

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“.

**REGN-COV2 je neregistrovaný léčivý přípravek,
konkrétně se jedná o neregistrované provedení léčivého přípravku
s obsahem kombinace účinných látek kasirivimab a imdevimab.
Tyto dvě účinné látky jsou obsaženy v již registrovaném léčivém přípravku
Ronapreve s datem evropské registrace 12. 11. 2021.
Ronapreve však není v České republice,
ani v jiném státě EU, zatím fyzicky k dispozici.**

Revize textu k 6. 12. 2021

POZOR: V plném rozsahu nahrazuje verzi z 20. 9. 2021 (tj. „fialovou“ 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)
- **Podání pacientům hospitalizovaným z důvodu covid-19** (viz 3.1 Indikační kritéria, část C) Kritéria pro podání u pacientů hospitalizovaných pro covid-19)

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, který má oprávnění k poskytování zdravotních služeb akutní lůžkové péče alespoň v jednom z následujících oborů: vnitřní lékařství, chirurgie,
 - 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 písemného informovaného souhlasu pacientem (nebo jeho oprávněným zástupcem) s podáním léčivého přípravku REGN-COV2,
- infuzní nebo subkutánní podání léčivého přípravku REGN-COV2,
- krátkodobou observaci (obvykle 15–30 min) zdravotního stavu pacienta po aplikaci léčivého přípravku REGN-COV2 s připraveností k okamžitému léčebnému zásahu v případě vzniku nežádoucí reakce (průběžná přístrojová monitorace se neprovádí; nutná je personální a věcná vybavenost pracoviště k diagnostice a léčbě závažné infuzní reakce či anafylaxe),
- 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 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 — Hlášení pro SÚKL / Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku.

7. Poskytovatel zdravotních služeb podle bodu 4. je povinen zajistit předání pacientovi aktuální tištěné Informace pro pacienty, rodiče a pečovatele k léčivému přípravku REGN-COV2 v českém jazyce (dále jen „Informace pro pacienty“). Informace pro pacienta je zveřejněna i na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) (<https://www.sukl.cz/informace-o-povoleni-pouzivani-neregistrovaneho-liciveho-6>).

8. Distribuci léčivého přípravku REGN-COV2 v rámci České republiky zajišťuje společnost Roche sr.o. prostřednictvím distributora Alliance Healthcare s.r.o., se sídlem Praha 10 – Malešice, Podle Trati č.p. 624/7, PSČ 108 00, IČO: 147 07 420, a to pouze do lékáren vydávajících léčivé přípravky poskytovatelům zdravotních služeb uvedeným v bodě 4., a to výhradně za účelem zajištění poskytování zdravotních služeb na území České republiky.

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 | 6 |
| 2. LÉKOVÁ FORMA | 6 |
| 3. KLINICKÉ ÚDAJE | 6 |
| 3.1 Indikační kritéria | 6 |
| 3.2 Dávkování a způsob podání | 10 |
| 3.3 Kontraindikace | 14 |
| 3.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití | 14 |
| 3.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce | 14 |
| 3.6 Fertilita, těhotenství a kojení | 14 |
| 3.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje | 15 |
| 3.8 Nežádoucí účinky | 15 |
| 3.9 Předávkování | 17 |
| 4. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI | 17 |
| 4.1 Farmakodynamické vlastnosti | 17 |
| 4.2 Farmakokinetické vlastnosti | 32 |
| 4.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti | 35 |
| 5. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE | 36 |
| 5.1 Seznam pomocných látek | 36 |
| 5.2 Inkompatibility | 36 |
| 5.3 Doba použitelnosti | 36 |
| 5.4 Zvláštní opatření pro uchovávání | 37 |
| 5.5 Druh obalu a obsah balení | 37 |
| 5.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním | 37 |
| 6. KONTAKTNÍ INFORMACE | 39 |

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 prokázaným mírným a středně těžkým onemocněním covid-19, kteří jsou ve vysokém riziku progresu do závažného průběhu onemocnění covid-19 s potřebou hospitalizace (včetně osob dříve očkovaných proti covid-19), pokud splňují následující kritéria:

- dospělí a děti starší 12 let vážící alespoň 40 kg,
- do 7 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, podání pacientům hospitalizovaným z důvodu onemocnění covid-19 je specifikováno v bodě C),
- 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) ≥ 35 kg/m²,

