

CASIRIVIMAB A IMDEVIMAB (REGN-COV2)

**INFORMACE PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY K POUŽITÍ PŘÍPRAVKU
REGN-COV2 K LÉČBĚ 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“.**

Léčivý přípravek **REGN-COV2** je složen ze 2 účinných látek, monoklonálních protilátek **kasirivimab** a **imdevimab**, balených ve dvou samostatných lahvičkách.

Revize textu k 26. 4. 2021

(Na základě aktualizovaného rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví ze dne 26. 4. 2021)

POZOR: V plném rozsahu nahrazuje verzi z 6. 4. 2021 (tj. „zelenou“ verzi dokumentu).

SCHVÁLENÉ POUŽITÍ

Výjimečné povolení Ministerstva zdravotnictví České republiky je vydáno za účelem použití neregistrovaného léčivého přípravku REGN-COV2.

Ministerstvo zdravotnictví České republiky podle § 8 odst. 6 zákona o léčivech výjimečně dočasně rozhodlo o povolení distribuce, výdeje a používání neregistrovaného přípravku REGN-COV2 pro tyto pacienty:

Léčivý přípravek REGN-COV2 je určen k léčbě mírného až středně závažného onemocnění COVID-19 u dospělých a u dětí starších 12 let, vážících alespoň 40 kg s pozitivními výsledky přímého testování na přítomnost viru SARS-CoV-2, u kterých je vysoké riziko progresu do závažné formy COVID-19 a/nebo k hospitalizaci za předpokladu, že je REGN-COV2 podán do 10 dnů od nástupu příznaků COVID-19.

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

- index tělesné hmotnosti (BMI) $\geq 35 \text{ kg/m}^2$;
- chronické onemocnění ledvin;
- chronické onemocnění jater;
- diabetes mellitus;
- primární nebo sekundární imunodeficit se závažnou poruchou buněčné složky imunity;
- imunosupresivní léčba;
- chronická obstrukční choroba ve stadiu GOLD III a IV, intersticiální plicní onemocnění v dispenzární péči, bronchiální astma na biologické léčbě nebo na léčbě systémově podávanými kortikoidy;
- plicní hypertenze v dispenzární péči;
- onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou;
- trombofilní stav v dispenzární péči;
- nervosvalová onemocnění (zahrnuje i neurodegenerativní onemocnění postihující druhotně svalový aparát a nemocné s domácí intermitentní nebo trvalou přístrojovou podporou ventilace);
- stav po transplantaci solidního orgánu nebo transplantaci kostní dřeně;
- věk ≥ 65 let;
- věk ≥ 55 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií:
 - kardiovaskulární onemocnění,
 - hypertenze,
 - chronické obstrukční onemocnění plic/jiné chronické respirační onemocnění;
- 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,
 - porucha nervového vývoje např. mozková obrna,
 - zdravotní stav pacienta vyžadující technickou podporu, např. tracheostomii, gastrostomii nebo přetlakovou ventilaci (nesouvisející s onemocněním COVID-19),
 - astma, reaktivní onemocnění dýchacích cest nebo jiné chronické respirační onemocnění vyžadující pro jeho kontrolu každodenní podání léků.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

Přípravek REGN-COV2 je možné podat pouze u poskytovatele zdravotních služeb lůžkové péče s urgentním příjmem typu I a nebo typu II, u poskytovatelů akutní lůžkové péče, jejichž zřizovatelem je Ministerstvo zdravotnictví, u poskytovatele zdravotních služeb lůžkové péče, a to hospitalizovanému pacientovi, který není hospitalizován z důvodu onemocnění COVID-19.

Přípravek REGN-COV2 může být podáván pouze v zařízení, kde mají zdravotničtí pracovníci okamžitý přístup k léčivým přípravkům k léčbě závažné reakce na infuzi, jako je anafylaxe, a možnost v případě potřeby aktivovat záchranné zdravotnické služby (ZZS).

Lékař podávající léčivý přípravek REGN-COV2 je povinen:

- seznámit se s Informací pro zdravotnické pracovníky a Důležitými informacemi pro předepisování,
- náležitě informovat pacienta o léčbě neregistrovaným léčivým přípravkem a obeznámit ho s přínosy a riziky léčby
- zaznamenat v Informačním systému infekčních nemocí (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

Poskytovatel zdravotních služeb je povinen zajistit předání tištěné Informace pro pacienty, rodiče a pečovatele pacientovi a podepsání informovaného souhlasu.

Použití přípravku REGN-COV2 je možné pouze po dobu platnosti rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví podle § 8 odst. 6 zákona o léčivech o povolení distribuce, výdeje a používání těchto neregistrovaných přípravků.

Léčivý přípravek REGN-COV2 nebyl dosud schválen standardní procedurou Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA), hodnocení přípravku dosud probíhá.

Kontraindikace

Hypersenzitivita na kasirivimab, imdevimab nebo kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 13. tohoto dokumentu

Dávkování

Dávkování u dospělých a pediatrických pacientů (od dosažení 12 let věku a hmotnosti nejméně 40 kg) je 1200 mg kasirivimabu (při koncentraci 120 mg/ml odpovídá 10 ml roztoku v injekčních lahvičkách) a 1200 mg imdevimabu (při koncentraci 120 mg/ml odpovídá 10 ml roztoku v injekčních lahvičkách), které jsou podány společně v jediné intravenózní (i.v.) infuzi trvající nejméně 60 minut. Roztoky s kasirivimabem a imdevimabem z injekčních lahviček se musí před podáním naředit (postup specifikován níže).

Pacient musí být sledován během podávání a alespoň 1 hodinu po ukončení infuze.

Povolné dávkování může být aktualizováno na základě nově dostupných dat.

Úprava dávky u specifických populací

U těhotných a kojících žen ani u pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky [viz Úplná informace pro zdravotnické pracovníky, Použití u specifických populací (11)].

Příprava a podání

Příprava

Kasirivimab a imdevimab se dodávají každý v samostatných lahvičkách. Roztoky kasirivimabu a imdevimabu se musejí před podáním naředit.

Roztok pro infuzi přípravku REGN-COV2 má připravovat kvalifikovaný zdravotnický pracovník aseptickou metodou:

1. Vyjměte injekční lahvičky s kasirivimabem a imdevimabem z chladničky a nechte je asi po dobu 20 minut před přípravou dosáhnout pokojové teploty. **Nevystavujte přímému teplu. Netřepejte injekčními lahvičkami.**
2. Před podáním zrakem zkontrolujte injekční lahvičky s kasirivimabem a imdevimabem, zda neobsahují částičky nebo zda obsah nezměnil barvu. Pokud některou z těchto změn zjistíte, musí být roztok zlikvidován a připraven čerstvý roztok.
 - Roztok v každé injekční lahvičce má být čirý až mírně opalescentní, bezbarvý až slabě žlutý.
3. Použijte vak k i.v. infuzi s obsahem 250 ml 0,9% izotonického infuzního roztoku chloridu sodného.
4. Odeberte 10 ml z injekčních lahviček (či lahvičky) označených jako Casirivimab (odpovídá dávce 1200 mg) a 10 ml z injekčních lahviček (či lahvičky) označené jako Imdevimab (odpovídá 1200 mg účinné látky imdevimab) pomocí samostatných injekčních stříkaček a rozředte je společně v infuzním vaku obsahujícím 0,9% izotonického infuzního roztoku chloridu sodného, viz **tabulka 1**. Veškerý přípravek, který zbyl v injekční lahvičce, zlikvidujte.
5. Jemně v rukou asi 10krát převratte infuzní vak, aby se obsah promíchal. **Netřepejte.** Tento přípravek je bez konzervačních látek, a proto je naředěný roztok třeba podat okamžitě. Pokud není možné jej podat okamžitě, naředěný infuzní roztok kasirivimabu a imdevimabu uchovávejte v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C nejvýše po dobu 36 hodin a při pokojové teplotě do 25 °C nejvýše po dobu 4 hodin včetně doby podání infuze. Pokud je přípravek v chladničce, nechte jej přibližně po dobu 30 minut před podáním dosáhnout pokojové teploty.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud rekonstituce/ředění (atd.) neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Tabulka 1: Pokyny k doporučenému ředění přípravku REGN-COV2 pro i.v. infuzi

Přípravek REGN-COV2 2400 mg v 1 dávce ^a	Dávka protilátky	Objem, který se má použít do infuze	Potřebný počet injekčních lahviček ^b	Maximální rychlost infuze	Minimální doba infuze
	kasirivimab REGN10933 1200 mg	10 ml	1 injekční lahvička s 11,1 ml	250 ml/hod	60 minut
	imdevimab REGN10987 1200 mg		NEBO 4 injekční lahvičky s 2,5 ml		

POZN.: Casirivimab=REGN10933; Imdevimab=REGN10987

^a1200 mg kasirivimabu a 1200 mg imdevimabu se má podat společně v jediné intravenózní infuzi v kombinované dávce 2400 mg.

