

## ZMLUVA O SEKUNDÁRNOM POSTÚPENÍ PRÁV A POVINNOSTÍ K LIEKU

uzatvorená podľa § 269 ods. 2 zákona č. 513/1991 Zb. Obchodný zákonník v znení neskorších predpisov (ďalej len „Zmluva“) medzi týmito zmluvnými stranami:

**1. Slovenská republika, správca majetku štátu:**

**Fakultná nemocnica Trenčín**

so sídlom: Legionárska 28, 911 71 Trenčín

IČO: 00 610 470

konajúce prostredníctvom: Ing. Tomáš Janík, MBA, riaditeľ

(ďalej len „**Štátna nemocnica**“)

a

**2. NsP Nové Mesto nad Váhom n. o.**

sídlo/miesto podnikania: Ulica M. R. Štefánika 812/2, 915 31 Nové Mesto nad Váhom

IČO: 36 119 369

konajúca prostredníctvom: MUDr. Miroslav Šorf, Csc., riaditeľ

(ďalej len „**Neštátna nemocnica**“ alebo „**Poskytovateľ zdravotnej starostlivosti**“)

(štátna nemocnica a neštátna nemocnica ďalej samostatne aj ako „**Zmluvná strana**“ a spolu aj ako „**Zmluvné strany**“)

### Článok I

#### Predmet Zmluvy

1. Slovenská republika v zastúpení Štátnej nemocnice uzatvorila dňa 27.10.2021 so Slovenskou republikou v zastúpení Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky (ďalej len „**Ministerstvo**“) Zmluvu o prevode správy č. 1876/2021 (ďalej len „**Zmluva o prevode správy**“) predmetom ktorej je úprava práv a povinností týchto zmluvných strán týkajúcich sa bezodplatného prevodu správy majetku štátu: *Casirivimab a imdevimab, koncentrát na infúzny roztok pre intravenóznú infúziu, 2 spolu zabalené liekovky – jedna 20 ml injekčná liekovka s carivimabom obsahujúca 1 332 mg casirivimabu v 11,1 ml roztoku (120 mg/ml) a jedna 20 ml injekčná liekovka s imdevimabom obsahujúca 1 332 mg imdevimabu v 11,1 ml roztoku (120 mg/ml)* do správy Štátnej nemocnice ako správcu majetku štátu, a to v súvislosti s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a zabezpečením ochrany verejného zdravia prostredníctvom liečby monoklonálnymi protilátkami.
2. Ministerstvo dňa 29. septembra 2021 podľa § 46 ods. 3 písm. b) a ods. 4 zákona č. 362/2011 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov (ďalej aj „**zákon o liekoch a zdravotníckych pomôckach**“) a podľa § 3 vyhlášky Ministerstva č. 507/2005 Z. z. z 26. októbra 2005, ktorou sa upravujú podrobnosti o povoľovaní terapeutického použitia hromadne vyrábaných liekov, ktoré nepodliehajú registrácii, a podrobnosti o ich úhrade na základe verejného zdravotného poistenia, vydalo povolenie

na terapeutické použitie neregistrovaného lieku (číslo: Z84128/2021), a teda povolilo terapeutické použitie 5 000 balení lieku s obsahom kombinácie monoklonálnych protilátok casirivimab a imdevimab, koncentrát na infúzny roztok pre intravenóznú infúziu, 2 spolu zabalené liekovky – jedna 20 ml injekčná liekovka s casirivimabom obsahujúca 1 332 mg casirivimabu v 11,1 ml roztoku (120 mg/ml) a jedna 20 ml injekčná liekovka s imdevimabom obsahujúca 1 332 mg imdevimabu v 11,1 ml roztoku (120 mg/ml) v indikácii liečba mierneho až stredne ťažkého priebehu ochorenia COVID-19 u dospelých a detí od 12 rokov veku s pozitívnym testom na COVID-19, u ktorých existuje vysoké riziko závažného priebehu ochorenia COVID-19 a/alebo hospitalizácia pre potreby zdravotníckych zariadení v Slovenskej republike.

3. Štátna nemocnica požiadala Ministerstvo dňa 11.11.2021 o udelenie súhlasu s prevedením alebo postúpením práv a povinností a o prevode správy majetku štátu podľa článku IV bodu 8 Zmluvy o prevode správy k hnutel'nému majetku štátu špecifikovanému v bode 7. tohto článku zmluvy, na tretí subjekt (ďalej len „*Žiadosť*“), ktorým má byť Neštátna nemocnica.
4. Ministerstvo udelilo dňa 11.11.2021 súhlas s prevedením alebo postúpením práv a povinností podľa článku IV. bodu 8 Zmluvy o prevode správy k hnutel'nému majetku štátu v rozsahu špecifikovanom v bode 7. tohto článku zmluvy.
5. Predmetom tejto Zmluvy je úprava práv a povinností Zmluvných strán v súvislosti s poskytnutím hnutel'ného majetku- liečiv podľa bodu 7 tohto článku Zmluvy Štátnou nemocnicou pre účely poskytovania zdravotnej starostlivosti a zabezpečením ochrany verejného zdravia prostredníctvom liečby monoklonálnymi protilátkami v Neštátnej nemocnici, ako aj dohoda na niektorých ďalších s tým súvisiacich právach a povinnostiach.
6. Zdravotná starostlivosť a ochrana verejného zdravia pred šírením ochorenia COVID-19 bude v zmysle tejto Zmluvy realizovaná Neštátnou nemocnicou s využitím hnutel'ného majetku štátu špecifikovaného v odseku 7 tohto článku tejto Zmluvy, ktorého vlastníkom je Slovenská republika a správcom Štátna nemocnica.
7. Hnutel'ným majetkom štátu sa na účely tejto Zmluvy rozumie liek v zmysle zákona o liekoch a zdravotníckych pomôckach špecifikovaný nasledovne:

| Označenie lieku                                                                                                                                                                            | Kód lieku | Počet jednotiek (dávok) predmetu zmluvy | Jednotková suma bez DPH v EUR | Jednotková suma s DPH (10 %) v EUR | Suma celkom bez DPH v EUR | Suma celkom s DPH (10 %) v EUR |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| Casirivimab a imdevimab, koncentrát na infúzny roztok pre intravenóznú infúziu, 2 spolu zabalené liekovky – jedna 20 ml injekčná liekovka s carivimabom obsahujúca 1 332 mg casirivimabu v | MD 708    | 50                                      | 2065,00 €                     | 2 271,50 €                         | 103250,00 €               | 113575,00 €                    |

|                                                                                                                                        |  |  |  |  |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|--|
| 11,1 ml roztoku (120 mg/ml) a jedna 20 ml injekčná liekovka s imdevimabom obsahujúca 1 332 mg imdevimabu v 11,1 ml roztoku (120 mg/ml) |  |  |  |  |  |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|--|--|

(ďalej len „*liek*“ ).

## Článok II

### Podmienky a účel poskytnutia lieku

1. S ohľadom na pretrvávajúcu globálnu pandémiu ochorenia COVID-19 spôsobeného vírusom SARS-CoV-2, ktoré sa bezprostredne dotýka aj občanov Slovenskej republiky, Neštátna nemocnica použije liek výlučne v súvislosti s ochorením COVID-19 na účely poskytnutia zdravotnej starostlivosti a ochrany verejného zdravia pred šírením ochorenia COVID-19.
2. Za použitie lieku v zmysle ustanovení tejto Zmluvy, zákona o liekoch a zdravotníckych pomôckach a ostatných príslušných všeobecne záväzných právnych predpisov zodpovedá výlučne Neštátna nemocnica. Použitím lieku sa pre účely tohto ustanovenia rozumie akékoľvek nakladanie s liekom.
3. Neštátna nemocnica sa zaväzuje nakladať s liekom v súlade so zákonom o liekoch a zdravotníckych pomôckach a s ostatnými príslušnými všeobecne záväznými právnymi predpismi, ako aj usmerneniami Ministerstva, pričom pri nakladaní s liekom sa Neštátna nemocnica taktiež zaväzuje dodržiavať ustanovenia príslušnej dokumentácie týkajúcej sa lieku, ktorá bude Neštátnej nemocnici zo strany Štátnej nemocnice poskytnutá najneskôr v deň nadobudnutia účinnosti tejto Zmluvy.

## Článok III

### Spôsob a podmienky poskytnutia lieku

1. Na základe tejto Zmluvy prechádzajú na Neštátnu nemocnicu práva a povinnosti v nevyhnutnom rozsahu na používanie liekov pri poskytovaní zdravotnej starostlivosti pri liečbe Covid-19, ktorými je viazaná Štátna nemocnica viazaná podľa Zmluvy o prevode správy.
2. Neštátna nemocnica je oprávnená prevziať liek od Štátnej nemocnice. Okamihom takéhoto fyzického prevzatia lieku prechádza na Neštátnu nemocnicu nebezpečenstvo škody a náhodnej skazy na lieku. To platí aj v prípade, ak Neštátna nemocnica za týmto účelom koná prostredníctvom subjektu, s ktorým je v zmluvnom vzťahu.
3. Neštátna nemocnica je povinná uchovávať a podávať liek tak, aby neprišlo k jeho poškodeniu, zneužitiu alebo k poškodeniu zdravia pacienta.
4. Dodanie lieku Neštátnej nemocnici sa uskutoční jednorazovo, a to na základe písomného súhlasu Ministerstva s uvedením požadovaného množstva lieku a miesta dodania. Zmluvné strany sa dohodli, že Štátna nemocnica je oprávnená jednostranne

zmeniť množstvo dodávaného lieku, o čom je povinné Neštátnu nemocnicu písomne bezodkladne informovať. Pre účely tejto zmluvy sa za písomný súhlas považuje aj forma e-mailovej správy uskutočnenej medzi kontaktnými osobami Zmluvných strán špecifikovanými v článku V. odseku 1 tejto Zmluvy.

