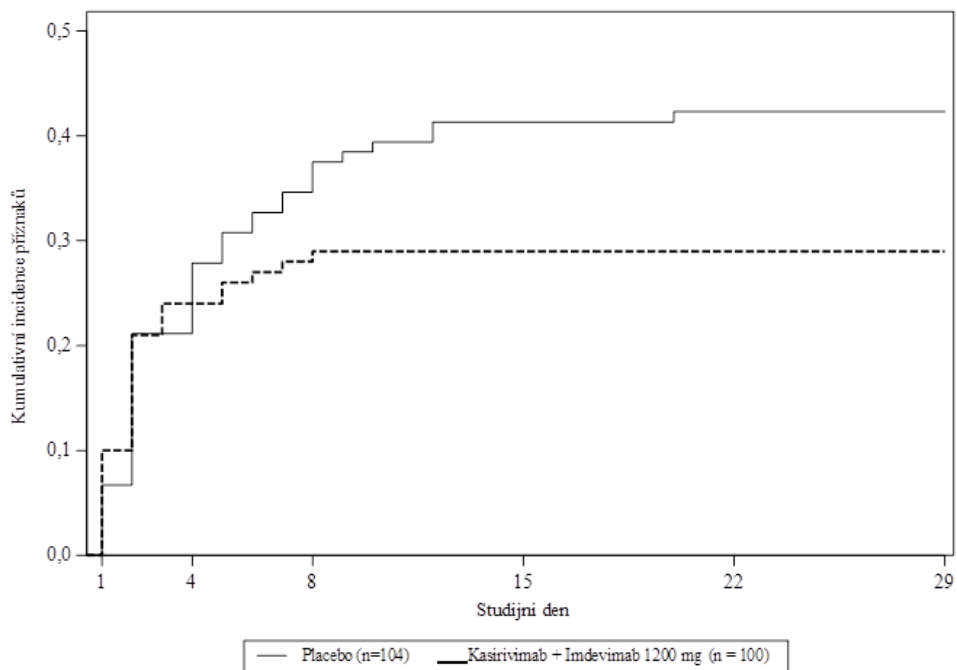
**Tabulka 11: Hlavní výsledky pro infikované pacienty bez příznaků ve studii COV-2069, kohorta B**

	REGN-COV2 (jediná dávka 1 200 mg)	Placebo
<b>Populace pro primární analýzu: výchozí séronegativita</b>	n = 100	n = 104
<b>Riziko onemocnění COVID-19</b>		
<b>Celkové snížení rizika do dne 29 (primární cílový parametr)</b>		
Snížení rizika (poměr pravděpodobnosti, hodnota p)	31 % (0,54; p=0,0380)	
Počet pacientů s příhodou	29 (29 %)	44 (42,3 %)
<b>Celkové snížení rizika po dnu 3 (dny 4 – 29)<sup>1,2</sup></b>		
Snížení rizika (poměr pravděpodobnosti, hodnota p)	76 % (0,18; p=0,0010)	
Počet pacientů s příhodou	5 (5 %)	22 (21,2 %)
<b>Příznaky, virová nálož a příhody související s COVID-19</b>		
<b>Celkový počet týdnů s příznaky (hlavní sekundární cílový parametr)</b>		
Snížení (hodnota p)	45 % (p = 0,0273)	
Celkový počet týdnů (kumulativně pro všechny pacienty v jednotlivých ramenech)	90	170
<b>Celkový počet týdnů s vysokou virovou náloží (&gt; 10<sup>4</sup> kopií/ml) (hlavní sekundární cílový parametr)</b>		
Snížení (hodnota p)	40 % (p = 0,0010)	
Celkový počet týdnů (kumulativně pro všechny pacienty v jednotlivých ramenech)	48	82
<b>Hospitalizace kvůli COVID-19 nebo návštěvy na pohotovosti<sup>2</sup></b>		
Snížení rizika (nominální hodnota p)	100 % (p = 0,0292)	
Počet pacientů s příhodou	0 (0 %)	6 (5,8 %)
<b>Všichni pacienti bez ohledu na sérologický stav</b>	n = 155	n = 156
<b>Riziko onemocnění COVID-19 do dne 29 (analýza citlivosti)</b>		
<b>Celkové snížení rizika do dne 29</b>		
Snížení rizika (poměr pravděpodobnosti, nominální hodnota p)	35 % (0,54; p=0,0166)	
Počet pacientů s příhodou	34 (21,9 %)	53 (34 %)
<b>Všichni pacienti bez ohledu na sérologický stav s negativním testem RT-qPCR (analýza citlivosti) po dnu 3<sup>2</sup></b>		
Snížení rizika (poměr pravděpodobnosti, nominální hodnota p)	72 % (0,24; p=0,0013)	
Počet pacientů s příhodou	7 (4,5 %)	25 (16,0 %)