^bJednu 11,1 ml injekční lahvičku s jednou protilátkou lze použít se čtyřmi 2,5 ml injekčními lahvičkami s druhou protilátkou, čímž se vytvoří jedna léčebná kúra.

Podávání

KASIRIVIMAB a IMDEVIMAB MUSÍ BÝT PODÁVÁNY SPOLEČNĚ PO NAŘEDĚNÍ VÝHRADNĚ INTRAVENÓZNÍ (I.V.) INFUZÍ.

Infuzní roztok přípravku REGN-COV2 má podávat kvalifikovaný zdravotnický pracovník aseptickou metodou.

- Připravte si doporučený materiál pro infuzi:
 - infuzní sadu z polyvinylchloridu (PVC), z PVC potaženého polyethylenem (PE), nebo polyuretanu (PU),
 - přímý nebo přidavný 0,2mikronový polyethersulfony (PES) filtr.
- Připojte infuzní soupravu k i.v. vaku.
- Propláchněte infuzní soupravu.
- Podejte jako i.v. infuzi pomocí pumpy nebo gravitace po dobu nejméně 60 minut intravenózní hadičkou obsahující sterilní přímý nebo přidavný 0,2mikronový polyethersulfony (PES) filtr (viz **tabulka 1**).
- Připravený infuzní roztok se nemá podávat současně s žádným jiným léčivem. Kompatibilita přípravku REGN-COV2 s i.v. roztoky a léčivy mimo 0,9% izotonický infuzní roztok chloridu sodného není známa.
- Po dokončení infuze propláchněte 0,9% izotonickým infuzním roztokem chloridu sodného. Veškerý nepoužitý přípravek zlikvidujte.
- Pacienty během infuze klinicky monitorujte a pozorujte je nejméně 1 hodinu po dokončení infuze.

Uchovávání

Neotevřené injekční lahvičky uchovávejte při teplotě 2 °C až 8 °C v původním obalu, aby byly chráněny před světlem. NEZMRAZUJTE, NETŘEPEJTE, NEVYSTAVUJTE přímému světlu.

Hypersenzitivita včetně anafylaxe a reakcí souvisejících s infuzí

Při podání přípravku REGN-COV2 existuje možnost závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe. Pokud se objeví známky nebo příznaky klinicky významné hypersenzitivní reakce nebo anafylaxe, okamžitě přerušete podávání a zahajte příslušnou léčbu anebo podpůrnou terapii.

Při podání přípravku REGN-COV2 byly pozorovány reakce související s infuzí.

Známky a příznaky reakcí souvisejících s infuzí mohou zahrnovat:

- horečku, zimnici, nauzeu, bolest hlavy, bronchospasmus, hypotenzi, angioedém, podráždění hrdla, vyrážku včetně kopřivky, pruritus, myalgie, závratě.

Když dojde k reakci související s infuzí, zvažte zpomalení nebo zastavení infuze a podejte příslušnou léčbu anebo podpůrnou terapii.

Omezení přínosu a potenciální rizika u pacientů s těžkým průběhem onemocnění COVID-19

U pacientů hospitalizovaných z důvodu onemocnění COVID-19 nebyl přínos léčby přípravkem REGN-COV2 pozorován. Monoklonální protilátky, jako kasirivimab a imdevimab, mohou být při podávání hospitalizovaným pacientům s onemocněním COVID-19, kteří potřebují přívod kyslíku s vysokým průtokem nebo mechanickou ventilaci, spojeny s horšími klinickými výsledky. Proto není REGN-COV2 povolen k používání u těchto pacientů.

POKYNY PRO PŘEDÁNÍ INFORMACÍ PACIENTOVI

Jako zdravotnický pracovník musíte před tím, než pacient dostane přípravek REGN-COV2, pacientovi nebo jeho rodiči/pečovateli sdělit informace odpovídající jeho věku, které jsou v souladu s dokumentem "Informace pro pacienty, rodiče a pečovatele" (a dát mu kopii tohoto dokumentu), o tom že:

- Ministerstvo zdravotnictví povolilo výjimečné použití přípravku REGN-COV2.
- Pacient nebo rodič/pečovatel má možnost léčbu přípravkem REGN-COV2 přijmout nebo odmítnout.
- Významná známá a potenciální rizika a přínosy léčby přípravkem REGN-COV2 a informace o tom, do jaké míry tato rizika a přínosy nejsou známy.
- Podat informace o dostupné alternativní léčbě a rizicích a přínosech této alternativní léčby včetně klinických studií.
- **Pacienti léčení přípravkem REGN-COV2 mají nadále dodržovat karanténu a opatření proti šíření infekce (např. nošení roušky nebo respirátoru, izolaci, sociální distancování, nesdílení osobních věcí, čištění a desinfekce často dotýkaných ploch a časté mytí rukou).**

Nežádoucí účinky

Upozornění

K přípravku REGN-COV2 je k dispozici jen omezené množství klinických údajů. Při jeho použití může dojít k závažným a neočekávaným nežádoucím účinkům, které dosud nebyly hlášeny.

U přípravku REGN-COV2 byly hlášeny nežádoucí účinky [viz *Úplná informace pro zdravotní pracovníky, Zkušenosti z klinických studií (6.1)*].

Při širším používání se mohou objevit další nežádoucí účinky související s přípravkem REGN-COV2, z nichž některé mohou být závažné.

Zdravotníci pracovníci musejí předložit zprávu o všech chybách v medikaci a **VŠECH ZÁVAŽNÝCH NEŽÁDOUCÍCH ÚČINCÍCH**, které mohou souviset s přípravkem REGN-COV2. Úplné znění níže uvedených pokynů k hlášení viz body 8 a 9.

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

- Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.
- Adresa pro zaslání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, Odbor farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, e-mail: farmakovigilance@sukl.cz.

Závažné nežádoucí účinky jsou definovány jako:

- úmrtí;
- život ohrožující nežádoucí účinky;
- hospitalizace nebo prodloužení stávající hospitalizace;
- perzistentní nebo významná neschopnost nebo významné narušení schopnosti vykonávat běžné životní funkce;
- vrozená vada;
- lékařský nebo chirurgický zákrok jako prevence úmrtí nebo život ohrožující příhody, hospitalizace, neschopnosti nebo vrozené vady.

SCHVÁLENÉ DOSTUPNÉ ALTERNATIVY

Nejsou dostupné adekvátní registrované alternativní možnosti léčby přípravkem REGN-COV2.

ORGÁN PRO VYDÁNÍ TOHOTO VÝJIMEČNÉHO POVOLENÍ

Ministerstvo zdravotnictví ČR může v souladu s §8, odst. 6 zákona o lécivech při předpokládaném nebo potvrzeném šíření původců onemocnění výjimečně dočasně rozhodnutím vydaným po vyžádání odborného stanoviska Státního ústavu pro kontrolu léčiv povolit distribuci, výdej a používání neregistrovaného humánního léčivého přípravku. V takovém případě držitelé rozhodnutí o registraci, výrobci léčivých přípravků a zdravotničtí pracovníci nenesou odpovědnost za důsledky vyplývající z takového použití léčivého přípravku.

I když je k dispozici jen omezené množství informací, na základě všech dosud dostupných vědeckých důkazů, je opodstatněné věřit, že přípravek REGN-COV2 může být účinný k léčbě onemocnění COVID-19 u pacientů definovaných v dokumentu Informace k předepisování přípravku REGN-COV2.

Tato výjimka udělená přípravku REGN-COV2 skončí, až Ministerstvo zdravotnictví rozhodne, že okolnosti odůvodňující toto mimořádné povolení již pominuly, nebo pokud se změní stav registrace přípravků tak, že toto mimořádné povolení již nebude potřeba.

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:

Roche s.r.o.