- chronické onemocnění ledvin v dispenzarizaci, klasifikace CKD 3 – CKD 5 (resp. snížení clearance kreatininu pod 60 ml/min, včetně dialyzovaných osob),
- jaterní cirhóza
- diabetes mellitus léčený perorálními antidiabetiky (PAD) či inzulinem,
- primární nebo sekundární imunodeficit, imunosupresivní léčba, tedy zejména
 - transplantace solidního orgánu nebo transplantace kostní dřeně,
 - onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou,
 - biologická léčba,
 - monoterapie kortikosteroidy v denní dávce vyšší než 0,2 mg/kg/den prednisonu (nebo ekvivalentu takové dávky při použití jiného kortikosteroidu),
- chronické plicní onemocnění v dispenzarizaci
 - chronická obstrukční plicní choroba na pravidelné farmakoterapii,
 - intersticiální plicní onemocnění,
 - obtížně léčitelné bronchiální astma na biologické léčbě,
 - plicní hypertenze,
 - cystická fibróza,
 - obstrukční a centrální spánková apnoe,
- trombofilní stav v dispenzární péči, zejména
 - primární trombofilie (D68.5): rezistence aktivovaného proteinu C (Leidenská mutace faktoru V), nedostatek antitrombinu, proteinu C nebo proteinu S, mutace protrombinového genu,
 - jiné trombofilie (D68.6): antikardiolipinový syndrom, antifosfolipidový syndrom, přítomný lupus koagulant,
 - opakovaná tromboembolická příhoda v anamnéze,
- neurologická onemocnění ovlivňující dýchání,
- stav po transplantaci solidního orgánu nebo transplantaci kostní dřeně,
- věk ≥ 65 let,
- věk ≥ 55 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií:
 - léčená arteriální hypertenze,
 - index tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 30 kg/m²,
- věk 12–17 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií:
 - BMI ≥ 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),
- 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 pobytovém 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,
- pacient s vysokým rizikem progresse onemocnění covid-19,

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

- index tělesné hmotnosti (BMI) $\geq 35 \text{ kg/m}^2$,
- chronické onemocnění ledvin v dispenzarizaci, klasifikace CKD 3 – CKD 5 (resp. snížení clearance kreatininu pod 60 ml/min, včetně dialyzovaných osob),
- jaterní cirhóza
- diabetes mellitus léčený perorálními antidiabetiky (PAD) či inzulinem,
- primární nebo sekundární imunodeficit, imunosupresivní léčba, tedy zejména
 - transplantace solidního orgánu nebo transplantace kostní dřeně,
 - onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou,
 - biologická léčba,
 - monoterapie kortikosteroidy v denní dávce vyšší než 0,2 mg/kg/den prednisonu (nebo ekvivalentu takové dávky při použití jiného kortikosteroidu),
- chronické plicní onemocnění v dispenzarizaci
 - chronická obstrukční plicní choroba na pravidelné farmakoterapii,
 - intersticiální plicní onemocnění,
 - obtížně léčitelné bronchiální astma na biologické léčbě,
 - plicní hypertenze,
 - cystická fibróza,
 - obstrukční a centrální spánková apnoe,
- trombofilní stav v dispenzární péči, zejména
 - primární trombofilie (D68.5): rezistence aktivovaného proteinu C (Leidenská mutace faktoru V), nedostatek antitrombinu, proteinu C nebo proteinu S, mutace protrombinového genu,

- jiné trombofilie (D68.6): antikardiolipinový syndrom, antifosfolipidový syndrom, přítomný lupus koagulant,
- opakovaná tromboembolická příhoda v anamnéze,
- neurologická onemocnění ovlivňující dýchání,
- stav po transplantaci solidního orgánu nebo transplantaci kostní dřeně,
- věk ≥ 65 let,
- věk ≥ 55 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií:
 - léčená arteriální hypertenze,
 - index tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 30 kg/m²,
- 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),
- jiné individuální rizikové faktory progresu covidu-19 dle posouzení ošetřujícího lékaře a na základě vyhodnocení potenciálního přínosu a rizika.

C) Kritéria pro podání u pacientů hospitalizovaných pro covid-19

Léčivý přípravek REGN-COV2 je v případě pacientů hospitalizovaných z důvodu onemocnění covid-19 určen pro imunokompromitované pacienty, kteří prokazatelně nebyli účinně vakcinováni nebo nevytvořili postvakcinační ochranu a jsou ohroženi progresí onemocnění covid-19 do závažného stavu. Podání je možné při současném splnění těchto podmínek:

- dospělí a děti starší 12 let vážící alespoň 40 kg,
- pozitivita testu na SARS-CoV-2 (antigenní či PCR),
- do 3 dnů od hospitalizace z důvodu onemocnění covid-19,
- primární nebo sekundární imunodeficit, imunosupresivní léčba, tedy například
 - transplantace solidního orgánu nebo transplantace kostní dřeně,
 - onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou,
 - biologická léčba,
 - monoterapie kortikosteroidy v denní dávce vyšší než 0,2 mg/kg/den prednisonu (nebo ekvivalentu takové dávky při použití jiného kortikosteroidu),
- laboratorně doložená séronegativita: negativní vyšetření protilátek proti S-antigenu,
- laboratorně doložená virémie: kvantitativním průkazem nukleoproteinu (Nproteinu, > 102 pg/ml) v séru nebo plasmě certifikovanou metodou ELISA, CLIA či fluorescenční imunochromatografie.

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

Podání u pacientů hospitalizovaných pro covid-19

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.

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 nevynechávat 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).

Dávku není třeba upravovat s ohledem na renální či jaterní nedostatečnost.

Pediatrická 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).

Léčivý přípravek REGN-COV2 lze použít v těhotenství a při kojení.

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)

| Objem infuzního vaku obsahujícího 0,9% roztok chloridu sodného | Minimální doba infuze přípravku REGN-COV2 600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu (dávka 1 200 mg) | Minimální doba infuze přípravku REGN-COV2 300 mg kasirivimabu a 300 mg imdevimabu (dávka 600 mg – pouze při opakovaném profylaktickém podání) |
|---|---|--|
| 100 ml | 30–60 minut | 30–60 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

Kontraindikací je pouze předchozí závažná hypersenzitivní reakce na monoklonální protilátky nebo kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 5.1 (včetně anafylaxe).

