

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Viacdávkové injekčné liekovky, každá s 1 332 mg liečiva, dodávané spolu v jednom balení

Každá viacdávková injekčná liekovka s kazirivimabom obsahuje 1 332 mg kazirivimabu v 11,1 ml (120 mg/ml).

Každá viacdávková injekčná liekovka s imdevimabom obsahuje 1 332 mg imdevimabu v 11,1 ml (120 mg/ml).

Kazirivimab a imdevimab sú dve IgG1 rekombinantné ľudské monoklonálne protilátky vyrobené technológiou rekombinantnej deoxyribonukleovej kyseliny (DNA) v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka.

Pomocné látky so známym účinkom

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný/infúzny roztok.

Číry až mierne opalescenčný a bezfarebný až svetložltý roztok s pH 6,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ronapreve je indikovaný na:

- liečbu ochorenia COVID-19 u dospelých a dospelých vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg, ktorí nepotrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom a ktorí majú zvýšené riziko závažného priebehu ochorenia COVID-19.
- liečbu ochorenia COVID-19 u dospelých a dospelých vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg, ktorí dostávajú doplnkovú liečbu kyslíkom a ktorí majú negatívny výsledok testu na prítomnosť protilátok proti vírusu SARS-CoV-2.
- prevenciu ochorenia COVID-19 u dospelých a dospelých vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg.

Pri použití Ronapreve sa majú brať do úvahy informácie o aktivite Ronapreve voči vírusovým variantom vzbudzujúcim obavy. Pozri časti 4.4 a 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Podávanie lieku sa má uskutočniť v prostredí, v ktorom je možné zvládnuť závažné reakcie z precitlivenosti, ako napríklad anafylaxiu. Po podaní lieku majú byť osoby sledované v súlade so štandardnými medicínskymi postupmi.

Dávkovanie

Liečba

Dávkovanie u pacientov, ktorí nepotrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom je 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu podaných formou jednorazovej intravenózneho infúzie alebo subkutánnymi injekciami (pozri tabuľky 1 a 3). Pozri časti 4.4 a 5.1. Len u týchto pacientov sa kazirivimab s imdevimabom má podať do 7 dní od nástupu príznakov ochorenia COVID-19.

Dávkovanie u pacientov, ktorí dostávajú doplnkovú liečbu kyslíkom (vrátane nízkoprietokových a vysokoprietokových kyslíkových pomôcok, mechanickej ventilácie alebo mimotelovej membránovej oxygenácie (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO), je 4 000 mg kazirivimabu a 4 000 mg imdevimabu podaných formou jednorazovej intravenózneho infúzie (pozri tabuľku 2 v SPC pre Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml). Pozri časť 5.1.

Prevenia

Postexpozícia profylaxia

Dávkovanie u dospelých pacientov a u dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg je 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu podaných formou jednorazovej intravenózneho infúzie alebo subkutánnymi injekciami (pozri tabuľky 1 a 3).

Kazirivimab s imdevimabom sa majú podať čo najskôr po kontakte s ochorením COVID-19.

Preexpozícia profylaxia

Úvodná dávka pre dospelých pacientov a pre dospievajúcich pacientov vo veku 12 rokov a starších s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg je 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu podaných formou jednorazovej intravenózneho infúzie alebo subkutánnymi injekciami (pozri tabuľky 1 a 3). Následné dávky 300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu, podávané formou jednorazovej intravenózneho infúzie alebo subkutánnymi injekciami, sa môžu podávať raz za 4 týždne dotedy, pokiaľ bude profylaxia potrebná. K dispozícii nie sú údaje o opakovanom podávaní trvajúcim dlhšie ako 24 týždňov (6 dávok).

Vynechané dávky

Ak dôjde k vynechaniu dávky lieku Ronapreve v prípade opakovaného podávania kvôli preexpozícnej profylaxii, má sa podať čo najskôr. Potom sa má režim podávania upraviť tak, aby sa zachoval príslušný interval medzi dávkami.

Osobitné skupiny pacientov

Starší

Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť kazirivimabu a imdevimabu u detí vo veku < 12 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Ronapreve je určený iba na intravenózne alebo subkutánne použitie.

Intravenózna infúzia

Podrobné pokyny na prípravu a podávanie lieku Ronapreve, pozri časť 6.6.

Tabuľka 2: Pokyny na odporúčané riedenie a podávanie intravenózneho infúzie pre dávku 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu alebo pre dávku 300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu

Indikácia	Veľkosť naplneného infúzneho vaku obsahujúceho roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztok dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %)	Dávka lieku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, ktorý sa má odobrať z príslušných injekčných liekoviek a vstreknúť do jedného naplneného infúzneho vaku obsahujúceho 50 – 250 ml roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztoku dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %) pre súbežné podanie	Minimálna doba podávania infúzie
Liečba (pacienti bez doplnkovej liečby kyslíkom), postexpozičná profylaxia (jednorazová dávka), preexpozičná profylaxia (úvodná dávka)	50 ml, 100 ml, 150 ml	600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu	10 ml	5 ml z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg kazirivimabu 5 ml z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg imdevimabu	20 minút
	250 ml				30 minút
Preexpozičná profylaxia (opakovaná dávka)	50 ml, 100 ml, 150 ml	300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu	5 ml	2,5 ml z jednej injekčnej liekovky na jednorazové použitie, ktorá obsahuje 300 mg kazirivimabu 2,5 ml z jednej injekčnej liekovky na jednorazové použitie, ktorá obsahuje 300 mg imdevimabu	20 minút
	250 ml				30 minút

Tabuľka 2: Pokyny na odporúčané riedenie a podávanie intravenózne infúzie pre dávku 4 000 mg kazirivimabu a 4 000 mg imdevimabu

Indikácia	Veľkosť naplneného infúzneho vaku obsahujúceho roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztok dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %)	Dávka lieku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, ktorý sa má odobrať z príslušných injekčných liekoviek a vstreknúť do jedného naplneného infúzneho vaku obsahujúceho 50 – 250 ml roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztoku dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %) pre súbežné podanie	Minimálna doba podávania infúzie
Liečba (pacienti, s doplnkovou liečbou kyslíkom)	250 ml*	4 000 mg kazirivimabu a 4 000 mg imdevimabu	66,6 ml	11,1 ml z troch viacdávkových injekčných liekoviek, každá obsahuje 1 332 mg kazirivimabu 11,1 ml z troch viacdávkových injekčných liekoviek, každá obsahuje 1 332 mg imdevimabu	60 minút

* Z infúzneho vaku odoberte a zlikvidujte 66,6 ml roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo roztoku dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %) pred pridaním kazirivimabu a imdevimabu

Ak u pacienta vzniknú akékoľvek prejavy reakcií súvisiacich s infúziou alebo iné nežiaduce reakcie, rýchlosť podávania infúzie sa môže spomaliť, podávanie infúzie sa môže prerušiť alebo ukončiť (pozri časť 4.4).

Subkutánne injekcie

Podrobné pokyny na prípravu a podávanie lieku Ronapreve, pozri časť 6.6.

Subkutánne injekcie kazirivimabu a imdevimabu sa majú podať po sebe do odlišných miest tela (do hornej časti stehien, vonkajšej strany hornej časti ramien alebo do brucha, pričom je potrebné vyhnúť sa podaniu do 5 cm v okolí oblasti pupka a oblasti pásu).