Futurama Business Park Bld F

Sokolovská 685/136f, Praha 8, 186 00

Tel.: +420 220 382 310

KONEC KRÁTKÉ VERZE INFORMAČNÍHO LISTU

Dlouhá verze začíná na další straně

CASIRIVIMAB A IMDEVIMAB (REGN-COV2)

**INFORMACE PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY K POUŽITÍ PŘÍPRAVKU
REGN-COV2 K LÉČBĚ 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“.

ÚPLNÁ INFORMACE K PŘEDEPISOVÁNÍ V RÁMCI VÝJIMEČNÉHO POVOLENÍ MINISTERSTVA ZDRAVOTNICTVÍ ČESKÉ REPUBLIKY:

OBSAH*

- 1 POVOLENÉ POUŽITÍ
- 2 DÁVKOVÁNÍ A PODÁVÁNÍ
 - 2.1 Výběr pacientů
 - 2.2 Dávkování
 - 2.3 Úprava dávky u specifických populací
 - 2.4 Příprava dávky a podání
- 3 LÉKOVÉ FORMY A SÍLY DÁVKOVÁNÍ
- 4 KONTRAINDIKACE
- 5 UPOZORNĚNÍ A ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ
 - 5.1 Hypersenzitivita včetně anafylaxe a reakcí souvisejících s infuzí
 - 5.2 Omezení přínosu a potenciální rizika u pacientů s těžkou formou onemocnění COVID-19
- 6 CELKOVÝ PŘEHLED BEZPEČNOSTI
 - 6.1 Zkušenosti z klinických studií
- 7 DOPORUČENÍ PRO MONITOROVÁNÍ PACIENTŮ
- 8 POŽADAVKY A POKYNY K HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ A CHYB V MEDIKACI
- 9 INTERAKCE S JINÝMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY
- 10 POUŽITÍ U SPECIFICKÝCH POPULACÍ
 - 10.1 Těhotenství
 - 10.2 Kojící matky
 - 10.3 Použití u pediatrické populace
 - 10.4 Použití u starších pacientů
 - 10.5 Porucha funkce ledvin
 - 10.6 Porucha funkce jater
 - 10.7 Další specifické populace
- 11 PŘEDÁVKOVÁNÍ
- 12 POPIS PŘÍPRAVKU
- 13 KLINICKÁ FARMAKOLOGIE
 - 13.1 Mechanismus účinku
 - 13.2 Farmakodynamika
 - 13.3 Farmakokinetika
- 14 MIKROBIOLOGICKÉ INFORMACE/INFORMACE O REZISTENCI
- 15 NEKLINICKÁ TOXIKOLOGIE
- 16 FARMAKOLOGICKÉ ÚDAJE A ÚDAJE O ÚČINNOSTI U ZVÍŘAT
- 17 VÝSLEDKY KLINICKÉ STUDIE A PODPŮRNÉ ÚDAJE PRO UDĚLENÍ VÝJIMEČNÉHO POVOLENÍ POUŽITÍ
 - 17.1 Lehké až středně těžké onemocnění COVID-19 (R10933-10987-COV-2067)
- 18 DODÁVANÁ FORMA/UCHOVÁNÍ A MANIPULACE S PŘÍPRAVKEM
- 19 INFORMACE, KTERÉ JE TŘEBA SDĚLIT PACIENTOVI
- 20 KONTAKTNÍ ÚDAJE

* Vynechané body a dílčí body z úplné informace k předepisování nejsou uvedeny.

1 POVOLENÉ POUŽITÍ

Léčivý přípravek REGN-COV2 je určen k léčbě mírného až středně závažného onemocnění COVID-19 u dospělých a u dětí starších 12 let, vážících alespoň 40 kg s pozitivními výsledky přímého testování na přítomnost viru SARS-CoV-2, u kterých je vysoké riziko progresu do závažné formy COVID-19 a/nebo k hospitalizaci za předpokladu, že je REGN-COV2 podán do 10 dnů od nástupu příznaků COVID-19.

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

- index tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 35 kg/m²;
- chronické onemocnění ledvin;
- chronické onemocnění jater;
- diabetes mellitus;
- primární nebo sekundární imunodeficit se závažnou poruchou buněčné složky imunity;
- imunosupresivní léčba;
- chronická obstrukční choroba ve stadiu GOLD III a IV, intersticiální plicní onemocnění v dispenzární péči, bronchiální astma na biologické léčbě nebo na léčbě systémově podávanými kortikoidy;
- plicní hypertenze v dispenzární péči;
- onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou;
- trombofilní stav v dispenzární péči;
- nervosvalová onemocnění (zahrnuje i neurodegenerativní onemocnění postihující druhotně svalový aparát a nemocné s domácí intermitentní nebo trvalou přístrojovou podporou ventilace);
- stav po transplantaci solidního orgánu nebo transplantaci kostní dřeně;
- věk ≥ 65 let;
- věk ≥ 55 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií:
 - kardiovaskulární onemocnění,
 - hypertenze,
 - chronické obstrukční onemocnění plic/jiné chronické respirační onemocnění;
- 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,
 - porucha nervového vývoje např. mozková obrna,
 - zdravotní stav pacienta vyžadující technickou podporu, např. tracheostomii, gastrostomii nebo přetlakové ventilaci (nesouvisející s onemocněním COVID-19),
 - astma, reaktivní onemocnění dýchacích cest nebo jiné chronické respirační onemocnění vyžadující pro jeho kontrolu každodenní podání léků.

OMEZENÍ POVOLENÉHO POUŽITÍ

- U pacientů hospitalizovaných z důvodu onemocnění COVID-19 nebyl přínos léčby přípravkem REGN-COV2 pozorován. Monoklonální protilátky, jako kasirivimab a imdevimab, mohou být při podávání hospitalizovaným pacientům s onemocněním COVID-19, kteří potřebují přívod kyslíku s vysokým průtokem nebo mechanickou ventilací, spojeny s horšími klinickými výsledky [viz Upozornění a zvláštní opatření pro použití (5.2)].

2 DÁVKOVÁNÍ A PODÁVÁNÍ

2.1 Výběr pacientů

Přípravek REGN-COV se může podávat pouze pacientům specifikovaným v rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví (viz výše – odstavec 1 POVOLENÉ POUŽITÍ) a to do 10 dnů od vzniku příznaků.

2.2 Dávkování

Dávkování u dospělých a pediatrických pacientů (od dosažení 12 let věku a hmotnosti nejméně 40 kg) je 1200 mg kasirivimabu (při koncentraci 120 mg/ml odpovídá 10 ml roztoku v injekčních lahvičkách) a 1200 mg imdevimabu (při koncentraci 120 mg/ml odpovídá 10 ml roztoku v injekčních lahvičkách), které jsou podány společně v jediné intravenózní (i.v.) infuzi trvající nejméně 60 minut. Roztoky s kasirivimabem a imdevimabem z injekčních lahviček se musí před podáním naředit (postup specifikován níže).

Pacient musí být sledován během podávání a alespoň 1 hodinu po ukončení infuze.

Povolené dávkování může být aktualizováno na základě nově dostupných dat. Optimální dávkovací režim k léčbě onemocnění COVID-19 nebyl dosud stanoven. Doporučený dávkovací režim může být aktualizován na základě nově dostupných informací.

2.3 Úprava dávky u specifických populací

Těhotenství a kojení

U těhotných a kojících žen není doporučena úprava dávky [viz Použití u specifických populací (11.1, 11.2)].

Použití u pediatrické populace

U pediatrických pacientů od dosažení 12 let věku a s tělesnou hmotností nejméně 40 kg není doporučena úprava dávky. Přípravek REGN-COV2 není doporučen u pediatrických pacientů s tělesnou hmotností pod 40 kg a u dětí mladších 12 let [viz Použití u specifických populací (11.3)].

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není doporučena úprava dávky [viz Použití u specifických populací (11.5)].

2.4 Příprava dávky a podání

Příprava

Kasirivimab a imdevimab se dodávají každý v samostatné injekční lahvičce. Roztoky kasirivimabu a imdevimabu se musejí před podáním naředit.

