

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

EVUSHELD 150 mg + 150 mg injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno balení obsahuje dvě injekční lahvičky:

Jedna injekční lahvička s tixagevimabem obsahuje 150 mg tixagevimabu v 1,5 ml roztoku (100 mg/ml).

Jedna injekční lahvička s cilgavimabem obsahuje 150 mg cilgavimabu v 1,5 ml roztoku (100 mg/ml).

Tixagevimab a cilgavimab jsou vyráběny rekombinantní DNA technologií v ovariálních buňkách křečička čínského (CHO).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční lahvička tixagevimabu obsahuje 0,6 mg polysorbátu 80.

Jedna injekční lahvička cilgavimabu obsahuje 0,6 mg polysorbátu 80.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Čirý až opalizující, bezbarvý až slabě žlutý roztok s hodnotou pH 6,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Preexpoziční profylaxe

Přípravek EVUSHELD je indikován k preexpoziční profylaxi onemocnění covid-19 u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností alespoň 40 kg, (viz body 4.2, 5.1 a 5.2).

Léčba

Přípravek EVUSHELD je indikován k léčbě dospělých a dospívajících (ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností alespoň 40 kg) s onemocněním covid-19, kteří nevyžadují doplňkovou oxigenoterapii kyslík a u kterých je zvýšené riziko progresu do závažného onemocnění covid-19 (viz body 4.2, 5.1 a 5.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

EVUSHELD musí být podáván zdravotnickým pracovníkem.

Přípravek má být podáván ve zdravotnickém zařízení, které umožňuje léčbu závažných hypersenzitivních reakcí, jako je anafylaxe. Po podání přípravku je třeba pacienta sledovat v souladu s místní lékařskou praxí.

Dávkování

Preexpoziční profylaxe

Doporučená dávka u dospělých a dospívajících pacientů ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností alespoň 40 kg je 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu (tabulka 1) podaná ve dvou samostatných následných intramuskulárních injekcích.

Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti při opakovaném podávání přípravku EVUSHELD.

Trvání ochrany přípravkem EVUSHELD je u některých variant viru nejisté z důvodu pozorovaného poklesu neutralizační aktivity při *in vitro* testování (viz body 4.4 a 5.1).

Léčba

Doporučená dávka u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností alespoň 40 kg je 300 mg tixagevimabu a 300 mg cilgavimabu (tabulka 1) podaná ve dvou samostatných následných intramuskulárních injekcích.

EVUSHELD má být podán co nejdříve po pozitivním testu na virus SARS-CoV-2 a do 7 dnů od nástupu příznaků onemocnění covid-19 (viz bod 5.1).

Tabulka 1 Doporučené dávkování

Indikace	Dávka přípravku EVUSHELD tixagevimab + cilgavimab	Dávka protilátky	Potřebný počet injekčních lahviček ^a	Objem, který má být natažen z injekční lahvičky
Preexpoziční profylaxe	150 mg + 150 mg (1 balení přípravku EVUSHELD)	tixagevimab 150 mg	1 injekční lahvička (tmavě šedé víčko)	1,5 ml
		cilgavimab 150 mg	1 injekční lahvička (bílé víčko)	1,5 ml
Léčba	300 mg + 300 mg (2 balení přípravku EVUSHELD)	tixagevimab 300 mg	2 injekční lahvičky (tmavě šedé víčko)	3,0 ml
		cilgavimab 300 mg	2 injekční lahvičky (bílé víčko)	3,0 ml

^a Každá injekční lahvička obsahuje nadbytečný objem, aby bylo možné odebrat 150 mg (1,5 ml).

Starší populace

Není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

U dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností alespoň 40 kg není nutná úprava dávky (viz bod 5.2). Bezpečnost a účinnost přípravku EVUSHELD u dětí mladších 12 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Intramuskulární podání.

Tixagevimab a cilgavimab musí být podány jako dvě samostatné následné i.m. injekce do různých injekčních míst ve dvou různých svalech, nejlépe do hýžd'ových svalů.

Jedno balení přípravku EVUSHELD obsahuje dvě injekční lahvičky:

- injekční roztok tixagevimabu (tmavě šedé víčko injekční lahvičky);
- injekční roztok cilgavimabu (bílé víčko injekční lahvičky).

Pokyny pro zacházení s tímto léčivým přípravkem před jeho podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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

Hypersenzitivita včetně anafylaxe

Po podání přípravku EVUSHELD byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe (viz bod 4.8). Pokud se objeví známky a příznaky klinicky významné hypersenzitivní reakce nebo anafylaxe, ihned přerušete podávání a zahajte vhodnou léčbu a/nebo podpůrnou léčbu.

Kardiovaskulární a/nebo tromboembolické příhody

Ve studii PROVENT zaznamenalo více účastníků v rameni s přípravkem EVUSHELD závažné srdeční nebo tromboembolické nežádoucí příhody ve srovnání s pacienty v rameni s placebem (1,6 % oproti 0,9 %). Většina účastníků měla kardiovaskulární rizikové faktory a/nebo kardiovaskulární onemocnění v anamnéze, což může vysvětlit výskyt takovýchto příhod.

Příčinná souvislost mezi přípravkem EVUSHELD a těmito příhodami nebyla zjištěna.

Je třeba zvážit rizika a přínosy před zahájením léčby přípravkem EVUSHELD u jedinců s vysokým rizikem kardiovaskulárních nebo tromboembolických příhod. Pacienti mají být informováni

o známkách a příznacích svědčících pro kardiovaskulární příhodu (zejména bolest na hrudi, dušnost, malátnost, pocit točení hlavy nebo pocit na omdlení) a pokud se takové příznaky objeví, mají okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

Klinicky významné krvácivé poruchy

Pacientům s trombocytopenií nebo jakoukoli poruchou krevní srážlivosti má být přípravek EVUSHELD, stejně jako jiné intramuskulární injekce, podáván s opatrností.

Antivirová rezistence

Klinické studie s přípravkem EVUSHELD byly provedeny v období, kdy převládaly varianty alfa, beta, gama a delta. Cirkulující varianty viru SARS-CoV-2 mohou být spojeny s rezistencí k monoklonálním protilátkám, jako jsou tixagevimab and cilgavimab. *In vitro* neutralizační aktivita přípravku EVUSHELD proti virovým variantám SARS-CoV-2 je uvedena v tabulce 3 (viz bod 5.1).

Pacienti, kterým je preventivně podán přípravek EVUSHELD, mají být informováni o možnosti výskytu průlomových infekcí.

Trvání ochranného efektu je nejisté u variant s *in vitro* pozorovanou klesající neutralizační aktivitou.

Pacienti mají být poučeni, aby neprodleně vyhledali lékařskou pomoc, pokud se objeví známky nebo příznaky onemocnění covid 19 (mezi nejčastější příznaky patří horečka, kašel, únava a ztráta chuti nebo čichu; mezi nejzávažnější příznaky patří potíže s dýcháním nebo dušnost, ztráta řeči nebo mobility nebo zmatenost a bolest na hrudi)

Při rozhodování o použití přípravku EVUSHELD k léčbě onemocnění covid 19 je třeba přihlížet k tomu, co je známo o vlastnostech cirkulujících variant viru SARS CoV 2, včetně geografické prevalence.

Vakcíny proti onemocnění covid-19

Preexpoziční profylaxe přípravkem EVUSHELD nenahrazuje očkování u jedinců, kterým se doporučuje očkování proti onemocnění covid-19.

Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,6 mg polysorbátu 80 v jedné lahvičce tixagevimabu a v jedné lahvičce cilgavimabu. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakokinetické interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí u lidí.

Neočekává se, že by přípravek EVUSHELD podléhal metabolizaci jaterními enzymy nebo by byl vylučován ledvinami. Tixagevimab a cilgavimab nejsou vylučovány ledvinami ani metabolizovány enzymy cytochromu P450 (CYP); proto jsou interakce s léčivými přípravky, které jsou vylučovány ledvinami nebo které jsou substráty, induktory nebo inhibitory enzymů CYP, nepravděpodobné.