Tabuľka 3: Príprava 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu alebo 300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu na subkutánnu injekciu

Indikácia	Dávka lieku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, ktorý sa má odobrať z príslušných injekčných liekoviek na prípravu 4 injekčných striekačiek
Liečba (pacienti, bez doplnkovej liečby kyslíkom), postexpozičná profylaxia (jednorazová dávka), preexpozičná profylaxia (úvodná dávka)	600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu	10 ml	2,5 ml (2x) z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg kazirivimabu 2,5 ml (2x) z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg imdevimabu
Indikácia	Dávka lieku Ronapreve	Celkový objem na 1 dávku	Objem, ktorý sa má odobrať z príslušných injekčných liekoviek na prípravu 2 injekčných striekačiek
Preexpozičná profylaxia (opakovaná dávka)	300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu	5 ml	2,5 ml z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg kazirivimabu 2,5 ml z jednej viacdávkovej injekčnej liekovky, ktorá obsahuje 1 332 mg imdevimabu

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Aktivita voči variantom SARS-CoV-2

Pri rozhodovaní o použití Ronapreve na liečbu alebo profylaxiu sa má brať do úvahy, čo je známe o vlastnostiach cirkulujúcich vírusov SARS-CoV-2 vrátane regionálnych alebo geografických rozdielov a dostupných informácií o vzorcoch citlivosti na Ronapreve. Pozri časť 5.1.

Ak sú k dispozícii údaje o molekulárnom testovaní alebo sekvenovaní, pri výbere antivírusovej liečby sa má zvážiť vylúčenie variantov SARS-CoV-2, ktoré majú zníženú citlivosť na Ronapreve.

Subkutánne podávanie na liečbu ochorenia COVID-19

Klinická účinnosť Ronapreve pri subkutánnom podaní na liečbu ochorenia COVID-19 sa v klinických skúšaníach (pozri časť 5.1) nehodnotila. Farmakokinetika kazirivimabu a imdevimabu počas prvých 48 hodín po subkutánnom podaní 600 mg každej monoklonálnej protilátky naznačuje nižšie sérové expozície v porovnaní s intravenóznym podaním rovnakej dávky. Nie je známe, či rozdiely v počiatkovej systémovej expozícii vedú k rozdielom v klinickej účinnosti. Odporúča sa, aby sa

subkutánna cesta podania použila len vtedy, ak intravenózne podanie nie je možné a viedlo by k oddialeniu liečby.

Reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie

V súvislosti s podávaním kazirivimabu a imdevimabu boli hlásené reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie (pozri časť 4.8). Ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky klinicky významnej reakcie z precitlivenosti alebo anafylaxie, ihneď ukončíte podávanie lieku a začnite vhodnú liečbu a/alebo podpornú starostlivosť.

Po intravenóznom a subkutánnom podaní sa pozorovali prípady konvulzívnej synkopy (pozri časť 4.8). Konvulzívna synkopa sa má odlišiť od záchvatov a má sa liečiť ak si to klinický stav vyžaduje.

Reakcie súvisiace s infúziou

V súvislosti s intravenóznym podávaním kazirivimabu a imdevimabu boli pozorované reakcie súvisiace s infúziou (*infusion-related reactions*, IRR).

IRR pozorované v klinických štúdiách boli z hľadiska závažnosti väčšinou stredne závažné a zvyčajne boli pozorované počas podávania infúzie alebo do 24 hodín po podaní infúzie. Často hlásené prejavy a príznaky týchto reakcií zahŕňali nauzeu, zimnicu, závrat (alebo synkopy), vyrážku, urtikáriu, pruritus, tachypnoe a návaly tepla. Reakcie súvisiace s infúziou sa však môžu prejavovať ako závažné alebo život ohrozujúce udalosti a môžu zahŕňať ďalšie prejavy a príznaky.

Ak sa vyskytne IRR, podávanie infúzie sa môže prerušiť, spomaliť alebo zastaviť.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne formálne štúdie liekových interakcií. Kazirivimab a imdevimab sú monoklonálne protilátky, ktoré nie sú vylučované obličkami ani metabolizované enzýmami cytochrómu P450; preto nie sú pravdepodobné interakcie so súbežne podávanými liekmi, ktoré sú vylučované obličkami alebo ktoré sú substrátmi, induktormi alebo inhibítormi enzýmov cytochrómu P450.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití kazirivimabu a imdevimabu u gravidných žien. Štúdie reprodukčnej toxicity na zvieratách sa neuskutočnili. Je známe, že ľudské protilátky podtriedy imunoglobulín G1 (IgG1) prechádzajú placentou. Nie je známe, či tento potenciálny prechod kazirivimabu a imdevimabu predstavuje prínos alebo riziko liečby pre vyvíjajúci sa plod. Avšak keďže kazirivimab a imdevimab sú priamo zacielené na „spike“ proteín vírusu SARS-CoV-2 a vzhľadom na to, že v štúdiu skríženej reaktivity s tkanivami sa nezistila skrížená reaktivita s tkanivami reprodukčných orgánov alebo plodu, negatívne účinky na vyvíjajúci sa plod sa neočakávajú. Ronapreve sa má používať počas gravidity, iba ak možný prínos prevyšuje možné riziko pre matku a plod, berúc do úvahy všetky súvisiace zdravotné aspekty. Ak žena otehotnie počas liečby týmto liekom, má byť informovaná, že akékoľvek možné riziko pre plod nie je známe.

Dojčenie

Nie je známe, či sa kazirivimab a imdevimab vylučujú do ľudského mlieka, ale je známe, že matkine IgG prechádzajú do mlieka počas prvých dní po pôrode. Keďže kazirivimab a imdevimab sú priamo ciele na „spike“ proteín vírusu SARS-CoV-2 a vzhľadom na nízku systémovú absorpciu po perorálnom požití protilátok, je možné uvažovať o podávaní lieku Ronapreve v období dojčenia, keď si to klinický stav vyžaduje.

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ronapreve nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických skúšaní bolo kazirivimabom a imdevimabom liečených celkovo 8 596 osôb (6 173 osôb intravenóznym podávaním a 2 423 osôb subkutánnym podávaním).

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie na liek (*adverse drug reactions*, ADR) sú reakcie z precitlivosti, ktoré zahŕňajú reakcie súvisiace s infúziou (*infusion related reactions*, IRR) a reakcie v mieste podania injekcie (*injection site reactions*, ISR).

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie v tabuľke 4 sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Tabuľka 4: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií identifikovaných v klinických skúšaníach a po uvedení lieku na trh:

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Kategória frekvencie
Intravenózne podávanie		
Poruchy imunitného systému	Anafylaxia	Zriedkavé
	Precitlivenosť	Zriedkavé
Poruchy nervového systému	Závrat* Konvulzívna synkopa	Menej časté Neznáme
Poruchy ciev	Návaly tepla*	Menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Tachypnoe*	Menej časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea*	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus*	Menej časté
	Vyrážka*	Menej časté
	Urtikária*	Zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Zimnica*	Menej časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Reakcie súvisiace s infúziou	Menej časté
Subkutánne podávanie		
Poruchy krvi a lymfatického systému	Lymfadenopatia	Menej časté
Poruchy nervového systému	Závrat	Menej časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Pruritus ¹ *	Zriedkavé
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcie v mieste podania injekcie ¹	Časté

¹ ISR zahŕňajú erytém, pruritus, ekchymózu, edém, bolesť, citlivosť, urtikáriu a konvulzívnu synkopu

* V niektorých prípadoch boli príznaky IRR a ISR hlásené ako samostatné ADR

Pediatrická populácia

Intravenózne podávanie

V štúdií RECOVERY dostávali liečbu kazirivimabom a imdevimabom 4 dospelávajúci vo veku ≥ 12 a < 18 rokov. Bezpečnostný profil pozorovaný v tejto obmedzenej populácii bol podobný profilu u dospelých pacientov.