Roztok pro infuzi přípravku REGN-COV2 má připravovat kvalifikovaný zdravotník aseptickou metodou:

1. Vyjměte injekční lahvičky s kasirivimabem a imdevimabem z chladničky a nechte je asi po dobu 20 minut před přípravou dosáhnout pokojové teploty. **Nevystavujte přímému teplu. Netřepejte injekčními lahvičkami.**
2. Před podáním zrakem zkontrolujte injekční lahvičky s kasirivimabem a imdevimabem, zda neobsahují viditelné částice nebo zda obsah nezměnil barvu. Pokud některou z těchto změn zjistíte, musí být roztok zlikvidován a připraven čerstvý roztok. Roztok v každé injekční lahvičce má být čirý až mírně opalescentní, bezbarvý až slabě žlutý.
3. Použijte vak k i. v. infuzi s obsahem 250 ml 0,9% izotonického infuzního roztoku chloridu sodného.
4. Odeberte 10 ml z injekčních lahviček (či lahvičky) označených jako Casirivimab (odpovídá dávce 1200 mg) a 10 ml z injekčních lahviček (či lahvičky) označené jako Imdevimab (odpovídá 1200 mg účinné látky imdevimab) pomocí samostatných injekčních stříkaček a rozřeďte je společně v infuzním vaku obsahujícím 0,9% izotonický infuzní roztok chloridu sodného, viz tabulka 2. Veškerý přípravek, který zbyl v injekční lahvičce, zlikvidujte.

5. Jemně v rukou asi 10krát převrátte infuzní vak, aby se obsah promíchal. Netřeptejte. Tento přípravek je bez konzervačních látek, a proto je naředěný roztok třeba podat okamžitě. Pokud nelze přípravek podat okamžitě, uchovejte naředěný infuzní roztok kasirivimabu a imdevimabu v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C nejvýše po dobu 36 hodin a při pokojové teplotě do 25 °C nejvýše po dobu 4 hodin včetně doby podání infuze. Pokud je přípravek v chladničce, nechte jej přibližně po dobu 30 minut před podáním dosáhnout pokojové teploty.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud rekonstituce/ředění (atd.) neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Tabulka 2: Pokyny k doporučenému ředění přípravku REGN-COV2 pro i.v. infuzi

REGN-COV2 2400 mg v 1 dávce ^a	Dávka protilátky	Objem, který se má použít do infuze	Potřebný počet injekčních lahviček ^b	Maximální rychlost infuze	Minimální doba infuze
	kasirivimab REGN10933 1200 mg	10 ml	1 lahvička s 11,1 ml NEBO 4 lahvičky s 2,5 ml	250 ml/hod	60 minut
	imdevimab REGN10987 1200 mg	10 ml	1 lahvička s 11,1 ml NEBO 4 lahvičky s 2,5 ml		

POZN.: Casirivimab=REGN10933; Imdevimab=REGN10987

^a1200 mg kasirivimabu a 1200 mg imdevimabu se má podat společně v jediné intravenózní infuzi v kombinované dávce 2400 mg.

^bJednu 11,1 ml injekční lahvičku s jednou protilátkou lze použít se čtyřmi 2,5 ml injekčními lahvičkami s druhou protilátkou, čímž se vytvoří jedna léčebná kúra.

Podávání

KASIRIVIMAB a IMDEVIMAB MUSÍ BÝT PODÁVÁNY SPOLEČNĚ PO NAŘEDĚNÍ VÝHRADNĚ INTRAVENÓZNÍ (I.V.) INFUZÍ.

Infuzní roztok přípravku REGN-COV2 má podávat kvalifikovaný zdravotník aseptickou metodou.

- Připravte si doporučený materiál pro infuzi:
 - infuzní sadu z polyvinylchloridu (PVC), z PVC potaženého polyethylenem (PE), nebo z polyuretanu (PU),
 - přímý nebo přídavný 0,2mikronový polyethersulfonový (PES) filtr.
- Připojte infuzní soupravu k i.v. vaku.
- Propláchněte infuzní soupravu.
- Podejte jako i.v. infuzi pomocí pumpy nebo gravitace po dobu nejméně 60 minut intravenózní hadičkou obsahující sterilní přímý nebo přídavný 0,2mikronový polyethersulfonový (PES) filtr (viz tabulka 2).
- Připravený infuzní roztok se nemá podávat současně s žádným jiným léčivem. Kompatibilita přípravku REGN-COV2 při společném i.v. podání s jinými i.v. roztoky a léčivými mimo 0,9% izotonický infuzní roztok chloridu sodného není známa.
- Po dokončení infuze vypláchněte roztokem 0,9% chloridu.
- Veškerý nepoužitý přípravek zlikvidujte.
- Pacienty během infuze klinicky monitorujte a pozorujte je nejméně 1 hodinu po dokončení infuze.

Uchovávání

Tento přípravek je bez konzervačních látek, a proto je naředěný infuzní roztok třeba podat okamžitě. Pokud nelze přípravek podat okamžitě, uchovejte naředěný infuzní roztok kasirivimabu a imdevimabu v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C nejvýše po dobu 36 hodin a při pokojové teplotě do 25 °C nejvýše po dobu 4 hodin včetně doby podání infuze. Pokud je přípravek v chladničce, nechte jej přibližně po dobu 30 minut před podáním dosáhnout pokojové teploty.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud rekonstituce/ředění (atd.) neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

3 LÉKOVÉ FORMY A SÍLY DÁVKOVÁNÍ

Kasirivimab je sterilní čirý až lehce opalescentní, bezbarvý až slabě žlutý roztok bez konzervačních látek dostupný ve formě:

- Koncentrát pro infuzní roztok: 300 mg/2,5 ml (120 mg/ml) nebo 1332 mg/11,1 ml (120 mg/ml) v injekční lahvičce

Imdevimab je sterilní čirý až lehce opalescentní bezbarvý až slabě žlutý roztok bez konzervačních látek dostupný ve formě:

- Koncentrát pro infuzní roztok: 300 mg/2,5 ml (120 mg/ml) nebo 1332 mg/11,1 ml (120 mg/ml) v injekční lahvičce

4 KONTRAINDIKACE

Hypersenzitivita na kasirivimab, imdevimab nebo kteroukoliv pomocnou látku uvedenou v bodě 13. tohoto dokumentu

5 UPOZORNĚNÍ A ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO POUŽITÍ

K přípravku REGN-COV2 je k dispozici jen omezené množství klinických dat. Při použití může dojít k závažným a neočekávaným nežádoucím účinkům, které dosud nebyly hlášeny.

5.1 Hypersenzitivita včetně anafylaxe a reakcí souvisejících s infuzí

Při podání přípravku REGN-COV2 existuje možnost závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe. Pokud se objeví známky nebo příznaky klinicky významné hypersenzitivní reakce nebo anafylaxe, okamžitě přerušte podávání a zahajte příslušnou léčbu anebo podpůrnou terapii.

Při podání přípravku REGN-COV2 byly pozorovány reakce související s infuzí.

Známky a příznaky reakcí souvisejících s infuzí mohou zahrnovat:

- horečku, zimnici, nauzeu, bolest hlavy, bronchospasmus, hypotenzi, angioedém, podráždění hrdla, vyrážku včetně kopřivky, pruritus, myalgii, závratě.

Když dojde k reakci související s infuzí, zvažte zpomalení nebo zastavení infuze a podejte příslušnou léčbu a nebo podpůrnou terapii.

5.2 Omezení přínosu a potenciální rizika u pacientů s těžkou formou onemocnění COVID-19

U pacientů hospitalizovaných z důvodu onemocnění COVID-19 nebyl přínos léčby přípravkem REGN-COV2 pozorován. Monoklonální protilátky, jako kasirivimab a imdevimab, mohou být při podávání hospitalizovaným pacientům s onemocněním COVID-19, kteří potřebují přívod kyslíku s vysokým průtokem nebo mechanickou ventilací, spojeny s horšími klinickými výsledky. Proto není přípravek REGN-COV2 povolen k používání u těchto pacientů.

6 CELKOVÝ PŘEHLED BEZPEČNOSTI

Přípravek REGN-COV2 dostávalo intravenózně v klinických studiích přes 2100 hospitalizovaných i nehospitalizovaných pacientů.

6.1 Zkušenosti z klinických studií

Bezpečnost kasirivimabu a imdevimabu vychází z analýzy jedné studie fáze 1/2 se 799 ambulantními (nehospitalizovanými) jedinci s onemocněním COVID-19.