<sup>1</sup>Bez zahrnutí výsledků ze dnů 1 – 3 s podobnými příhodami v jednotlivých léčebných skupinách

<sup>2</sup>Tyto analýzy nebyly součástí předem stanoveného plánu statistické analýzy, hodnoty p jsou proto nominální

**Obrázek 6: Kumulativní incidence onemocnění COVID-19 podle studijního dne ve studii COV-2069, kohorta B**



Post hoc analýza podskupiny pacientů splňujících kritéria vysokého rizika progresu do těžké formy COVID-19 prokázala 28% snížení rizika COVID-19 pro přípravek REGN-COV2 ve srovnání s placebem (22/72 [31 %] vs. 31/73 [43 %]; upravený poměr pravděpodobnosti 0,60;  $p = 0,1877$ ).

### Studie HV-2093

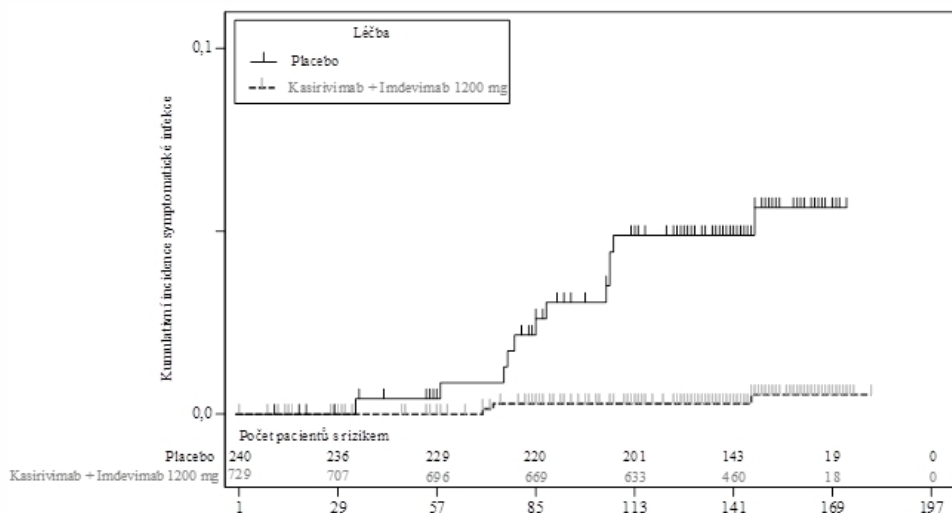
Základem údajů pro použití opakované dávky k prevenci onemocnění COVID-19 je výzkumná analýza účinnosti výsledků studie fáze 1 HV-2093 pro 969 pacientů. Studie HV-2093 je randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie fáze 1 hodnotící bezpečnost, snášenlivost, farmakokinetiku a imunogenitu opakovaných dávek (až 6 měsíčních dávek) přípravku REGN-COV2 (kasirivimab s imdevimabem) subkutánně podávaných dospělým pacientům s výchozí negativitou na virus SARS-CoV-2. Pacienti byli randomizováni v poměru 3 : 1 k podání subkutánních injekcí přípravku REGN-COV2 1 200 mg (600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu) ( $n = 729$ ) nebo placeba ( $n = 240$ ) každé 4 týdny po dobu 24 týdnů.

Výchozí charakteristika zahrnovala medián věku 47 let (13 % pacientů bylo ve věku nejméně 65 let), 55 % pacientů byly ženy, 87 % byli běloši, 10 % byli černoši, 23 % uvedlo hispánský nebo latinskoamerický původ. Výchozí demografické údaje a charakteristika onemocnění byly dobře vyváženy mezi skupinami s přípravkem REGN-COV2 a skupinou s placebem.

Primárním účelem studie byla farmakokinetika (viz bod 5.2). Cílovým parametrem účinnosti byla incidence klinicky diagnostikovaného onemocnění COVID-19. Během šestiměsíčního léčebného období došlo k 92% snížení rizika onemocnění COVID-19 pro přípravek REGN-COV2 ve srovnání s placebem (3/729 [0,4 %] vs. 12/240 [5,0 %]; poměr pravděpodobnosti [OR] 0,08 [95% CI = 0,01 – 0,30]; nominální hodnota  $p < 0,0001$ ) (viz obrázek 7). Z pacientů, kteří onemocněli COVID-19, mělo 9/12 pacientů ve skupině s placebem pozitivní test RT-PCR na virus SARS-CoV-2 nebo bylo sérokonvertovaných ve srovnání

s 0/3 pacientů ve skupině s přípravkem REGN-COV2, kteří měli pozitivní test RT-PCR nebo byli sérokonvertovaní na konci léčebného období.