3.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se 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

Nejsou známy klinicky významné lékové 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 nebyly provedeny. Je známo, že lidské protilátky třídy IgG1 procházejí placentou. Není známo, zda případný přenos kasirivimabu a imdevimab představuje přínos nebo riziko pro vývoj plodu. Kasirivimab a imdevimab jsou ale přímo cílené na spike protein viru SARS-CoV-2 a vzhledem k absenci křížové reakce v reprodukčních nebo fetálních tkáních ve studiích křížové reaktivity se nepředpokládá výskyt nežádoucích účinků na vyvíjející se plod. 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-COV2 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, IgG matky ale prokazatelně přecházejí do mléka během prvních dnů po porodu. Vzhledem k tomu, že kasirivimab a imdevimab jsou přímo cílené na spike protein viru SARS-CoV-2 a vzhledem k nízké systémové absorpci po perorálním podání protilátek lze v klinicky indikovaných případech zvážit podání přípravku REGN-COV2 během kojení.

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.

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 studii 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 |
|--|--|-----------------|
| Intravenózní podání | | |
| Poruchy imunitního systému | Anafylaxe ³ | vzácné |
| Poruchy nervového systému | Závrat ^{2*} | méně časté |
| Cévní poruchy | Návaly horka ^{2*} | vzácné |
| Gastrointestinální poruchy | Nevolnost ^{2*} | méně časté |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | Vyrážka ^{2*} | méně časté |
| | Kopřivka ^{2*} | vzácné |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Zimnice ^{2*} | méně časté |
| Poranění, otravy a procedurální komplikace | Reakce související s infuzí ² | méně časté |
| Subkutánní podání | | |
| Poruchy krve a lymfatického systému | Lymfadenopatie ^{1,4*} | méně časté |
| Poruchy nervového systému | Závrat ⁵ | méně časté |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | Pruritus ^{5*} | vzácné |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Reakce v místě vpichu ⁵ | časté |

¹ Četnost stanovená na základě studie HV-2093 s opakovaným subkutánním podáním

² Četnost stanovená na základě studie COV-2067

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

⁴ Četnost stanovená na základě studie HV-2093 (s opakovaným subkutánním podáním)

⁵ Četnost stanovená na základě studie COV-2069

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

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, závrat' (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

lěčbou. K často hlášeným známkám 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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

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 žádné známé specifické 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 stomatitidy (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).

Rezistence

Existuje možné riziko selhání léčby z důvodu vytvoření variant viru rezistentních na kombinaci kasirivimab + imdevimab.

Neutralizační účinek kasirivimabu, imdevimabu a kombinace kasirivimabu + imdevimabu byla hodnocena s variantami S proteinu včetně známých variant hodných pozornosti/zájmu (VOC/VOI - Variants of Concern/Interest), 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). Kasirivimab a imdevimab si zachovávají neutralizační účinek vůči variantám hodným pozornosti/zájmu uvedeným v tabulce 5.

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 ^a | beze změny ^e | beze změny ^e | beze změny ^e |
| B.1.351 (původem z Jižní Afriky/beta) | Úplný S protein ^b | beze změny ^e | 45× | beze změny ^e |
| P.1 (původem z Brazílie/gama) | Úplný S protein ^c | beze změny ^e | 418× | beze změny ^e |
| B.1.427/B.1.429 (původem z Kalifornie/epsilon) | L452R | beze změny ^e | beze změny ^e | beze změny ^e |
| B.1.526 (původem z New Yorku/iota) ^e | E484K | beze změny ^e | 25× | beze změny ^e |
| B.1.617.1/B.1.617.3 (původem z Indie/kappa) | L452R+E484Q | beze změny ^e | 7× | beze změny ^e |
| B.1.617.2 (původem z Indie/delta) | L452R+T478K | beze změny ^e | beze změny ^e | beze změny ^e |
| AY.1/AY.2g (původem z Indie/delta [+K417N]) | K417N+L452R+ T478Kd | beze změny ^e | 9× | beze změny ^e |
| B.1.621/B.1.621.1 (původem z Kolumbie/mi) | R346K, E484K, N501Y | beze změny ^e | 23× | beze změny ^e |
| C.37 (původem z Peru /lambda) | L452Q+F490S | beze změny ^e | beze změny ^e | beze změny ^e |

^a 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.

^b 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.

^c 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

^d AY.1: byly testovány pseudotypizované VLP exprimující úplnou variantu spike proteinu. Ve variantě byly zjištěny následující změny ve srovnání s nemutovaným spike proteinem: T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N.

^e Beze změny: ≤ Snásobný pokles citlivosti.

^f Ne všechny izoláty linie původem z New Yorku obsahovaly substituci E484K (údaje z února 2021).

^g Běžně označované jako „delta plus“.

* 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 ^a | beze změny ^a | beze změny ^a |
| B.1.351 (původem z Jižní Afriky/beta) | beze změny ^a | 5× | beze změny ^a |
| P.1 (původem z Brazílie/alfa) | beze změny ^a | 371× | beze změny ^a |
| B.1.617.1 (původem z Indie/kappa) | beze změny ^a | 6× | beze změny ^a |
| B.1.617.2 (původem z Indie/delta) | beze změny ^a | beze změny ^a | beze změny ^a |

^a Beze změny: ≤ 5násobný pokles citlivosti.

