

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

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

1. NÁZOV LIEKU

EVUSHELD 150 mg + 150 mg injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé balenie obsahuje dve injekčné liekovky:

Každá injekčná liekovka tixagevimabu obsahuje 150 mg tixagevimabu v 1,5 ml (100 mg/ml).

Každá injekčná liekovka cilgavimabu obsahuje 150 mg cilgavimabu v 1,5 ml (100 mg/ml).

Tixagevimab a cilgavimab sú produkované v bunkách ovárií čínskeho škrečka (Chinese hamster ovary, CHO) technológiou rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)

Číry až opalescenný, bezfarebný až svetložltý roztok s pH 6,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Preexpozíčná profylaxia

EVUSHELD je indikovaný dospelým a dospievajúcim vo veku od 12 rokov s telesnou hmotnosťou minimálne 40 kg (pozri časti 4.2, 5.1 a 5.2) na pre-expozíčnú profylaxiu ochorenia COVID-19.

Liečba

EVUSHELD je indikovaný dospelým a dospievajúcim (vo veku od 12 rokov s telesnou hmotnosťou minimálne 40 kg) na liečbu ochorenia COVID-19, ktorých stav si nevyžaduje podpornú liečbu kyslíkom, a ktorí majú zvýšené riziko progresie do závažného ochorenia COVID-19 (pozri časti 4.2, 5.1 a 5.2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Podávanie sa má uskutočniť za podmienok, pri ktorých je možné zvládnuť závažné reakcie z precitlivenosti, ako je anafylaxia. Po podaní je potrebné pacientov sledovať v súlade so štandardnými medicínskymi postupmi.

Dávkovanie

Preexpozíčná profylaxia

Odporúčaná dávka u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s telesnou hmotnosťou minimálne 40 kg je 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu (tabuľka 1), podaných ako dve samostatné následné intramuskulárne injekcie.

K dispozícii nie sú žiadne údaje o bezpečnosti a účinnosti pri opakovanom podávaní.

Liečba

Odporúčaná dávka u dospelých a dospievajúcich vo veku od 12 rokov s telesnou hmotnosťou minimálne 40 kg je 300 mg tixagevimabu a 300 mg cilgavimabu (tabuľka 1), podaných ako dve samostatné následné intramuskulárne injekcie.

EVUSHELD sa má podať čo najskôr po pozitívnom výsledku testu na prítomnosť vírusu SARS-CoV-2 a v priebehu 7 dní po nástupe príznakov ochorenia COVID-19 (pozri časť 5.1).

Tabuľka 1 **Odporúčaná dávka**

| Indikácia | Dávka EVUSHELDU tixagevimab + cilgavimab | Dávka protilátky | Potrebný počet injekčných liekoviek^a | Objem odobratý z injekčnej liekovky |
|-------------------------------|--|-----------------------------------|--|--|
| Preexpoziciálna profylaxia | 150 mg + 150 mg (1 balenie EVUSHELDU) | 150 mg tixagevimabu | 1 injekčná liekovka (tmavosivé viečko) | 1,5 ml |
| | | 150 mg cilgavimabu | 1 injekčná liekovka (biele viečko) | 1,5 ml |
| Liečba | 300 mg + 300 mg (2 balenia EVUSHELDU) | 300 mg tixagevimabu | 2 injekčné liekovk (tmavosivé viečko) | 3,0 ml |
| | | 300 mg cilgavimabu | 2 injekčné liekovky (biele viečko) | 3,0 ml |

^a Každá injekčná liekovka obsahuje určitý objem roztoku navyše, aby bolo možné odobrať 150 mg (1,5 ml).

Starší pacienti

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

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania u dospievajúcich vo veku od 12 rokov s telesnou hmotnosťou minimálne 40 kg (pozri časť 5.2). Bezpečnosť a účinnosť EVUSHELDU u detí vo veku do 12 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Intramuskulárnu injekcia.

Tixagevimab a cilgavimab sa musia podávať ako samostatné následné intramuskulárne injekcie do rôznych miest vpichu do dvoch rôznych svalov, prednostne do sedacích svalov.

Každé balenie obsahuje dve injekčné liekovky:

- injekčný roztok tixagevimabu (tmavosivé viečko);
- injekčný roztok cilgavimabu (biele viečko).

Pokyny na zaobchádzanie s liekom pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

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

Precitlivenosť vrátane anafylaxie

Po podaní lieku EVUSHELD boli hlásené závažné hypersenzitívne reakcie, vrátane anafylaxie (pozri časť 4.8). Ak sa objavia prejavy a príznaky klinicky významnej hypersenzitívnej reakcie alebo anafylaxie, ihneď prerušte podávanie a nasadte vhodné lieky a/alebo podpornú liečbu.