Subkutánne podávanie

V štúdií COV-2069 dostávalo liečbu kazirivimabom a imdevimabom 66 dospelávajúci vo veku ≥ 12 a < 18 rokov. Pozorovaný bezpečnostný profil bol podobný profilu u dospelých pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaní boli podávané dávky až do 4 000 mg kazirivimabu a 4 000 mg imdevimabu. K dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa dávky vyššej ako je táto dávka.

Nie je známe žiadne špecifické antidotum pri predávkovaní kazirivimabom a imdevimabom. Liečba predávkovania má pozostávať zo všeobecných podporných opatrení vrátane monitorovania vitálnych funkcií a sledovania klinického stavu pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunoséra a imunoglobulíny, antivírusové monoklonálne protilátky.
ATC kód: J06BD07

Mechanizmus účinku

Kazirivimab (IgG1 κ) a imdevimab (IgG1 λ) sú dve rekombinantné ľudské monoklonálne protilátky, ktoré nemajú modifikovanú Fc oblasť. Kazirivimab a imdevimab sa viažu na neprekrývajúce sa epitopy väzobnej domény receptora (*receptor binding domain*, RBD) „spike“ proteínu vírusu SARS-CoV-2. To zabraňuje väzbe RBD na ľudský receptor ACE2, čím sa zabraňuje vstupu vírusu do buniek.

Antivírusová aktivita v podmienkach *in vitro*

V teste neutralizácie vírusu SARS-CoV-2 vykonanom na bunkách Vero-E6, kazirivimab, imdevimab a kombinácia kazirivimabu a imdevimabu neutralizovali vírus SARS-CoV-2 (izolát USA-WA1/2020) pri hodnotách EC₅₀ 37,4 pmol/l (0,006 μ g/ml), 42,1 pmol/l (0,006 μ g/ml) a 31,0 pmol/l (0,005 μ g/ml) v uvedenom poradí.

Rezistencia

Existuje potenciálne riziko zlyhania liečby z dôvodu vzniku variantov vírusu, ktoré sú rezistentné na kombináciu kazirivimabu a imdevimabu.

Neutralizačná aktivita kazirivimabu, imdevimabu a kombinácie kazirivimabu a imdevimabu bola hodnotená voči variantom S proteínu, ktoré zahŕňali známe varianty vzbudzujúce obavy („Variants of Concern“)/varianty záujmu („Variants of Interest“), varianty identifikované v *in vitro* štúdiách zameraných na tzv. únikové („escape“) varianty a varianty známe z verejne dostupných údajov o genóme SARS-CoV-2 z databázy GISAID (*Global Initiative on Sharing All Influenza Data*). Neutralizačná aktivita kazirivimabu a imdevimabu voči variantom vzbudzujúcim obavy/variantom záujmu je uvedená v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Údaje z neutralizačných testov so pseudotypizovanými vírusu podobnými časticami týkajúce sa úplných sekvencií S proteínu alebo kľúčových substitúcií v S proteíne variantov SARS-CoV-2 patriacich medzi varianty vzbudzujúce obavy/varianty záujmu* pri použití samotného kazirivimabu, samotného imdevimabu a kombinácie kazirivimabu a imdevimabu

Línia so substitúciami v „spike“ proteíne	Kľúčové skúmané substitúcie	Znížená citlivosť na kombináciu kazirivimabu a imdevimabu	Znížená citlivosť na samotný kazirivimab	Znížená citlivosť na samotný imdevimab
B.1.1.7 (pôvodom z UK/alfa)	S proteín v plnej dĺžke ^a	žiadna zmena ^e	žiadna zmena ^e	žiadna zmena ^e
B.1.351 (pôvodom z Južnej Afriky/beta)	S proteín v plnej dĺžke ^b	žiadna zmena ^e	45-násobne	žiadna zmena ^e
P.1 (pôvodom z Brazílie/gama)	S proteín v plnej dĺžke ^c	žiadna zmena ^e	418-násobne	žiadna zmena ^e
B.1.427/B.1.429 (pôvodom z Kalifornie/epsilon)	L452R	žiadna zmena ^e	žiadna zmena ^e	žiadna zmena ^e
B.1.526 (pôvodom z New Yorku/iota) ^f	E484K	žiadna zmena ^e	25-násobne	žiadna zmena ^e
B.1.617.1/B.1.617.3 (pôvodom z Indie/kapa)	L452R+E484Q	žiadna zmena ^e	7-násobne	žiadna zmena ^e
B.1.617.2/AY.3 (pôvodom z Indie/delta)	L452R+T478K	žiadna zmena ^e	žiadna zmena ^e	žiadna zmena ^e
AY.1/AY.2 ^g (pôvodom z Indie/delta [+K417N])	K417N+L452R+T478K ^d	žiadna zmena ^e	9-násobne	žiadna zmena ^e
B.1.621/B.1.621.1 (pôvodom z Kolumbie/mi)	R346K, E484K, N501Y	žiadna zmena ^e	23-násobne	žiadna zmena ^e
C.37 (pôvodom z Peru/lambda)	L452Q+F490S	žiadna zmena ^e	žiadna zmena ^e	žiadna zmena ^e
B.1.1.529/BA.1 (Omikron)	S proteín v plnej dĺžke ^h	>1013-násobne	>1732-násobne	>754-násobne

^a Testované boli pseudotypizované častice podobné vírusu (virus-like particle, VLP) exprimujúce „spike“ proteín variantu v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F.

^d Pri AY.1: Testované boli pseudotypizované VLP exprimujúce „spike“ proteín variantu v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: T19R, G142D, E156G, F157-, F158-, K417N, L452R, T478K, D614G, P681R, D950N.

^e Žiadna zmena: ≤ 5-násobné zníženie citlivosti.

^f Nie všetky izoláty z línie pochádzajúcej z New Yorku obsahujú substitúciu E484K (podľa údajov k februáru 2021).

^g Bežne známe ako „delta plus“.

^h Testované boli pseudotypizované častice podobné vírusu (virus-like particle, VLP) exprimujúce „spike“ proteín variantu v plnej dĺžke. V porovnaní so „spike“ proteínom divokého (nezmutovaného) vírusu sa v „spike“ proteíne variantu nachádzajú nasledovné zmeny: A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F.

*Varianty vzbudzujúce obavy/varianty záujmu definované Centrom pre kontrolu a prevenciu chorôb (*Centers for Disease Control and Prevention, CDC, 2021*) {<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>}

Pozri tabuľku 6 pre podrobný zoznam variantov vzbudzujúcich obavy/variantov záujmu autentického vírusu SARS-CoV-2, u ktorých sa hodnotila citlivosť na samotný kazirivimab, samotný imdevimab a na kombináciu kazirivimabu a imdevimabu.

Tabuľka 6: Údaje z neutralizačných testov týkajúce sa variantov vzbudzujúcich obavy/variantov záujmu autentického vírusu SARS-CoV-2 pri použití samotného kazirivimabu, samotného imdevimabu a kombinácie kazirivimabu a imdevimabu

Línia so substitúciou v „spike“ proteíne	Znížená citlivosť na kombináciu kazirivimabu a imdevimabu	Znížená citlivosť na samotný kazirivimab	Znížená citlivosť na samotný imdevimab
B.1.1.7 (pôvodom z UK/alfa)	žiadna zmena ^a	žiadna zmena ^a	žiadna zmena ^a
B.1.351 (pôvodom z Južnej Afriky/beta)	žiadna zmena ^a	5-násobne	žiadna zmena ^a
P.1 (pôvodom z Brazílie/gama)	žiadna zmena ^a	371-násobne	žiadna zmena ^a
B.1.617.1 (pôvodom z Indie/kapa)	žiadna zmena ^a	6-násobne	žiadna zmena ^a
B.1.617.2 (pôvodom z Indie/delta)	žiadna zmena ^a	žiadna zmena ^a	žiadna zmena ^a

^a Žiadna zmena: ≤ 5-násobné zníženie citlivosti.