**Obrázek 7: Kaplan-Meierova křivka symptomatické infekce během léčebného období ve studii HV-2093**



## Imunogenita

Stejně jako u všech léčebných bílkovin existuje možnost tvorby protilátek. Zjištění tvorby protilátek výrazně závisí na citlivosti a specifitě testu. Zjištěná incidence pozitivního testu na protilátku (včetně neutralizující protilátky) může být navíc ovlivněna několika dalšími faktory včetně metodiky testu, nakládání se vzorkem, termínem odběru vzorku, souběžně užívanými léky a základním onemocněním. Z těchto důvodů může být porovnání výskytu protilátek vůči kasirivimabu a imdevimabu v níže uvedených studiích s výskytem protilátek v jiných studiích nebo s výskytem protilátek vůči jiným přípravkům zavádějící.

U všech pacientů, kterým byl podán přípravek REGN-COV2 formou intravenózní infuze nebo subkutánní injekce, byla incidence protilátek vůči kasirivimabu a vůči imdevimabu 0,8 %, resp. 1,7 %. U všech pacientů, kterým bylo podáno placebo, byla incidence protilátek vůči kasirivimabu a vůči imdevimabu 1,9 %, resp. 4,5 %.

U 707 pacientů léčených přípravkem REGN-COV2 1 200 mg (600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu) podávaného subkutánně každé 4 týdny byla incidence protilátek vůči kasirivimabu a vůči imdevimabu související s léčbou 0,1 %, resp. 2,0 %. U 232 pacientů, kterým bylo opakovaně podáno placebo, byla incidence protilátek vůči kasirivimabu a vůči imdevimabu související s léčbou 0 %, resp. 2,6 %. Titry protilátek po opakovaném podání přípravku REGN-COV2 i placebo byly nízké a nebyly zjištěny žádné změny farmakokinetických profilů kasirivimabu ani imdevimabu.



## 4.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (PK) kasirivimabu i imdevimabu byla lineární a úměrná dávce od dávky přípravku REGN-COV2 300 mg (150 mg kasirivimabu a 150 mg imdevimabu) do dávky přípravku REGN-COV2 8 000 mg (4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu) po intravenózním podání jediné dávky. Tabulka 12 uvádí přehled PK parametrů po jediné intravenózní dávce (600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu) stanovených pomocí populačního PK modelu pro jednotlivé protilátky na základě údajů pro 3 687 pacientů (kasirivimab) nebo 3 716 pacientů (imdevimab).

**Tabulka 12: Přehled PK parametrů (pro kasirivimab a imdevimab) po jediné intravenózní dávce 1 200 mg přípravku REGN-COV2**

PK parametr <sup>1</sup>	Kasirivimab	Imdevimab
$AUC_{0-28}$ (mg·den/l) <sup>2</sup>	1 754,9 (380,50)	1 600,8 (320,88)
$AUC_{inf}$ (mg·den/l) <sup>3</sup>	3 563,6 (1 239,61)	2 890,5 (876,31)
$C_{max}$ (mg/l) <sup>4</sup>	182,7 (81,45)	181,7 (77,78)
$C_{28}$ (mg/l) <sup>5</sup>	37,9 (10,33)	31,0 (8,24)
Poločas (dny)	31,2 (10,59)	27,3 (7,73)

<sup>1</sup> Průměr (SD), kde SD je směrodatná odchylka aritmetického průměru;

<sup>2</sup>  $AUC_{0-28}$  = plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase ode dne 0 do dne 28 po dávce;

<sup>3</sup>  $AUC_{inf}$  = plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase ode dne 0 do neurčita;

<sup>4</sup>  $C_{max}$  = maximální koncentrace v séru představující koncentraci na konci infuze;

<sup>5</sup>  $C_{28}$  = koncentrace 28 dnů po dávce, tj. ve dnu 29

Tabulka 13 uvádí přehled PK parametrů po jediné subkutánní dávce přípravku REGN-COV2 1 200 mg (600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu) na základě populačního PK modelu pro jednotlivé protilátky.

**Tabulka 13: Přehled PK parametrů pro kasirivimab a imdevimab po jediné subkutánní dávce 1 200 mg přípravku REGN-COV2**

PK parametr <sup>1</sup>	Kasirivimab	Imdevimab
$AUC_{0-28}$ (mg·den/l) <sup>2</sup>	1 121,7 (243,12)	1 016,9 (203,92)
$AUC_{inf}$ (mg·den/l) <sup>3</sup>	2 559,5 (890,35)	2 073,3 (628,60)
$C_{max}$ (mg/l) <sup>4</sup>	52,2 (12,15)	49,2 (11,01)
$t_{max}$ (dnů) <sup>5,6</sup>	6,7 [3,4; 13,6]	6,6 [3,4; 13,6]
$C_{28}$ (mg/l) <sup>7</sup>	30,5 (7,55)	25,9 (6,07)