5. Prevzatie lieku potvrdí Neštátna nemocnica podpisom písomného preberacieho protokolu, ktorého vzor tvorí prílohu č. 1 tejto Zmluvy. Preberací protokol bude vyhotovený v dvoch (2) rovnopisoch.
6. Uplynutím doby expirácie uvedenej pri jednotlivých baleniach lieku je Neštátna nemocnica za súčasného dodržania príslušných ustanovení všeobecne záväzných právnych predpisov (najmä § 74 zákona o liekoch a zdravotníckych pomôckach) povinná na vlastné náklady zabezpečiť zneškodnenie lieku prostredníctvom osoby na to oprávnenej.
7. V prípade poškodeného balenia, poškodenia lieku alebo v prípade nesúladu obsahu zásielky s informáciami v preberacom protokole alebo so súvisiacou dokumentáciou, Neštátna nemocnica je povinná bezodkladne oznámiť tieto skutočnosti Štátnej nemocnici (ďalej len „**reklamácia**“), a to prostredníctvom e-mailovej správy uskutočnenej medzi kontaktnými osobami Zmluvných strán špecifikovanými v článku V odseku 1 tejto Zmluvy. Štátna nemocnica vybaví reklamáciu bez zbytočného odkladu, a to najneskôr do jedného (1) mesiaca od jej prijatia. O výsledku vybavenia reklamácie podľa predchádzajúcej vety podá Štátna nemocnica bez zbytočného odkladu informáciu Neštátnej nemocnici.

#### **Článok IV**

##### **Práva a povinnosti Zmluvných strán**

1. Zmluvné strany vyhlasujú, že s uzatvorením a plnením tejto Zmluvy nie sú spojené žiadne záväzky, okrem tých, ktoré sú výslovne uvedené v tejto Zmluve.
2. Zmluvné strany sa dohodli, že Štátna nemocnica je oprávnená poskytnúť alebo sprístupniť tretím osobám vrátane Ministerstva informácie týkajúce sa predmetu tejto Zmluvy, vrátane údajov o Neštátnej nemocnici a informácií o predmete tejto Zmluvy.
3. Zmluvné strany sa dohodli, že Neštátna nemocnica je oprávnená poskytnúť alebo sprístupniť tretím osobám výlučne informácie týkajúce sa počtu osôb, ktorým bol liek poskytnutý.
4. Neštátna nemocnica sa zaväzuje vyplňať NCZI formulár v rámci vybraných liekov (MODUL 03a) v súlade s aktuálnymi ustanoveniami „Usmernenia k vyplňaniu hlásenia COVID\_VK\_V06“ (ďalej len „**usmernenie**“) zverejneného v Informačnom systéme zdravotníckych indikátorov NCZI. Neštátna nemocnica zároveň vyhlasuje, že podpísaním tejto Zmluvy sa oboznámila s obsahom tohto usmernenia, pričom Neštátna nemocnica berie na vedomie, že toto usmernenie môže byť menené; účinnosť takto zmeneného usmernenia nastáva vždy v deň uvedený v usmernení zverejneného v Informačnom systéme zdravotníckych indikátorov NCZI.
5. Neštátna nemocnica sa zaväzuje pri zbieraní, uchovávaní a poskytovaní štatistických údajov dodržiavať ustanovenia príslušných všeobecne záväzných právnych predpisov

Slovenskej republiky a všeobecne záväzných právnych aktov Európskej únie upravujúcich ochranu osobných údajov, v súvislosti s plnením tejto Zmluvy nesprístupniť ani neposkytnúť žiadne osobné údaje, ak by to bolo v rozpore s príslušnými právnymi predpismi a právnymi aktmi. Rovnako sa Neštátna nemocnica a Štátna nemocnica zaväzujú zabezpečiť, aby akékoľvek osobné údaje, ktoré použijú alebo získajú v súvislosti s plnením tejto Zmluvy, boli spracúvané (vrátane, ak je to potrebné, získania príslušného súhlasu od dotknutých osôb) spôsobom vyžadovaným príslušnými právnymi predpismi a právnymi aktmi.

6. Neštátna nemocnica je pri plnení tejto Zmluvy a pri použití a uchovávaní lieku na účely uvedené v tejto Zmluve viazaná všeobecne záväznými právnymi predpismi platnými a účinnými na území Slovenskej republiky, ako aj ustanoveniami príslušnej dokumentácie týkajúcej sa lieku; Neštátna nemocnica je povinná najmä pri poskytovaní zdravotnej starostlivosti používať liek v súlade s písomnou informáciou pre používateľa humánneho lieku a so súhrnom charakteristických vlastností humánneho lieku.
7. Neštátna nemocnica sa zaväzuje nakladať s liekom v súlade s aktuálnymi ustanoveniami „*Usmernenia Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky k liečbe monoklonálnymi protilátkami (kasirivimab/imdevimab) vo včasnej fáze ochorenia COVID-19 u pacientov s vysokým rizikom ťažkého priebehu ochorenia*“ (ďalej len „*usmernenie*“) zverejneného na webovej stránke Ministerstva. Neštátna nemocnica zároveň vyhlasuje, že podpísaním tejto Zmluvy sa oboznámil s obsahom tohto usmernenia, pričom Neštátna nemocnica berie na vedomie, že Ministerstvo môže jednostranne zmeniť toto usmernenie; účinnosť takto zmeneného usmernenia nastáva vždy deň nasledujúci po dni jeho zverejnenia na webovom sídle Ministerstva.
8. Bez predchádzajúceho písomného súhlasu Štátnej nemocnice, Neštátna nemocnica nie je oprávnená previesť liek, ani postúpiť, či inak previesť na tretí subjekt, v celosti alebo čiastočne, akékoľvek práva alebo povinnosti dohodnuté v tejto Zmluve.

## **Článok V**

### **Kontaktné osoby**

1. Zmluvné strany sa dohodli, že kontaktnými osobami pre účely tejto Zmluvy sú:

**Za Štátnu nemocnicu:**

meno a priezvisko: PharmDr. Peter Hnáth

tel. č.: 0908 988 147

e-mail: peter.hnath@fntn.sk

**Za Neštátnu nemocnicu:**

meno a priezvisko: MUDr. Jana Danková

tel. č.: 0907551122

e-mail: jana.dankova@nspnm.sk

2. Zmenu kontaktných osôb realizujú Zmluvné strany len formou zaslania písomného oznámenia druhej Zmluvnej strane bez zbytočného odkladu po zmene kontaktnej osoby. Účinky oznámenia podľa prvej vety nastávajú dňom jeho doručenia druhej Zmluvnej strane.

## **Článok VI**

### **Trvanie a zrušenie zmluvy**

1. Táto Zmluva sa uzatvára na dobu neurčitú.
2. Táto Zmluva sa zrušuje:
  - a) písomnou dohodou Zmluvných strán;
  - b) písomnou výpoveďou v jednomesačnej výpovednej lehote bez udania dôvodu, pričom výpovedná lehota začína plynúť prvým dňom mesiaca nasledujúceho po mesiaci, v ktorom bola výpoveď doručená druhej Zmluvnej strane;
  - c) písomným odstúpením od tejto Zmluvy niektorou zo Zmluvných strán z dôvodu podstatného porušenia zmluvných podmienok;
  - d) okamihom spotrebovania celého počtu jednotiek, ktoré sú predmetom dodania na základe tejto Zmluvy, uvedeného v článku I, odseku 5 tejto Zmluvy, ak sa Zmluvné strany nedohodnú inak.

Podstatným porušením zmluvných podmienok sa na účely tejto Zmluvy rozumie:

**a) pre Štátnu nemocnicu:**

- ak Štátna nemocnica neposkytne Neštátnej nemocnici súčinnosť podľa tejto Zmluvy, bez ktorej Neštátna nemocnica nebude schopná naplniť účel uvedený v tejto Zmluve, a to ani v dodatočne určenej lehote v trvaní najmenej desiatich (10) pracovných dní na odstránenie zistených nedostatkov.

**b) pre Neštátnu nemocnici:**

- ak Neštátna nemocnica poruší niektorú z povinností uvedených v tejto Zmluve, najmä ak nebude používať liek výlučne v súvislosti s ochorením COVID-19 na účely poskytnutia zdravotnej starostlivosti a ochrany verejného zdravia pred šírením ochorenia COVID-19;
- ak Neštátna nemocnica prestane spĺňať podmienky stanovené všeobecne záväznými právnymi predpismi, ktoré ho oprávňujú vykonávať činnosti poskytovateľa zdravotnej starostlivosti.