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

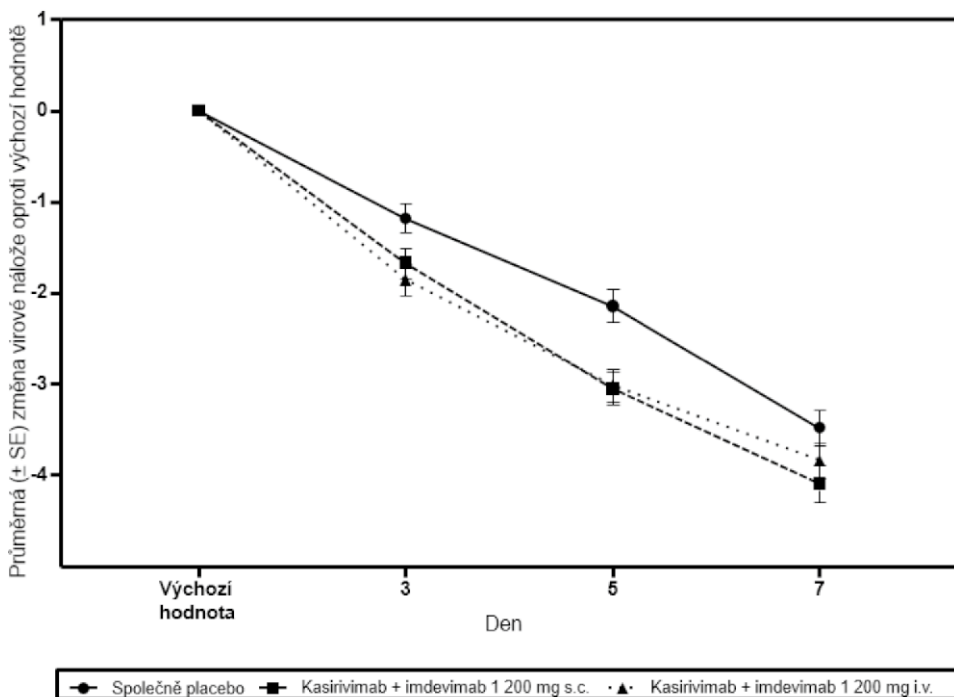
Studie COV-2067 hodnotila kasirivimab a imdevimab v dávkách odpovídajících až 7násobku doporučených dávek (600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu; 1 200 mg kasirivimabu a 1 200 mg imdevimabu; 4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu) u ambulantních pacientů s onemocněním covid-19. U všech dávek přípravku 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 kontrovaná 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.

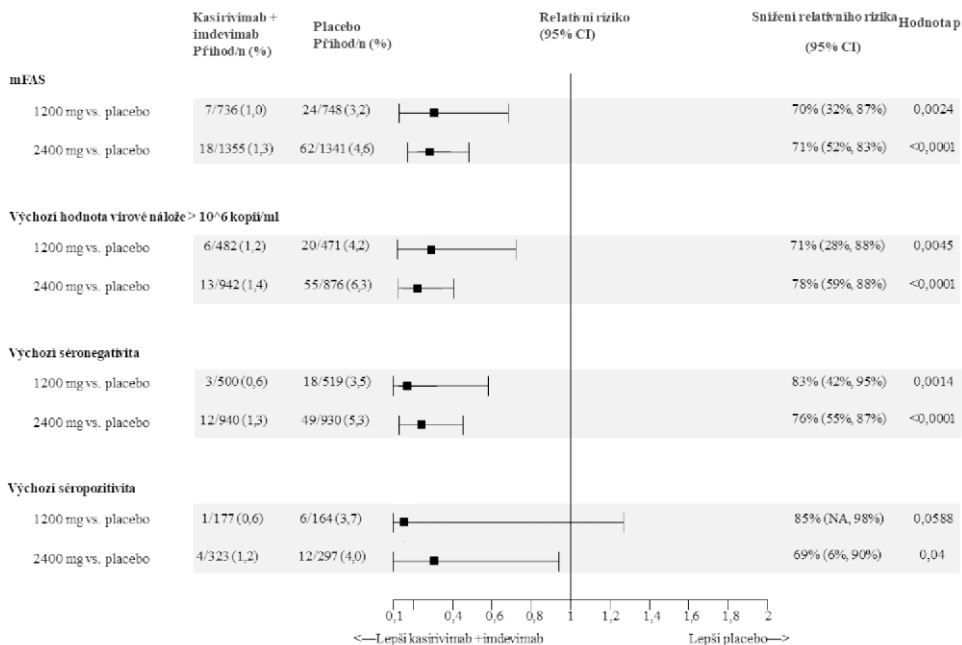
Výchozí charakteristika všech randomizovaných pacientů zahrnovala nejméně jeden rizikový faktor, medián věku byl 50 let (13 % pacientů bylo ve věku nejméně 65 let), 52 % pacientů byly ženy, 84 % byli běloši, 5 % byli černoši nebo Afroameričané, 36 % uvedlo hispánský nebo latinskoamerický původ. Výchozí 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 ≥ 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 stěru 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 dávce 1 200 mg (600 mg kasirivimabu a 600 mg imdevimabu) i v dávce 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 stěru 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