<sup>1</sup> Průměr (SD), kde SD je směrodatná odchylka aritmetického průměru;

<sup>2</sup>  $AUC_{0-28}$  = plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase ode dne 0 do dne 28 po dávce;

<sup>3</sup>  $AUC_{inf}$  = plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase ode dne 0 do neurčita;

<sup>4</sup>  $C_{max}$  = maximální koncentrace v séru;

<sup>5</sup>  $t_{max}$  = doba do dosažení  $C_{max}$ ;

<sup>6</sup> Medián [minimum; maximum];

<sup>7</sup>  $C_{28}$  = koncentrace 28 dnů po dávce, tj. ve dnu 29

Tabulka 14 uvádí přehled PK parametrů po jediné intravenózní úvodní dávce přípravku REGN-COV2 1 200 mg (600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu), po které následovaly opakované intravenózní dávky přípravku REGN-COV2 600 mg (300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu) každé 4 týdny, na základě populačního PK modelu pro jednotlivé protilátky.

**Tabulka 14: Přehled PK parametrů pro kasirivimab a imdevimab po jediné intravenózní úvodní dávce přípravku REGN-COV2 1 200 mg a intravenózních udržovacích dávkách přípravku REGN-COV2 600 mg každé 4 týdny**

PK parametr <sup>1</sup>	Kasirivimab	Imdevimab
$AUC_{tau,ss}$ (mg·den/l) <sup>2</sup>	1 767,5 (605,79)	1 436,8 (432,87)
$C_{max,ss}$ (mg/l) <sup>3</sup>	133,8 (46,51)	122,4 (41,67)
$C_{trough,ss}$ (mg/l) <sup>4</sup>	42,6 (19,72)	31,7 (13,56)
$C_{28}$ (mg/l) <sup>5</sup>	37,9 (10,32)	31,0 (8,24)
AR <sup>6</sup>	1,0 (0,241)	0,893 (0,174)

<sup>1</sup> Průměr (SD), kde SD je směrodatná odchylka aritmetického průměru;

<sup>2</sup>  $AUC_{tau,ss}$  = plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase během dávkovacího intervalu v rovnovážném stavu;

<sup>3</sup>  $C_{max,ss}$  = maximální koncentrace v rovnovážném stavu;

<sup>4</sup>  $C_{trough,ss}$  = údolní koncentrace v rovnovážném stavu;

<sup>5</sup>  $C_{28}$  = koncentrace 28 dnů po první dávce;

<sup>6</sup> akumulací poměr (AR) se stanoví jako  $\frac{AUC_{tau,ss}}{AUC_{tau,FD}}$  (FD = první dávka); Q4W = každé 4 týdny

Tabulka 15 uvádí přehled PK parametrů po jediné subkutánní úvodní dávce přípravku REGN-COV2 1 200 mg (600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu), po které následovaly opakované subkutánní dávky přípravku REGN-COV2 600 mg (300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu) každé 4 týdny, na základě populačního PK modelu pro jednotlivé protilátky.

**Tabulka 15: Přehled PK parametrů pro kasirivimab a imdevimab po jediné subkutánní úvodní dávce přípravku REGN-COV2 1 200 mg a subkutánních udržovacích dávkách přípravku REGN-COV2 600 mg každé 4 týdny**

PK parametr <sup>1</sup>	Kasirivimab	Imdevimab
$AUC_{tau,ss}$ (mg·den/l) <sup>2</sup>	1 268,9 (434,68)	1 030,1 (310,30)
$C_{max,ss}$ (mg/l) <sup>3</sup>	56,0 (16,81)	47,0 (12,43)
$C_{trough,ss}$ (mg/l) <sup>4</sup>	34,0 (14,56)	26,1 (10,17)
$C_{28}$ (mg/l) <sup>5</sup>	30,5 (7,55)	25,9 (6,07)
AR <sup>6</sup>	1,13 (0,288)	1,01 (0,213)

<sup>1</sup> Průměr (SD), kde SD je směrodatná odchylka aritmetického průměru;

<sup>2</sup>  $AUC_{tau,ss}$  = plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase během dávkovacího intervalu v rovnovážném stavu;

<sup>3</sup>  $C_{max,ss}$  = maximální koncentrace v rovnovážném stavu;

<sup>4</sup>  $C_{trough,ss}$  = údolní koncentrace v rovnovážném stavu;

<sup>5</sup>  $C_{28}$  = koncentrace 28 dnů po první dávce;

<sup>6</sup> akumulací poměr (AR) se stanoví jako  $\frac{AUC_{tau,ss}}{AUC_{tau,FD}}$  (FD = první dávka); Q4W = každé 4 týdny

Na základě populačních farmakokinetických simulací lze pro preventivní režimy s opakovanými intravenózními a subkutánními dávkami předvídat medián  $C_{\text{trough},ss}$  kasirivimabu a imdevimabu v séru podobný průměrným sérovým koncentracím ve dnu 29 pro jedinou subkutánní dávku přípravku REGN-COV2 1 200 mg (600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu).