3. Právne účinky odstúpenia od tejto Zmluvy nastávajú dňom doručenia písomného oznámenia o odstúpení druhej Zmluvnej strane.
4. Povinnosť doručiť odstúpenie od tejto Zmluvy, resp. výpoveď tejto Zmluvy podľa tohto článku sa považuje v konkrétnom prípade za splnenú dňom prevzatia odstúpenia, resp. výpovede alebo odmietnutím odstúpenie, resp. výpoved' prevziať. Ak si druhá Zmluvná strana neprevezme riadne doručovanú zásielku, táto sa považuje za doručení na piaty deň odo dňa jej uloženia na pošte a zároveň platí, že týmto dňom sa Zmluvná strana oboznámila s jej obsahom. Zmluvné strany sa dohodli, že pre doručovanie Štátnej nemocnici je rozhodná adresa, ktorá je ako jeho sídlo uvedená v záhlaví tejto Zmluvy a pre doručovanie Neštátnej nemocnici adresa zapísaná ako jeho sídlo v obchodnom registri. V prípade, že Neštátna nemocnica nie je registrovaná v obchodnom registri, za rozhodujúcu sa bude považovať adresa uvedená v inom príslušnom registri.

5. V prípade zrušenia tejto Zmluvy z dôvodov podľa tohto článku, odseku 2, písm. b) a c) tejto Zmluvy, Neštátna nemocnica sa zaväzuje bezodkladne vrátiť nespotrebovaný počet jednotiek, ktoré sú predmetom dodania na základe tejto Zmluvy, uvedený v článku I, odseku 5 tejto Zmluvy.
6. Ukončením platnosti tejto Zmluvy zanikajú všetky práva a povinnosti Zmluvných strán v nej zakotvené, okrem nárokov na úhradu spôsobenej škody, nárokov na zmluvné, resp. zákonné sankcie a úroky alebo iných nárokov vyplývajúcich z tejto Zmluvy, ktoré podľa ich povahy majú zostať zachované aj po ukončení platnosti tejto Zmluvy.
7. Ustanoveniami odseku 4 tohto článku tejto Zmluvy o doručovaní sa bude spravovať aj doručovanie ostatných písomností medzi Zmluvnými stranami (napr. pokyny Ministerstva, oznámenia Zmluvných strán, upomienky, výzvy a pod.), ak to nie je v rozpore s kogentnými ustanoveniami všeobecne záväzných právnych predpisov alebo ustanoveniami tejto Zmluvy.

## **Článok VII**

### **Protikorupčná doložka**

1. Zmluvné strany sa zaväzujú v rámci zmluvného vzťahu založeného touto Zmluvou dodržiavať a presadzovať platné právne normy zakazujúce korupciu.
2. Zmluvné strany sa zaväzujú a súhlasia s tým, že v prípade, ak konanie partnera Štátnej nemocnice, či už priame alebo cez sprostredkovateľa, vo svoj prospech alebo v prospech iného, vzbudzuje dôvodné podozrenie, že ide alebo by mohlo ísť o korupciu, takéto konanie je podstatným porušením tejto Zmluvy a súčasne dôvodom na okamžité odstúpenie Štátnej nemocnice od Zmluvy, pričom Neštátna nemocnica je povinná nahradiť Štátnej nemocnici všetku škodu, ktorá mu v dôsledku takéhoto konania alebo v súvislosti s odstúpením od Zmluvy vznikla.

## **Článok VIII**

### **Záverečné ustanovenia**

1. Táto Zmluva sa vyhotovuje v štyroch (4) originálnych vyhotoveniach, pričom každá zo Zmluvných strán obdrží dva (2) podpísané rovnopisy.
2. Táto Zmluva nadobúda platnosť dňom jej podpísania obidvoma Zmluvnými stranami a účinnosť dňom nasledujúcim po dni jej zverejnenia v CRZ. Zmluvné strany sa dohodli, že prvé zverejnenie Zmluvy v CRZ podľa predchádzajúcej vety zabezpečí Štátna nemocnica.
3. Túto Zmluvu je možné meniť alebo dopĺňať len na základe očíslovaných písomných dodatkov podpísaných obidvoma Zmluvnými stranami. To však neplatí, pokiaľ ide o zmenu kontaktných osôb podľa článku V, odseku 2 tejto Zmluvy.
4. Pokiaľ by ktorékoľvek ustanovenie tejto Zmluvy bolo alebo by sa stalo neplatným alebo neúčinným, či už úplne alebo len sčasti, ostatné ustanovenia tejto Zmluvy, ktorých sa neplatnosť alebo neúčinnosť priamo netýka, tým nie sú dotknuté a ostávajú naďalej v platnosti a účinnosti. Zmluvné strany sa zároveň v takomto prípade zaväzujú

bez zbytočného odkladu nahradiť neplatné alebo neúčinné ustanovenie Zmluvy takým ustanovením, ktoré bude platné a účinné a ktoré bude v čo možno najväčšej možnej miere zodpovedať vôli a úmyslu Zmluvných strán vyjadreným v neplatnom alebo neúčinnom ustanovení. Ak to nebude právne možné, na úpravu vzťahu medzi Zmluvnými stranami sa použije taká platná právna úprava, ktorá sa svojou povahou čo možno najviac približuje účelu a obsahu tejto Zmluvy.

5. Zmluvné strany vyhlasujú, že túto Zmluvu uzatvárajú na základe ich slobodnej a vážnej vôle, pričom ich zmluvné prejavy sú dostatočne určité a zrozumiteľné. Zmluvné strany si túto Zmluvu prečítali, porozumeli jej obsahu a na znak súhlasu s ňou ju vlastnoručne podpisujú.

6. Neoddeliteľnou súčasťou tejto Zmluvy je:  
Príloha č. 1 – vzor preberacieho protokolu

V Trenčíne dňa 19-11-2021

V Novom Meste nad Váhom  
dňa 19.11.2021

Príloha č. 1 k Zmluve o spolupráci.

## PREBERACÍ PROTOKOL

### Odvzdávajúci:

**Názov:** SR v správe Fakultná nemocnica Trenčín  
**Sídlo:** Legionárska 28, 911 71 Trenčín  
**IČO:** 00610470

a

### Preberajúci:

**Názov:** NsP Nové Mesto nad Váhom n. o.  
**Sídlo/miesto podnikania:** M.R. Štefánika 812/2, 915 31 Nové Mesto nad Váhom  
**IČO:** 36 119 369

### Predmet odovzdania:

| Označenie lieku                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Kód lieku | Počet jednotiek (dávk) predmetu zmluvy | Jednotková suma bez DPH v EUR | Jednotková suma s DPH (10 %) v EUR | Suma celkom bez DPH v EUR | Suma celkom s DPH (10 %) v EUR |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| Casirivimab a imdevimab, koncentrát na infúzny roztok pre intravenóznú infúziu, 2 spolu zabalené liekovky – jedna 20 ml injekčná liekovka s carivimabom obsahujúca 1 332 mg casirivimabu v 11,1 ml roztoku (120 mg/ml) a jedna 20 ml injekčná liekovka s imdevimabom obsahujúca 1 332 mg imdevimabu v 11,1 ml roztoku (120 mg/ml) | MD 708    | 50 ks                                  | 2 065,00 €                    | 2 271,50 €                         | 103250,00 €               | 113575,00 €                    |

V *Trenčíne*, dňa 19-11-2021

**PRÍLOHA I**

**PODMIENKY TÝKAJÚCE SA POUŽITIA, PODMIENKY TÝKAJÚCE SA DISTRIBÚCIE  
A CIEĽOVÝCH SKUPÍN PACIENTOV A PODMIENKY TÝKAJÚCE SA  
MONITOROVANIA BEZPEČNOSTI ADRESOVANÉ ČLENSKÝM ŠTÁTOM**

**PRE**

**NEREGISTROVANÝ LIEK**

**DOSTUPNÝ NA POUŽITIE**

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 6.

## 1. LIEK URČENÝ NA POUŽITIE

- **Názov lieku určeného na použitie:** TBC (bude stanovený neskôr)
- **Liečivá:** Navrhované medzinárodné nechránené názvy (INN) – kasirivimab a imdevimab (REGN-COV2)
- **Liekové forma:** Koncentrát na infúzny roztok
- **Cesta podávania:** Intravenózna infúzia
- **Sila:** 120 mg/ml kasirivimabu a 120 mg/ml imdevimabu

## 2. NÁZOV A KONTAKTNÉ ÚDAJE SPOLOČNOSTI

Názov: Regeneron Ireland DAC

Kontaktné údaje: Roche Registration GmbH

Tel.: +49 7624 14 2892

Fax: +49 7624 1015

E-mail: [global.eu\\_regulatory\\_office@roche.com](mailto:global.eu_regulatory_office@roche.com)

## 3. CIEĽOVÁ POPULÁCIA

Liečba potvrdeného ochorenia COVID-19 u pacientov vo veku 12 rokov a starších, ktorí nepotrebujú doplnkovú liečbu kyslíkom z dôvodu COVID-19 a ktorí majú vysoké riziko progresie do závažnej formy COVID-19.

Rizikové faktory môžu zahŕňať, ale nie výhradne:

- pokročilý vek,
- obezitu,
- kardiovaskulárne ochorenie vrátane hypertenzie,
- chronické ochorenie pľúc vrátane astmy,
- diabetes mellitus 1. typu alebo 2. typu,
- chronické ochorenie obličiek vrátane potreby dialyzačnej liečby,
- chronické ochorenie pečene,
- stavy spojené s imunosupresiou, na základe úsudku predpisujúceho lekára. Príklady zahŕňajú: protinádorovú liečbu, transplantáciu kostnej drene alebo orgánov, imunodeficiencie, infekciu HIV (ak je nedostatočne kontrolovaná alebo ak sú prítomné nálezy svedčiace o AIDS), kosáčikovitú anémiu, talasémiu a dlhodobé používanie liekov, ktoré oslabujú imunitný systém.