Na základě farmakokinetického (PK) modelování nemělo očkování proti onemocnění covid-19 po podání přípravku EVUSHELD žádný klinicky významný dopad na clearance přípravku EVUSHELD.

Na základě PK modelování neměl imunokompromitovaný stav klinicky významný dopad na clearance přípravku EVUSHELD.

Farmakodynamické interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí u lidí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání tixagevimabu a cilgavimabu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Neklinické studie reprodukční toxicity s tixagevimabem a cilgavimabem nebyly provedeny (viz bod 5.3). V rámci studie zkřížené tkáňové reaktivity s tixagevimabem a cilgavimabem za použití tkání lidských plodů nebyla zjištěna žádná klinicky významná vazba. Je známo, že lidské imunoglobulinové protilátky G1 (IgG1) procházejí přes placentu, a proto u tixagevimabu a cilgavimabu existuje možnost, že mohou být přeneseny z těla matky do vyvíjejícího se plodu. Potenciální přínos léčby nebo riziko přenosu tixagevimabu a cilgavimabu placentou pro vyvíjející se plod není znám.

Přípravek EVUSHELD má být v těhotenství podáván pouze tehdy, pokud očekávaný přínos pro matku odůvodňuje potenciální riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda se tixagevimab a cilgavimab vylučují do mateřského mléka, ale je známo, že mateřské IgG se během prvních dnů po porodu přenáší do mateřského mléka.

Vzhledem k tomu, že tixagevimab a cilgavimab přímo cílí na spike protein viru SARS-CoV-2, a vzhledem k nízké systémové absorpci po perorálním požití protilátek, lze v klinicky indikovaných případech zvážit podání přípravku EVUSHELD v období kojení.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích tixagevimabu a cilgavimabu na lidskou fertilitu. Účinky na mužskou a ženskou fertilitu nebyly ve studiích na zvířatech hodnoceny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek EVUSHELD nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Ve vývojovém programu (včetně studie PROVENT) zaměřených na profylaxi bylo celkem 4210 dospělým účastníkům podáno 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu ve formě i.m. injekce. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem (≥ 1 %) byla reakce v místě injekce (1,6 %) a hypersenzitivita (1,0 %).

Celkem 452 nehospitalizovaných dospělých pacientů s mírným až středně závažným onemocněním covid-19 dostalo 300 mg tixagevimabu a 300 mg cilgavimabu intramuskulární injekcí ve studii TACKLE. Celkový bezpečnostní profil byl podobný profilu hlášenému u účastníků, kteří dostávali 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu v profylaktických studiích. Nejčastějším nežádoucím účinkem (≥ 1 %) byla reakce v místě injekce (2,4 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky (tabulka 2) jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů (SOC) databáze MedDRA podle frekvence. Kategorie frekvence výskytu jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2 Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence ^a
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita ^b	Časté
	Anafylaxe ^c	Vzácné
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce související s injekcí ^d	Méně časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Reakce v místě injekce ^e	Časté

^a Frekvence jsou založeny na expozici 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu v souhrnných údajích z profylaktických studií.

^b Zahrnuje preferované termíny vyrážka a kopřivka.

^c Identifikováno z hlášení po uvedení přípravku na trh (viz bod 4.4).

^d Popis nežádoucích účinků hlášených pod preferovaným termínem reakce související s injekcí zahrnuje bolest hlavy, zimnici a zarudnutí, diskomfort nebo bolestivost v blízkosti místa podání injekce.

^e Zahrnuje preferované termíny bolest v místě injekce, erytém v místě injekce, svědění v místě injekce, reakci v místě injekce a induraci v místě injekce.

Pediatrická populace

Pro pediatrické pacienty mladší 18 let nejsou k dispozici žádné údaje (viz body 4.2 a 5.2).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).*

4.9 Předávkování

Pro případ předávkování tixagevimabem a cilgavimabem není k dispozici žádná specifická léčba. Léčba předávkování má sestávat z obecných podpůrných opatření včetně monitorování vitálních funkcí a sledování klinického stavu pacienta.

V klinických studiích byly intramuskulárně podávány dávky až 300 mg tixagevimabu a 300 mg cilgavimabu, a intravenózně dávky až 1500 mg tixagevimabu a 1500 mg cilgavimabu bez výskytu toxicity limitující dávku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: hyperimunní séra a imunoglobuliny, antivirové monoklonální protilátky, ATC kód: J06BD03

Mechanismus účinku

Tixagevimab a cilgavimab jsou dvě rekombinantní lidské monoklonální protilátky IgG1 κ , se substitucemi aminokyselin v oblastech Fc, pro prodloužení poločasu protilátky a pro snížení efektorové funkce protilátky a potenciálního rizika zesílení nemoci závislého na protilátkách (viz bod 5.3). Tixagevimab a cilgavimab se mohou současně vázat na nepřekrývající se oblasti vazebné domény receptoru (RBD) spike proteinu viru SARS-CoV-2. Tixagevimab, cilgavimab a jejich

kombinace se váží na spike protein s rovnovážnou disociační konstantou $K_D = 2,76 \text{ pM}$, $13,0 \text{ pM}$ a $13,7 \text{ pM}$, v uvedeném pořadí, a blokují tím jeho interakci s lidským receptorem ACE2, což vede k zablokování vstupu viru. Tixagevimab, cilgavimab a jejich kombinace zablokovaly vazbu RBD na lidský receptor ACE2 s hodnotami IC_{50} $0,32 \text{ nM}$ (48 ng/ml), $0,53 \text{ nM}$ (80 ng/ml) a $0,43 \text{ nM}$ (65 ng/ml), v uvedeném pořadí.

Antivirová aktivita

V neutralizačním testu s virem SARS-CoV-2 na buňkách Vero E6 tixagevimab, cilgavimab a jejich kombinace neutralizovaly virus SARS-CoV-2 (izolát USA-WA1/2020) s hodnotami EC_{50} $60,7 \text{ pM}$ (9 ng/ml), $211,5 \text{ pM}$ (32 ng/ml) a $65,9 \text{ pM}$ (10 ng/ml), v uvedeném pořadí. Tyto *in vitro* hodnoty korelují s *in vivo* klinicky efektivními sérovými koncentracemi $2,2 \text{ } \mu\text{g/ml}$ přípravku EVUSHELD.

Antivirová rezistence

Virus SARS-CoV-2 nebo rekombinantní virus vezikulární stomatitidy kódující spike protein viru SARS-CoV-2 (pseudovir) byly opakovaně pasážovány v buněčných kulturách v přítomnosti tixagevimabu anebo cilgavimabu použitých samostatně nebo v kombinaci. Únikové varianty byly identifikovány po pasážích s cilgavimabem, ale ne s tixagevimabem nebo tixagevimabem a cilgavimabem v kombinaci.

V neutralizačních testech používajících rekombinantní pseudoviry SARS-CoV-2 obsahující jednotlivé substituce na spike proteinu identifikované u cirkulujícího viru SARS-CoV-2 byly mezi varianty se sníženou citlivostí vůči samotnému tixagevimabu zahrnuty ty s F486S (> 600 násobek) a F486V (121 - až 149 násobek) a mezi varianty se sníženou citlivostí k samotnému cilgavimabu byly zahrnuty ty s R346I (> 200 násobek), K444E (> 200 násobek), K444Q (> 200 násobek) a K444R (> 200 násobek).

Neutralizační aktivita přípravku EVUSHELD proti pseudoviru a/nebo živým kmenům varianty SARS-CoV-2 je uvedena v tabulce 3.

Sběr dat probíhá i nadále s cílem lépe porozumět, jak malá snížení aktivity pozorovaná v testech s autentickým virem SARS-CoV-2 nebo pseudotypizovanými VLP mohou korelovat s klinickými výsledky.