### Absorpce

Průměrné hodnoty (směrodatná odchylka)  $C_{\text{max}}$  a  $C_{28}$  pro kasirivimab a imdevimab po jediné intravenózní nebo jediné subkutánní dávce 1 200 mg (600 mg jednotlivých monoklonálních protilátek) odhadované na základě populačního farmakokinetického modelu uvádí tabulka 12, resp. tabulka 13. Odhadovaný medián (interval) doby do maximální sérové koncentrace kasirivimabu a imdevimabu ( $T_{\text{max}}$ ) po jediné subkutánní dávce přípravku REGN-COV2 1 200 mg (600 mg jednotlivých monoklonálních protilátek) je 6,6 (3,4 – 13,6) dne, resp. 6,5 (3,4 – 13,6) (tabulka 13). Biologická dostupnost kasirivimabu a imdevimabu po jediné subkutánní dávce přípravku REGN-COV2 1 200 mg (600 mg jednotlivých monoklonálních protilátek) odhadovaná na základě populačního PK modelu je 71,8 %, resp. 71,7 %.

### Distribuce

Celkový distribuční objem odhadovaný na základě populační farmakokinetické analýzy je 7,161 l pro kasirivimab a 7,425 l pro imdevimab.

### Biotransformace

Kasirivimab a imdevimab jsou bílkoviny, a proto nebyly prováděny specifické studie metabolismu. Předpokládá se, že se kasirivimab a imdevimab jako lidské monoklonální protilátky třídy IgG1 budou štěpit katabolickými pochody na malé peptidy a aminokyseliny stejným způsobem jako endogenní IgG.

### Eliminace

Tabulka 16 uvádí terminální poločas eliminace a clearance kasirivimabu a imdevimabu na základě populační PK analýzy.

**Tabulka 16: Přehled terminálního poločasu eliminace a clearance kasirivimabu a imdevimabu po jediné intravenózní dávce na základě populačních PK odhadů.**

Parametr	Kasirivimab		Imdevimab	
	Průměr	5., 95. percentil	Průměr	5., 95. percentil
Poločas (dny)	29,8	(16,4; 43,1)	26,2	(16,9; 35,6)
CL (l/den)	0,188	(0,11; 0,3)	0,227	(0,15; 0,35)

### Vylučování

Kasirivimab a imdevimab jsou monoklonální protilátky, vylučování ledvinami je proto nepravděpodobné.

### Pediatriká populace

Dospívající (ve věku  $\geq 12$  let,  $\text{váží} \geq 40$  kg) byli sice zařazeni do studií (COV-2067, COV-2069), nejsou o nich ale k dispozici žádné PK údaje. Tělesná hmotnost dospívajících se obecně pohybuje v rozmezí tělesné hmotnosti dospělých a tělesná hmotnost je obecně hlavní kovariantou ovlivňující expozici v této věkové kategorii; předpokládá se proto, že expozice kasirivimabu a imdevimabu budou u dospívajících ( $\text{váží} \geq 40$  kg) podobné expozicím u dospělých. Farmakokinetika kasirivimabu a imdevimabu u pediatrických pacientů (ve věku do 12 let) nebyla stanovena.

## Starší pacienti

V populační PK analýze nepředstavoval věk (18 až 96 let) významnou kovariantu pro PK kasirivimabu ani imdevimabu.

Expozice kasirivimabu a imdevimabu u pacientů ve věku > 65 let nebo ≥ 75 let po intravenózním nebo subkutánním podání byly podobné expozicím u pacientů ve věku < 65 let.

## Porucha funkce ledvin

Kasirivimab a imdevimab jsou monoklonální protilátky, u kterých se vzhledem k molekulové hmotnosti (> 69 kDa) nepředpokládá významné vylučování ledvinami. Podle populační PK analýzy jsou údolní sérové koncentrace kasirivimabu a imdevimabu v rovnovážném stavu u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů s CrCl < 15 ml/min včetně pacientů na dialýze srovnatelné s pacienty s normálními funkcemi ledvin. U pacientů s těžkou poruchou funkcí ledvin jsou k dispozici omezené údaje (n = 3).