R10933-10987-COV-2067 je randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná klinická studie u ambulantních dospělých pacientů s lehkými až středně těžkými příznaky onemocnění COVID-19 a s prvním pozitivním výsledkem odebraného vzorku na infekci virem SARS-CoV-2 stanoveným během 3 dnů před zahájením infuze. Pacienti byli léčeni jedinou infuzí 2400 mg (1200 mg kasirivimabu a 1200 mg imdevimabu) (n=258) nebo 8000 mg (4000 mg kasirivimabu a 4000 mg imdevimabu) (n=260), nebo dostali placebo (n=262). Zjišťované nežádoucí příhody zahrnovaly nejméně středně těžké reakce související s infuzí a hypersenzitivní reakce do 29. dne, všechny závažné nežádoucí příhody (SAE) a pouze ve fázi 1 všechny nežádoucí příhody stupně 3 a 4, které se vyskytly při léčbě.

Závažné nežádoucí příhody byly hlášeny u 4 pacientů (1,6 %) ve skupině s kasirivimabem a imdevimabem 2400 mg, u 2 pacientů (0,8 %) ve skupině s kasirivimabem a imdevimabem 8000 mg a u 6 pacientů (2,3 %) ve skupině s placebem. Žádná SAE nebyla považována za související s hodnoceným lékem. SAE, které byly hlášeny jako nežádoucí příhody stupně 3 nebo 4, byly pneumonie, hyperglykémie, nauzea a zvracení (2400 mg kasirivimabu a imdevimabu), střevní obstrukce a dyspnoe (8000 mg kasirivimabu a imdevimabu) a pneumonie a hypoxie při onemocnění COVID-19 (placebo).

Kasirivimab a imdevimab nejsou v dávce 8000 mg (4000 mg kasirivimabu a 4000 mg imdevimab) povoleny.

Hypersenzitivita včetně anafylaxe a reakcí souvisejících s infuzí

V klinickém programu byla hlášena jedna anafylaktická reakce. Příhoda začala 1 hodinu po dokončení infuze a vyžadovala léčbu včetně podání epinefrinu. Příhoda byla vyřešena. Reakce související s infuzí stupně 2 nebo těžší byly hlášeny u 4 pacientů (1,5 %) v rameni s dávkou 8000 mg (4000 mg kasirivimabu a 4000 mg imdevimabu). Tyto reakce související s infuzí byly středně těžké a zahrnovaly pyrexii, zimnici, kopřivku, pruritus, bolest břicha a návaly. V rameni s placebem byla hlášena jedna reakce související s infuzí (nauzea) a v rameni s dávkou 2400 mg (1200 mg kasirivimabu a 1200 mg imdevimabu) nebyla hlášena žádná reakce související s infuzí.

U dvou pacientů, kterým byla podávána dávka 8000 mg kasirivimabu a imdevimabu, vedla reakce související s infuzí (kopřivka, pruritus, návaly, pyrexie, dušnost, tíseň na hrudi, nauzea, zvracení) k trvalému ukončení infuze. Všechny příhody odezněly [viz *Upozornění a zvláštní opatření pro použití (5.1)*].

7 DOPORUČENÍ PRO MONITOROVÁNÍ PACIENTŮ

Pacienty během podání infuze klinicky monitorujte a pozorujte je nejméně 1 hodinu po dokončení infuze [*Upozornění a zvláštní opatření pro použití (5.1)* a *Zkušenosti z klinických studií (6.1)*].

8 POŽADAVKY A POKYNY K HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ A CHYB V MEDIKACI

Klinické studie, které hodnotí bezpečnost kasirivimabu a imdevimabu, probíhají [viz *Celkový přehled bezpečnosti (6)*].

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zaslání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, Odbor farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, e-mail: farmakovigilance@sukl.cz

Závažné nežádoucí účinky jsou definovány jako:

- úmrtí;
- život ohrožující nežádoucí příhoda;
- hospitalizace nebo prodloužení stávající hospitalizace;
- přetrvávající nebo významná neschopnost nebo významné narušení schopnosti vykonávat běžné životní funkce;
- vrozená vada;
- lékařský nebo chirurgický zákrok jako prevence úmrtí nebo život ohrožující příhody, hospitalizace, neschopnosti nebo vrozené vady

9 INTERAKCE S JINÝMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY

Kasirivimab a imdevimab jsou 2 monoklonální protilátky (mAb), které nejsou vylučovány ledvinami ani nemetabolizují enzymy cytochromu P450. Proto jsou interakce se souběžně podávanými léčivými, která jsou substráty, induktory nebo inhibitory enzymů cytochromu P450, nepravděpodobné.

10 POUŽITÍ U SPECIFICKÝCH POPULACÍ

10.1 Těhotenství

Souhrn rizika

Je nedostatek dat, podle kterých by bylo možné zhodnotit riziko velkých vrozených vad, potratů nebo nežádoucích výsledků u matky či plodu souvisejících s lékem. Kasirivimab a imdevimab mají být v těhotenství použity pouze tehdy, pokud potenciální přínos převyšuje potenciální riziko pro matku a plod.

Neklinické studie reprodukční toxicity nebyly s kasirivimabem a imdevimabem provedeny. Ve studii zkřížené tkáňové reaktivity s kasirivimabem a imdevimabem využívající lidské fetální tkáň nebyly zachyceny žádné vazby na klinické obavy. Je známo, že lidské protilátky typu imunoglobulinů G1 (IgG1) přestupují přes placentu, a proto může být kasirivimab a imdevimab přenesen z matky na vyvíjející se plod.

Vliv léčby na riziko vrozených vad, potratů či jiných komplikací těhotenství není znám.

10.2 Kojící matky

Souhrn rizika

O přítomnosti kasirivimabu a nebo imdevimabu v lidském mateřském mléce nebo mléce jiných savců, účincích na kojené dítě nebo účincích léku na tvorbu mléka, nejsou dostupné žádné údaje. Přínos kojení pro vývoj a zdraví dítěte je třeba posoudit spolu s klinickou potřebou kasirivimabu a imdevimabu u matky a všemi potenciálními nežádoucími účinky kasirivimabu a imdevimabu nebo zdravotního stavu matky na kojené dítě. Kojící matky s onemocněním COVID-19 mají dodržovat postupy podle klinických doporučení, aby předešly expozici kojence onemocněním COVID-19.

10.3 Použití u pediatrické populace

Bezpečnost a účinnost kasirivimabu a imdevimabu nebyla u pediatrické populace hodnocena. Předpokládá se, že doporučený režim dávkování povede u pacientů od 12 let věku a o tělesné hmotnosti nejméně 40 kg ke srovnatelné sérové expozici kasirivimabu a imdevimabu, jaká byla pozorována u dospělých, protože do studie R10933-10987-COV-2067 byli zařazeni dospělí s podobnou tělesnou hmotností.

10.4 Použití u starších pacientů

Ze 799 pacientů s infekcí virem SARS-CoV-2, kteří byli randomizováni ve studii R10933-10987-COV-2067, bylo 7 % ve věku nejméně 65 let a 2 % ve věku nejméně 75 let. Rozdíl ve farmakokinetice kasirivimabu a imdevimabu u geriatrických pacientů v porovnání s mladšími pacienty není znám.

10.5 Porucha funkce ledvin

Kasirivimab a imdevimab se nevyklučují v intaktní formě močí, a proto se nepředpokládá, že by porucha funkce ledvin ovlivnila expozici kasirivimabu a imdevimabu.

10.6 Porucha funkce jater

Účinek poruchy funkce jater na farmakokinetiku kasirivimabu a imdevimabu není znám.

10.7 Další specifické populace

Účinek dalších parametrů (např. pohlaví, rasy, tělesné hmotnosti, tíže onemocnění) na farmakokinetiku kasirivimabu a imdevimabu není znám.

11 PŘEDÁVKOVÁNÍ

V klinických studiích byly podávány dávky až 8000 mg (4000 mg každé z látek – kasirivimabu a imdevimabu, což je více než 3násobek doporučené dávky) bez toxicity dávku omezující. Léčba při předávkování má spočívat v obecných podpůrných opatřeních zahrnujících monitorování životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. Pro předávkování kasirivimabem a imdevimabem neexistuje specifické antidotum.

12 POPIS PŘÍPRAVKU

Kasirivimab, humánní monoklonální protilátka (mAb) typu imunoglobulinu G-1 (IgG1), je kovalentní heterotetramer skládající se ze 2 těžkých a 2 lehkých řetězců. Vyrábí se technologií rekombinantní DNA v buněčné linii CHO (Chinese Hamster Ovary) odvozené z buněk čínského křečička a má molekulovou hmotnosti přibližně 145,23 kDa.