Kardiovaskulárne a/alebo tromboembolické príhody

V štúdiu PROVENT sa u viacerých účastníkov v skupine s EVUSHELDOM vyskytli závažné srdcové alebo tromboembolické nežiaduce udalosti v porovnaní s účastníkmi v skupine s placebom (1,6 % oproti 0,9 %). Väčšina účastníkov mala kardiovaskulárne rizikové faktory a/alebo kardiovaskulárne ochorenie v anamnéze, ktoré by mohli vysvetliť výskyt takýchto príhod.

Kauzálny vzťah medzi EVUSHELDOM a týmito udalosťami sa nestanovil.

Pred začatím liečby EVUSHELDOM u jedincov s vysokým rizikom kardiovaskulárnych alebo tromboembolických príhod sa majú posúdiť riziká a prínosy. Pacientov je potrebné upozorniť na prejavy alebo symptómy naznačujúce kardiovaskulárnu príhodu (najmä bolesť na hrudníku, dyspnoe, malátnosť, pocit točenia hlavy alebo mdloby) a v prípade výskytu takýchto príznakov majú okamžite vyhľadať lekársku pomoc.

Klinicky významné poruchy krvácania

Rovnako ako u iných intramuskulárnych injekcií EVUSHELD sa má podávať opatrne pacientom s trombocytopéniou alebo s poruchou koagulácie.

Antivírusová rezistencia

Klinické štúdie s EVUSHELDOM sa uskutočnili v čase, keď prevládali varianty alfa, beta, gama a delta. Účinnosť tixagevimabu a cilgavimabu proti niektorým cirkulujúcim variantom SARS-CoV-2 so zníženou citlivosťou *in vitro* je neistá (pozri časť 5.1).

Na základe klinických údajov zo štúdie PROVENT sa dĺžka trvania ochrany po podaní jednorazovej dávky EVUSHELDU (150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu) odhaduje na minimálne 6 mesiacov. Vzhľadom na pozorovaný pokles neutralizačnej aktivity *in vitro* voči subvariantom omikron BA.1, BA.1.1 (BA.1+R346K), BA.4 a BA.5 dĺžka trvania ochrany EVUSHELDU pre tieto subvarianty nie je v súčasnosti známa.

Očkovacie látky proti ochoreniu COVID-19

Preexpozičná profylaxia s EVUSHELDOM nie je náhradou za očkovanie u jedincov, ktorým sa odporúča očkovanie proti COVID-19.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakokinetické interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie u ľudí.

Nepredpokladá sa, že by EVUSHELD podliehal metabolizmu sprostredkovanému hepatálnymi enzýmami alebo renálnej eliminácii. Tixagevimab a cilgavimab sa nevyučujú obličkami, ani nie sú metabolizované enzýmami cytochrómu P450 (CYP); preto interakcie s liekmi, ktoré sa vylučujú obličkami alebo sú substrátmi, induktormi alebo inhibítormi CYP enzýmov, sú nepravdepodobné.

Na základe farmakokinetického (FK) modelovania nemalo očkovanie proti ochoreniu COVID-19 po podaní EVUSHELDU žiadny klinický významný vplyv na klírens EVUSHELDU.

Na základe FK modelovania nemal imunokompromitovaný stav žiadny klinický významný vplyv na klírens EVUSHELDU.

Farmakodynamické interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie u ľudí.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití tixagevimabu a cilgavimabu u gravidných žien.

Predklinické štúdie reprodukčnej toxicity s tixagevimabom a cilgavimabom sa neuskutočnili (pozri časť 5.3). V rámci štúdií skríženej reaktivity tkanív s tixagevimabom a cilgavimabom s použitím ľudských fetálnych tkanív sa nezistila žiadna klinicky významná väzba. Je známe, že protilátky ľudského imunoglobulínu G1 (IgG1) prechádzajú cez placentu, preto tixagevimab a cilgavimab majú potenciál preniesť sa z matky na vyvíjajúci sa plod. Potenciálny liečebný prínos alebo riziko placentárneho prenosu tixagevimabu a cilgavimabu na vyvíjajúci sa plod nie je známy.

EVUSHELD sa má použiť počas gravidity iba v prípade, že potenciálny prínos pre matku prevyší potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa tixagevimab a cilgavimab vylučujú do ľudského mlieka, ale je známe, že IgG z matky sa prenáša do mlieka počas prvých dní po pôrode.