## Porucha funkce jater

U kasirivimabu a imdevimabu se nepředpokládá významné vylučování jaterní cestou. Vliv poruchy funkce jater na expozici kasirivimabu a imdevimabu hodnotila populační PK analýza pacientů s lehkou poruchou funkce jater (n = 586 pro kasirivimab a n = 599 pro imdevimab) (celkový bilirubin větší než 1,0 až 1,5násobek horní hranice normy a jakákoliv hladina aminotransferázy [AST]); nebyly zjištěny žádné klinicky důležité rozdíly v expozici kasirivimabu a imdevimabu mezi pacienty s lehkou poruchou funkce jater a pacienty s normálními funkcemi jater. U pacientů se středně těžkou poruchou funkcí jater jsou k dispozici omezené údaje (n = 11). U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebyla farmakokinetika hodnocena.

## Zvláštní populace

Podle populační PK analýzy se zdá, že následující faktory nemají klinicky významný vliv na expozici kasirivimabu a imdevimabu: věk, pohlaví, tělesná hmotnost, rasový původ, hladina albuminu, porucha funkce ledvin a lehká porucha funkce jater.

## 4.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie karcinogenity, genotoxicity a reprodukční toxikologie kasirivimabu a imdevimabu nebyly prováděny.

V toxikologické studii s makaky jávskými nemělo intravenózní ani subkutánní podání kasirivimabu a imdevimabu žádné nežádoucí účinky. Zjištěné jaterní nálezy (mírné přechodné vzestupy koncentrací AST a ALT) nepředstavovaly nežádoucí účinky.

Ve studiích křížové reakce v tkáních s kasirivimabem a imdevimabem prováděných s lidskými a opičími dospělými tkáněmi a s tkáněmi lidského plodu nebyla zjištěna žádná vazba.

Při porovnání odhadovaných hodnot  $AUC_{0-24}$  na úrovni NOAEL ve 4týdenní studii toxikologie s predikovanou  $AUC_{0-24}$  u lidských pacientů pro jedinou dávku nebo v indikacích akutní prevence jsou expozice přibližně 37,5násobné pro přípravek REGN-COV2 1 200 mg (600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu) podaný intravenózně a 52,3násobné pro přípravek REGN-COV2 1 200 mg (600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu) podaný subkutánně.

Při porovnání odhadovaných hodnot  $AUC_{0-24}$  4 týdny po poslední dávce na úrovni NOAEL ve 4týdenní studii toxikologie ( $\sim AUC_{0-24}$ ) s predikovanou  $AUC_{0-24}$  u lidských pacientů v indikacích chronické prevence s opakovanými dávkami jsou expozice přibližně 35,3násobné pro intravenózní úvodní dávku přípravku REGN-COV2 1 200 mg (600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu) a 49,1násobné pro subkutánní úvodní dávku přípravku REGN-COV2 1 200 mg (600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu), po kterých následovaly opakované dávky každé 4 týdny.

## 5. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 5.1 Seznam pomocných látek

L-histidin

Monohydrát hydrochloridu L-histidinu

Polysorbát 80

Sacharóza

Voda pro injekci

### 5.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### 5.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička: 24 měsíců

#### **Společné balení dvou samostatných vícedávkových 20ml injekčních lahviček**

Po počátečním propíchnutí: přípravek, který není bezprostředně použitý, lze uchovávat v injekční lahvičce po dobu 16 hodin při pokojové teplotě do 25 °C nebo nejvýše 48 hodin v chladničce při teplotě od 2 °C do 8 °C. Odpovědnost za použití mimo rámeček uvedených lhůt a podmínek nese uživatel.

#### **Společné balení dvou samostatných jednorázových 6ml injekčních lahviček**

Po počátečním propíchnutí: léčivý přípravek je třeba neprodleně použít a veškerý zbytek je třeba zlikvidovat.

#### **Naředěný roztok k intravenóznímu podání**

Roztok v injekční lahvičce je třeba před podáním naředit. Připravený roztok k infuzi je určen k okamžitému použití. Prokázaná chemická a fyzikální stabilita je 20 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C) a 72 hodin při teplotě od 2 °C do 8 °C. Z mikrobiologického hlediska je třeba infuzní roztok okamžitě použít. Není-li použit okamžitě, odpovědnost za dobu a podmínky uchování před použitím nese uživatel a doba by normálně neměla překročit 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud ředění nebylo provedeno za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Pokud byl infuzní vak uchováván v chladničce, po vyjmutí z chladničky je třeba vak nechat přibližně 30 minut před podáním přirozeně ohřát na pokojovou teplotu.

#### **Uchování injekčních stříkaček k subkutánnímu podání**

Přípravek neobsahuje konzervační látky, připravené injekční stříkačky je proto třeba okamžitě aplikovat. Prokázaná chemická a fyzikální stabilita je 24 hodin při pokojové teplotě (do 25 °C) a 72 hodin při teplotě od 2 °C do 8 °C. Není-li přípravek aplikován okamžitě, odpovědnost za dobu a podmínky uchování před aplikací nese uživatel a doba by normálně neměla překročit 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud příprava neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Pokud byly injekční stříkačky uchovávány v chladničce, po vyjmutí z chladničky je třeba je nechat přibližně 10 až 15 minut před podáním přirozeně ohřát na pokojovou teplotu.