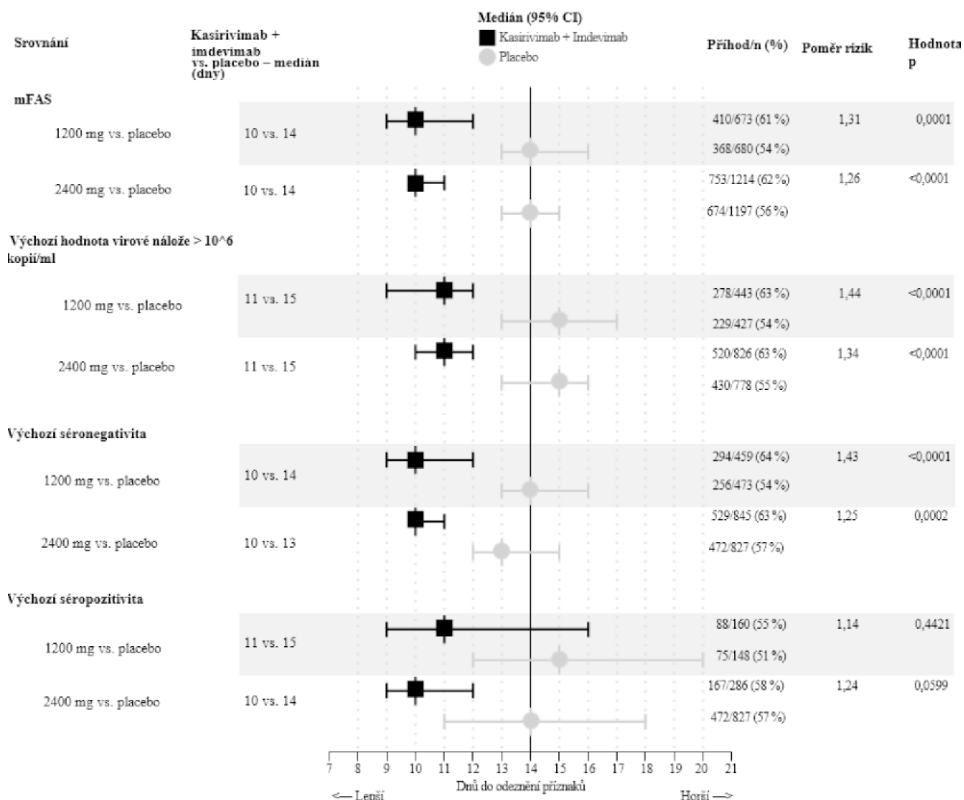
Doba do odeznění příznaků covid-19

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 7). Léčba přípravkem REGN-COV2 zkrátila medián doby do odeznění příznaků covid-19 o 4 dny ve srovnání s placebem (viz obrázek 3).

Tabulka 7: 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 |
| Pacienti ≥ 1 hospitalizací kvůli covid-19 nebo úmrtím do dne 29 | | | | |
| 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 %) |
| Doba do odeznění příznaků covid-19 | | | | |
| Medián doby do odeznění příznaků (dnů) | 10 | 14 | 10 | 14 |
| Medián zkrácení doby (dnů) | 4 ($p < 0,0001$) | | 4 ($p < 0,0001$) | |

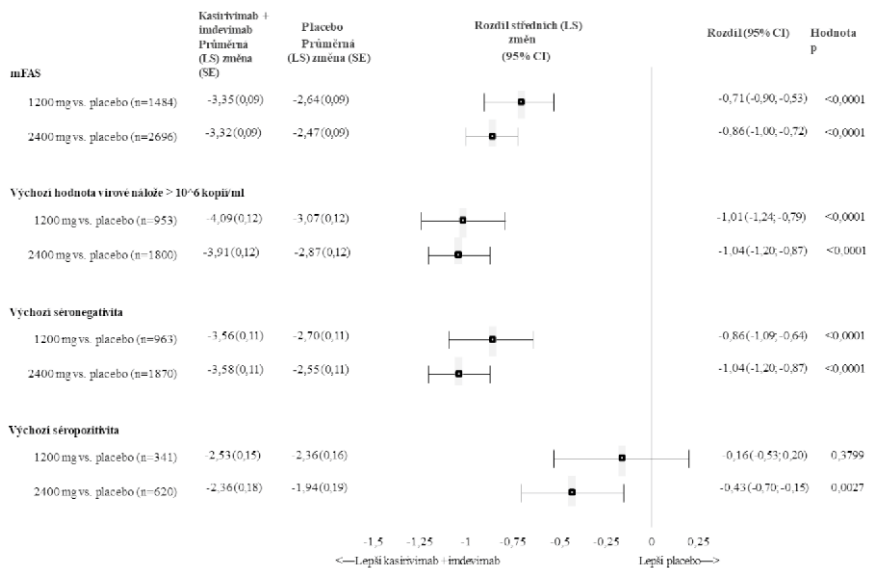
Obrázek 3: Doba do odeznění příznaků ve studii COV-2067



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, $p < 0,0001$). Obrázek 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 ve dnu 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 střevu z nosohltanu > 10⁶ 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 1200 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 8 a obrázek 5).