Klinická účinnosť

Liečba ochorenia COVID-19

COV-2067

COV-2067 bolo randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie hodnotiace kazirivimab a imdevimab na liečbu osôb s ochorením COVID-19 (symptomatických osôb, u ktorých bola prítomnosť SARS-CoV-2 zistená pomocou metódy kvantitatívnej polymerázovej reťazovej reakcie s reverznou transkripciou [RT-qPCR]), ktoré nepotrebovali doplnkovú liečbu kyslíkom a mali zvýšené riziko závažného priebehu ochorenia.

V kohorte 1 z fázy 3 tohto klinického skúšania boli osoby, ktoré neboli predtým očkované proti SARS-CoV-2, randomizované v priebehu 7 dní od nástupu príznakov na podanie jednorazovej intravenózne infúzie 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu (n = 1 347), 1 200 mg kazirivimabu a 1 200 mg imdevimabu (n = 2 036), alebo placebo (n = 2 009).

Osoby v kohorte 1 z fázy 3 mali aspoň jeden protokolom stanovený rizikový faktor pre vznik závažnej formy ochorenia COVID-19 (rizikové faktory zahŕňali vek > 50 rokov, obezitu definovanú ako BMI ≥ 30 kg/m², kardiovaskulárne ochorenie vrátane hypertenzie, chronické ochorenie pľúc vrátane astmy, diabetes mellitus 1. typu a 2. typu, chronické ochorenie obličiek vrátane potreby dialyzačnej liečby, chronické ochorenie pečene, graviditu a stavy spojené s imunosupresiou). Medián veku bol 50 rokov (pričom 13,1 % osôb bolo vo veku 65 rokov alebo starších) a 51,4 % osôb bolo žien. Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku štúdie boli medzi liečebnými skupinami s kazirivimabom a imdevimabom a s placebom dobre vyvážené.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol podiel osôb, u ktorých sa vyskytla ≥ 1 hospitalizácia v súvislosti s ochorením COVID-19 alebo úmrtie z akejkoľvek príčiny až do 29. dňa.

Tabuľka 7: Súhrn výsledkov týkajúcich sa primárneho cieľového ukazovateľa z fázy 3 štúdie COV-2067

	1 200 mg i.v.	Placebo	2 400 mg i.v.	Placebo
	n = 1 192	n = 1 193	n = 1 812	n = 1 790
Pacienti v mFAS, u ktorých sa vyskytla ≥ 1 hospitalizácia v súvislosti s ochorením COVID-19 alebo úmrtie až do 29. dňa				
Zníženie rizika	72,5 % (p < 0,0001)		70,9 % (p < 0,0001)	
Počet pacientov s udalosťami	11 (0,9 %)	40 (3,4 %)	23 (1,3 %)	78 (4,4 %)

mFAS: modifikovaný celý súbor určený pre analýzu (*modified full analysis set*) zahŕňal osoby, ktoré mali pri randomizácii pozitívny výsledok RT-qPCR testu na prítomnosť SARS-CoV-2 zo vzorky z výteru z nosohltanu a aspoň jeden rizikový faktor pre závažnú formu ochorenia COVID-19.

Medián času do odznenia príznakov, podľa záznamov v denníku príznakov špecificky vytvorenom pre toto klinické skúšanie, bol skrátený zo 13 dní pri placebe na 10 dní pri obidvoch dávkach kazirivimabu a imdevimabu (p < 0,0001).

RECOVERY

RECOVERY je prebiehajúca multicentrická, randomizovaná, kontrolovaná, otvorená platformová štúdia hodnotiaca účinnosť a bezpečnosť potenciálnych liečob u hospitalizovaných osôb s ochorením COVID-19. Do štúdie RECOVERY boli zaradené hospitalizované osoby, ktoré nedostávali liečbu kyslíkom, ktoré dostávali liečbu nízkoprietokovým alebo vysokoprietokovým kyslíkom, ktorí potrebovali neinvazívnu alebo invazívnu ventiláciu a ECMO. V tomto skúšaní v Spojenom kráľovstve (UK) bolo 9 785 osôb randomizovaných na jednorazovú i.v. infúziu 4 000 mg kazirivimabu a 4 000 mg imdevimabu plus zvyčajnú starostlivosť (n = 4 839), alebo na samotnú zvyčajnú štandardnú starostlivosť (n = 4 946; ďalej uvádzanú ako samotná zvyčajná starostlivosť). Osoby mohli dostávať 0 až 4 liečby navyše k zvyčajnej štandardnej starostlivosti.

Osoby mali klinicky suspektnú alebo laboratórne potvrdenú infekciu vírusom SARS-CoV-2 a boli zaradené bez ohľadu na potrebnú respiračnú podporu. Na definovanie populácií pre analýzy boli použité výsledky sérologických vyšetrení pri zaradení do štúdie.

Na začiatku štúdie bol priemerný vek 62 rokov (pričom 30 % osôb bolo vo veku 70 rokov alebo starších a zaradených bolo 11 dospelých vo veku ≥ 12 a < 18 rokov) a 63 % osôb tvorili muži. Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku štúdie boli medzi liečebnou skupinou s kazirivimabom a imdevimabom plus zvyčajnou starostlivosťou a liečebnou skupinou so samotnou zvyčajnou starostlivosťou dobre vyvážené. Osoby boli zaradené do štúdie v čase, keď bol variant B.1.1.7 (alfa) dominantným variantom v UK. Osoby dostávali nasledovnú respiračnú podporu: 7 % osôb nedostávalo žiadnu doplnkovú liečbu kyslíkom, 61 % osôb dostávalo kyslík prostredníctvom jednoduchých pomôcok, 26 % osôb potrebovalo neinvazívnu ventiláciu a 6 % osôb potrebovalo invazívnu ventiláciu (vrátane 17 osôb, ktoré potrebovali ECMO). Medzi osobami, ktoré boli séronegatívne pri zaradení do štúdie, 10 % osôb nedostávalo žiadnu doplnkovú liečbu kyslíkom pri zaradení do štúdie, 66 % osôb dostávalo kyslík prostredníctvom jednoduchých pomôcok, 21 % osôb potrebovalo neinvazívnu ventiláciu a 2 % osôb potrebovali invazívnu ventiláciu (vrátane jednej osoby, ktorá potrebovala ECMO). Približne 94 % zo všetkých randomizovaných osôb dostávalo kortikosteroidy v rámci základnej štandardnej starostlivosti.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola úmrtnosť z akejkoľvek príčiny do 28. dňa u všetkých randomizovaných osôb, ktoré boli séronegatívne pri zaradení do štúdie. Výsledky sú uvedené v tabuľke 8.