Tabulka 3 Data o neutralizaci pseudoviru a autentického viru SARS-CoV-2 u substitučních variant viru SARS-CoV-2 při použití kombinace tixagevimabu a cilgavimabu

Pango linie se substitucemi spike proteinu	Charakteristická testovaná substituce RBD	Násobné snížení citlivosti ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Pseudovirus ^b	Živý virus ^c	Pseudo-virus ^b	Živý virus ^c
Varianty vyžadující pozornost					
B.1.1.7 (alfa, původem ze Spojeného království)	N501Y	1,0 - 5,2	0,5 - 1,4	1,1 - 9,0	4 - 39,5
B.1.351 (beta, původem z Jižní Afriky)	K417N:E484K:N501Y	2,5 - 5,5	0,9 - 3,8	5,6 - 11,4	6,5 - 256
P.1 (gama, původem z Brazílie)	K417T:E484K:N501Y	0,8 - 1,7	0,4 - 2,0	1,8 - 2,7	3,2 - 8

Pango linie se substitucemi spike proteinu	Charakteristická testovaná substituce RBD	Násobné snížení citlivosti ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Pseudovirus ^b	Živý virus ^c	Pseudo-virus ^b	Živý virus ^c
B.1.617.2 (delta, původem z Indie)	L452R:T478K	1 - 1,2	0,6 - 1,0	1,9 - 2,2	3 - 7,5
AY.1/AY.2 (delta [+K417N], původem z Indie)	K417N:L452R:T478K	1,0	ND	1,9	ND
B.1.1.529 omikron, BA.1 (původem z Botswany)	G339D:S371L:S373P: S375F:K417N:N440K: G446S:S477N:T478K: E484A:Q493R:G496S: Q489R:N501Y:Y505H	132 - 183 ^d	12 - 30 ^d	51 - 277 ^d	147 - 278 ^d
omikron BA.1.1 (původem z více zemí)	G339D:R346K:S371L: S373P: S375F:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: G496S:Q489R:N501Y: Y505H	424 ^d	17 ^d 6	466 ^d	1147 ^d
omikron BA.2 (původem z více zemí)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: S477N: T478K:E484A: Q493R:Q498R:N501Y: Y505H:H655Y:N679K: P681H:N764K	3,2	5,4	9,8	35
omikron BA.2.12.1 (původem ze Spojených států amerických)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452Q:S477N+T478K: E484A:Q493R:Q498R: N501Y: Y505H	5	ND	10,7	ND
omikron BA.2.75 (původem z Indie)	G339H:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: G446S:N460K:S477N: T478K:E484A:Q498R: N501Y:Y505H	2,4- 15	ND	1,2- 1,4	ND
omikron BA.2.75.2 (původem z Indie)	BA.2.75:R346T:F486S	>5 000 ^e	ND	>10 000 ^e	ND
omikron BA.3 (původem z více zemí)	G339D:S371F:S373P: S375F:D405N:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: Q498R:N501Y:Y505H	16	ND	34,5	ND
omikron BA.4 (původem z více zemí)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452R:S477N:T478K: E484A:F486V:Q498R: N501Y:Y505H	33 - 65 ^d	ND	65 - 69,4 ^d	ND

Pango linie se substitucemi spike proteinu	Charakteristická testovaná substituce RBD	Násobné snížení citlivosti ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Pseudovirus ^b	Živý virus ^c	Pseudo-virus ^b	Živý virus ^c
omikron BA.4.6 (původem ze Spojených států amerických)	G339D:R346T:S371F: S373P:S375F:T376A: D405N:R408S:K417N: N440K:L452R:S477N: T478K:E484A:F486V: Q498R:N501Y:Y505H	>1 000 ^e	ND	>1 000 ^e	ND
omikron BA.5 (původem z více zemí)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452R:S477N:T478K: E484A:F486V:Q498R: N501Y:Y505H	33 - 65 ^d	2,8- 16 ^d	65 - 69,4 ^d	56,6 - 229 ^d
omikron BF.7 (původem ze Spojených států amerických/Belgie)	BA.4:R346T	>5 000 ^e	ND	>10 000 ^e	ND
omikron BJ.1 (původem z více zemí)	G339H:R346T:L368I: S371F:S373P:S375F: T376A:D405N:R408S: K417N:N440K:V445P: G446S:S477N:T478K: V483A:E484A:F490V: Q493R:Q498R:N501Y: Y505H	228- 424	ND	228- 848	ND
omikron BQ.1 (Nigérie)	BA.5:K444T:N460K	>2 000 ^e	ND	>10 000 ^e	ND
Omikron BQ.1.1 (původem z více zemí)	BA.5:R346T:K444T:N 460K	>2 000 ^e	ND	>10 000 ^e	ND
omikron BN.1 (původem z více zemí)	G339D:R346T:K356T: S371F:S373P:S375F:D 405N:R408S:K417N:N 440K:G446S: N460K:S477N:T478K: E484A:F490S:Q493R: Q498R:Y505H	68	ND	61- 68	ND
omikron XBB (původem z více zemí)	G339H:R346T:L368I:S 371F:S373P:S375F:T37 6A:D405N:R408S:K41 7N:N440K: V445P:G446S:N460K: S477N:T478K:E484A: F486S:F490S:Q498R:N 501Y:Y505H	>1 400 ^e	ND	>1 600 ^e	ND

Pango linie se substitucemi spike proteinu	Charakteristická testovaná substituce RBD	Násobné snížení citlivosti ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Pseudovirus ^b	Živý virus ^c	Pseudo-virus ^b	Živý virus ^c
XBB.1 (původem z více zemí)	T19I:del24-26:A27S:V83A: G142D:Y144:H146Q: Q183E:V213E:G252V: G339H: R346T:L368I:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: V445P: G446S:N460K:S477N: T478K:E484A:F486S:F490S: Q498R:N501Y:Y505H:D614G: H655Y:N679K:P681H: N764K:D796Y:Q954H: N969K	>5 000 ^e	ND	>10 000 ^e	ND
omikron XBB.1.5 (původem z více zemí)	G339H:R346T:L368I:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:V445P: G446S:N460K:S477N:T478K:E484A:F486S:F490S: Q498R:N501Y:Y505H	>5 000 ^e	ND	>10 000 ^e	ND
omikron XBB.1.16 (původem z Indie)	T19I:del24-26:A27S:V83A: G142D:Y144:H146Q: E180V:Q183E:V213E: G252V: G339H:R346T:L368I:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K: V445P:G446S:N460K:S477N:T478R:E484A:F486P:F490S:Q498R:N501Y:Y505H: D614G:H655Y:N679K:P681H:N764K:D796Y:Q954H: N969K	>5 000 ^e	ND	>10 000 ^e	ND
omikron XBB.1.5.10/EG.5 (původem z více zemí)	XBB.1.5:F456L	>5 000 ^e	ND	10 000 ^e	ND
omikron EG.5.1 (původem z více zemí)	XBB.1.5:Q52H:F456L	>5 000 ^e	ND	10 000 ^e	ND

Pango linie se substitucemi spike proteinu	Charakteristická testovaná substituce RBD	Násobné snížení citlivosti ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Pseudovirus ^b	Živý virus ^c	Pseudo-virus ^b	Živý virus ^c
omikron BA.2.86 (původem z více zemí)	T19I:R21T:L24-:P25-:P26-:A27S:S50L:H69-:V70-:V127F:G142D:Y144-:F157S:R158G:N211-:L212I:V213G:L216F:H245N:A264D:I332V:G339H:K356T:S371F:S373P:S375F:T376A:R403K:D405N:R408S:K417N:N440K:V445H:G446S:N450D:L452W:N460K:S477N:T478K:N481K:V483-:E484K:F486P:Q498R:N501Y:Y505H:E554K:A570V:D614G:P621S:H655Y:I670V:N679K:P681R:N764K:D796Y:S939F:Q954H:N969K:P1143L	>5 000 ^e	ND	>10 000 ^e	ND
omikron JN.1 (původem z více zemí)	T19I:R21T:L24-:P25-:P26-:A27S:S50L:H69-:V70-:V127F:G142D:Y144-:F157S:R158G:N211-:L212I:V213G:L216F:H245N:A264D:I332Y:G339H:K356T:S371F:S373P:S375F:T376A:R403K:D405N:R408S:K417N:N440K:V445H:G446S:N450D:L452W:L455S:N460K:S477N:T478K:N481K:V483-:E484K:F486P:Q498R:N501Y:Y505H:E554K:A570V:D614G:P621S:H655Y:I670V:N679K:P681R:N764K:D796Y:S939F:Q954H:N969K:P1143L	>5 000 ^e	ND	>10 000 ^e	ND

^a Rozmezí snížené *in vitro* účinnosti napříč různými soubory současně se vyskytujícími substitucemi a/nebo testovacích laboratoří využívajících testů na výzkumné úrovni; průměrná násobná změna střední inhibiční koncentrace (IC₅₀) monoklonálních protilátek požadované pro 50% snížení infekce v porovnání s referenčním kmenem divokého typu.