Tabulka 8: Hlavní výsledky fáze 3 pro prevenci onemocnění covid-19 u neinfikovaných pacientů – studie COV-2069, kohorta A

| | REGN-COV2 (jediná dávka 1 200 mg) | Placebo |
|---|---|-----------------|
| Populace pro primární analýzu: výchozí séronegativita | n = 753 | n = 752 |
| Riziko onemocnění covid-19 | | |
| Do dne 29 (primární cílový parametr) | | |
| Snížení rizika (poměr pravděpodobnosti, hodnota p) | 81 % (0,17; p < 0,0001) | |
| Počet pacientů s příhodou | 11 (1,5 %) | 59 (7,8 %) |
| Do 1 týdne¹ | | |
| Snížení rizika (poměr pravděpodobnosti, hodnota p) | 72 % (0,27; p = 0,0005) | |
| Počet -pacientů s příhodou | 9 (1,2 %) | 32 (4,3 %) |
| Po 1 týdn¹ | | |
| Snížení rizika (poměr pravděpodobnosti, hodnota p) | 93 % (0,07; p = 0,0003) | |
| Počet pacientů s příhodou | 2 (0,3 %) | 27 (3,6 %) |
| Příznaky a virová nálož | | |
| Celkový počet týdnů s příznaky (hlavní sekundárním cílový parametr) | | |
| Snížení ² | 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 ³ | 1,2 | 3,2 |
| Incidence jakékoliv infekce s pozitivním testem RT-qPCR (hlavní sekundární cílový parametr) | | |
| Snížení rizika (poměr pravděpodobnosti, hodnota p) | 66 % (0,31; p < 0,0001) | |
| Počet pacientů s příhodou | 36 (4,8 %) | 107 (14,2 %) |
| Celkový počet týdnů infekce s pozitivním testem RT-qPCR bez ohledu na příznaky (hlavní sekundární cílový parametr) | | |
| Snížení ² | 82 % (p < 0,0001) | |
| Celkový počet týdnů (kumulativně pro všechny pacienty v jednotlivých ramenech) | 41 | 231 |
| Průměrný počet týdnů s infikovanými pacienty ³ | 1,1 | 2,2 |
| Celkový počet týdnů s vysokou virovou náloží (> 10⁴ kopií/ml) (hlavní sekundární cílový parametr) | | |
| Snížení ² | 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 ³ | 0,4 | 1,3 |
| Incidence vysoké virové nálože (> 10⁴ kopií/ml) (hlavní sekundární cílový parametr) | | |
| Snížení rizika (poměr pravděpodobnosti, hodnota p) | 86 % (0,13; p < 0,0001) | |
| Počet pacientů s příhodou ⁴ | 12/745 (1,6 %) | 85/749 (11,3 %) |
| Hospitalizace kvůli covid-19 nebo návštěvy na pohotovosti¹ | | |
| Snížení rizika (nominální hodnota p) | 100 % (p = 0,0621) | |
| Počet pacientů s příhodou | 0 (0 %) | 4 (0,53 %) |
| Všichni pacienti bez ohledu na výchozí sérologický stav | | |
| | 1 046 | 1 021 |
| Riziko onemocnění covid-19 do dne 29 (analýza citlivosti)³ | | |
| Snížení rizika (poměr pravděpodobnosti, nominální hodnota p) | 82 % (0,17; p < 0,0001) | |
| Počet pacientů s příhodou | 12 (1,1 %) | 66 (6,5 %) |
| Výchozí séropozitivita | | |
| | 235 | 222 |
| Riziko onemocnění covid-19 do dne 29³ | | |
| Snížení rizika (poměr pravděpodobnosti, nominální hodnota p) | 81 % (0,19; p = 0,1369) | |
| Počet pacientů s příhodou | 1 (0,4 %) | 5 (2,3 %) |

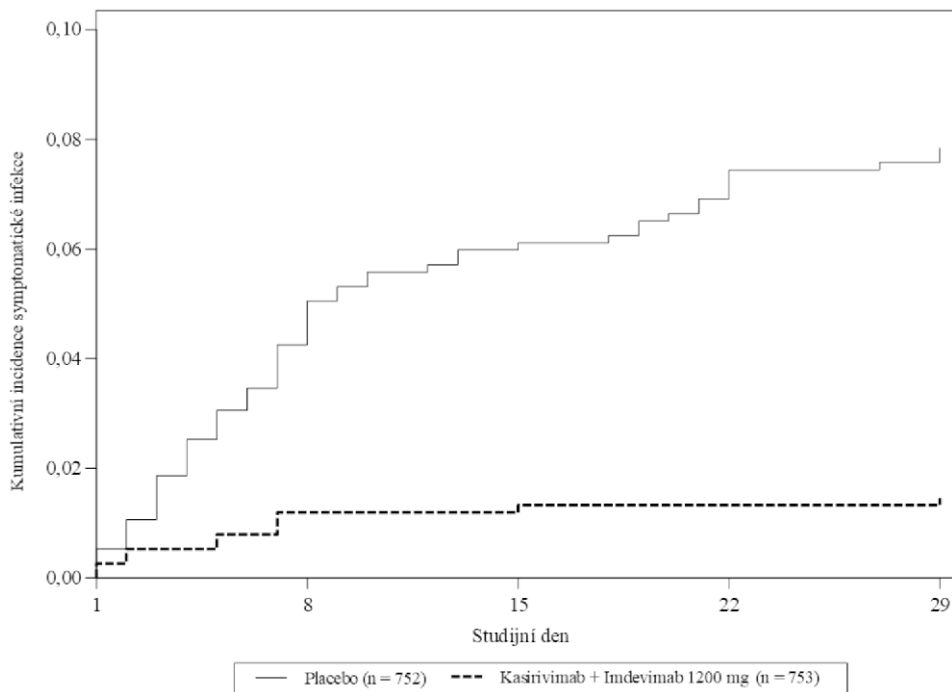
¹ Tyto analýzy nebyly součástí předem stanoveného plánu statistické analýzy, hodnoty p jsou proto nominální

² Na základě normalizovaného trvání na 1 000 pacientů

³ Předem stanoveno, ale nezahrnuto do hierarchie testování hypotéz

⁴ 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

Preexpoziční 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 steru 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 9) 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 pomoci 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.