## 4. PODMIENKY TÝKAJÚCE SA DISTRIBÚCIE

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

## 5. PODMIENKY TÝKAJÚCE SA POUŽITIA

Kasirivimab a imdevimab môžu byť podávané iba v prostredí, kde majú poskytovatelia zdravotnej starostlivosti okamžitý prístup k liekom na liečbu závažnej reakcie na infúziu, akou je anafylaxia.

### Obmedzenie použitia u pacientov so závažnou formou COVID-19

Monoklonálne protilátky, akými sú kasirivimab a imdevimab, sa môžu spájať s horšími klinickými výsledkami, keď sú podávané hospitalizovaným pacientom s COVID-19, ktorí potrebujú dodávku kyslíka pomocou zariadenia s vysokým prietokom alebo mechanickú ventiláciu.

## **5.1 Dávkovanie**

### ▪ **Odporúčania na dávkovanie**

Odporúčaná dávka je 1 200 mg kasirivimabu a 1 200 mg imdevimabu, podaná formou jednorazovej intravenózne infúzie.

### ▪ **Dĺžka liečby a sledovanie pacienta**

Podajte formou intravenózne infúzie cez intravenóznú súpravu obsahujúcu sterilný, zabudovaný (*in-line*) alebo prídavný (*add-on*) 0,2 mikrónový filter.

Ak u pacienta vzniknú akékoľvek prejavy reakcií súvisiacich s infúziou alebo iné nežiaduce udalosti, rýchlosť podávania infúzie sa môže spomaliť alebo sa jej podávanie môže prerušiť. Pacienti majú byť sledovaní počas podávania infúzie a aspoň jednu hodinu po skončení infúzie.

### ▪ **Osobitné skupiny pacientov**

#### *Použitie v pediatrickej populácii*

Bezpečnosť a účinnosť kasirivimabu a imdevimabu u detí mladších ako 12 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje. U pediatrických pacientov, ktorí sú vo veku 12 rokov a starší, sa neodporúča žiadna úprava dávkovania.

#### *Použitie u starších osôb*

U pacientov vo veku  $\geq 65$  rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neodporúča žiadna úprava dávky.

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s poruchou funkcie pečene nebola farmakokinetika kasirivimabu a imdevimabu hodnotená. Nie je známe, či je u pacientov s poruchou funkcie pečene vhodná úprava dávkovania.

### ▪ **Spôsob podávania**

REGN-COV2 sa podáva intravenóznou infúziou.

1. Vyberte injekčnú liekovku s kasirivimabom 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. Pred podaním zrakom skontrolujte, či injekčná liekovka s kasirivimabom a injekčná liekovka s imdevimabom neobsahuje tuhé častice alebo nemá zmenenú farbu. Ak spozorujete tuhé častice alebo zmenu farby, musíte koncentráty zlikvidovať a použiť nové injekčné liekovky.
  - Koncentráty v injekčných liekovkách majú byť číre až mierne opalescenčné, bezfarebné až svetložlté.
3. Zaoštarajte si predplnený infúzny vak, ktorý obsahuje buď 50 ml, 100 ml, 150 ml, alebo 250 ml 0,9 % injekčného roztoku chloridu sodného.
4. Odoberte 10 ml kasirivimabu a 10 ml imdevimabu z príslušných injekčných liekoviek pomocou dvoch samostatných injekčných striekačiek (pozri tabuľku 1) a celých 20 ml vstreknite do predplneného infúzneho vaku obsahujúceho 0,9 % injekčný roztok chloridu sodného (pozri tabuľku 1). Zlikvidujte všetok liek, ktorý zostal v injekčných liekovkách.
5. Rukou jemne prevráťte infúzny vak približne desaťkrát, aby sa jeho obsah premiešal. Netraste ním.

6. Tento liek neobsahuje konzervačné látky, a preto sa má nariedený infúzny roztok podať okamžite.
- Ak okamžité podanie nie je možné, uchovávajúte nariedený infúzny roztok kasirivimabu a imdevimabu v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C najviac 36 hodín alebo pri izbovej teplote do 25 °C najviac 4 hodiny. Ak sa infúzny roztok uchováva v chladničke, pred podaním ho počas približne 30 minút nechajte dosiahnuť izbovú teplotu.

**Tabuľka 1: Pokyny na odporúčané dávkovanie, riedenie a podávanie kasirivimabu a imdevimabu formou i.v. infúzie**

| <b>2 400 mg dávka<sup>a</sup> kasirivimabu a imdevimabu. Pridajte:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 ml kasirivimabu (použite 1 injekčnú liekovku s objemom 11,1 ml alebo 4 injekčné liekovky, každá s objemom 2,5 ml) a</li> <li>• 10 ml imdevimabu (použite 1 injekčnú liekovku s objemom 11,1 ml alebo 4 injekčné liekovky, každá s objemom 2,5 ml),</li> </ul> <b>t. j. celkovo 20 ml, do predplneného infúzneho vaku s 0,9 % roztokom chloridu sodného a podajte podľa nasledovných pokynov<sup>b</sup></b> |                                             |                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>Veľkosť predplneného infúzneho vaku s 0,9 % roztokom chloridu sodného</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>Maximálna rýchlosť podávania infúzie</b> | <b>Minimálna doba podávania infúzie</b> |
| 50 ml                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 210 ml/h                                    | 20 minút                                |
| 100 ml                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 360 ml/h                                    | 20 minút                                |
| 150 ml                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 510 ml/h                                    | 20 minút                                |
| 250 ml                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 540 ml/h                                    | 30 minút                                |

<sup>a</sup> 1 200 mg kasirivimabu a 1 200 mg imdevimabu sa má pridať do toho istého infúzneho vaku a spolu podať formou jednorazovej intravenózne infúzie.

<sup>b</sup> Po skončení podávania infúzie prepláchnite infúznú súpravu 0,9 % injekčným roztokom chloridu sodného.

## 5.2 Kontraindikácie

Precitlivenosť na kasirivimab alebo imdevimab alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.

## 5.2 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

### Sledovateľnosť

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

### Precitlivenosť vrátane reakcií súvisiacich s infúziou

V súvislosti s podávaním kasirivimabu a imdevimabu boli hlásené závažné reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie. Ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky klinicky významnej reakcie z precitlivenosti alebo anafylaxie, ihneď ukončíte podávanie lieku a začnite vhodnú medikamentóznou liečbu a/alebo podpornú liečbu.

V súvislosti s podávaním kasirivimabu a imdevimabu boli pozorované reakcie súvisiace s infúziou. Tieto reakcie môžu byť závažné alebo život ohrozujúce. Prejavy a príznaky reakcií súvisiacich s infúziou môžu zahŕňať horúčku, dýchacie ťažkosti, zníženú saturáciu krvi kyslíkom, zimnicu, nauzeu, arytmiu (napr. atriálnu fibriláciu, tachykardiu, bradykardiu), bolesť na hrudníku alebo nepríjemný pocit v oblasti hrudníka, slabosť, zmenený duševný stav, bolesť hlavy, bronchospazmus, hypotenziu, hypertenziu, angioedém, podráždenie hrdla, vyrážku vrátane urtikárie, pruritus, myalgiu, závrat, únavu a diaforézu. Ak sa vyskytne reakcia súvisiaca s infúziou, zvážte spomalenie alebo zastavenie podávania infúzie a podajte vhodné lieky a/alebo podpornú liečbu.

## **5.4 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Kasirivimab a imdevimab sú monoklonálne protilátky, ktoré nie sú vylučované obličkami ani metabolizované enzýmami cytochrómu P450; preto nie sú pravdepodobné interakcie pri súbežnom podávaní liekov, ktoré sú vylučované obličkami alebo ktoré sú substrátmi, induktormi alebo inhibítormi enzýmov cytochrómu P450.

### **Imunitná odpoveď**

Súbežné podanie REGN-COV2 s očkovacími látkami proti ochoreniu COVID-19 nebolo sledované.

## **5.5 Gravidita a laktácia**

### **Gravidita**

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití kombinácie REGN-COV2 u gravidných žien. Štúdie reprodukčnej toxicity vykonané na zvieratách nie sú k dispozícii, avšak v štúdií skríženej reaktivity s tkanivami sa nezistila klinicky významná väzba kasirivimabu a imdevimabu na tkanivá ľudského plodu. Je známe, že ľudské protilátky podtriedy imunoglobulín G1 (IgG1) prechádzajú placentárnou bariérou; preto existuje možnosť prechodu kombinácie REGN-COV2 z matky na vyvíjajúci sa plod. Nie je známe, či sa tento potenciálny prechod kasirivimabu a imdevimabu premietne do prínosu alebo rizika liečby pre vyvíjajúci sa plod. REGN-COV2 sa má používať počas gravidity, iba ak možný prínos prevyšuje možné riziko pre matku a plod, berúc do úvahy všetky súvisiace zdravotné aspekty.