Keďže tixagevimab a cilgavimab sa priamo zameriavajú na spike proteín vírusu SARS-CoV-2 a vzhľadom na nízku systémovú absorpciu po perorálnom požití protilátok možno zvážiť podanie EVUSHELDU počas dojčenia, ak je to klinicky indikované.

Fertilita

Neexistujú žiadne údaje o účinkoch tixagevimabu a cilgavimabu na fertilitu u ľudí. Účinky na mužskú a ženskú fertilitu sa v štúdiách na zvieratách nehodnotili.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkovo 4 210 dospelých účastníkov dostalo 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu vo forme intramuskulárnej injekcie v rámci štúdií fázy III zameraných na profylaxiu. Najčastejšie nežiaduce reakcie ($\geq 1\%$) boli reakcie v mieste vpichu (1,6 %) a precitlivosť (1,0 %).

Celkovo 452 nehospitalizovaných dospelých pacientov s miernym až stredne závažným COVID-19 dostalo 300 mg tixagevimabu a 300 mg cilgavimabu vo forme intramuskulárnej injekcie v rámci štúdie fázy III zameranej na liečbu. Celkový bezpečnostný profil bol podobný bezpečnostnému profilu hlásenému u účastníkov, ktorí dostali 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu v rámci štúdií zameraných na profylaxiu. Najčastejšia nežiaduca reakcia ($\geq 1\%$) bola reakcia v mieste vpichu (2,4 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie v tabuľke 2 sú zoradené podľa tried orgánových systémov MedDRA a frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: 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 ($< 1/10\,000$) a neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľka 2 Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

| Trieda orgánových systémov MedDRA | Nežiaduca reakcia | Frekvencia ^a |
|--|--|-------------------------|
| Poruchy imunitného systému | Precitlivosť ^b | časté |
| | Anafylaxia ^c | zriedkavé |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania | Reakcia súvisiaca s injekciou ^d | menej časté |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu | Reakcia v mieste vpichu ^e | časté |

^a Frekvencie sú založené na expozícii 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu v spojených údajoch zo štúdií zameraných na profylaxiu.

^b Zahŕňa preferované výrazy vyrážka a žihľavka.

^c Identifikované z hlásení po uvedení lieku na trh/po registrácii lieku (pozri časť 4.4).

^d Popis udalostí hlásených pod preferovaným výrazom reakcia súvisiaca s injekciou zahŕňa bolesť hlavy, zimnicu a začervenanie, diskomfort alebo bolestivosť v blízkosti miesta vpichu injekcie.

^e Zahŕňa preferované výrazy bolesť v mieste vpichu, erytém v mieste vpichu, pruritus v mieste vpichu, reakcia v mieste vpichu a indurácia v mieste vpichu.

Pediatrická populácia

Nie sú k dispozícii údaje o pediatrických pacientoch vo veku do 18 rokov (pozri časť 4.2 a 5.2).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Neexistuje žiadna špecifická liečba predávkovania tixagevimabom a cilgavimabom. Liečba predávkovania má pozostávať z celkových podporných opatrení vrátane monitorovania vitálnych funkcií a sledovania klinického stavu pacienta.

V klinických štúdiách sa podávali intramuskulárne dávky až do 300 mg tixagevimabu a 300 mg cilgavimabu a intravenózne dávky až do 1 500 mg tixagevimabu a 1 500 mg cilgavimabu bez výskytu toxicity obmedzujúcej dávku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunoséra a imunoglobulíny, antivírusové monoklonálne protilátky, ATC kód: J06BD03

Mechanizmus účinku

Tixagevimab a cilgavimab sú dve rekombinantné ľudské monoklonálne protilátky IgG1 κ so substitúciami aminokyselín v oblastiach Fc na predĺženie polčasu protilátky a na zníženie efektorovej funkcie protilátky a potenciálneho rizika zosilnenia ochorenia závislého na protilátkach (pozri časť 5.3). Tixagevimab a cilgavimab sa môžu súčasne viazať na neprekrývajúce sa oblasti väzbovej domény receptora (receptor binding domain, RBD) spike proteínu vírusu SARS-CoV-2. Tixagevimab, cilgavimab a ich kombinácia sa viažu na spike proteín s rovnovážnymi disociačnými konštantami $K_D=2,76$ pM, 13,0 pM a 13,7 pM, v uvedenom poradí, a tým blokujú jeho interakciu s ľudským receptorom ACE2, čo vedie k blokáde vstupu vírusu. Tixagevimab, cilgavimab a ich kombinácia zablokovali väzbu RBD na ľudský receptor ACE2 s hodnotami IC_{50} 0,32 nM (48 ng/ml), 0,53 nM (80 ng/ml) a 0,43 nM (65 ng/ml), v uvedenom poradí.