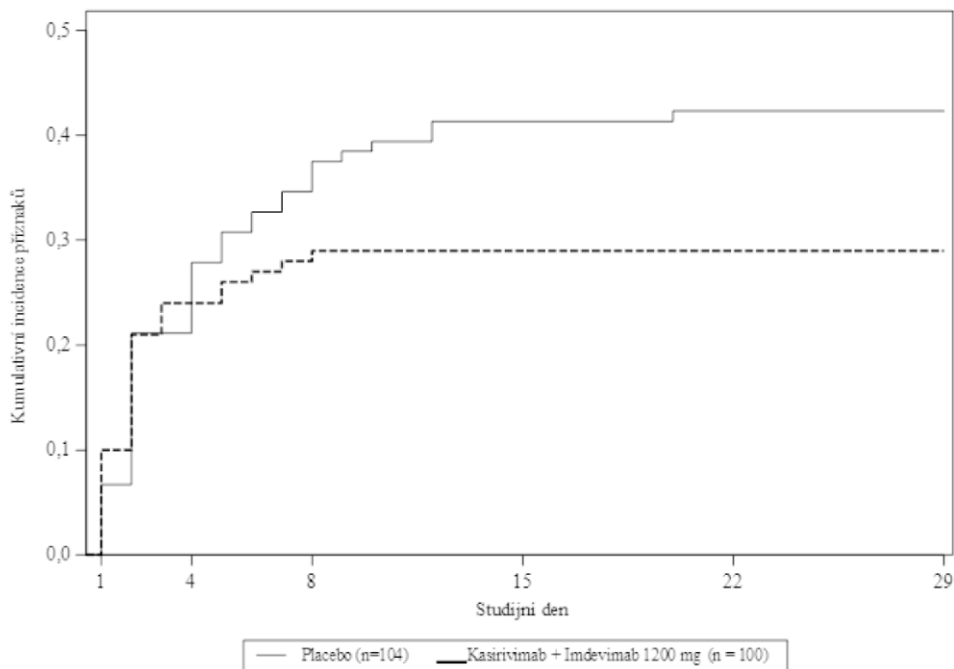
Tabulka 9: Hlavní výsledky pro infikované pacienty bez příznaků ve studii COV-2069, kohorta B

| | REGN-COV2 (jediná dávka 1 200 mg) | Placebo |
|--|---|----------------|
| Populace pro primární analýzu: výchozí séronegativita | n = 100 | n = 104 |
| Riziko onemocnění covid-19 | | |
| Celkové snížení rizika do dne 29 (primární cílový parametr) | | |
| Snížení rizika (poměr pravděpodobnosti, hodnota p) | 31 % (0,54; p= 0,0380) | |
| Počet pacientů s příhodou | 29 (29 %) | 44 (42,3 %) |
| Celkové snížení rizika po dnu 3 (dny 4 – 29)^{1,2} | | |
| Snížení rizika (poměr pravděpodobnosti, hodnota p) | 76 % (0,18; p= 0,0010) | |
| Počet pacientů s příhodou | 5 (5 %) | 22 (21,2 %) |
| Příznaky, virová nálož a příhody související s covid-19 | | |
| Celkový počet týdnů s příznaky (hlavní sekundární cílový parametr) | | |
| Snížení (hodnota p) | 45 % (p = 0,0273) | |
| Celkový počet týdnů (kumulativně pro všechny pacienty v jednotlivých ramenech) | 90 | 170 |
| Celkový počet týdnů s vysokou virovou náloží (> 10⁴ kopií/ml) (hlavní sekundární cílový parametr) | | |
| Snížení (hodnota p) | 40 % (p = 0,0010) | |
| Celkový počet týdnů (kumulativně pro všechny pacienty v jednotlivých ramenech) | 48 | 82 |
| Hospitalizace kvůli covid-19 nebo návštěvy na pohotovosti² | | |
| Snížení rizika (nominální hodnota p) | 100 % (p = 0,0292) | |
| Počet pacientů s příhodou | 0 (0 %) | 6 (5,8 %) |
| Všichni pacienti bez ohledu na sérologický stav | n = 155 | n = 156 |
| Riziko onemocnění covid-19 do dne 29 (analýza citlivosti) | | |
| Celkové snížení rizika do dne 29 | | |
| Snížení rizika (poměr pravděpodobnosti, nominální hodnota p) | 35 % (0,54; p= 0,0166) | |
| Počet pacientů s příhodou | 34 (21,9 %) | 53 (34 %) |
| Všichni pacienti bez ohledu na sérologický stav s negativním testem RT-qPCR (analýza citlivosti) po dnu 3² | | |
| Snížení rizika (poměr pravděpodobnosti, nominální hodnota p) | 72 % (0,24; p= 0,0013) | |
| Počet pacientů s příhodou | 7 (4,5 %) | 25 (16,0 %) |