### **Laktácia**

K dispozícii nie sú žiadne údaje o prítomnosti kasirivimabu a/alebo imdevimabu v ľudskom mlieku alebo v zvieracom mlieku, o ich účinkoch na dojčené dieťa alebo o ich účinkoch na tvorbu mlieka. Je známe, že ľudský IgG sa vylučuje do materského mlieka počas niekoľkých prvých dní po pôrode a následne v krátkom čase klesá na nízke koncentrácie. Pri zohľadňovaní prínosov dojčenia pre vývin a zdravie dieťaťa je tiež potrebné vziať do úvahy klinickú potrebu REGN-COV2 u matky a akékoľvek možné nežiaduce účinky u dojčeného dieťaťa, vyplývajúce z liečby kombináciou REGN-COV2 alebo zo základného ochorenia matky. Dojčiace ženy s COVID-19 majú dodržiavať opatrenia, ktoré sú v súlade s klinickými odporúčaniami, aby predišli expozícii dojčaťa ochoreniu COVID-19.

### **Fertilita**

Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility.

## **5.6 Inkompatibilita**

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

## **5.7 Predávkovanie**

Nie sú skúsenosti s akútnym predávkovaním kombináciou REGN-COV2 u ľudí. V klinických skúsenostiach boli podávané dávky až do 8 000 mg (4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu, čo je viac ako 3-násobok odporúčanej dávky) bez toho, že by sa vyskytla toxicita limitujúca dávku. Liečba predávkovania má pozostávať zo všeobecných podporných opatrení vrátane monitorovania vitálnych funkcií a sledovania klinického stavu pacienta. K dispozícii nie je špecifické antidotum pri predávkovaní kombináciou REGN-COV2.

### **Zoznam pomocných látok:**

L-histidín

L-histidíni-um-chlorid, monohydrát

polysorbát 80

sacharóza

voda na injekciu

## 5.8 Čas použiteľnosti

Po otvorení: Po otvorení sa má liek nariediť a ihneď podať infúziou.

Po nariedení: nariedený roztok sa môže uchovávať najviac 4 hodiny pri izbovej teplote (do 25 °C) alebo najviac 36 hodín v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C.

Čas použiteľnosti neotvorených injekčných liekoviek je 24 mesiacov.

## 5.9 Podmienky na uchovávanie

Uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C v pôvodnej škatuľke na ochranu pred svetlom. Neuchovávať v mrazničke.

Injekčnými liekovkami netraste.

## 5.10 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

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

## 6. **ĎALŠIE INFORMÁCIE**

### ▪ **Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických skúšaní zahŕňajúcich zdravých dobrovoľníkov a pacientov bolo intravenózne podaným kasirivimabom a imdevimabom liečených celkovo viac ako 2 100 osôb.

Bezpečnosť kasirivimabu a imdevimabu je založená na analýze údajov zo štúdie R10933-10987-COV-2067, čo je randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie fázy I/II u ambulantných pacientov s príznakmi miernej až stredne závažnej formy COVID-19, u ktorých bol prvý pozitívny výsledok testu na infekciu vírusom SARS-CoV-2 stanovený zo vzorky odobratej v priebehu 3 dní pred začiatkom skúšanej liečby (t. j. pred podaním infúzie). Osoby boli liečené jednorazovou infúziou 2 400 mg dávky (1 200 mg kasirivimabu a 1 200 mg imdevimabu) (N = 258), alebo 8 000 mg dávky (4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu) (N = 260), alebo placebo (n = 262). Aktívne zisťované nežiaduce udalosti boli reakcie súvisiace s infúziou a reakcie z precitlivenosti stredne závažnej alebo vyššej intenzity vyskytujúce sa až do 29. dňa, všetky závažné nežiaduce udalosti (*serious adverse events*, SAE); a iba vo fáze 1 sa zisťovali všetky nežiaduce udalosti 3. a 4. stupňa závažnosti, ktoré sa objavili počas liečby.

Závažné nežiaduce udalosti boli hlásené u 4 osôb (1,6 %) v skupine s 2 400 mg dávkou kasirivimabu a imdevimabu, u 2 osôb (0,8 %) v skupine s 8 000 mg dávkou kasirivimabu a imdevimabu a u 6 osôb (2,3 %) v skupine s placebom. Žiadna SAE sa nepovažovala za súvisiacu so skúšaným liekom. SAE, ktoré boli hlásené ako nežiaduce udalosti 3. alebo 4. stupňa, boli pneumónia, hyperglykémia, nauzea a vracanie (pri 2 400 mg dávke kasirivimabu a imdevimabu), črevná obštrukcia a dyspnoe (pri 8 000 mg dávke kasirivimabu a imdevimabu) a COVID-19, pneumónia a hypoxia (pri placebe). Kasirivimab a imdevimab nie sú povolené na použitie v 8 000 mg dávke (4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu).

#### Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

V tabuľke 2 sú uvedené nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie s použitím nasledovnej konvencie: 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 ( $< 1/10\,000$ ); neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 2: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií**

| Trieda orgánových systémov                     | Frekvencia  | Nežiaduca reakcia                         |
|------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------------|
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu | Menej časté | Reakcie súvisiace s infúziou <sup>1</sup> |

<sup>1</sup> Príznaky hlásené ako reakcie súvisiace s infúziou (*infusion-related reactions*, IRR) sú opísané nižšie v odseku „Precitlivenosť vrátane anafylaxie a reakcií súvisiacich s infúziou“.

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Precitlivenosť vrátane anafylaxie a reakcií súvisiacich s infúziou*

Reakcie súvisiace s infúziou 2. alebo vyššieho stupňa závažnosti boli hlásené u 4 osôb (1,5 %) v skupine s 8 000 mg dávkou (4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu). Tieto prípady reakcií súvisiacich s infúziou boli stredne závažné a zahŕňali pyrexiu, zimnicu, urtikáriu, pruritus, bolesť brucha a návaly tepla. V skupine s placebom bola hlásená jedna reakcia súvisiaca s infúziou (nauzea) a v skupine s 2 400 mg dávkou (1 200 mg kasirivimabu a 1 200 mg imdevimabu) neboli hlásené žiadne reakcie súvisiace s infúziou.

U dvoch osôb, ktoré dostali 8 000 mg dávku kasirivimabu a imdevimabu, viedli reakcie súvisiace s infúziou (urtikária, pruritus, návaly tepla, pyrexia, dýchavičnosť, pocit tiesne na hrudníku, nauzea, vracanie) k trvalému ukončeniu podávania infúzie. Všetky nežiaduce udalosti odznali (pozri časť 4.4).

V klinickom programe bola hlásená jedna anafylaktická reakcia. Táto nežiaduca udalosť sa objavila v priebehu 1 hodiny od skončenia infúzie a vyžadovala liečbu adrenalinom. Táto nežiaduca udalosť odznala.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie 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.

#### ▪ **Súhrn relevantných farmakologických vlastností**

##### Mechanizmus účinku

REGN-COV2 je kombinácia dvoch rekombinantných ľudských monoklonálnych protilátok podtriedy IgG1, ktoré nemajú modifikovanú Fc oblasť, pričom obidve tieto protilátky sú zacielené na „spike“ proteín (t. j. povrchový glykoproteín výbežkov resp. proteín S) vírusu SARS-CoV-2. REGN-COV2 vykazuje neutralizačnú aktivitu pri koncentrácii 31,0 pmol/l (0,005 µg/ml), ktorá zaisťuje inhibíciu 50 % vírusovej infekcie v plak-redukčnom neutralizačnom teste (PRNT50). Kasirivimab a imdevimab sa viažu na neprekrývajúce sa epitopy receptor-viažucej domény (*receptor binding domain*, RBD) „spike“ proteínu. Blokovanie interakcie medzi „spike“ proteínom a angiotenzín-konvertujúcim enzýmom 2 (*angiotensin-converting enzyme 2*, ACE2) vedie k inhibícii infekcie hostiteľských buniek.

##### Antivírusová aktivita

V teste neutralizácie vírusu SARS-CoV-2 vykonanom na bunkách Vero-E6, kasirivimab, imdevimab a REGN-COV2 neutralizovali vírus SARS-CoV-2 (izolát USA-WA1/2020) pri koncentrácii 37,4 pmol/l (0,006 µg/ml), 42,1 pmol/l (0,006 µg/ml) a 31,0 pmol/l (0,005 µg/ml), v uvedenom poradí, ktorá zaisťovala inhibíciu 50 % vírusovej infekcie v plak-redukčnom neutralizačnom teste (PRNT50).

Účinok REGN-COV2 v podmienkach *in vivo* bol hodnotený na opiciach druhu makak rhesus a sýrskych/zlatých škrečkoch. Terapeutické podanie REGN-COV2 v dávke 25 mg/kg alebo 150 mg/kg makakom rhesus, ktoré boli infikované vírusom SARS-CoV-2, viedlo k rýchlejšiemu vymiznutiu (klírensu) vírusu vo vzorkách z výteru z nazofaryngu a z výteru z ústnej dutiny, ako aj k zmierneniu patologického nálezu na pľúcach, v porovnaní so zvieratami liečenými placebom. Terapeutické podanie REGN-COV2 v dávke 5 mg/kg a v dávke 50 mg/kg škrečkom, ktoré boli infikované vírusom SARS-CoV-2, bolo terapeuticky prospešné, čo sa preukázalo obmedzeným úbytkom telesnej hmotnosti v porovnaní so zvieratami liečenými placebom.