Casirivimab koncentrát pro infuzní roztok je sterilní čirý až lehce opalescentní bezbarvý až slabě žlutý roztok bez konzervačních látek v injekční lahvičce pro intravenózní infuzi po naředění dostupný v dávkách 300 mg/2,5 ml (120 mg/ml) nebo 1332 mg/11,1 ml (120 mg/ml) a musí být podán s imdevimabem.

- Casirivimab: každých 2,5 ml roztoku obsahuje 300 mg kasirivimabu, histidin (1,9 mg), monohydrát histidinhydrochloridu (2,7 mg), polysorbát 80 (2,5 mg), sacharosu (200 mg), a vodu pro injekce, USP. Hodnota pH je 6,0.
- Casirivimab: každých 11,1 ml roztoku obsahuje 1332 mg kasirivimabu, histidin (8,3 mg), monohydrát histidinhydrochloridu (12,1 mg), polysorbát 80 (11,1 mg), sacharosu (888 mg), a vodu pro injekce, USP. Hodnota pH je 6,0.

Imdevimab, humánní IgG1 mAb, je kovalentní heterotetramer skládající se ze 2 těžkých a 2 lehkých řetězců. Vyrábí se technologií rekombinantní DNA v buněčné linii CHO (Chinese Hamster Ovary) odvozené z buněk čínského křečička a má molekulovou hmotnosti přibližně 144,14 kDa.

Imdevimab koncentrát pro infuzní roztok je sterilní čirý až lehce opalescentní bezbarvý až slabě žlutý roztok bez konzervačních látek v injekční lahvičce pro intravenózní infuzi po naředění dostupný v dávkách 300 mg/2,5 ml (120 mg/ml) nebo 1332 mg/11,1 ml (120 mg/ml) a musí být podán s kasirivimabem.

- Imdevimab: každých 2,5 ml roztoku obsahuje 300 mg imdevimabu, histidin (1,9 mg), monohydrát histidinhydrochloridu (2,7 mg), polysorbát 80 (2,5 mg), sacharosu (200 mg), a vodu pro injekce, USP. Hodnota pH je 6,0.
- Imdevimab: každých 11,1 ml roztoku obsahuje 1332 mg imdevimabu, histidin (8,3 mg), monohydrát histidinhydrochloridu (12,1 mg), polysorbát 80 (11,1 mg), sacharosu (888 mg), a vodu pro injekce, USP. Hodnota pH je 6,0.

13 KLINICKÁ FARMAKOLOGIE

13.1 Mechanismus účinku

Kasirivimab (IgG1κ) a imdevimab (IgG1λ) jsou dvě rekombinantní lidské mAb, které nejsou modifikované v oblastech Fc. Kasirivimab a imdevimab se vážou na nepřekrývající se epitopy vazebné domény receptoru (RBD) spike proteinu viru SARS-CoV-2 s disociační konstantou $KD = 45,8 \text{ pM}$, resp. $46,7 \text{ pM}$. Kasirivimab, imdevimab a kombinace kasirivimab + imdevimab blokuje vazbu RBD na lidský receptor ACE2 s hodnotou $IC_{50} 56,4 \text{ pM}$, resp. 165 pM , resp. $81,8 \text{ pM}$ [viz *Mikrobiologické informace/informace o rezistenci (15)*].

13.2 Farmakodynamika

Studie R10933-10987-COV-2067 hodnotila kasirivimab a imdevimab v dávkách odpovídajících 1 a 3,33násobku doporučených dávek (1200 mg kasirivimabu a 1200 mg imdevimabu; 4000 mg kasirivimabu a 4000 mg imdevimabu) u ambulantních pacientů s onemocněním COVID-19. U těchto dvou dávek kasirivimabu a imdevimabu byl na základě virové nálože a klinických výsledků zjištěn plochý tvar křivky závislosti mezi dávkou a odpovědí.

13.3 Farmakokinetika

Předpokládá se, že farmakokinetický profil kasirivimabu a imdevimabu odpovídá profilu jiných IgG1 mAb.

Specifické populace

Účinek dalších parametrů (např. věku, pohlaví, rasy, tělesné hmotnosti, tíže onemocnění, porucha funkce jater) na farmakokinetiku kasirivimabu a imdevimabu není znám. Nepředpokládá se, že by porucha funkce ledvin ovlivnila farmakokinetiku kasirivimabu a imdevimabu, protože je známo, že mAb s molekulovou hmotností >69 kDa nejsou eliminovány ledvinami. Podobně se nepředpokládá, že by farmakokinetiku kasirivimabu a imdevimabu ovlivnila dialýza.

Lékové interakce

Kasirivimab a imdevimab jsou 2 monoklonální protilátky (mAb), které nejsou vylučovány ledvinami ani se nemetabolizují enzymy cytochromu P450. Proto jsou interakce se souběžně podávanými léčivými, která jsou substráty, induktory nebo inhibitory enzymů cytochromu P450, nepravděpodobné. [viz *Lékové interakce (10)*].

14 MIKROBIOLOGICKÉ INFORMACE/INFORMACE O REZISTENCI

Antivirová aktivita

V neutralizačním testu viru SARS-CoV-2 s buňkami Vero E6 neutralizovaly kasirivimab, imdevimab a kombinace kasirivimab + imdevimab virus SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 isolate) s hodnotou EC₅₀ 37,4 pM (0,006 µg/ml), resp. 42,1 pM (0,006 µg/ml), resp. 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 navodila ADCC lidskými efektorovými NK buňkami (přirozenými zabijedci). Kasirivimab, imdevimab a kombinace kasirivimab + imdevimab navodila ADCP lidskými makrofágy. Kasirivimab, imdevimab a kombinace kasirivimab + imdevimab nenavodila v buněčných testech na komplementu závislou cytotoxicitu.

Posílení infekce závislé na protilátkách (ADE)

Možnost, že by kasirivimab a imdevimab navozovaly vstup viru do buněk, byl hodnocen u imunitních buněčných linií inkubovaných společně s pseudočásticemi rekombinantního viru vezikulární stomatitidy (VSV) exprimujícími spike protein viru SARS-CoV-2 při koncentracích mAb snižujících se až přibližně na desetinu příslušných neutralizačních hodnot EC₅₀. Kombinace kasirivimab + imdevimab a samotný imdevimab, ale nikoliv samotný kasirivimab navodily vstup pseudočástic do buněk FcγR2+ Raji a FcγR1+/FcγR2+ THP1 (maximum infikovaných buněk z celkového počtu 1,34%, resp. 0,24% u imdevimabu a 0,69%, resp. 0,06% u kombinace kasirivimab + imdevimab), ale nikoliv do žádných jiných testovaných buněčných linií (buňky IM9, K562, Ramos a U937).

Antivirová rezistence

Je zde potenciální riziko selhání léčby z důvodu vytvoření variant viru, které jsou rezistentní na kombinaci kasirivimab + imdevimab.

Únikové varianty byly identifikovány po pasáži rekombinantního VSV kódujícího spike protein viru SARS-CoV-2 buněčnou kulturou v přítomnosti samotného kasirivimabu nebo samotného imdevimabu, ale ne po pasáži v přítomnosti kombinace kasirivimab + imdevimab.

Variety, které vykazaly sníženou citlivost na kasirivimab, zahrnovaly substituci aminokyselin K417E, Y453F, L455F, F486V a Q493K spike proteinu a varianty, které, vykazaly sníženou citlivost na imdevimab, zahrnovaly substituce K444Q a V445A. Každá varianta, která vykazovala sníženou citlivost na jednu mAb si zachovala citlivost na druhou z nich a všechny varianty si zachovaly citlivost na kombinaci kasirivimab + imdevimab.

V neutralizačních testech s pseudotypy VSV s 37 různými vazebnými doménami receptoru (RBD) identifikovanými jako nejčastější cirkulující varianty RBD na konci března 2020 a s variantami spike proteinu D614G, D614N měl kasirivimab sníženou citlivost (4,5krát) k variantám G476S a S494P a imdevimab měl sníženou citlivost (463krát) k variantě N439K. Kombinace kasirivimab + imdevimab si zachovala aktivitu proti všem testovaným variantám.