¹Bez zahrnutí výsledků ze dnů 1 – 3 s podobnými příhodami v jednotlivých léčebných skupinách

²Tyto 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

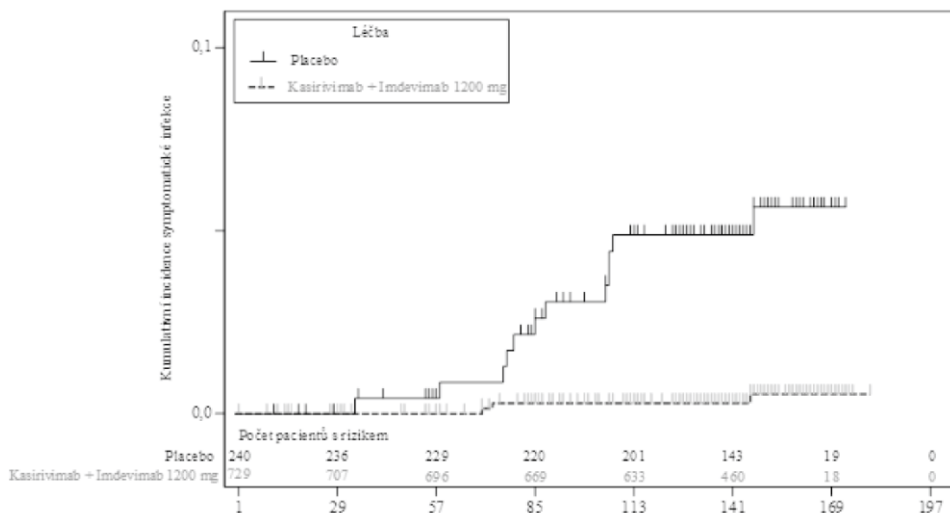
Základem údajů pro použití opakované dávky k prevenci onemocnění covid-19 je výzkumná analýza účinnosti výsledků studie fáze 1 HV-2093 pro 969 pacientů. Studie HV-2093 je randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie fáze 1 hodnotící bezpečnost, snášenlivost, farmakokinetiku 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 10 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 10: Přehled PK parametrů (pro kasirivimab a imdevimab) po jediné intravenózní dávce 1 200 mg přípravku REGN-COV2

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

¹ Průměr (SD), kde SD je směrodatná odchylka aritmetického průměru;

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

³ AUC_{inf} = plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase ode dne 0 do neurčita;

⁴ C_{max} = maximální koncentrace v séru představující koncentraci na konci infuze;

⁵ C_{28} = koncentrace 28 dnů po dávce, tj. ve dnu 29

Tabulka 11 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 11: Přehled PK parametrů pro kasirivimab a imdevimab po jediné subkutánní dávce 1 200 mg přípravku REGN-COV2

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

¹ Průměr (SD), kde SD je směrodatná odchylka aritmetického průměru;

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

³ AUC_{inf} = plocha pod křivkou závislosti koncentrace na čase ode dne 0 do neurčita;

⁴ C_{max} = maximální koncentrace v séru;

⁵ t_{max} = doba do dosažení C_{max} ;

⁶ Medián [minimum; maximum];

⁷ C_{28} = koncentrace 28 dnů po dávce, tj. ve dnu 29

Tabulka 12 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 12: 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 ¹ | Kasirivimab | Imdevimab |
|--|------------------|------------------|
| $AUC_{tau,ss}$ (mg·den/l) ² | 1 767,5 (605,79) | 1 436,8 (432,87) |
| $C_{max,ss}$ (mg/l) ³ | 133,8 (46,51) | 122,4 (41,67) |
| $C_{trough,ss}$ (mg/l) ⁴ | 42,6 (19,72) | 31,7 (13,56) |
| C_{28} (mg/l) ⁵ | 37,9 (10,32) | 31,0 (8,24) |
| AR ⁶ | 1,0 (0,241) | 0,893 (0,174) |

¹ Průměr (SD), kde SD je směrodatná odchylka aritmetického průměru;

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

³ $C_{max,ss}$ = maximální koncentrace v rovnovážném stavu;

⁴ $C_{trough,ss}$ = údolní koncentrace v rovnovážném stavu;

⁵ C_{28} = koncentrace 28 dnů po první dávce;

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

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

¹ Průměr (SD), kde SD je směrodatná odchylka aritmetického průměru;

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

³ $C_{max,ss}$ = maximální koncentrace v rovnovážném stavu;

⁴ $C_{trough,ss}$ = údolní koncentrace v rovnovážném stavu;

⁵ C_{28} = koncentrace 28 dnů po první dávce;

⁶ 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_{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_{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 14 uvádí terminální poločas eliminace a clearance kasirivimabu a imdevimabu na základě populační PK analýzy.

Tabulka 14: 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.

Pediatrická populace

Dospívající (ve věku ≥ 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 prováděné 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_{inf} 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_4 týdnů 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 rámec 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. Nemí-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. Nemí-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 naředění 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 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.

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 6. 12. 2021



M-CZ-00001479