### Antivírusová rezistencia

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

Únikové varianty boli identifikované po 2 pasážovaniach rekombinantného vírusu vezikulárnej stomatitídy (VSV) kódujúceho „spike“ proteín vírusu SARS-CoV-2 v bunkovej kultúre za prítomnosti samotného kasirivimabu alebo samotného imdevimabu, ale nie po 2 pasážovaniach za prítomnosti kombinácie kasirivimabu + imdevimabu. Varianty, ktoré vykazovali zníženú citlivosť na samotný kasirivimab, zahŕňali substitúcie aminokyselín v „spike“ proteíne K417E (182-násobne znížená citlivosť), K417N (7-násobne znížená citlivosť), K417R (61-násobne znížená citlivosť), Y453F (> 438-násobne znížená citlivosť), L455F (80-násobne znížená citlivosť), E484K (25-násobne znížená citlivosť), F486V (> 438-násobne znížená citlivosť) a Q493K (> 438-násobne znížená citlivosť). Varianty, ktoré vykazovali zníženú citlivosť na samotný imdevimab, zahŕňali substitúcie K444N (> 755-násobne znížená citlivosť), K444Q (> 548-násobne znížená citlivosť), K444T (> 1 033-násobne znížená citlivosť) a V445A (> 548-násobne znížená citlivosť). Varianty, ktoré vykazovali zníženú citlivosť na kombináciu kasirivimabu + imdevimabu, zahŕňali K444T (6-násobne znížená citlivosť) a V445A (5-násobne znížená citlivosť).

V neutralizačných testoch so pseudotypmi VSV vytvorenými za použitia 39 rôznych variantov „spike“ proteínu pochádzajúcich z cirkulujúceho vírusu SARS-CoV-2 mal samotný kasirivimab zníženú schopnosť neutralizácie variantov so substitúciami Q409E (4-násobne), G476S (5-násobne) a S494P (5-násobne) a samotný imdevimab mal zníženú schopnosť neutralizácie variantu so substitúciou N439K (463-násobne). Kombinácia kasirivimabu + imdevimabu si zachovala účinnosť voči všetkým testovaným variantom.

Hodnotený bol vplyv jednotlivých mutácií identifikovaných buď vo variante B.1.1.7 pochádzajúcom zo Spojeného kráľovstva, alebo vo variante B.1.351 pochádzajúcom z Južnej Afriky na neutralizačnú účinnosť jednotlivých monoklonálnych protilátok a kombinácie kasirivimabu + imdevimabu v neutralizačnom teste s pseudovírusom na báze VSV. Kombinácia kasirivimabu + imdevimabu si zachovala vysoko účinnú neutralizačnú schopnosť voči variantom B.1.1.7 a B.1.351. Obe dve jednotlivé monoklonálne protilátky si zachovali účinnosť voči variantu B.1.1.7. Imdevimab si zachoval účinnosť voči variantu B.1.351.

Predbežné údaje z klinického skúšania R10933-10987-COV-2067 ukázali, že iba jeden variant (G446V) sa vyskytol na úrovni  $\geq 15\%$  alelickej frakcie a bol detegovaný u 3/66 osôb, u ktorých boli k dispozícii údaje zo sekvenovania nukleotidov v jednom časovom bode (a to v čase zaradenia do štúdie u jednej osoby zo skupiny s placebom a jednej osoby zo skupiny s 2 400 mg dávkou kombinácie kasirivimabu + imdevimabu a na 25. deň u jednej osoby zo skupiny s 8 000 mg dávkou kombinácie kasirivimabu + imdevimabu). Variant so substitúciou G446V mal v neutralizačnom teste s pseudočasticami VSV 135-násobne zníženú citlivosť na imdevimab v porovnaní s divokým typom vírusu, ale zostal citlivý na kasirivimab a na kombináciu kasirivimabu + imdevimabu.

Je možné, že varianty súvisiace s rezistenciou na kombináciu kasirivimabu + imdevimabu môžu vykazovať skříženú rezistenciu na iné monoklonálne protilátky, ktoré sú zacielené na receptor-viažucu doménu vírusu SARS-CoV-2. Klinický dopad nie je známy.

### Oslabenie imunitnej odpovede

Existuje teoretické riziko, že podanie protilátky môže oslabiť endogénnu imunitnú odpoveď na SARS-CoV-2 a zvýšiť náchylnosť pacientov na reinfekciu.

▪ **Súhrn relevantným klinických vlastností**

Účinnosť REGN-COV2 u 799 ambulantných dospelých s ochorením COVID-19 bola hodnotená v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní, označenom ako štúdia 1 (NCT04425629). Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1:1 na podanie jednorazovej intravenózne (i.v.) infúzie 2 400 mg dávky kombinácie kasirivimabu a imdevimabu (1 200 mg kasirivimabu a 1 200 mg imdevimabu) (n = 266), 8 000 mg dávky kombinácie kasirivimabu a imdevimabu (4 000 mg kasirivimabu a 4 000 mg imdevimabu) (n = 267), alebo placebo (n = 266). Aby boli osoby vhodné na zaradenie do štúdie, museli mať laboratórne potvrdenú infekciu vírusom SARS-CoV-2, nástup príznakov ochorenia COVID-19 v priebehu  $\leq 7$  dní pred randomizáciou, hodnotu saturácie krvi O<sub>2</sub> udržanú na úrovni  $\geq 93$  % pri dýchaní okolitého vzduchu, v minulosti ani v súčasnosti sa u nich nesmela používať potenciálne účinná liečba COVID-19 (napr. rekonvalescentná plazma, kortikosteroidy alebo remdesivir) a v minulosti ani v súčasnosti nesmeli byť hospitalizované z dôvodu liečby COVID-19.

Dĺžka trvania štúdie bola 28 dní u každého pacienta. Počas celého obdobia štúdie sa odoberali vzorky z výterov z nazofaryngu (NF); zbierali sa aj informácie o akejkoľvek návšteve kvôli lekárskej starostlivosti z dôvodu COVID-19.

Úvodná deskriptívna analýza virologických cieľových ukazovateľov sa uskutočnila u prvých 275 pacientov (analyzovaná skupina č. 1). Aby sa nezávislým spôsobom zreplikovali deskriptívne analýzy vykonané u prvých 275 pacientov, primárne virologické analýzy (pozri tabuľku 2) sa uskutočnili u ďalších 524 pacientov (analyzovaná skupina č. 2). Primárne klinické analýzy sa uskutočnili v celej populácii 799 pacientov (analyzovaná skupina č. 1/č. 2).

Demografické a východiskové charakteristiky týchto 3 analyzovaných skupín sú uvedené nižšie v tabuľke 3.

**Tabuľka 3: Demografické a východiskové charakteristiky v štúdii 1**

| Parameter                                                                                       | Analyzovaná skupina č. 1<br>n = 275 | Analyzovaná skupina č. 2<br>n = 524 | Analyzovaná skupina č. 1/č. 2<br>n = 799 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------|
| Priemerný vek, roky (rozmedzie)                                                                 | 44 (18 – 81)                        | 41 (18 – 89)                        | 42 (18 – 89)                             |
| % nad 50 rokov                                                                                  | 32                                  | 28                                  | 29                                       |
| % nad 65 rokov                                                                                  | 7                                   | 7                                   | 7                                        |
| % žien                                                                                          | 51                                  | 54                                  | 53                                       |
| % osôb beloškého pôvodu                                                                         | 82                                  | 87                                  | 85                                       |
| % osôb černoškého pôvodu                                                                        | 13                                  | 7                                   | 9                                        |
| % osôb ázijského pôvodu                                                                         | 1                                   | 2                                   | 2                                        |
| % osôb hispánskeho alebo latinskoamerického pôvodu                                              | 56                                  | 48                                  | 50                                       |
| % osôb s vysokým rizikom <sup>a</sup><br>( $\geq 1$ rizikový faktor pre závažnú formu COVID-19) | 64                                  | 59                                  | 61                                       |
| % obéznych osôb                                                                                 | 42                                  | 35                                  | 37                                       |
| Priemerná dĺžka trvania príznakov (dni)                                                         | 3                                   | 3                                   | 3                                        |
| Virologický parameter pri zaradení do štúdie                                                    |                                     |                                     |                                          |
| % séronegatívnych osôb                                                                          | 41                                  | 56                                  | 51                                       |
| Priemerná hodnota log <sub>10</sub> kópií/ml                                                    | 6,60                                | 6,34                                | 6,41                                     |
| % séronegatívnych osôb                                                                          | 45                                  | 34                                  | 38                                       |
| Priemerná hodnota log <sub>10</sub> kópií/ml                                                    | 3,30                                | 3,49                                | 3,43                                     |
| % iných                                                                                         | 14                                  | 11                                  | 11                                       |