Tabuľka 8: Súhrn výsledkov týkajúcich sa primárneho cieľového ukazovateľa zo štúdie RECOVERY

	4 000 mg kazirivimabu a 4 000 mg imdevimabu (intravenózne) plus zvyčajná starostlivosť	Samotná zvyčajná starostlivosť
	n = 1 633	n = 1 520
Úmrtnosť z akejkoľvek príčiny do 28. dňa u séronegatívnych osôb		
Počet osôb, u ktorých došlo k úmrtiu z akejkoľvek príčiny (%)	396 (24 %)	452 (30 %)
Pomer výskytu (95 % IS)	0,79 (0,69; 0,91) (p = 0,0009)	

U séropozitívnych osôb bola úmrtnosť z akejkoľvek príčiny do 28. dňa 16 % (410/2 636) v skupine s kazirivimabom + imdevimabom a 15 % (384/2 636) v skupine so samotnou zvyčajnou starostlivosťou (pomer výskytu 1,09 [95 % IS: 0,94; 1,25]).

U séronegatívnych osôb vo veku ≥ 80 rokov bola úmrtnosť z akejkoľvek príčiny do 28. dňa 54,5 % (126/231) v skupine s kazirivimabom + imdevimabom a 57,5 % (134/233) v skupine so samotnou zvyčajnou starostlivosťou (pomer výskytu 0,97 [95 % IS: 0,76; 1,25]).

Štatistické testovanie sekundárneho cieľového ukazovateľa bolo vykonané mimo rámec hierarchie, a preto sa považuje za deskriptívne.

Sekundárny cieľový ukazovateľ, ktorým bolo prepustenie preživších z nemocnice do 28 dní, bol častejší v populácii všetkých randomizovaných séronegatívnych osôb liečených kazirivimabom a imdevimabom v porovnaní s osobami, ktoré dostali samotnú zvyčajnú starostlivosť (64 % vs 58 %; pomer výskytu 1,19 [95 % IS: 1,09; 1,31]), pričom medián trvania hospitalizácie bol o 4 dni kratší (13 dní vs 17 dní).

V populácii všetkých randomizovaných séronegatívnych osôb, ktoré pri zaradení do štúdie nepotrebovali invazívnu mechanickú ventiláciu, sa liečba kazirivimabom a imdevimabom spájala s nižším rizikom, že u nich dôjde k potrebe invazívnej mechanickej ventilácie alebo k úmrtiu, ktoré tvorili kombinovaný cieľový ukazovateľ (31 % vs 37 %, pomer rizík 0,83 [95 % IS: 0,75; 0,92]).

COV-2066

COV-2066 bolo randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované klinické skúšanie hodnotiace kazirivimab a imdevimab na liečbu hospitalizovaných osôb s ochorením COVID-19, ktoré dostávali nízkoprietokový kyslík prostredníctvom pomôcok (napr. pomocou tvárovej masky alebo nosovej kanyly [tzv. kyslíkových okuliarov]), alebo ktoré nedostávali žiadnu doplnkovú liečbu kyslíkom. V tomto klinickom skúšaní fázy 2/3 malo 1 197 osôb pozitívny výsledok RT-qPCR testu na prítomnosť SARS-CoV-2 pri zaradení do štúdie a bolo randomizovaných v pomere 1:1:1 na podanie jednorazovej intravenózne infúzie 1 200 mg kazirivimabu a 1 200 mg imdevimabu (n = 406), 4 000 mg kazirivimabu a 4 000 mg imdevimabu (n = 398), alebo placebo (n = 393), pričom všetky osoby dostali kazirivimab a imdevimab, alebo placebo navyše k zvyčajnej štandardnej starostlivosti poskytovanej pri COVID-19. Celková veľkosť vzorky bola menšia než sa predpokladalo z dôvodu skorého ukončenia štúdie po niekoľkých mesiacoch nábore nízkeho počtu osôb. U pacientov, ktorí nedostávali doplnkovú liečbu kyslíkom alebo ktorí dostávali nízkoprietokový kyslík prostredníctvom pomôcok, boli celkovo pozorované podobné účinky pri 2 400 mg dávke kazirivimabu a imdevimabu a pri 8 000 mg dávke kazirivimabu a imdevimabu, čo svedčí o neprítomnosti vplyvu veľkosti dávky v tejto populácii. Tieto dávkové skupiny boli skombinované pri porovnaní so skupinou s placebo pre analýzu účinnosti.

Na začiatku štúdie bol medián veku 62 rokov (pričom 44 % osôb bolo vo veku 65 rokov alebo starších) a 54 % osôb tvorili muži, 43 % osôb bolo séronegatívnych, 48 % osôb bolo séropozitívnych a u 9 % bol sérologický stav neznámy. Pri zaradení do štúdie dostávali osoby nasledovnú respiračnú

podporu: 44 % nedostávalo žiadnu doplnkovú liečbu kyslíkom a 56 % osôb dostávalo nízkooprietokový kyslík prostredníctvom pomôcok. Pred randomizáciou približne 33 % osôb dostávalo remdezivir a 50 % dostávalo systémové kortikosteroidy v rámci základnej zvyčajnej starostlivosti. Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku štúdie boli medzi liečebnými skupinami s kazirivimabom a imdevimabom a s placebom dobre vyvážené.

Primárnym virologickým cieľovým ukazovateľom účinnosti bola časovo vážená priemerná (*time weighted average*, TWA) denná zmena vírusovej záťaže (\log_{10} kópií/ml) až do 7. dňa v porovnaní s hodnotou pri zaradení do štúdie, meranej vo vzorkách z výteru z nazofaryngu (NF) pomocou RT-qPCR, u osôb, ktoré boli pri zaradení do štúdie séronegatívne a mali pozitívny výsledok RT-qPCR testu na prítomnosť SARS-CoV-2. Liečba kazirivimabom a imdevimabom v kombinovanej dávkovej skupine viedla k štatisticky významnému zníženiu metódou najmenších štvorcov (*least squares*, LS) vypočítanej priemernej vírusovej záťaže (\log_{10} kópií/ml) v porovnaní s placebom ($-0,28 \log_{10}$ kópií/ml/deň pri kazirivimabe a imdevimabe; $p = 0,0172$).

Primárnym klinickým cieľovým ukazovateľom bol podiel osôb, ktoré zomreli alebo prešli na mechanickú ventiláciu, u osôb, ktoré mali pozitívny výsledok RT-qPCR testu na prítomnosť SARS-CoV-2.

Liečba kazirivimabom a imdevimabom v kombinovanej dávkovej skupine viedla k zníženému podielu osôb s vysokou vírusovou záťažou, ktoré zomreli alebo prešli na mechanickú ventiláciu od 6. dňa do 29. dňa, ale tento cieľový ukazovateľ nedosiahol štatistickú významnosť (zníženie relatívneho rizika [*relative risk reduction*, RRR] 25,5 % [95 % IS: -16,2 %, 52,2 %]; $p = 0,2048$).

Liečba kazirivimabom a imdevimabom v kombinovanej dávkovej skupine viedla k 47,1 % RRR (95 % IS: 10,2 %, 68,8 %) u podielu séronegatívnych osôb, ktoré zomreli alebo prešli na mechanickú ventiláciu od 6. dňa do 29. dňa.

V *post hoc* analýze všetkých randomizovaných séronegatívnych osôb vo veku ≥ 80 rokov bola úmrtnosť z akejkoľvek príčiny od 1. dňa do 29. dňa 18,1 % (19/105 osôb) v skupine s kazirivimabom + imdevimabom (kombinovaná dávková skupina) a 30,0 % (18/60 osôb) v skupine s placebom (pomer rizík 0,60 [95 % IS: 0,34; 1,06]).

Prevenčia ochorenia COVID-19

COV-2069 bolo randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie, ktoré porovnávalo 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu podaných subkutánne s placebom na prevenciu ochorenia COVID-19 u asymptomatických osôb žijúcich v spoločnej domácnosti so symptomatickým jedincom infikovaným vírusom SARS-CoV-2 (s „indexovým“ prípadom, t. j. s prvým zdokumentovaným prípadom infekcie vírusom SARS-CoV-2 v danej domácnosti). Osoby neboli predtým očkované proti SARS-CoV-2.