V klinické studii R10933-10987-COV-2067 ukázaly předběžné údaje pouze jednu variantu (G446V) vyskytující se na frakci alel $\geq 15\%$, která byla zachycena u 3/66 pacientů, u nichž byly k dispozici údaje se sekvenování nukleotidů, u každého z nich pouze v jednom časovém okamžiku (ve dvou případech při vstupu do studie u pacientů ze skupiny s placebem a s kombinací kasirivimab + imdevimab 2400 mg a v jednom případě 25. den u pacienta ze skupiny s kombinací kasirivimab + imdevimab 8000 mg). Varianta G446V měla v neutralizačním testu s pseudočásticemi VSV 135krát sníženou citlivost na imdevimab v porovnání s divokým typem, ale zachovala si citlivost na kasirivimab a na kombinaci kasirivimab + imdevimab.

Je možné, že varianty spojené s rezistencí na kombinaci kasirivimab + imdevimab by mohly mít zkříženou rezistenci na jiné mAb, které cílí na vazebnou doménu receptoru viru SARS-CoV-2. Klinický dopad není znám.

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.

15 NEKLINICKÁ TOXIKOLOGIE

Studie kancerogenity, genotoxicity a reprodukční toxikologie nebyly s kasirivimabem a imdevimabem provedeny.

V toxikologické studii u makaků jávkých neměly kasirivimab a imdevimab při intravenózním podání žádné nežádoucí účinky. Byly pozorovány neškodné jaterní nálezy (mírné přechodné zvýšení AST a ALT).

Ve studiích zkřížené tkáňové reaktivity s kasirivimabem a imdevimabem využívající lidské tkáň dospělého člověka nebyly zachyceny žádné vazby na klinické obavy.

16 FARMAKOLOGICKÉ ÚDAJE A ÚDAJE O ÚČINNOSTI U ZVÍŘAT

Kombinace kasirivimab + imdevimab byla hodnocena u terapeutických modelů infekce virem SARS-CoV-2 zahrnujících opice makak rhesus a křečky zlaté/syrské. Terapeutické podání kombinace kasirivimab + imdevimab v dávce 25 mg/kg nebo 150 mg/kg opicím makak rhesus (n=4 v každé dávkové skupině) 1 den po infekci vedlo u většiny zvířat k přibližně 1–2 log₁₀ snížení genomické a subgenomické virové RNA ve výtěru z nazofaryngu a v orálním výtěru 4. den po zátěži a zmírnilo patologický nález na plicích v porovnání se zvířaty, kterým bylo podáno placebo. Terapeutické podání kombinace kasirivimab + imdevimab v dávkách 5 mg/kg a 50 mg/kg křečkům 1 den po infekci vedlo ke snížení úbytku tělesné hmotnosti v porovnání se zvířaty, která dostala placebo, ale nemělo žádné zjevné účinky na virovou nálož v plicích. Použitelnost těchto zjištění v klinických podmínkách není známa.

17 VÝSLEDKY KLINICKÉ STUDIE A PODPŮRNÉ ÚDAJE PRO UDĚLENÍ VÝJIMEČNÉHO POVOLENÍ POUŽITÍ

17.1 Lehké až středně těžké onemocnění COVID-19 (R10933-10987-COV-2067)

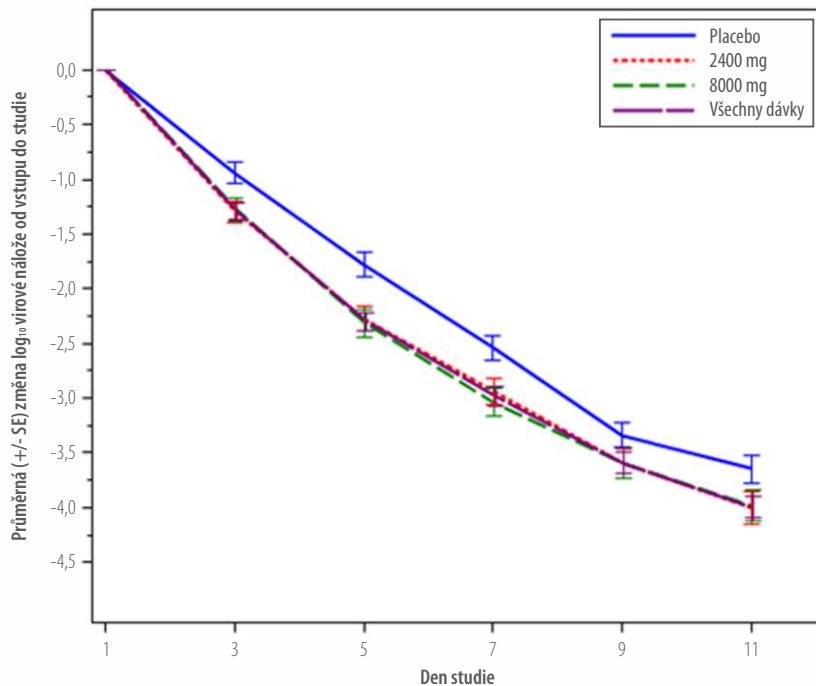
Podpůrné údaje pro toto výjimečné povolení použití neregistrovaných léčivých přípravků vycházejí z analýzy studie fáze 1/2 R10933-10987-COV-2067, která proběhla poté, co 799 zařazených pacientů dokončilo nejméně 28 dní ve studii. R10933-10987-COV-2067 je randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná klinická studie, která hodnotí kasirivimab + imdevimab v léčbě dospělých pacientů s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19 (pacienti s příznaky onemocněním

COVID-19, kteří nebyli hospitalizováni). Do studie byli zařazeni dospělí jedinci, kteří nebyli hospitalizováni a měli 1 nebo více přinejmenším mírných příznaků onemocnění COVID-19. Léčba byla zahájena do 3 dnů od získání pozitivního výsledku stanovení virové infekce SARS-CoV-2. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1:1 k podání jediné intravenózní (i.v.) infuze 2400 mg kasirivimabu a imdevimabu (každá látka 1200 mg) (n=266), nebo 8000 mg kasirivimabu a imdevimabu (každá látka 4000 mg) (n=267), nebo placebo (n=266).

Při vstupu do studie byl medián věku 42 let (přičemž 7 % pacientů bylo ve věku nejméně 65 let), 53 % pacientů tvořily ženy, 85 % pacientů bylo bílé rasy, 50 % hispánského nebo latinskoamerického původu a 9 % černé rasy; 34 % pacientů bylo považováno za vysoce rizikové (dle definice v bodě 2). Přibližně 31 % pacientů uvádělo při vstupu do studie nejméně 1 těžký příznak, 36 % uvádělo nejméně 1 středně těžký příznak a žádné těžké příznaky a 13 % uvádělo pouze mírné příznaky. Medián délky trvání příznaků byl 3 dny; průměrná virová nálož při vstupu do studie byla 5,8 \log_{10} kopií/ml. Vstupní demografické údaje a charakteristiky onemocnění byly mezi terapeutickými skupinami s kasirivimabem, imdevimabem a placebem dobře vyváženy.

Předem specifikovaný primární cílový parametr studie fáze 1/2 R10933-10987-COV-2067 byl časově vážený průměr (TWA) změny virové nálože (\log_{10} kopií/ml) oproti vstupu do studie měřené pomocí RT-qPCR ve vzorcích nazofaryngeálních stěrů u pacientů s pozitivní vstupní hodnotou RT-qPCR, tj. modifikovaný celý analyzovaný soubor (mFAS). V analýze mFAS ze studie fáze 1/2 byl rozdíl TWA od 1. do 7. dne pro sdružené dávky kasirivimabu a imdevimabu v porovnání s placebem (n=665) $-0,36 \log_{10}$ kopií/ml (p < 0,0001). K největšímu snížení virové nálože oproti placebu došlo u pacientů s vysokou virovou náloží ($-0,78 \log_{10}$ kopií/ml) nebo se séronegativitou ($-0,69 \log_{10}$ kopií/ml) při vstupu do studie. Pokles, ke kterému došlo od 1. do 11. dne, byl podobný jako pokles od 1. do 7. dne. **Obrázek 1** ukazuje průměrnou změnu virové nálože SARS-COV-2 od vstupu do studie v průběhu času.