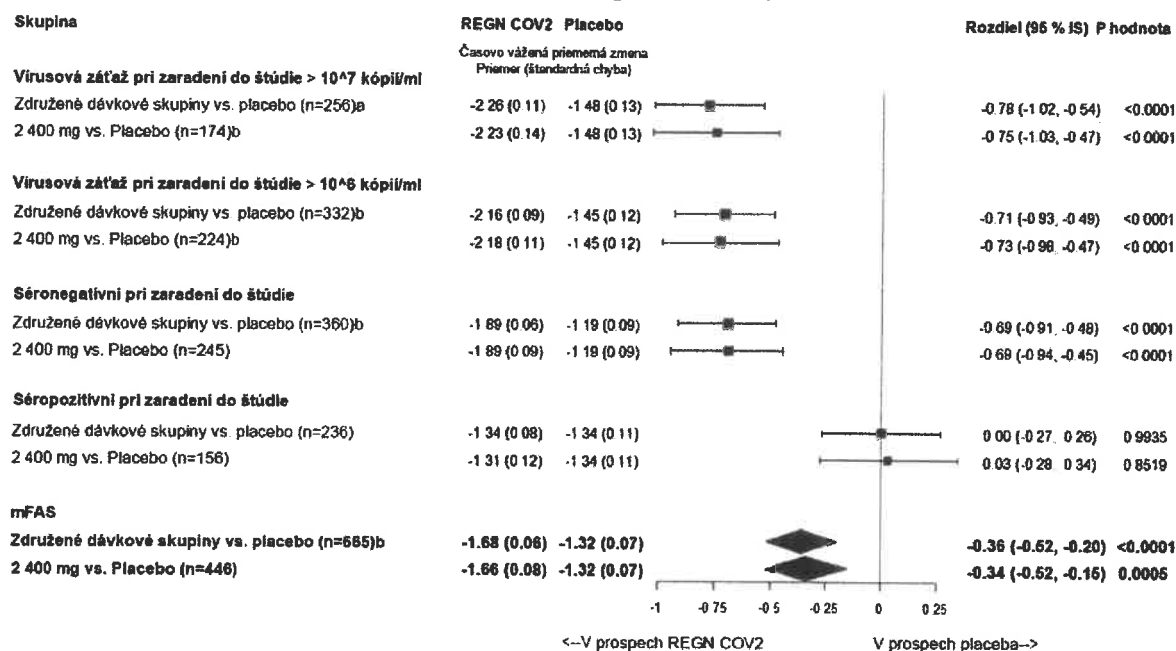
<sup>a</sup> Štúdia 1 definovala pacientov ako vysokorizikových, ak mali 1 alebo viaceré nasledovné rizikové faktory: vek > 50 rokov; BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> na základe údajov o vitálnych znakoch v CRF (Case Report Form - záznamový formulár účastníka)

klinického skúšania); kardiovaskulárne ochorenie vrátane hypertenzie; chronické ochorenie obličiek vrátane potreby dialyzačnej liečby; chronické ochorenie pľúc vrátane astmy; chronické metabolické ochorenie vrátane diabetu; chronické ochorenie pečene; a stavy spojené s imunosupresiou, na základe úsudku skúšajúceho lekára. Virologické cieľové ukazovatele v analyzovanej skupine č. 1 boli deskriptívne a boli prospektívne testované hierarchickým spôsobom v analyzovanej skupine č. 2; metóda štatistickej hierarchie sa uplatnila aj pri testovaní klinických cieľových ukazovateľov v analyzovanej skupine č. 1/č. 2.

Pri všetkých cieľových ukazovateľoch účinnosti sa analýzy uskutočnili v modifikovanom celom súbore určenom pre analýzu (*modified full analysis set*, mFAS), ktorý bol definovaný ako osoby, ktoré mali v čase zaradenia do štúdie pozitívny výsledok testu stanovený metódou kvantitatívnej polymerázovej reťazovej reakcie s reverznou transkripciou (RT-qPCR). V analyzovanej skupine č. 2 bolo primárnym virologickým cieľovým ukazovateľom zníženie hodnoty dennej virologickej záťaže ( $\log_{10}$  kópií/ml) až do 7. dňa v porovnaní s východiskovou hodnotou (čo sa hodnotilo ako priemerná hodnota časovo váženej priemernej dennej zmeny). Kľúčovým klinickým cieľovým ukazovateľom (analyzovaná skupina č. 1/č. 2) bol percentuálny podiel pacientov, ktorí mali pri zaradení do štúdie pozitívny výsledok RT-qPCR testu a u ktorých bola potrebná 1 alebo viacej návštev kvôli lekárskej starostlivosti (*medically attended visits*, MAV) z dôvodu progresie COVID-19. Pozrite si tabuľku 3 pre výsledky testované hierarchickým spôsobom v analyzovanej skupine č. 2 a v analyzovanej skupine č. 1/č. 2, uvedené vedľa deskriptívnych výsledkov týkajúcich sa analyzovanej skupiny č. 1.

Deskriptívne virologické cieľové ukazovatele v analyzovanej skupine č. 1 boli hierarchickým spôsobom testované a potvrdené v analyzovanej skupine č. 2 (pozri tabuľku 3). U všetkých pacientov liečených kombináciou REGN-COV2 došlo k významnému zníženiu vírusovej záťaže, meranej vo vzorkách z nazofaryngu pomocou RT-qPCR až do 7. dňa, pozri graf 1. Najväčšie zníženie vírusovej záťaže bolo pozorované u pacientov, ktorí mali pri zaradení do štúdie vysokú vírusovú záťaž ( $> 10^6$  alebo  $> 10^7$  kópií/ml), a u pacientov, ktorí boli pri zaradení do štúdie séronegatívni, pozri graf 2.

**Graf 1: Zníženie časovo váženej priemernej dennej vírusovej záťaže ( $\log_{10}$  kópií/ml) až do 7. dňa (mFAS, analyzovaná skupina č. 1/č. 2)**

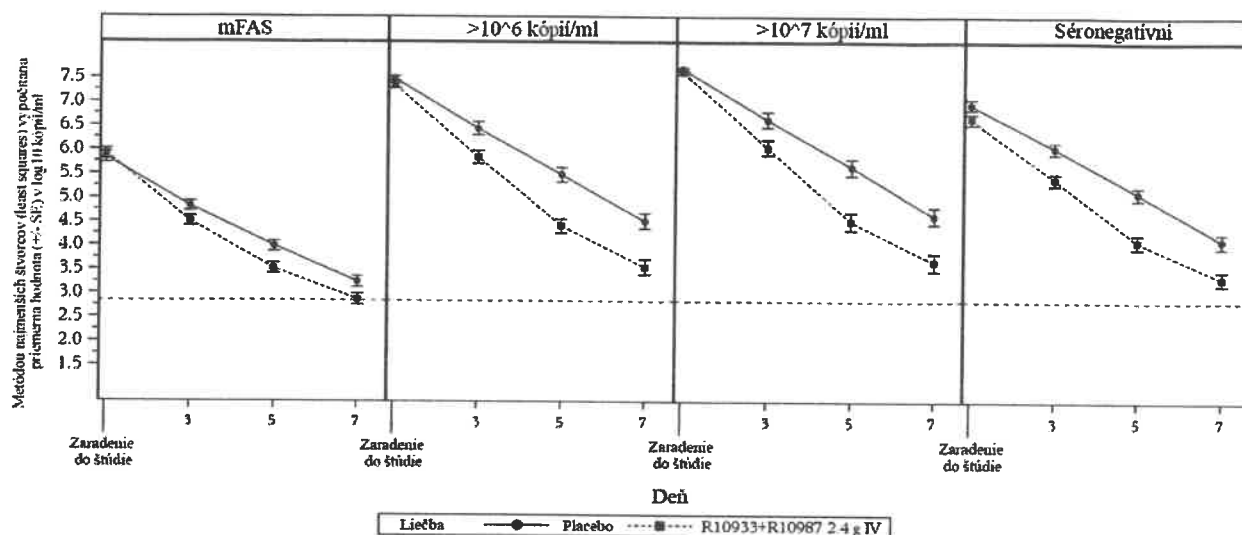


<sup>a</sup> Primárny virologický cieľový ukazovateľ

<sup>b</sup> Hierarchickým spôsobom testovaný vopred špecifikovaný cieľový ukazovateľ

Séronegativita bola definovaná ako neprítomnosť merateľných IgG proti „spike“ proteínu, IgA proti „spike“ proteínu a IgG proti nukleokapsidovému proteínu a séropozitivita bola definovaná ako prítomnosť merateľných IgG proti „spike“ proteínu, IgA proti „spike“ proteínu a/alebo IgG proti nukleokapsidovému proteínu.

**Graf 2: Hodnota vírusovej záťaže na stupnici log10 na každej návšteve až do 7. dňa, vo vzorkách z nazofaryngu (mFAS, analyzovaná skupina č. 1/č. 2)**



Hoci v tomto klinickom skúšaní fázy 2 bola na zadefinovanie primárneho cieľového ukazovateľa použitá vírusová záťaž, dôležité klinické dôkazy, ktoré preukazujú, že kombinácia REGN-COV2 môže byť účinná, vyplynuli z vopred definovaného sekundárneho cieľového ukazovateľa, ktorým boli návštevy kvôli lekárskej starostlivosti. Návštevy kvôli lekárskej starostlivosti zahŕňali hospitalizácie, návštevy pohotovosti, návštevy ambulancie rýchlej lekárskej pomoci alebo telefonickú konzultáciu s lekárom/návštevu ambulancie lekára. MAV vrátane hospitalizácií alebo návštev pohotovosti z dôvodu ochorenia COVID-19 boli potrebné u nižšieho percenta pacientov, ktorí boli liečení kombináciou REGN-COV2, v porovnaní s pacientmi, ktorí dostali placebo (pozri tabuľku 4). Výsledky týkajúce sa tohto cieľového ukazovateľa naznačili relatívne plochú krivku závislosti odpovede na liečbu od dávky. Zníženie absolútneho rizika pri kombinácii REGN-COV2 v porovnaní s placebom je väčšie u osôb, ktorým hrozí vyššie riziko hospitalizácie podľa kritérií pre vysoké riziko (tabuľka 5).