^b Byly testovány pseudoviry exprimující úplnou variantu spike proteinu SARS-CoV-2 a individuální charakteristické substituce spike proteinu kromě L452Q, včetně varianty alfa (+L455F, E484K, F490S,

- Q493R a/nebo S494P) a delta (+K417N) obsahující další indikované substituce RBD, které již v těchto liniích nejsou detekovány vůbec nebo na extrémně nízkých hladinách.
- ^c Byly testovány autentické viry SARS-CoV-2 exprimující úplnou variantu spike proteinu včetně varianty alfa (+E484K nebo S494P) obsahující další indikované substituce RBD, které již v těchto liniích nejsou detekovány vůbec nebo na extrémně nízkých hladinách.
- ^d Trvání ochrany je pro tuto variantu nejisté.
- ^e Tixagevimab a cilgavimab společně jsou pravděpodobně neaktivní proti této variantě.

ND - neurčeno; RBD (receptor binding domain) – receptorová vazebná doména.

Není známo, jak data o citlivosti pseudoviru nebo autentického viru SARS-CoV-2 vůči neutralizaci korelují s klinickými výsledky.

Ve studii PROVENT byla dostupná sekvenční data z návštěvy v průběhu onemocnění u 21 účastníků se symptomatickým onemocněním covid-19 (7 pacientů, kteří dostali tixagevimab a cilgavimab a 14 pacientů, kteří dostali placebo). Při frakci alel ≥ 25 % byly nejčastěji pozorovány varianty vyžadující pozornost nebo varianty hodné zájmu alfa (celkem 5 příhod; všechny u placeba) a delta (celkem 7 příhod, 6 u placeba a 1 u přípravku EVUSHELD), přičemž bylo také pozorováno 7 sekvencí rodových kmenů (3 u placeba a 4 u přípravku EVUSHELD).

Je možné, že varianty spojené s rezistencí vůči kombinaci tixagevimabu a cilgavimabu mohou vykazovat zkříženou rezistenci vůči jiným monoklonálním protilátkám cílícím na RBD viru SARS-CoV-2. Tixagevimab a cilgavimab v kombinaci si zachovaly účinnost proti pseudovirům obsahujícím jednotlivé substituce spike proteinu viru SARS-CoV-2 (E484D/K/Q, F490S, Q493R, S494P, K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, F486V a Q493K) identifikované u neutralizačních únikových variant jiných monoklonálních protilátek cílících na RBD spike protein viru SARS-CoV-2.

Ve studii TACKLE byly údaje o sekvenování z výchozích návštěv k dispozici u 749 účastníků (382 účastníků dostávalo tixagevimab a cilgavimab a 367 účastníků dostávalo placebo). Při frakci alel ≥ 25 % byl poměr účastníků infikovaných variantami vyžadujícími pozornost nebo variantami hodnými zájmu vyvážený mezi léčebnou skupinou, včetně účastníků infikovaných variantami alfa, beta, gama, delta, lambda a mu.

Farmakodynamické účinky

Ve studii PROVENT byly po dávce 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu podané intramuskulárně v den 8, 29, 58, 92, 183 a 366 hladiny neutralizačních protilátek GMT 19, 23, 18, 14, 6, resp. 3krát vyšší než GMT naměřené v plazmě pacientů v rekonvalescenci s onemocněním covid-19 (GMT = 30,8).

Ve studii TACKLE bylo po jednorázové intramuskulární dávce 300 mg tixagevimabu a 300 mg cilgavimabu pozorováno více než 5násobné zvýšení hladiny neutralizačních protilátek GMT ve skupině s přípravkem EVUSHELD do dne 169 ve srovnání se skupinou s placebem: 16-, 14-, 22-, 18- a 5,3krát více než u placeba v den 6, 15, 29, 85, resp. 169.

Imunogenita

Ve studii PROVENT byly po jednorázové dávce přípravku EVUSHELD (150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu), detekovány protilátky proti tixagevimabu, cilgavimabu a přípravku EVUSHELD, které se objevily po léčbě u 7,6 % (234/3085), 11,3 % (341/3024) a 13,1 % (403/3086) posuzovaných účastníků na ADA, kterým byl podán přípravek EVUSHELD.

Ve studii TACKLE byly po jednorázové dávce přípravku EVUSHELD (300 mg tixagevimabu a 300 mg cilgavimabu), detekovány protilátky proti tixagevimabu, cilgavimabu a přípravku EVUSHELD, které se objevily po léčbě u 7,3 % (27/372), 12,7 % (46/363) resp. 14,5 % (54/373) posuzovaných účastníků na ADA.

Nebyla prokázána spojitost ADA s dopadem na PK nebo bezpečnost.

Klinická účinnost

Profylaxe onemocnění covid-19

PROVENT byla randomizovaná (2:1), dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie fáze III hodnotící přípravek EVUSHELD v rámci preexpoziciční profylaxe onemocnění covid-19 u dospělých pacientů ve věku ≥ 18 let. Zařazení účastníci byli jedinci, u nichž se předpokládalo zvýšené riziko neadekvátní odpovědi na aktivní imunizaci (z důvodů jako je věk ≥ 60 let, komorbidita, preexistující chronické onemocnění, imunokompromitace nebo intolerance očkování) nebo zvýšené riziko infekce virem SARS-CoV-2 (vzhledem k místu pobytu nebo okolnostem v době zařazení do studie, například zdravotníci pracovníci včetně personálu zařízení dlouhodobé péče, pracující ve vysoce rizikovém průmyslovém prostředí nebo bydlící v prostředí s vysokou koncentrací lidí, včetně studentů na ubytovnách a vojenských kasárnách). Účastníci dostali buď 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu nebo placebo, které byly podány jako dvě samostatné intramuskulární injekce. Ze studie byli vyloučeni účastníci s laboratorně potvrzenou infekcí virem SARS-CoV-2 v anamnéze nebo s pozitivním nálezem protilátek proti viru SARS-CoV-2 při screeningu.

Základní demografické parametry byly dobře vyváženy napříč oběma rameny – s přípravkem EVUSHELD a placebem. Medián věku byl 57 let (s 24 % účastníků ve věku 65 let a starších a 4 % účastníků ve věku 75 let a starších), 46 % účastníků byly ženy, 73 % tvořili běloši, 3,3 % Asijci, 17 % černoši/Afroameričané a 15 % Hispánci/Latinoameričané. Z 5197 účastníků mělo 78 % výchozí komorbidity nebo charakteristiky spojené s vyšším rizikem těžké formy onemocnění covid-19, včetně obezity (42 %), diabetu (14 %), kardiovaskulárního onemocnění (8 %), rakoviny, včetně rakoviny v anamnéze (7 %), chronické obstrukční plicní nemoci (5 %), chronického onemocnění ledvin (5 %), chronického onemocnění jater (5 %), imunosupresivní léčby (3 %) a imunosupresivního onemocnění (< 1 %).

Primární analýza zahrnovala 5172 účastníků, kteří ve výchozím stavu měli negativní RT-PCR test na virus SARS-CoV-2. Z nich dostalo přípravek EVUSHELD 3441 účastníků a 1731 účastníků dostalo placebo. Přípravek EVUSHELD významně (p -hodnota < 0,001) snížil riziko symptomatického onemocnění virem SARS-CoV-2 (covid-19) potvrzeného pozitivním RT-PCR testem v porovnání s placebem (tabulka 4). Medián doby následného sledování po podání přípravku byl 83 dní.

Tabulka 4 Incidence onemocnění covid-19

	N	Počet případů ^a , n (%)	Snížení relativního rizika, % (95% CI)
EVUSHELD ^b	3441	8 (0,2 %)	77 % (46, 90)
Placebo	1731	17 (1,0 %)	

CI = interval spolehlivosti, N = počet účastníků zahrnutých do analýzy.