Osoby boli randomizované v pomere 1:1 na podanie kazirivimabu a imdevimabu, alebo placeba do 96 hodín od odberu prvej vzorky od „indexového“ prípadu, s pozitívnym výsledkom testu (pomocou RT-qPCR) na SARS-CoV-2.

Randomizované osoby, ktoré mali pri zaradení do štúdie negatívny výsledok RT-qPCR testu na prítomnosť vírusu SARS-CoV-2, boli zahrnuté do kohorty A a osoby s pozitívnym výsledkom RT-qPCR testu na prítomnosť vírusu SARS-CoV-2 boli zahrnuté do kohorty B.

Kohorta A

Populácia pre primárnu analýzu zahŕňala osoby, ktoré mali pri zaradení do štúdie negatívny výsledok RT-qPCR testu na prítomnosť vírusu SARS-CoV-2 a zároveň boli séronegatívne. Osoby, ktoré boli pri zaradení do štúdie séropozitívne alebo u ktorých výsledok sérologického vyšetrenia nebol stanovený/chýbal, boli vylúčené z primárnej analýzy účinnosti.

V populácii pre primárnu analýzu bol na začiatku štúdie medián veku 44 rokov (pričom 9 % osôb bolo vo veku 65 rokov alebo starších) a 54 % osôb bolo žien. Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku štúdie boli medzi liečebnou skupinou s kazirivimabom a imdevimabom a liečebnou skupinou s placebom dobre vyvážené.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol podiel osôb, u ktorých vzniklo symptomatické ochorenie COVID-19 potvrdené RT-qPCR testom až do 29. dňa. Zistilo sa štatisticky významné 81 % zníženie rizika vzniku ochorenia COVID-19 pri liečbe kazirivimabom a imdevimabom v porovnaní s placebom. V analýze citlivosti, ktorá zahŕňala všetky osoby s negatívnym výsledkom RT-qPCR testu pri zaradení do štúdie, bez ohľadu na sérologický stav pri zaradení do štúdie, sa zistilo štatisticky významné 82 % zníženie rizika vzniku ochorenia COVID-19 pri liečbe kazirivimabom a imdevimabom v porovnaní s placebom.

Tabuľka 9: Primárna analýza zo štúdie COV-2069, kohorta A

	Kazirivimab a imdevimab (jednorazová 1 200 mg dávka)	Placebo
Populácia pre primárnu analýzu: séronegatívne osoby pri zaradení do štúdie	n = 753	n = 752
Riziko vzniku ochorenia COVID-19		
Až do 29. dňa (primárny cieľový ukazovateľ)		
Neupravené zníženie rizika (upravený pomer pravdepodobnosti [<i>odds ratio</i>], p-hodnota) ¹	81 % (0,17; p < 0,0001)	
Počet osôb s udalosťami	11 (1,5 %)	59 (7,8 %)

¹ Interval spoľahlivosti (IS) s p-hodnotou je založený na pomere pravdepodobnosti (*odds ratio*) (skupina s kazirivimabom a imdevimabom vs skupina s placebom) vypočítanom pomocou modelu logistickej regresie s fixnými účinkami kategorických premenných, ktorými boli liečebná skupina, veková skupina (vek v rokoch: ≥ 12 až < 50 a ≥ 50) a región (USA vs regióny mimo USA).

Kohorta B

Populácia pre primárnu analýzu zahŕňala asymptomatické osoby, ktoré mali pri zaradení do štúdie pozitívny výsledok RT-qPCR testu na prítomnosť vírusu SARS-CoV-2 a zároveň boli séronegatívne.

V populácii pre primárnu analýzu bol na začiatku štúdie medián veku 40 rokov (pričom 11 % osôb bolo vo veku 65 rokov alebo starších) a 55 % osôb bolo žien. Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia na začiatku štúdie boli medzi liečebnou skupinou s kazirivimabom a imdevimabom a liečebnou skupinou s placebom dobre vyvážené.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bol podiel osôb, u ktorých vzniklo ochorenie COVID-19 potvrdené RT-qPCR testom až do 29. dňa. Zistilo sa 31 % zníženie rizika vzniku ochorenia COVID-19 pri liečbe kazirivimabom a imdevimabom v porovnaní s placebom. V analýze citlivosti, ktorá zahŕňala všetky osoby s pozitívnym výsledkom RT-qPCR testu pri zaradení do štúdie, bez ohľadu na sérologický stav pri zaradení do štúdie, sa zistilo 35 % zníženie rizika vzniku ochorenia COVID-19 potvrdeného RT-qPCR testom pri liečbe kazirivimabom a imdevimabom v porovnaní s placebom.

Tabuľka 10: Primárna analýza zo štúdie COV-2069, kohorta B

	Kazirivimab a imdevimab (jednorazová 1 200 mg dávka)	Placebo
Populácia pre primárnu analýzu: séronegatívne osoby pri zaradení do štúdie	n = 100	n = 104
Riziko vzniku ochorenia COVID-19		
Zníženie celkového rizika až do 29. dňa (primárny cieľový ukazovateľ)		
Neupravené zníženie rizika (upravený pomer pravdepodobnosti, p-hodnota) ¹	31 % (0,54; p = 0,0380)	
Počet osôb s udalosťami	29 (29 %)	44 (42,3 %)

¹ Interval spoľahlivosti (IS) s p-hodnotou je založený na pomere pravdepodobnosti (*odds ratio*) (skupina s kazirivimabom a imdevimabom vs skupina s placebom) vypočítanom pomocou modelu logistickej regresie s fixnými účinkami kategorických premenných, ktorými boli liečebná skupina, veková skupina (vek v rokoch: ≥ 12 až < 50 a ≥ 50) a región (USA vs regióny mimo USA).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kazirivimab aj imdevimab vykazovali lineárnu a dávkovo úmernú farmakokinetiku (PK) naprieč rozmedziami intravenózne dávky (150 až 4 000 mg každej z monoklonálnych protilátok) a subkutánnej dávky (300 mg a 600 mg každej z monoklonálnych protilátok) hodnotenými v klinických štúdiách.

Hodnoty priemernej maximálnej koncentrácie (C_{max}), plochy pod krivkou od 0. do 28. dňa (AUC_{0-28}) a koncentrácie po 28 dňoch od podania (C_{28}) stanovené pre kazirivimab a imdevimab boli po podaní jednorazovej 1 200 mg (600 mg každej z monoklonálnych protilátok) intravenózne dávky (182,7 mg/l, 1 754,9 mg.deň/l, 37,9 mg/l, v uvedenom poradí, pre kazirivimab a 181,7 mg/l, 1 600,8 mg.deň/l, 27,3 mg/l, v uvedenom poradí, pre imdevimab) a po podaní jednorazovej 1 200 mg (600 mg každej z monoklonálnych protilátok) subkutánnej dávky (52,5 mg/l, 1 121,7 mg.deň/l, 30,5 mg/l, v uvedenom poradí, pre kazirivimab a 49,2 mg/l, 1 016,9 mg.deň/l, 25,9 mg/l, v uvedenom poradí, pre imdevimab) porovnateľné.

V režime s intravenóznou dávkou 8 000 mg (4 000 mg každej z monoklonálnych protilátok) u pacientov, ktorí potrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom boli hodnoty priemernej maximálnej koncentrácie (C_{max}), plochy pod krivkou od 0. do 28. dňa (AUC_{0-28}) a koncentrácie po 28 dňoch od podania (C_{28}) stanovené pre kazirivimab a imdevimab, po podaní jednorazovej intravenózne dávky, 1 046 mg/l, 9 280 mg.deň/l, 165,2 mg/l, v uvedenom poradí, pre kazirivimab a 1 132 mg/l, 8 789 mg.deň/l, 136,2 mg/l, v uvedenom poradí, pre imdevimab.