**Tabuľka 4: Návštevy kvôli lekárskej starostlivosti u všetkých pacientov, mFAS, analyzovaná skupina č. 1/č. 2**

| Liečba                                                                  | N   | Udalosti | Percento pacientov | Rozdiel rizika | 95 % IS        |
|-------------------------------------------------------------------------|-----|----------|--------------------|----------------|----------------|
| <b>Návštevy kvôli lekárskej starostlivosti považované za udalosti</b>   |     |          |                    |                |                |
| Placebo                                                                 | 231 | 15       | 6,5 %              |                |                |
| 2 400 mg dávka REGN-COV2                                                | 215 | 6        | 2,8 %              | -3,7 %         | -8,0 %, 0,3 %  |
| Obidve dávky REGN-COV2                                                  | 434 | 12       | 2,8 %              | -3,7 %         | -7,9 %, -0,3 % |
| <b>Hospitalizácia alebo návštevy pohotovosti považované za udalosti</b> |     |          |                    |                |                |
| Placebo                                                                 | 231 | 10       | 4,3 %              |                |                |
| 2 400 mg dávka REGN-COV2                                                | 215 | 4        | 1,9 %              | -2,5 %         | -6,2 %, 0,9 %  |
| Obidve dávky REGN-COV2                                                  | 434 | 8        | 1,8 %              | -2,5 %         | -6,1 %, 0,2 %  |

Analýzovaná skupina č. 1/č. 2 je definovaná ako 665 pacientov, ktorí boli zaradení do fázy 1 a fázy 2 štúdie COV-2067.

**Tabuľka 5: Návštevy kvôli lekárskej starostlivosti u vysokorizikových pacientov, mFAS, analyzovaná skupina č. 1/č. 2**

| Liečba                                                                  | N   | Udalosti | Percento pacientov | Rozdiel rizika | 95 % IS         |
|-------------------------------------------------------------------------|-----|----------|--------------------|----------------|-----------------|
| <b>Návštevy kvôli lekárskej starostlivosti považované za udalosti</b>   |     |          |                    |                |                 |
| Placebo                                                                 | 142 | 13       | 9,2 %              |                |                 |
| 2 400 mg dávka REGN-COV2                                                | 134 | 3        | 2,2 %              | -6,9 %         | -13,2 %, -1,3 % |
| Obidve dávky REGN-COV2                                                  | 266 | 7        | 2,6 %              | -6,5 %         | -12,7 %, -1,6 % |
| <b>Hospitalizácia alebo návštevy pohotovosti považované za udalosti</b> |     |          |                    |                |                 |
| Placebo                                                                 | 142 | 9        | 6,3 %              |                |                 |
| 2 400 mg dávka REGN-COV2                                                | 134 | 2        | 1,5 %              | -4,8 %         | -10,4 %, -0,1 % |
| Obidve dávky REGN-COV2                                                  | 266 | 5        | 1,9 %              | -4,5 %         | -10,0 %, -0,5 % |

Analýzovaná skupina č. 1/č. 2 je definovaná ako 665 pacientov, ktorí boli zaradení do fázy 1 a fázy 2 štúdie COV-2067.

**Tabuľka 6: Návštevy kvôli lekárskej starostlivosti u pacientov bez vysokého rizika, mFAS, analyzovaná skupina č. 1/č. 2**

| Liečba                                                                  | N   | Udalosti | Percento pacientov | Rozdiel rizika | 95 % IS         |
|-------------------------------------------------------------------------|-----|----------|--------------------|----------------|-----------------|
| <b>Návštevy kvôli lekárskej starostlivosti považované za udalosti</b>   |     |          |                    |                |                 |
| Placebo                                                                 | 89  | 2        | 2,2 %              |                |                 |
| 2 400 mg dávka REGN-COV2                                                | 81  | 3        | 3,7 %              | 1,5 %          | -13,5 %, 16,4 % |
| Obidve dávky REGN-COV2                                                  | 168 | 5        | 3,0 %              | 0,7 %          | -12,1 %, 13,5 % |
| <b>Hospitalizácia alebo návštevy pohotovosti považované za udalosti</b> |     |          |                    |                |                 |
| Placebo                                                                 | 89  | 1        | 1,1 %              |                |                 |
| 2 400 mg dávka REGN-COV2                                                | 81  | 2        | 2,5 %              | 1,3 %          | -13,7 %, 16,3 % |
| Obidve dávky REGN-COV2                                                  | 168 | 3        | 1,8 %              | 0,7 %          | -12,2 %, 13,5 % |

Analýzovaná skupina č. 1/č. 2 je definovaná ako 665 pacientov, ktorí boli zaradení do fázy 1 a fázy 2 štúdie COV-2067.

**Tabuľka 7: Návštevy kvôli lekárskej starostlivosti u séronegatívnych pacientov, mFAS, analyzovaná skupina č. 1/č. 2**

| Liečba                                                                  | N   | Udalosti | Percento pacientov | Rozdiel rizika | 95 % IS         |
|-------------------------------------------------------------------------|-----|----------|--------------------|----------------|-----------------|
| <b>Návštevy kvôli lekárskej starostlivosti považované za udalosti</b>   |     |          |                    |                |                 |
| Placebo                                                                 | 124 | 12       | 9,7 %              |                |                 |
| 2 400 mg dávka REGN-COV2                                                | 121 | 4        | 3,3 %              | -6,4 %         | -13,4 %, -0,1 % |
| Obidve dávky REGN-COV2                                                  | 236 | 8        | 3,4 %              | -6,3 %         | -13,2 %, -0,8 % |
| <b>Hospitalizácia alebo návštevy pohotovosti považované za udalosti</b> |     |          |                    |                |                 |
| Placebo                                                                 | 124 | 7        | 5,6 %              |                |                 |
| 2 400 mg dávka REGN-COV2                                                | 121 | 3        | 2,5 %              | -3,2 %         | -15,7 %, 9,3 %  |
| Obidve dávky REGN-COV2                                                  | 236 | 6        | 2,5 %              | -3,1 %         | -13,9 %, 7,8 %  |

Analýzovaná skupina č. 1/č. 2 je definovaná ako 665 pacientov, ktorí boli zaradení do fázy 1 a fázy 2 štúdie COV-2067.

**Tabuľka 8: Návštevy kvôli lekárskej starostlivosti u séropozitívnych pacientov, mFAS, analyzovaná skupina č. 1/č. 2**

| Liečba                                                                  | N   | Udalosti | Percento pacientov | Rozdiel rizika | 95 % IS         |
|-------------------------------------------------------------------------|-----|----------|--------------------|----------------|-----------------|
| <b>Návštevy kvôli lekárskej starostlivosti považované za udalosti</b>   |     |          |                    |                |                 |
| Placebo                                                                 | 83  | 2        | 2,4 %              |                |                 |
| 2 400 mg dávka REGN-COV2                                                | 73  | 2        | 2,7 %              | 0,3 %          | -6,1 %, 7,4 %   |
| Obidve dávky REGN-COV2                                                  | 153 | 3        | 2,0 %              | -0,4 %         | -6,8 %, 4,0 %   |
| <b>Hospitalizácia alebo návštevy pohotovosti považované za udalosti</b> |     |          |                    |                |                 |
| Placebo                                                                 | 83  | 2        | 2,4 %              |                |                 |
| 2 400 mg dávka REGN-COV2                                                | 73  | 1        | 1,4 %              | -1,0 %         | -16,6 %, 14,6 % |
| Obidve dávky REGN-COV2                                                  | 153 | 1        | 0,7 %              | -1,8 %         | -15,0 %, 11,6 % |

Analyzovaná skupina č. 1/č. 2 je definovaná ako 665 pacientov, ktorí boli zaradení do fázy 1 a fázy 2 štúdie COV-2067.

Medián času do zlepšenia príznakov, podľa záznamov v denníku príznakov špecificky vytvorenom pre toto klinické skúšanie, bol 5 dní u pacientov liečených kombináciou REGN-COV2, ktorí mali 1 alebo viac rizikových faktorov, v porovnaní so 7 dňami u pacientov, ktorí boli liečení placebom, a to v analyzovanej skupine č. 1/č. 2. Medián času do zlepšenia príznakov, podľa záznamov v denníku príznakov špecificky vytvorenom pre toto klinické skúšanie, bol 5 dní u pacientov liečených kombináciou REGN-COV2, ktorí mali 2 alebo viac rizikových faktorov, v porovnaní s 11 dňami u pacientov, ktorí boli liečení placebom. Hodnotené príznaky zahŕňali subjektívny pocit horúčky, zimnicu, bolesť hrdla, kašeľ, dýchavičnosť/dýchacie ťažkosti, nauzeu, vracanie, hnačku, bolesť hlavy, začervenanie/slzenie očí, bolesť svalov a kĺbov, stratu chuti/čuchu, únavu, nechutenstvo, zmätenosť, závrat, pocit tlaku/tiesne na hrudníku, bolesť na hrudníku, bolesť žalúdka, vyrážku, kýchanie, tvorbu spúta/hlienu, vodnatý výtok z nosa. Zlepšenie príznakov bolo definované ako mierne alebo žiadne príznaky v prípade, keď boli príznaky pri zaradení do štúdie vyhodnotené ako stredne závažné alebo závažné, a žiadne príznaky v prípade, keď boli príznaky pri zaradení do štúdie vyhodnotené ako mierne alebo žiadne.

## 7. PODMIENKY TÝKAJÚCE SA MONITOROVANIA BEZPEČNOSTI

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 6.

## 8. DÁTUM ROZHODNUTIA VÝBORU PRE LIEKY NA HUMÁNNE POUŽITIE (CHMP)

26. februára 2021