^a Primární slovní parametr, účastník byl definován jako případ onemocnění covid-19, pokud se jeho první případ symptomatického onemocnění s pozitivním RT-PCR testem na virus SARS-CoV-2 (covid-19) objevil po podání a před dnem 183.

^b 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu.

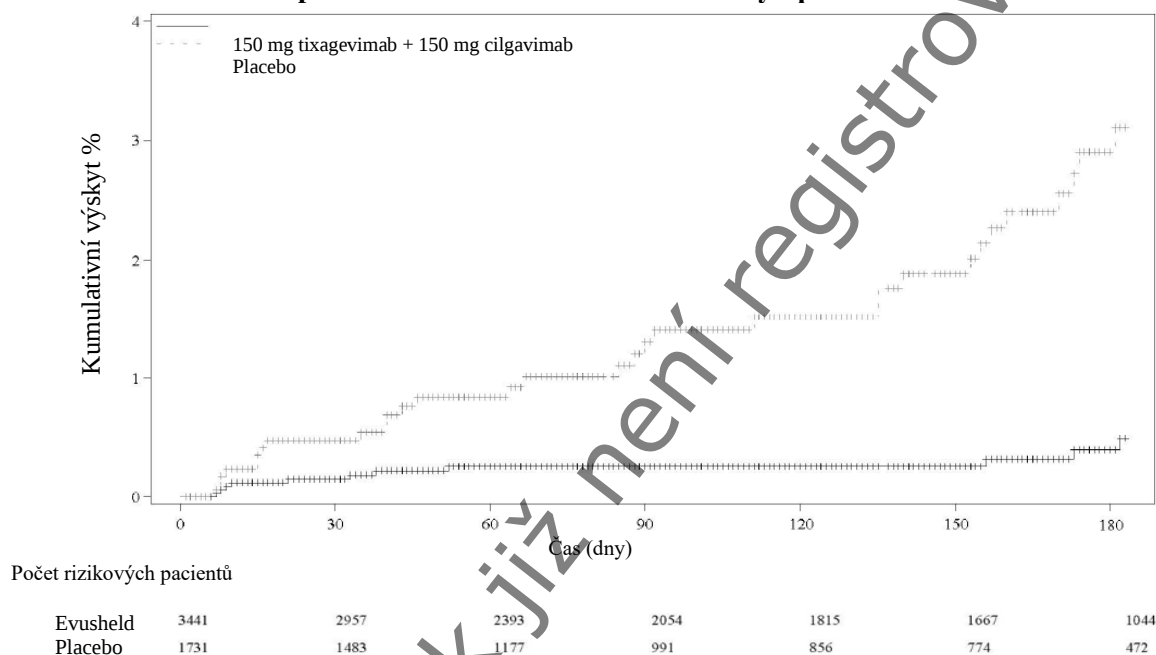
Účinnost byla konzistentní napříč předem definovanými podskupinami zahrnujícími věk, pohlaví, etnickou příslušnost a výchozí komorbidity nebo charakteristiky spojené se zvýšeným rizikem těžké formy onemocnění covid-19.

Mezi pacienty, kteří dostali přípravek EVUSHELD, nebyly zaznamenány žádné závažné/kritické případy onemocnění covid-19 (definované jako symptomatické onemocnění při pozitivním RT-PCR testu na virus SARS-CoV-2 vyznačující se minimálně buď pneumonií [horečka, kašel, tachypnoe nebo dyspnoe, a plicní infiltráty] nebo hypoxií [$SpO_2 < 90$ % v prostředí místnosti a/nebo závažné potíže s dechem] a skóre na stupnici klinické progresy podle WHO 5 nebo vyšší) v porovnání s jedním případem (0,1 %) mezi pacienty, kteří dostali placebo.

Byl proveden dodatečný odečet dat pro zajištění post-hoc aktualizovaných analýz bezpečnosti a účinnosti; medián následného sledování byl 6,5 měsíce pro účastníky v obou ramenech (s přípravkem EVUSHELD) i placebem. Snížení relativního rizika vzniku symptomatického onemocnění při pozitivním RT-PCR testu na virus SARS-CoV-2 bylo 83 % (95% CI: 66; 91), s 11/3 441 (0,3 %) případy v rameni s přípravkem EVUSHELD a 31/1 731 (1,8 %) případy v rameni s placebem, viz obrázek 1). Mezi účastníky, kteří dostali přípravek EVUSHELD, nebyly zaznamenány žádné závažné/kritické případy onemocnění covid-19 v porovnání s pěti případy mezi účastníky, kteří dostali placebo.

V průzkumných analýzách všech účastníků, kteří dostávali přípravek EVUSHELD nebo placebo, včetně 25 účastníků, u kterých byl následně zjištěn pozitivní RT-PCR test na virus SARS-CoV-2 na začátku analýzy, bylo relativní snížení rizika symptomatického onemocnění SARS-CoV-2 po pozitivním RT-PCR testu 78 % (95% CI 59; 88) se 14/3 460 (0,4 %) příhodami v rameni s přípravkem EVUSHELD a 31/1 737 (1,8 %) příhodami v rameni s placebem při mediánu sledování 6,5 měsíce.

Obrázek 1 Kaplan-Meier: Kumulativní incidence symptomatického onemocnění covid-19



Převládající cirkulující varianty SARS-CoV-2 v časovém období znázorněném na obrázku 1 byly alfa, beta, gama, epsilon a delta. Na základě incidence příhod primárního cílového parametru bylo trvání účinnosti 6 měsíců.

Léčba mírného až středně závažného onemocnění covid-19

TACKLE byla randomizovaná (1:1), dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie fáze III studující přípravek EVUSHELD pro léčbu dospělých pacientů s mírným až středně závažným onemocněním covid-19. Do studie byli zařazeni jedinci, kteří nebyli očkovaní proti onemocnění covid-19, kteří nebyli hospitalizováni kvůli léčbě covid-19 a kteří měli alespoň jeden nebo více příznaků onemocnění covid-19, které byly alespoň mírné závažnosti. Léčba byla zahájena do 3 dnů od získání vzorku na pozitivní virovou infekci SARS-CoV-2 a do ≤ 7 dnů od nástupu příznaků onemocnění covid-19. Pacienti dostávali standardní léčbu a buď 300 mg tixagevimabu a 300 mg cilgavimabu ($n = 413$) nebo placebo ($n = 421$), podávaných jako dvě samostatné intramuskulární injekce. Účastníci byli stratifikováni podle doby od nástupu příznaků (≤ 5 dnů oproti > 5 dnů) a rizika progresu do závažného onemocnění covid-19 (vysoké riziko versus nízké riziko).

Demografické charakteristiky a charakteristiky onemocnění byly dobře vyvážené v léčebné skupině i skupině s placebem. Na začátku studie byl medián věku 46 let (s 13 % subjektů ve věku 65let nebo starších), 50 % účastníků byly ženy, 62 % byli běloši, 5,6 % byli Asijci, 4,0 % byli černoši/Afroameričané a 52 % byli Hispánci/Latinoameričané. Většina účastníků (84 %) byla na

začátku séronegovní a 90 % účastníků bylo považováno za osoby s vyšším rizikem progresu do závažného onemocnění covid-19, tito účastníci byli definováni buď jako jedinci ve věku 65 let a starší při randomizaci, nebo jedinci ve věku < 65 let, kteří mají alespoň jeden zdravotní stav nebo jiný faktor, který je vystavil vyššímu riziku progresu do závažného onemocnění covid-19. Mezi vysoce rizikové komorbiditativ patřily: obezita (BMI ≥ 30) (43 %), kouření (současné nebo bývalé) (40 %), hypertenze (28 %), chronické plicní onemocnění nebo středně těžké až těžké astma (12 %), diabetes (12 %), kardiovaskulární onemocnění (včetně cévní mozkové příhody v anamnéze) (9 %), imunokompromitovaný stav (po transplantaci solidních orgánů, transplantaci krve nebo kostní dřeně, poruchách imunity, HIV, užívání kortikosteroidů nebo užívání jiných imunosupresivních léků) (5 %), rakovina (4 %), chronické onemocnění ledvin (2 %) nebo chronické onemocnění jater (2 %).