Obrázek 1. Průměrná změna virové nálože SARS-COV-2 od vstupu do studie v průběhu času



Zatímco k definování primárního cílového parametru analýzy studie fáze 1/2 byla použita virová nálož, klinický důkaz dokládající, že by kasirivimab a imdevimab mohly být účinné, vyplývá z předem definovaného sekundárního cílového parametru počtu návštěv u lékaře (MAV) z důvodu onemocnění COVID-19. Návštěvy u lékaře zahrnovaly hospitalizace, návštěvy pohotovosti, návštěvy ordinací neodkladné péče nebo ordinací lékaře či telefonických konzultací s lékařem z důvodu onemocnění COVID-19. Podíl pacientů s MAV související s COVID-19 byl při léčbě kasirivimabem a imdevimabem nižší (2,8 % v rameni s kombinovanou léčbou vs. 6,5 % s placebem). V post-hoc analýzách byl při léčbě kasirivimabem a imdevimabem zjištěn nižší podíl pacientů s hospitalizací nebo návštěvou pohotovosti z důvodu COVID-19 v porovnání s placebem, viz **tabulka 3**. Výsledky týkající se tohoto cílového parametru naznačily relativně plochý tvar křivky závislosti odpovědi na dávce. Absolutní snížení rizika při podání kasirivimabu a imdevimabu v porovnání s placebem bylo větší u pacientů s vysokým rizikem progresu do těžké formy onemocnění COVID-19 a/nebo existuje riziko hospitalizace definovaných podle kritérií uvedených v bodě 2 (**tabulka 4**).

Tabulka 3: Podíl pacientů s příhodou hospitalizace nebo návštěvy pohotovosti během 28 dnů po léčbě^a

Léčba	n ^b	Příhody	Podíl pacientů
Placebo	231	10	4 %
2400 mg ^c kasirivimabu a imdevimabu	215	4	2 %
8000 mg ^d kasirivimabu a imdevimabu	219	4	2 %
Všechny dávky kasirivimabu a imdevimabu	434	8	2 %

^aHospitalizace a návštěvy pohotovosti byly součástí hlavního sekundárního cílového parametru, návštěv u lékaře, který také zahrnoval návštěvy ordinací neodkladné péče, návštěvy ordinací lékaře a telefonické konzultace s lékařem.

^bn = počet randomizovaných pacientů s pozitivním výsledkem centrálně provedeného RT-qPCR testu z výtěru z nosohltanu při randomizaci

^c2400 mg (1200 mg kasirivimabu a 1200mg imdevimabu)

^d8000 mg (4000 mg kasirivimabu a 4000 mg imdevimabu)

Tabulka 4: Podíl pacientů s příhodou hospitalizace nebo návštěvy pohotovosti během 28 dnů po léčbě u pacientů se zvýšeným rizikem hospitalizace^a

Léčba	n ^b	Příhody	Podíl pacientů
Placebo	78	7	9 %
2400 mg ^c kasirivimabu a imdevimabu	70	2	3 %
8000 mg ^d kasirivimabu a imdevimabu	81	2	2 %
Všechny dávky kasirivimabu a imdevimabu	151	4	3 %

^aHospitalizace a návštěvy pohotovosti byly součástí hlavního sekundárního cílového parametru, návštěv u lékaře, který také zahrnoval návštěvy ordinací neodkladné péče, návštěvy ordinací lékaře a telefonické konzultace s lékařem.

^bn = počet randomizovaných pacientů s pozitivním výsledkem centrálně provedeného RT-qPCR testu z výtěru z nosohltanu při randomizaci

^c2400 mg (1200 mg kasirivimabu a 1200mg imdevimabu)

^d8000 mg (4000 mg kasirivimabu a 4000 mg imdevimabu)

Medián času do zmírnění příznaků sledovaný pomocí deníku příznaků specificky vytvořeného pro tuto studii byl 5 dní u pacientů léčených casirivimabem a imdevimabem v porovnání s 6 dny u pacientů, kteří dostávali placebo. Hodnocenými příznaky byla dušnost nebo potíže s dýcháním, zimnice, horečnatý stav, sucho v hrdle, kašel, nauzea, zvracení, průjem, bolest hlavy, zarudnutí nebo otok očí, bolest těla nebo svalů, ztráta chuti nebo čichu, únava, ztráta chuti k jídlu, zmatenost, závratě, tlak nebo tíseň na hrudi, bolest na hrudi, bolest žaludku, vyrážka, kýchání, vykašlávání sputa/hlenu, rýma. Zmírnění příznaků bylo definováno jako symptomy, které byly při vstupu do studie ohodnoceny jako těžké nebo středně těžké a poté jako mírné nebo nepřítomné, a jako symptomy, které byly při vstupu do studie ohodnoceny jako mírné nebo nepřítomné a poté jako nepřítomné.

18 DODÁVANÁ FORMA/UCHOVÁNÍ A MANIPULACE S PŘÍPRAVKEM

Dodávaná forma přípravku

Casirivimab koncentrát pro infuzní roztok je sterilní čirý až lehce opalescentní bezbarvý až slabě žlutý roztok bez konzervačních látek dodávaný v injekční lahvičce. Viz [tabulka 5](#).

Imdevimab koncentrát pro infuzní roztok je sterilní čirý až lehce opalescentní bezbarvý až slabě žlutý roztok bez konzervačních látek dodávaný v injekční lahvičce. Viz [tabulka 5](#).

KASIRIVIMABA IMDEVIMAB MUSEJÍ BÝT PODÁVÁNY SPOLEČNĚ.

Tabulka 5: Dodávané formy přípravku REGN-COV2

Označení na vnějším obalu	Označení lahvičky	Léková forma	Obsah účinné látky/ Použitelný objem	Koncentrace účinné látky	Upozornění
Casirivimab and Imdevimab Concentrate for solution for infusion 120 mg/ml 2 vials of 20 ml	Imdevimab 120mg/ml Concentrate for solution for infusion 1332 mg/11,1 ml	Concentrate for solution for infusion	1332 mg/11,1 ml	120 mg/ml	IV after dilution Must administer with casirivimab
	Casirivimab 120mg/ml Concentrate for solution for infusion 1332 mg/11,1 ml	Concentrate for solution for infusion	1332 mg/11,1 ml	120 mg/ml	IV after dilution Must administer with Imdevimab
Casirivimab and Imdevimab Concentrate for solution for infusion 120 mg/ml 2 vials of 6 ml	Imdevimab 120mg/ml Concentrate for solution for infusion 300 mg/2,5 ml	Concentrate for solution for infusion	300 mg/2,5 ml	120 mg/ml	IV after dilution Must administer with casirivimab
	Casirivimab 120mg/ml Concentrate for solution for infusion 300 mg/2,5 ml	Concentrate for solution for infusion	300 mg/2,5 ml	120 mg/ml	IV after dilution Must administer with imdevimab

Uchovávání a manipulace

Casirivimab je bez konzervačních látek. Veškerý přípravek, který zbyl v injekční lahvičce, zlikvidujte.

Imdevimab je bez konzervačních látek. Veškerý přípravek, který zbyl v injekční lahvičce, zlikvidujte.

Neotevřené injekční lahvičky s kasirivimabem a imdevimabem uchovávejte v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C v původní krabičce, která je chrání před světlem.

NEZMRAZUJTE. NETŘEPEJTE. NEVYSTAVUJTE PŘÍMÉMU SVĚTLU.

Roztok v injekčních lahvičkách je třeba před podáním naředit. Připravený infuzní roztok je určen k okamžitému použití. Pokud není okamžité podání možné, uchovejte nařazený infuzní roztok kasirivimabu a imdevimabu v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C nejvýše po dobu 36 hodin a při pokojové teplotě do 25 °C nejvýše po dobu 4 hodin včetně doby podání infuze. Pokud je přípravek v chladničce, nechte jej přibližně po dobu 30 minut před podáním dosáhnout pokojové teploty.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 až 8 °C, pokud rekonstituce/fedění (atd.) neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

19 INFORMACE, KTERÉ JETŘEBA SDĚLIT PACIENTOVI

Pacienti léčení přípravkem REGN-COV2 mají nadále dodržovat karanténu a opatření proti šíření infekce (např. nošení roušky či respirátoru, izolaci, sociální distancování, nesdílení osobních věcí, čištění a desinfekce často dotýkaných ploch a časté mytí rukou).

Viz také Informace pro pacienty, rodiče a pečovatele.

20 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:

Roche s.r.o.

Futura Business Park Bld F

Sokolovská 685/136f, Praha 8, 186 00

Tel.: +420 220 382 310