## 5.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Lahvičkou netřepejte.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky pro uchovávání po nařazení léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 5.3.

## 5.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek REGN-COV2 se dodává v čířých skleněných injekčních lahvičkách typu 1 20 ml nebo 6 ml.

Jedna krabička obsahuje 2 injekční lahvičky:

### **REGN-COV2 120 mg/ml injekční nebo infuzní roztok, vícedávkové injekční lahvičky**

Balení dvou čířých skleněných 20ml injekčních lahviček typu 1 s pryžovou zátkou obsahující jednu injekční lahvičku s 11,1 ml roztoku s obsahem 1 332 mg kasirivimabu a jednu injekční lahvičku s 11,1 ml roztoku s obsahem 1 332 mg imdevimabu.

### **REGN-COV2 120 mg/ml injekční nebo infuzní roztok, jednorázové injekční lahvičky**

Balení dvou čířých skleněných 6ml injekčních lahviček typu 1 s pryžovou zátkou obsahující jednu injekční lahvičku s 2,5 ml roztoku s obsahem 300 mg kasirivimabu a jednu injekční lahvičku s 2,5 ml roztoku s obsahem 300 mg imdevimabu.

## 5.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

### **Obecná opatření**

Před podáním injekční lahvičky s kasirivimabem a imdevimabem zkontrolujte zrakem na přítomnost pevných částic nebo změny barvy. V případě přítomnosti pevných částic nebo změny barvy je třeba injekční lahvičku zlikvidovat v souladu s místními předpisy.

Lahvičkami netřepejte a chraňte je před mrazem.

### **Příprava přípravku REGN-COV2 k intravenózní infuzi**

Přípravek REGN-COV2 musí připravovat zdravotnický pracovník aseptickou metodou:

1. Vyjměte injekční lahvičky s kasirivimabem a imdevimabem z chladničky a nechte je přibližně 20 minut před přípravou přirozeně ohřát na pokojovou teplotu.
  - Lahvičky nevystavujte přímému teplu.
  - Lahvičkami netřepejte.
2. Před podáním injekční lahvičky s kasirivimabem a imdevimabem zkontrolujte zrakem na přítomnost pevných částic a změnu barvy. V případě přítomnosti pevných částic nebo změny barvy je třeba injekční lahvičku zlikvidovat a použít novou injekční lahvičku.
  - Roztok v jednotlivých lahvičkách musí být čířý až slabě opalizující, bezbarvý až nažloutlý.
3. Připravte si infuzní vak (vyrobený z polyvinylchloridu [PVC] nebo polyolefinu [PO]) s obsahem 100 ml 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekce.
4. Pomocí injekce odeberte z jednotlivých injekčních lahviček s kasirivimabem a imdevimabem odpovídající objem roztoku a přidejte ho do infuzního vaku s obsahem 0,9% roztoku chloridu sodného (viz bod 3.2, tabulka 1).

5. Infuzní vak jemně několikrát převratte, aby se obsah promíchal. Vakem netřepejte.
6. Přípravek REGN-COV2 neobsahuje konzervační látky, naředěný infuzní roztok má být podán okamžitě.
  - Pokud nelze naředěný infuzní roztok kasirivimabu a imdevimabu podat okamžitě, lze jej uchovávat v chladničce po dobu nejvýše 72 hodin nebo při pokojové teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 20 hodin. Pokud byl infuzní roztok uchováván v chladničce, po vyjmutí z chladničky je třeba vak nechat přibližně 30 minut před podáním přirozeně ohřát na pokojovou teplotu.

### Podání přípravku REGN-COV2 intravenózní infuzí

- Připravte si doporučený materiál pro infuzi:
  - infuzní sadu z polyvinylchloridu (PVC), z PVC potaženého polyethylenem (PE) nebo z polyuretanu (PU),
  - přímý nebo přidavný 0,2mikronový až 5mikronový polyethersulfonový, polysulfonový nebo polyamidový filtr k i.v. podání.
- Připojte infuzní soupravu k i.v. vaku.
- Propláchněte infuzní soupravu.
- Podejte celý objem infuzního roztoku ve vaku pomocí pumpy nebo gravitace intravenózní hadičkou obsahující sterilní přímý nebo přidavný 0,2mikronový až 5mikronový polyethersulfonový, polysulfonový nebo polyamidový filtr k i.v. podání (viz bod 3.2, tabulka 2).
- Připravený infuzní roztok nepodávejte současně s žádným jiným lékem. Kompatibilita roztoku kasirivimabu a imdevimabu s roztoky a léky kromě 0,9% roztoku chloridu sodného pro injekce (případně 5% roztoku dextransu pro injekce) není známa.
- Po dokončení infuze propláchněte hadičku 0,9% roztokem chloridu sodného pro injekce, aby bylo zajištěno podání požadované dávky.
- Po intravenózní infuzi je třeba pacienta sledovat podle místní lékařské praxe.