Antivírusová aktivita

V neutralizačnom teste s vírusom SARS-CoV-2 na bunkách Vero E6 tixagevimab, cilgavimab a ich kombinácia neutralizovali vírus SARS-CoV-2 (izolát USA-WA1/2020) s hodnotami EC_{50} 60,7 pM (9 ng/ml), 211,5 pM (32 ng/ml) a 65,9 pM (10 ng/ml), v uvedenom poradí. Tieto *in vitro* hodnoty korelujú s *in vivo* klinicky účinnými sérovými koncentráciami 2,2 μ g/ml EVUSHELDU.

Antivírusová rezistencia

SARS-CoV-2 alebo rekombinantný vírus vezikulárnej stomatitídy kódujúci spike proteín vírusu SARS-CoV-2 (pseudovírus) boli sériovo pasážované v bunkových kultúrach za prítomnosti tixagevimabu a cilgavimabu použitých samostatne alebo v kombinácii. Po pasážovaní s cilgavimabom boli identifikované únikové varianty, nie však pri tixagevimabe alebo tixagevimabe a cilgavimabe v kombinácii.

V neutralizačných testoch používajúcich rekombinantné pseudovírusy SARS-CoV-2 obsahujúce jednotlivé substitúcie na spike proteíne identifikované u cirkulujúceho vírusu SARS-CoV-2 boli medzi variantmi so zníženou citlivosťou voči samotnému tixagevimabu zahrnuté varianty s F486S (> 600-krát) a F486V (121- až 149-krát) a medzi varianty so zníženou citlivosťou voči samotnému cilgavimabu boli zahrnuté varianty s R346I (> 200-krát), K444E (> 200-krát), K444Q (> 200-krát) a K444R (> 200-krát).

Kombinácia tixagevimabu a cilgavimabu si zachovala úplnú alebo takmer úplnú neutralizačnú aktivitu proti variantným kmeňom pseudovírusu a/alebo živého vírusu SARS-CoV-2 obsahujúceho všetky substitúcie na spike proteíne identifikované pri variantoch vyvolávajúcich obavy - alfa (B.1.1.7), beta (B.1.351), gama (P.1), delta (B.1.617.2) a delta [+K417N] (AY.1/AY.2) a omikron (BA.2). Pseudotypizované častice podobné vírusom (VLP) exprimujúce spike proteín a autentický variant vírusu SARS-CoV-2 omikron BA.1 (B.1.1.529) a omikron BA.1.1 (B.1.1.529 [+R346K]) preukázali zníženú citlivosť voči kombinácii tixagevimabu a cilgavimabu (tabuľka 3).

Zber dát stále prebieha s cieľom lepšie porozumieť, ako malé poklesy aktivity pozorované v testoch s autentickým vírusom SARS-CoV-2 alebo pseudotypizovanými VLP môžu korelovať s klinickými výsledkami.

Tabuľka 3 Údaje o neutralizácii pseudovírusu a autentického vírusu SARS-CoV-2 pre substitúcie variantov vírusu SARS-CoV-2 pri použití kombinácie tixagevimabu a cilgavimabu

| Pango línie so substitúciami spike proteínu | Testované charakteristické substitúcie RBD | Zníženie citlivosti v násobkoch ^a | | IC ₅₀ (ng/ml) | |
|---|--|--|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| | | Pseudovírus ^b | Živý vírus ^c | Pseudovírus ^b | Živý vírus ^c |
| Variety vyvolávajúce obavy | | | | | |
| B.1.1.7 (alfa, UK) | N501Y | 1,0 - 5,2 | 0,5 - 1,4 | 1,1 - 9,0 | 4 - 39,5 |
| B.1.351 (beta, Južná Afrika) | K417N:E484K:N501Y | 2,5 - 5,5 | 0,9 - 3,8 | 5,6 - 11,4 | 6,5 - 256 |
| P.1 (gama, Brazília) | K417T:E484K:N501Y | 0,8 - 1,7 | 0,4 - 2,0 | 1,8 - 2,7 | 3,2 - 8 |
| B.1.617.2 (delta, India) | L452R:T478K | 1 - 1,2 | 0,6 - 1,0 | 1,9 - 2,2 | 3 - 7,5 |
| AY.1/AY.2 (delta [+K417N], India) | K417N:L452R:T478K | 1,0 | ND | 1,9 | ND |
| B.1.1.529 omikron, BA.1 (Botswana) | G339D:S371L:S373P: S375F:K417N:N440K: G446S:S477N:T478K: E484A:Q493R:G496S: Q489R:N501Y:Y505H | 132 - 183 | 12 - 30 | 51 - 277 | 147 - 278 |
| omikron BA.1.1 (rôzne krajiny) | G339D:R346K:S371L: S373P: S375F:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: G496S:Q489R:N501Y: Y505H | 424 | 176 | 466 | 1 147 |
| omikron BA.2 (rôzne krajiny) | G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K:S4 77N: T478K:E484A: Q493R:Q498R:N501Y: Y505H:H655Y:N679K:P6 81H:N764K | 3,2 | 5,4 | 9,8 | 35 |
| omikron BA.2.12.1 (USA) | G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452Q:S477N+T478K: E484A:Q493R:Q498R: N501Y: Y505H | 5 | ND | 10,7 | ND |
| omikron BA.3 (rôzne krajiny) | G339D:S371F:S373P: S375F:D405N:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: Q498R:N501Y:Y505H | 16 | ND | 34,5 | ND |