Na začátku studie mělo 88 % pacientů stupnici klinické progresu onemocnění covid-19 podle WHO a 12 % pacientů mělo stupnici 3 klinické progresu podle WHO, medián trvání příznaků před léčbou byl 5 dní.

Primární cílový parametr účinnosti byl složený buď ze závažného onemocnění covid-19, nebo z úmrtí z jakékoli příčiny do 29. dne u účastníků, kteří dostali léčbu do 7 dnů od nástupu příznaků a nebyli na začátku hospitalizováni. Závažné onemocnění covid-19 bylo definováno buď pneumonií (horečka, kašel, tachypnoe nebo dyspnoe a plicní infiltráty pozorované na rentgenu hrudníku nebo plicní počítačové tomografii) nebo hypoxémií ($SpO_2 < 90$ % ve vzduchu v místnosti a/nebo těžkou respirační tísní) a skóre klinické progresu WHO 5 nebo vyšší. Přípravek EVUSHELD prokázal statisticky významné snížení závažného onemocnění covid-19 nebo úmrtí z jakékoli příčiny ve srovnání s placebem (tabulka 5). Vzhledem k malé velikosti vzorku nelze učinit žádný závěr ohledně účinnosti u séropozitivních pacientů.

Tabulka 5 Incidence závažného onemocnění covid-19 nebo úmrtí z jakékoli příčiny do 29. dne^a

Populace	Léčba	N	Počet příhod n (%)	Snížení relativního rizika % (95% CI)	p- hodnota ^a
Nehospitalizovaní pacienti s dávkou ≤ 7 dnů od nástupu příznaků (mFAS)	EVUSHELD ^b	407	18 (4,4%)	50% (15, 71)	p= 0,010
	Placebo	415	37 (8,9%)		
Všichni randomizovaní účastníci, včetně hospitalizovaných a nehospitalizovaných pacientů (FAS)	EVUSHELD ^b	446	24 (5,4%)	42% (5, 64)	p= 0,028
	Placebo	444	41 (9,2%)		

CI = interval spolehlivosti, N = počet účastníků zahrnutých do analýzy

mFAS= upravený soubor úplné analýzy, FAS) = soubor úplné analýzy.

^a Výsledky testu CMH stratifikované podle doby od nástupu příznaků (≤ 5 vs. > 5 dnů) a rizika progresu do závažného onemocnění covid-19 (vysoké vs. nízké).

^b 300 mg tixagevimabu a 300 mg cilgavimabu

Chybějící data o odpovědi nebyla přičtena.

Relativní snížení rizika bylo 67 % (95% CI z 31, 84) u nehospitalizovaných pacientů, kterým byla podána dávka do 5 dnů od nástupu příznaků (p=0,002).

Výsledky primárního složeného cílového parametru byly ovlivněny incidencí závažného onemocnění covid-19. Do 29. dne bylo hlášeno 7 úmrtí, 3 v rameni EVUSHELD a 4 v rameni s placebem. Ze 7 úmrtí 2 nesouvisela s onemocněním covid-19. Obě tato úmrtí byla v rameni přípravkem EVUSHELD a přispěla k primárnímu složenému cílovému parametru.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem EVUSHELD u všech podskupin pediatrické populace v profylaxi a léčbě onemocnění covid-19 (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetiky tixagevimabu a cilgavimabu jsou srovnatelné lineární a úměrné dávce mezi 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu a 1500 mg tixagevimabu a 1500 mg cilgavimabu po jednorázovém intravenózním podání. Populační PK analýza dat od zdravých dobrovolníků a pacientů zařazených do tří studií fáze III s tixagevimabem a cilgavimabem v preexpoziciční profylaxi (studie PROVENT), v postexpoziciční profylaxi (studie STORMCHASER) a v léčbě lehkého až středně závažného onemocnění covid-19 (studie TACKLE) a také údaje z pěti dalších studií fáze I a II s dávkami v rozmezí od 300 mg (150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu) do 600 mg (300 mg tixagevimabu a 300 mg cilgavimabu) při intramuskulárním podání a od 300 mg (150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu) až do 3 000 mg (1 500 mg tixagevimabu a 1 500 mg cilgavimabu) při intravenózním podání, podporuje proporcionalitu dávky tixagevimabu a cilgavimabu a přípravku EVUSHELD.

Absorpce

Na základě populačního PK modelování po jednorázové intramuskulární dávce 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu byl předpokládán medián (90% predikční interval [PI]) maximální koncentrace v séru (C_{max}) přípravku EVUSHELD 26,9 µg/ml (90% PI: 12,6; 53,7), medián dosažení C_{max} (t_{max}) byl 19 dní (90% PI: 5, 45).

Po jednorázové intramuskulární dávce 300 mg tixagevimabu a 300 mg cilgavimabu byla předpokládána C_{max} přípravku EVUSHELD 53,9 µg/ml (90% PI: 25,2; 107,3), které bylo dosaženo při mediánu t_{max} 19 dnů (90% PI: 5, 46).

Odhadovaná absolutní biologická dostupnost byla 67,1 % pro přípravek EVUSHELD, 61,5 % pro tixagevimab a 65,8 % pro cilgavimab.

Distribuce

Na základě PK modelování byl centrální distribuční objem pro tixagevimab 3,17 l a pro cilgavimab 3,52 l. Periferní distribuční objem pro tixagevimab byl 1,77 l a pro cilgavimab 1,82 l.

Biotransformace

Očekává se, že tixagevimab a cilgavimab bude degradován na malé peptidy a komponenty aminokyselin prostřednictvím katabolických drah stejným způsobem jako endogenní protilátky IgG.

Eliminace

Medián (95% CI) clearance (CL) byl 0,050 (0,049; 0,052) l/den pro přípravek EVUSHELD, 0,046 (0,044; 0,047) l/den pro tixagevimab a 0,052 (0,049; 0,054) l/den pro cilgavimab s interindividuální variabilitou 43 %, 41%, resp. 44 %. Odhadovaný populační medián (5. a 95. percentil) terminálního poločasu eliminace byl 79 (46, 101) dnů pro přípravek EVUSHELD, 81 (49; 106) 81 dní pro tixagevimab a 78 (49; 97) dní pro cilgavimab.

Po jednorázové intramuskulární dávce 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu byl předpokládán medián koncentrace přípravku EVUSHELD v séru 24,5 µg/ml (90% PI: 11,8; 44,8) 29. den a 6,2 µg/ml (90,8 % PI: 10,8 % PI) v den 183.

Po jednorázové intramuskulární dávce 300 mg tixagevimabu a 300 mg cilgavimabu byl předpokládán medián koncentrace přípravku EVUSHELD v séru 49,1 µg/ml (90% PI: 23,6; 89,5) 29. den a 12,5 µg/ml (90% PI: 3,6; 29,3) v den 183. Nebyl žádný klinicky významný rozdíl v clearance tixagevimabu nebo cilgavimabu mezi účastníky s onemocněním covid-19 zařazenými do studie TACKLE a těmi, kteří byli zařazeni do studií profylaxe.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné zvláštní studie zkoumající účinky poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku tixagevimabu a cilgavimabu.

Tixagevimab a cilgavimab nejsou vylučovány močí v nezměněné formě a proto se nepředpokládá, že by porucha funkce ledvin významně ovlivňovala expozici tixagevimabu a cilgavimabu. Podobně se nepředpokládá, že by dialýza měla vliv na farmakokinetiku tixagevimabu a cilgavimabu.

Na základě populační farmakokinetické analýzy není rozdíl v clearance tixagevimabu a cilgavimabu u pacientů s poruchou funkce ledvin (stanoveno pomocí výchozí hodnoty eGFR a clearance kreatininu) v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Počet účastníků s těžkou poruchou ledvin zařazených do populačního PK modelu byl nedostatečný pro vyvození závěrů.

Porucha funkce jater

Nebyly provedeny žádné zvláštní studie zkoumající účinky poruchy funkce jater na PK tixagevimabu a cilgavimabu. Očekává se nízký vliv poruchy funkce jater na PK tixagevimabu a cilgavimabu.