### Příprava přípravku REGN-COV2 k subkutánní injekci

Vyjměte injekční lahvičky s kasirivimabem a imdevimabem z chladničky a nechte je přibližně 20 minut před přípravou přirozeně ohřát na pokojovou teplotu.

Lahvičky nevystavujte přímému teplu.

Lahvičkami netřepejte.

Před podáním injekční lahvičky s kasirivimabem a imdevimabem zkontrolujte zrakem na přítomnost pevných částic a změnu barvy. V případě přítomnosti pevných částic nebo změny barvy je třeba injekční lahvičku zlikvidovat a použít novou injekční lahvičku. Roztok v jednotlivých lahvičkách musí být čirý až slabě opalizující, bezbarvý až nažloutlý.

1. K přípravě přípravku REGN-COV2 je třeba použít odpovídající počet injekčních stříkaček (viz bod 3.2, tabulka 3). Připravte si polypropylenové injekční stříkačky 3 ml nebo 5 ml s Luerovou spojkou a 21G jehlu určené k nabrání léku.
2. Odeberte odpovídající objem kasirivimabu a imdevimabu z jednotlivých injekčních lahviček do každé injekční stříkačky (viz bod 3.2, tabulka 3), tj. celkem do 4 injekčních stříkaček pro kombinovanou celkovou dávku 1 200 mg nebo celkem do 2 injekčních stříkaček pro kombinovanou celkovou dávku 600 mg. Zbylý přípravek uchovávejte podle pokynů v bodu 5.3.
3. Zaměňte 21G jehlu určenou k nabrání léku za 25G nebo 27G jehlu určenou k aplikaci subkutánní injekce.
4. Přípravek neobsahuje konzervační látky, připravené injekční stříkačky je proto třeba okamžitě aplikovat. Pokud nelze připravené injekční stříkačky s kasirivimabem a imdevimabem aplikovat neprodleně, lze je uchovávat při teplotě od 2 °C do 8 °C po dobu nejvýše 72 hodin nebo při pokojové teplotě do 25 °C po dobu nejvýše 24 hodin. Pokud byly injekční stříkačky uchovávány v chladničce, po vyjmutí z chladničky je třeba je nechat přibližně 10 až 15 minut před podáním přirozeně ohřát na pokojovou teplotu.

## Podání přípravku REGN-COV2 subkutánní injekcí

- K podání přípravku REGN-COV2 1 200 mg (600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu) si připravte 4 injekční stříkačky (viz bod 3.2, tabulka 3) pro subkutánní injekce.
- K podání přípravku REGN-COV2 600 mg (300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu) si připravte 2 injekční stříkačky (viz bod 3.2, tabulka 3) pro subkutánní injekce.
- Subkutánní injekce postupně aplikujte v různých místech aplikace na horní části stehen, vnější části nadloktí nebo na břicho kromě vzdálenosti 5 cm od pupku. Vyhňte se pasu.
- Doporučuje se, aby zdravotničtí pracovníci aplikovali subkutánní injekce 2,5 ml kasirivimabu a imdevimabu v odlišných kvadrantech břicha nebo horní části stehen nebo vnější části nadloktí. Injekce NEAPLIKUJTE do oblastí s citlivou, poškozenou, zhmožděnou nebo zjizvenou kůží.

## Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Při používání a likvidaci injekčních stříkaček a jiných ostrých zdravotnických prostředků je třeba přísně dodržet následující pokyny:

- Jehly a injekční stříkačky nesmí být nikdy použity opakovaně.
- Všechny použité jehly a injekční stříkačky uložte do obalu na použité jehly (jednorázového zásobníku odolného proti propíchnutí).

## 6. KONTAKTNÍ INFORMACE

Podezření na nežádoucí účinky můžete hlásit také na adresu společnosti Roche:

[czech\\_republic.pa\\_susar@roche.com](mailto:czech_republic.pa_susar@roche.com) nebo telefonicky na číslo +420 602 298 181.

Máte-li nějaké otázky nebo požadujete-li další informace, kontaktujte, prosím, společnost Roche na adrese [czech.medinfo@roche.com](mailto:czech.medinfo@roche.com).

Adresa společnosti Roche:

### **Roches.r.o.**

Futurama Business Park Bld F

Sokolovská 685/136f, Praha 8, 186 00

Tel.: +420 220 382 310









Datum revize textu 20.9.2021



M-CZ-00001479