Pri režimoch s intravenóznymi a subkutánnymi dávkami určenými na preexpozíčnú profylaxiu, v rámci ktorých sa raz za mesiac podáva 300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu po úvodnej (nasyčovacej) dávke 600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu, je medián predpokladaných hodnôt minimálnych („trough“) koncentrácií kazirivimabu a imdevimabu v sére v rovnovážnom stave podobný priemerným koncentráciám v sére pozorovaným na 29. deň po jednorazovej 1 200 mg subkutánnej dávke kazirivimabu a imdevimabu (600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu).

Absorpcia

Po podaní jednorazovej intravenóznejs dávky kazirivimabu a imdevimabu sa maximálne koncentrácie v sére dosiahnu na konci infúzie. Odhady mediánu (rozmedzie) času do dosiahnutia maximálnej koncentrácie kazirivimabu a imdevimabu v sére (T_{max}) po podaní jednorazovej 600 mg subkutánnej dávky kazirivimabu a jednorazovej 600 mg subkutánnej dávky imdevimabu sú 6,7 (rozmedzie 3,4 – 13,6) dňa pre kazirivimab a 6,6 (rozmedzie 3,4 – 13,6) dňa pre imdevimab. Po podaní jednorazovej 600 mg subkutánnej dávky kazirivimabu a jednorazovej 600 mg subkutánnej dávky imdevimabu je ich odhadovaná biologická dostupnosť 71,8 % a 71,7 % v uvedenom poradí.

Distribúcia

Celkový distribučný objem odhadnutý pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy bol 7,072 l pre kazirivimab a 7,183 l pre imdevimab.

Biotransformácia

Keďže kazirivimab aj imdevimab sú ľudské monoklonálne IgG1 protilátky, predpokladá sa, že sú degradované na malé peptidy a aminokyseliny katabolickými dráhami rovnakým spôsobom ako endogénny IgG.

Eliminácia

Priemerný (5., 95. percentil) polčas eliminácie zo séra po podaní 600 mg dávky kazirivimabu a 600 mg dávky imdevimabu bol 29,8 (16,4; 43,1) dňa a 26,2 (16,9; 35,6) dňa v uvedenom poradí. Priemerný (5., 95. percentil) klírens pre kazirivimab bol 0,188 (0,11, 0,30) a pre imdevimab 0,227 (0,15, 0,35).

Pre pacientov ktorí potrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom priemerný (5., 95. percentil) polčas eliminácie zo séra po podaní 4000 mg dávky kazirivimabu a 4000 mg dávky imdevimabu bol 21,9 (12,4; 36,9) dňa a 18,8 (11,7; 29,4) dňa v uvedenom poradí. Priemerný (5., 95. percentil) klírens pre kazirivimab bol 0,303 (0,156, 0,514) a pre imdevimab 0,347 (0,188, 0,566).

Pediatrická populácia

U dospievajúcich pacientov s ochorením COVID-19 (vo veku 12 rokov a starších a s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg v štúdiu COV-2067), ktorým bola podaná jednorazová 1 200 mg i.v. dávka, bola priemerná \pm SD koncentrácia na konci infúzie a po 28 dňoch od podania $172 \pm 96,9$ mg/l a $54,3 \pm 17,7$ mg/l pre kazirivimab a 183 ± 101 mg/l a $45,3 \pm 13,1$ mg/l pre imdevimab.

U dospievajúcich, ktorí neboli infikovaní vírusom SARS-CoV-2 (vo veku 12 rokov a starších a s telesnou hmotnosťou aspoň 40 kg v štúdiu COV-2069) a ktorým bola podaná jednorazová 1 200 mg s.c. dávka, bola priemerná \pm SD koncentrácia po 28 dňoch od podania $44,9 \pm 14,7$ mg/l pre kazirivimab a $36,5 \pm 13,2$ mg/l pre imdevimab.

Farmakokinetika kazirivimabu a imdevimabu u detí vo veku < 12 rokov nebola doteraz stanovená.

Farmakokinetika kazirivimabu a imdevimabu u detí, ktoré potrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom vo veku < 18 rokov nebola doteraz stanovená.

Starší

V populačnej PK analýze nebol vek (18 rokov až 96 rokov) identifikovaný ako významný kovariant ovplyvňujúci PK kazirivimabu a imdevimabu.

Porucha funkcie obličiek

Vzhľadom na ich molekulovú hmotnosť (> 69 kDa) sa nepredpokladá, že kazirivimab a imdevimab sú vo významnej miere vylučované obličkami.

Porucha funkcie pečene

Nepredpokladá sa, že kazirivimab a imdevimab sú vo významnej miere vylučované pečeňou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie karcinogenity, genotoxicity a reprodukčnej toxicity sa s kazirivimabom a imdevimabom neuskutočnili. Nepredpokladá sa, že protilátky ako kazirivimab a imdevimab vykazujú genotoxický alebo karcinogénny potenciál. V štúdiách skríženej reaktivity s tkanivami, v ktorých boli použité tkanivá ľudských a opičích dospelých jedincov a tkanivá ľudského plodu, sa nezistila žiadna väzba kazirivimabu a imdevimabu.

V štúdiu toxicity vykonanej na opiciach rodu *Cynomolgus* boli pozorované nezávažné pečenné nálezy (nepatrné prechodné zvýšenia hladín AST a ALT).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

L-histidín
L-histidínium-chlorid, monohydrát
polysorbát 80
sacharóza
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka: 2 roky

Viacdávkové injekčné liekovky, každá s 1 332 mg liečiva, dodávané spolu v jednom balení

Po prvom prepichnutí: Ak sa nepoužije ihneď, liek v injekčnej liekovke sa môže uchovávať 16 hodín pri izbovej teplote do 25 °C alebo najviac 48 hodín v chladničke (2 °C až 8 °C). Zodpovednosť za uchovávanie lieku po uplynutí uvedenej doby alebo v iných podmienkach nesie používateľ.

Zriedený roztok na intravenózne podanie

Roztok v injekčnej liekovke je potrebné pred podaním zriediť. Pripravený infúzny roztok je určený na okamžité použitie. Chemická a fyzikálna stabilita pred použitím je preukázaná počas 20 hodín pri izbovej teplote (do 25 °C) a počas 72 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravený infúzny roztok použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky jeho uchovávaní pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Ak sa infúzny vak uchováva v chladničke, pred podaním lieku ho počas približne 30 minút nechajte dosiahnuť izbovú teplotu.

Uchovávanie injekčných striekačiek na subkutánne podanie

Prípravené injekčné striekačky sa majú použiť ihneď. Chemická a fyzikálna stabilita pred použitím je preukázaná počas 24 hodín pri izbovej teplote (do 25 °C) a počas 72 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky jeho uchovávanie pred použitím je zodpovedný používateľ a za normálnych okolností to nemá byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, pokiaľ sa príprava nevykonala za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok. Ak sa injekčné striekačky uchovávajú v chladničke, pred podaním lieku ich počas približne 10 – 15 minút nechajte dosiahnuť izbovú teplotu.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčnými liekovkami netraste.

Injekčné liekovky uchovávajte v pôvodnej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ronapreve sa dodáva v 20 ml injekčných liekovkách z číreho skla typu 1.