Předpokládá se, že tixagevimab a cilgavimab jsou katabolizovány různými tkáněmi prostřednictvím proteolytické degradace na aminokyseliny a recyklovány do dalších proteinů, proto se nepředpokládá, že by porucha funkce jater ovlivňovala expozici tixagevimabu a cilgavimabu.

Starší pacienti

Z 2560 účastníků poolované PK analýzy bylo 17,6 % (n = 871) ve věku 65 let nebo starších a 3,2 % (n = 156) bylo ve věku 75 let nebo starších. Není klinicky významný rozdíl v PK tixagevimabu a cilgavimabu u geriatrických subjektů (≥ 65 let) v porovnání s mladšími jedinci.

Pediatrická populace

PK tixagevimabu a cilgavimabu u osob < 18 let věku nebyla hodnocena.

S využitím populačního PK modelování a simulace se předpokládá, že doporučený dávkovací režim povede u dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností alespoň 40 kg k sérovým expozicím tixagevimabu a cilgavimabu srovnatelným s těmi, které byly pozorovány u dospělých, protože do profylaktických a léčebných klinických studií byli zařazeni dospělí s podobnou tělesnou hmotností.

Vysoká tělesná hmotnost

Na základě populační PK analýzy bylo pozorováno snížení maximální koncentrace přípravku EVUSHELD v séru a koncentrace po 6 měsících u osob se zvýšenou tělesnou hmotností.

Předpokládá se, že maximální koncentrace v séru a koncentrace po 6 měsících u dospělého pacienta s tělesnou hmotností 108 kg (87,5 percentilu) byla přibližně o 24 % nižší než u dospělého pacienta s tělesnou hmotností 81 kg (medián).

Jiné zvláštní populace

Na základě populační PK analýzy bylo zjištěno, že pohlaví, věk, rasa, etnická příslušnost, kardiovaskulární onemocnění, diabetes a imunokompromitace neměly klinicky významný účinek na PK tixagevimabu a cilgavimabu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie zabývající se karcinogenezí, mutagenezí a reprodukční toxicitou nebyly s tixagevimabem a cilgavimabem provedeny.

Neklinické údaje vycházející ze studií tkáňové vazby a studie toxicity po jednorázovém podání dávky u makaka jávského včetně hodnocení bezpečnostní farmakologie a lokální snášenlivosti neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Zesílení infekce závislé na protilátkách (ADE)

Potenciál tixagevimabu a cilgavimabu zprostředkovat virový vstup závislý na protilátkách byl hodnocen v buňkách RAJI exprimujících FcγRII, které byly inkubovány s rekombinantním virem pseudotypizovaným se spike proteinem viru SARS-CoV-2, s koncentracemi protilátek v rozmezí 6,6 nM (1 µg/ml) až 824 pM (125 ng/ml). Tixagevimab, cilgavimab a jejich kombinace nezprostředkovaly vstup pseudoviru do těchto buněk.

Potenciál pro ADE byl také hodnocen na nehumánním primátovém modelu SARS-CoV-2 za použití přípravku EVUSHELD. Intravaskulární podání před inokulací viru vedlo ke zlepšení závislému na dávce u všech měřených výsledků (celková virová RNA v plicích nebo nosní sliznici, hladiny infekčního viru v plicích vycházející z měření TCID₅₀ a poškození a patologie plic vycházející z histologického vyšetření). U žádné hodnocené dávky, včetně sub-neutralizačních dávek až do 0,04 mg/kg, nebylo pozorováno zesílení onemocnění.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

histidin
monohydrát histidin-hydrochloridu
sacharóza
polysorbát 80 (E 433)
voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička

3 roky

Připravené injekční stříkačky

Připravené injekční stříkačky mají být podány ihned. Není-li okamžité podání možné, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba připravené injekční stříkačky nemá být delší než 4 hodiny při teplotě 2 °C - 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

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

Uchovávejte injekční lahvičky v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chraňte před mrazem.

S injekčními lahvičkami netřepejte.

Podmínky uchovávání po prvním propíchnutí injekční lahvičky a přípravě injekčních stříkaček viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička tixagevimabu

1,5 ml injekčního roztoku v číré skleněné lahvičce uzavřené chlorbutylovou zátkou překrytou tmavě šedým hliníkovým odtrhovacím krytem.

Injekční lahvička cilgavimabu

1,5 ml injekčního roztoku v číré skleněné lahvičce uzavřené chlorbutylovou zátkou překrytou bílým hliníkovým odtrhovacím krytem.

Velikost balení: jedno balení obsahuje 2 injekční lahvičky: 1 injekční lahvička tixagevimabu a 1 injekční lahvička cilgavimabu.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pokyny pro zacházení

S tímto léčivým přípravkem má zacházet vyškolený zdravotnický pracovník za použití aseptické techniky, aby byla zajištěna sterilita každé dávky.

Vizuálně zkontrolujte injekční lahvičky, zda neobsahují částice a nezměnily barvu. Tixagevimab i cilgavimab jsou číré až opalizující, bezbarvé až slabě žluté roztoky. Pokud je roztok zakalený, zbarvený nebo jsou v něm viditelné částice, injekční lahvičky zlikvidujte. Lahvičky neprotřepávejte..

Každá dávka tixagevimabu a cilgavimabu se natáhne do dvou samostatných injekčních stříkaček k intramuskulární aplikaci do dvou různých svalů, nejlépe do gluteálních svalů.

Podmínky uchovávání připravených injekčních stříkaček viz bod 6.3.

Nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

Likvidace

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB
SE – 151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1651/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. března 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ
LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A
VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA
PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

Samsung Biologics
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon 21987,
Korejská republika

Lonza Biologics
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801,
USA

WuXi Biologics Co., Ltd.
108 Meiliang Road,
Mashan, Binhu District, Wuxi, Jiangsu 214092,
Čína

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

AstraZeneca AB
Gärtunavägen,
SE-152 57 Södertälje,
Švédsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

EVUSHELD 150 mg + 150 mg injekční roztok
tixagevimab + cilgavimab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s tixagevimabem obsahuje 150 mg tixagevimabu v 1,5 ml roztoku (100 mg/ml).

Jedna injekční lahvička s cilgavimabem obsahuje 150 mg cilgavimabu v 1,5 ml roztoku (100 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sacharóza, polysorbát 80 (E 433), voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**Injekční roztok**

1 injekční lahvička tixagevimabu

1 injekční lahvička cilgavimabu

tixagevimab 150 mg/1,5 ml

cilgavimab 150 mg/1,5 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Uchovávejte injekční lahvičky v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chraňte před mrazem.

S injekčními lahvičkami netřepejte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1651/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

EVUSHELD 150 mg injekce
tixagevimab
i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

150 mg/1,5 ml

6. JINÉ

AstraZeneca

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

EVUSHELD 150 mg injekce
cilgavimab
i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

150 mg/1,5 ml

6. JINÉ

AstraZeneca

Přípavek již není registrován

Přípavek již není registrován

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

EVUSHELD 150 mg + 150 mg injekční roztok tixagevimab + cilgavimab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek EVUSHELD a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek EVUSHELD podán
3. Jak se přípravek EVUSHELD používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek EVUSHELD uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek EVUSHELD a k čemu se používá

Přípravek EVUSHELD obsahuje dvě léčivé látky tixagevimab a cilgavimab. Obě látky se nazývají *monoklonální protilátky*. Tyto protilátky jsou typy proteinů (bílkovin), které se váží ke konkrétnímu proteinu viru SARS-CoV-2, jenž způsobuje onemocnění covid-19. Navázáním na tento protein protilátky brání viru ve vstupu do lidských buněk.

Přípravek EVUSHELD se používá k preexpoziční profilaxi (prevenci) onemocnění covid-19 u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s tělesnou hmotností alespoň 40 kg.