Ronapreve 120 mg/ml + 120 mg/ml injekčný/infúzny roztok, viacdávkové injekčné liekovky

Každá škatuľka obsahuje 1 injekčnú liekovku pre každú protilátku.

Balenie s dvomi 20 ml injekčnými liekovkami z číreho skla typu 1 s butylovou gumovou zátkou, jedna injekčná liekovka obsahuje 11,1 ml roztoku s 1 332 mg kazirivimabu a jedna injekčná liekovka obsahuje 11,1 ml roztoku s 1 332 mg imdevimabu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Príprava lieku Ronapreve na intravenóznú infúziu

Ronapreve má pripraviť zdravotnícky pracovník za použitia aseptickkej techniky:

1. Vyberte injekčnú liekovku s kazirivimabom a injekčnú liekovku s imdevimabom z chladničky, kde sa uchovávajú, a pred prípravou ich nechajte počas približne 20 minút dosiahnuť izbovú teplotu.
 - Nevystavujte ich priamemu teplu.
 - Injekčnými liekovkami netraste.
2. Injekčnú liekovku s kazirivimabom a injekčnú liekovku s imdevimabom pred použitím zrakom skontrolujte, či roztoky neobsahujú tuhé častice alebo nemajú zmenenú farbu. Ak spozorujete tuhé častice alebo zmenu farby, injekčnú liekovku musíte zlikvidovať a nahradiť ju novou injekčnou liekovkou.
 - Roztok v každej injekčnej liekovke má byť číry až mierne opalescenný, bezfarebný až svetložltý.
3. Zaobstarajte si naplnený infúzny vak (vyrobený z polyvinylchloridu [PVC] alebo polyolefinu [PO]), ktorý obsahuje buď 50 ml, 100 ml, 150 ml alebo 250 ml injekčného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčného roztoku dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %).
4. Pomocou sterilnej injekčnej striekačky a injekčnej ihly odoberte potrebný objem kazirivimabu a imdevimabu z príslušných injekčných liekoviek a vstreknite ho do naplneného infúzneho vaku obsahujúceho injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčný roztok dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %) (pozri časť 4.2, tabuľku 1).
5. Obsah infúzneho vaku jemne premiešajte tak, že ho prevráťte. Netraste ním.
6. Ronapreve neobsahuje žiadne konzervačné látky, a preto sa má zriedený infúzny roztok podať okamžite.

Podávanie lieku Ronapreve intravenóznou infúziou

- Nachystajte si odporúčané pomôcky potrebné pre infúziu:
 - infúzna súprava vyrobená z polyvinylchloridu (PVC), PVC potiahnutého polyetylénom (PE) alebo z polyuretánu (PU),
 - zabudovaný (*in-line*) alebo prídavný (*add-on*) 0,2 µm až 5 µm polyétersulfónový, polysulfónový alebo polyamidový filter na intravenózne podávanie.
- Pripojte infúzna súprava k infúznemu vaku.
- Predplňte („prime“) infúzna súprava.
- Podajte celý infúzny roztok vo vaku pumpou alebo pôsobením gravitácie cez intravenóznou hadičku, ktorá obsahujúce sterilný zabudovaný (*in-line*) alebo prídavný (*add-on*) 0,2 µm až 5 µm polyétersulfónový, polysulfónový alebo polyamidový filter na intravenózne podávanie.
- Pripravený infúzny roztok sa nemá podávať súbežne so žiadnym iným liekom. Kompatibilita infúzneho roztoku kazirivimabu a imdevimabu s intravenóznymi roztokmi a liekmi inými než injekčný roztok chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčný roztok dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %) nie je známa.
- Po skončení podávania infúzie prepláchnite infúzna súprava injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) alebo injekčným roztokom dextrózy (glukózy) s koncentráciou 50 mg/ml (5 %), aby sa zaistilo podanie potrebnej dávky.
- Po podaní intravenózne infúzie majú byť osoby sledované v súlade so štandardnými medicínskymi postupmi.

Príprava lieku Ronapreve na subkutánne injekcie

Vyberte injekčnú liekovku s kazirivimabom a injekčnú liekovku s imdevimabom z chladničky, kde sa uchovávali, a pred prípravou ich nechajte počas približne 20 minút dosiahnuť izbovú teplotu.

Nevystavujte ich priamemu teplu.

Injekčnými liekovkami netraste.

Injekčnú liekovku s kazirivimabom a injekčnú liekovku s imdevimabom pred použitím zrakom skontrolujte, či roztoky neobsahujú tuhé častice alebo nemajú zmenenú farbu. Ak spozorujete tuhé častice alebo zmenu farby, injekčnú liekovku musíte zlikvidovať a nahradiť ju novou injekčnou liekovkou. Roztok v každej injekčnej liekovke má byť číry až mierne opalescenný, bezfarebný až svetložltý.

1. Ronapreve sa má pripraviť pomocou vhodného počtu injekčných striekačiek (pozri časť 4.2, tabuľku 3). Zaobstarajte si 3 ml alebo 5 ml polypropylénové injekčné striekačky s hrotom typu luer a prenosové ihly veľkosti 21G.
2. Pomocou sterilnej injekčnej striekačky a injekčnej ihly odoberte potrebný objem kazirivimabu a imdevimabu z príslušných injekčných liekoviek do každej injekčnej striekačky (pozri časť 4.2, tabuľku 3); potrebné sú 4 injekčné striekačky na prípravu celkovej kombinovanej 1 200 mg dávky a 2 injekčné striekačky na prípravu celkovej kombinovanej 600 mg dávky. Všetok zvyšný liek uchovávať podľa pokynov v časti 6.3.
3. Vymeňte prenosovú ihlu s veľkosťou 21G za ihlu s veľkosťou 25G alebo 27G vhodnú na subkutánnu injekciu.
4. Tento liek neobsahuje žiadne konzervačné látky, a preto sa majú pripravené injekčné striekačky použiť okamžite. Ak okamžité podanie nie je možné, uchovávať pripravené injekčné striekačky s kazirivimabom a imdevimabom pri teplote 2 °C až 8 °C najviac 72 hodín a pri izbovej teplote do 25 °C najviac 24 hodín. Ak sa injekčné striekačky uchovávali v chladničke, pred podaním lieku ich počas približne 10 – 15 minút nechajte dosiahnuť izbovú teplotu.

Podávanie lieku Ronapreve subkutánnymi injekciami

- Na podanie dávky 1 200 mg lieku Ronapreve (600 mg kazirivimabu a 600 mg imdevimabu) si nachystajte 4 injekčné striekačky (pozri časť 4.2, tabuľku 3) a pripravte sa na podanie subkutánných injekcií.
- Na podanie dávky 600 mg lieku Ronapreve (300 mg kazirivimabu a 300 mg imdevimabu) si nachystajte 2 injekčné striekačky (pozri časť 4.2, tabuľku 3) a pripravte sa na podanie subkutánných injekcií.
- Z dôvodu objemu podajte subkutánne injekcie po sebe, do odlišných miest tela (do hornej časti stehien, vonkajšej strany hornej časti ramien alebo do brucha, pričom je potrebné vyhnúť sa podaniu do 5 cm v okolí oblasti pupka a oblasti pásu).

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Pri používaní a likvidácii injekčných striekačiek a iných ostrých zdravotníckych pomôcok sa musia prísne dodržiavať nasledovné body:

- Ihly a injekčné striekačky sa nikdy nesmú používať opakovane.
- Všetky použité ihly a injekčné striekačky vložte do nádoby na ostré predmety (nádoby na likvidáciu odolnej proti prepichnutiu).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/21/1601/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 12. novembra 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.