Přípravek EVUSHELD se používá k léčbě dospělých a dospívajících ve věku od 12 let a s tělesnou hmotností alespoň 40 kg s onemocněním covid-19, kteří:

- nevyžadují doplňkový kyslík k léčbě onemocnění covid-19 a
- mají zvýšené riziko, že se onemocnění stane závažným na základě hodnocení lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek EVUSHELD podán

Přípravek EVUSHELD Vám nesmí být podán

- jestliže jste alergický(á) na tixagevimab, cilgavimab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku EVUSHELD se porad'te se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

- jestliže máte nízký počet krevních destiček (které napomáhají srážení krve), problémy se srážlivostí krve nebo užíváte léky k prevenci krevních sraženin (antikoagulanty).

- jestliže jste někdy prodělal(a) těžkou alergickou reakci nebo potíže s dýcháním poté, co Vám byl v minulosti podán přípravek Evusheld.

Onemocnění covid-19 je způsobeno různými variantami viru SARS-CoV-2, které se v průběhu času mění. Přípravek EVUSHELD může být méně účinný při prevenci onemocnění covid-19 způsobeného některými variantami než jinými. Pokud se u Vás objeví příznaky onemocnění covid-19, ihned kontaktujte lékaře. Onemocnění covid-19 má u různých lidí různé projevy:

- Mezi nejčastější příznaky patří horečka, kašel, únava a ztráta chuti nebo čichu.
- Mezi nejzávažnější příznaky patří potíže s dýcháním nebo dušnost, ztráta řeči nebo pohyblivosti nebo zmatenost a bolest na hrudi.

Ihned informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru nebo vyhledejte lékařskou pomoc:

- jestliže zaznamenáte jakékoli příznaky **srdeční příhody**, jako jsou:
- bolest na hrudi;
- dušnost;
- celkový pocit nepohodlí, nemoci nebo nepohody;
- pocit točení hlavy nebo pocit na omdlení.
- jestliže zaznamenáte jakékoli příznaky **závažné alergické reakce**, jako jsou:
- potíže s dýcháním nebo polykáním;
- otok obličeje, rtů, jazyka nebo krku;
- silné svědění kůže s červenou vyrážkou nebo vyvýšenými hrbolky.

Děti a dospívající

Přípravek EVUSHELD nemá být podáván dětem mladším 12 let, nebo s tělesnou hmotností menší než 40 kg.

Další léčivé přípravky a přípravek EVUSHELD

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v minulosti užíval(a) nebo které možná budete užívat, jelikož dosud není známo, zda tento léčivý přípravek ovlivňuje jiné léky nebo zda je jinými léky ovlivněn.

Těhotenství a kojení

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud jste těhotná nebo pokud byste mohla být těhotná.

- Z důvodu nedostatku informací o bezpečnosti užívání tohoto léčivého přípravku v těhotenství.
- Tento léčivý přípravek Vám bude podán pouze v případě, že potenciální přínos léčby převáží nad možnými riziky pro matku a nenarozené dítě.

Jestliže kojíte, informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru.

- Není známo, zda tento léčivý přípravek přechází do mateřského mléka, nebo jaký může mít vliv na dítě nebo na tvorbu mléka.
- Lékař Vám pomůže se rozhodnout, zda pokračovat v kojení, nebo zahájit léčbu tímto přípravkem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je nepravděpodobné, že by přípravek EVUSHELD měl vliv na Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek EVUSHELD obsahuje polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,6 mg polysorbátu 80 v jedné lahvičce tixagevimabu a v jedné lahvičce cilgavimabu. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře o všech svých známých alergiích.

3. Jak se přípravek EVUSHELD používá

Doporučená dávka pro preexpozici profylaxi (prevenci) je 300 miligramů (mg), podaná ve dvou injekcích:

- 150 mg tixagevimabu
- 150 mg cilgavimabu

Doporučená dávka pro léčbu mírného až středně závažného onemocnění covid-19 je 600 miligramů (mg) podaná ve dvou injekcích:

- 300 mg tixagevimabu
- 300 mg cilgavimabu

Přípravek EVUSHELD se skládá ze dvou samostatných roztoků, jeden obsahuje tixagevimab a druhý obsahuje cilgavimab. Podá Vám je lékař nebo zdravotní sestra jako dvě samostatné injekce, každou **do jiného svalu**, obvykle do každého hýžd'ového svalu jednu injekci. Nejdříve Vám bude podána jedna injekce, pak druhá.

Lékař nebo zdravotní sestra rozhodnou, jak dlouho budete po podání léčivého přípravku sledován(a). Je to kvůli případnému výskytu nežádoucích účinků.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)

- reakce přecitlivělosti (vyrážka nebo kopřivka – svědivá červená vyrážka nebo vyvýšené hrbolky)
- reakce v místě injekce (bolest, zarudnutí, svědění, otok v blízkosti místa podání injekce)

Méně časté (mohou postihnout až 1 z 100 lidí)

- reakce související s injekcí (příklady zahrnují bolest hlavy, zimnici a zarudnutí, nepohodlí nebo bolestivost v okolí místa podání injekce)

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí)

- náhlá, závažná alergická reakce s dýchacími potížemi, otok, točení hlavy, zrychlený srdeční tep, pocení a ztráta vědomí (anafylaxe)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek EVUSHELD uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Lékař, lékárník nebo zdravotní sestra jsou odpovědní za uchovávání tohoto přípravku a správnou likvidaci veškerého nepoužitého přípravku. Následující informace jsou určeny pro zdravotnické pracovníky.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku injekční lahvičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevřené injekční lahvičky

- Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).
- Chraňte před mrazem.
- S injekčními lahvičkami netřepejte.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Připravené injekční stříkačky mají být použity okamžitě. Pokud není okamžité použití možné, připravené injekční stříkačky je možné uchovat na dobu kratší než 4 hodiny při teplotě 2 °C až 25 °C.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek EVUSHELD obsahuje

Léčivými látkami jsou:

- tixagevimab – 150 mg v 1,5 ml roztoku.
- cilgavimab – 150 mg v 1,5 ml roztoku.

Pomocnými látkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sacharóza, polysorbát 80 (E 433) a voda pro injekci.

Jak přípravek EVUSHELD vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek EVUSHELD obsahuje dvě injekční lahvičky z čirého skla s injekčním roztokem:

- injekční roztok tixagevimabu (tmavě šedý uzávěr injekční lahvičky) je čirý až opalizující, bezbarvý až slabě žlutý roztok.
- injekční roztok cilgavimabu (bílý uzávěr injekční lahvičky) je čirý až opalizující, bezbarvý až slabě žlutý roztok.

Jedna krabička přípravku EVUSHELD obsahuje 2 injekční lahvičky: 1 injekční lahvičku s tixagevimabem a 1 injekční lahvičku s cilgavimabem.

Držitel rozhodnutí o registraci

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobce

AstraZeneca AB
Gärtunavägen,
SE-152 57 Södertälje,
Švédsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 714 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Podání

- S tímto léčivým přípravkem má zacházet zdravotnický pracovník za použití aseptické techniky, aby byla zajištěna sterilita každé dávky.
- Před podáním je třeba tixagevimab a cilgavimab vizuálně zkontrolovat na přítomnost částic a změnu barvy. Tixagevimab i cilgavimab jsou čiré až opalizující, bezbarvé až slabě žluté roztoky. Pokud je roztok zakalený, zbarvený nebo v něm jsou viditelné částice, injekční lahvičky zlikvidujte.
- S injekčními lahvičkami netřepejte.
- Pokud není injekční lahvička použita okamžitě po prvním propíchnutí, může být léčivý přípravek v injekční lahvičce uchováván po dobu 4 hodin při teplotě 2 °C až 25 °C. Doba a podmínky uchovávání po otevření jsou v odpovědnosti uživatele.
- Potřebné dávky tixagevimabu a cilgavimabu se natáhnou do dvou samostatných injekčních stříkaček k intramuskulární aplikaci do dvou různých svalů, nejlépe do hýžďových svalů.
- Každá injekční lahvička je přeplněna, aby bylo možné natáhnout 1,5 ml. Veškerý nepoužitý přípravek, který zůstal v injekční lahvičce zlikvidujte.
- Připravené injekční stříkačky mají být aplikovány okamžitě.
- Pokud okamžité podání není možné, doba a podmínky uchovávání před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 4 hodiny při teplotě 2 °C - 25 °C.

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

Přípavek již není registrován