| Pango línie so substitúciami spike proteínu | Testované charakteristické substitúcie RBD | Zníženie citlivosti v násobkoch ^a | | IC ₅₀ (ng/ml) | |
|---|---|--|-------------------------|--------------------------|-------------------------|
| | | Pseudovírus ^b | Živý vírus ^c | Pseudovírus ^b | Živý vírus ^c |
| omikron BA.4 (rôzne krajiny) | G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452R:S477N:T478K: E484A:F486V:Q498R: N501Y:Y505H | 33 - 65 | ND | 65 - 69,4 | ND |
| omikron BA.5 (rôzne krajiny) | G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452R:S477N:T478K: E484A:F486V:Q498R: N501Y:Y505H | 33 - 65 | 4,2 - 16 | 65 - 69,4 | 56,6 - 229 |
| Varianty vyvolávajúce záujem | | | | | |
| B.1.525 (éta, rôzne krajiny) | E484K | 1,8 - 3,1 | ND | 5 - 9,5 | ND |
| B.1.526 (jota, USA) | E484K | 0,8 - 3,4 | 0,3 - 1,8 | 1,9 - 5,2 | 1,0 - 7,0 |
| B.1.617.1 (kapa, India) | L452R:E484Q | 0,9 - 3,4 | 0,5 - 1,3 | 2,5 - 5,1 | 2,0 - 5,0 |
| C.37 (lambda, Peru) | L452Q:F490S | 0,7 | ND | 1,1 | ND |
| B.1.621 (mí, Kolumbia) | R346K:E484K:N501Y | 7,5 | ND | 17,3 | ND |
| Varianty s upozornením pre ďalšie monitorovanie | | | | | |
| B.1.427 / B.1.429 (epsilon, USA) | L452R | 0,8 - 2,9 | 1,3 - 3,5 | 1,0 - 4,5 | 5,0 - 14,0 |
| R.1 (rôzne krajiny) | E484K | 3,5 | ND | 4,6 | ND |
| B.1.1.519 (rôzne krajiny) | T478K | 1,0 - 1,4 | ND | 2,0 - 2,3 | ND |
| C.36.3 (rôzne krajiny) | R346S:L452R | 2,3 | ND | 3,9 | ND |
| B.1.214.2 (rôzne krajiny) | Q414K:N450K | 0,8 | ND | 1,6 | ND |
| B.1.619.1 (rôzne krajiny) | N440K:E484K | 3,3 | ND | 7,6 | ND |
| Varianty so zníženou potrebou ďalšieho monitorovania | | | | | |
| P.2 (zéta, Brazília) | E484K | 2,9 | ND | 10,4 | ND |
| B.1.616 (Francúzsko) | V483A | 0,4 - 0,5 | ND | 1,1 - 1,2 | ND |
| A.23.1 (UK) | V367F | 0,4 | ND | 0,5 | ND |
| A.27 (rôzne krajiny) | L452R:N501Y | 0,8 | ND | 1,8 | ND |
| AV.1 (rôzne krajiny) | N439K:E484K | 5,9 | ND | 13,0 | ND |

- ^a Rozmedzie zníženej *in vitro* účinnosti naprieč rôznymi súbormi súbežne sa vyskytujúcich substitúcií a/alebo testovacích laboratórií využívajúcich testy na výskumnej úrovni; priemerná násobná zmena polovičnej maximálnej inhibičnej koncentrácie (IC₅₀) monoklonálnych protilátok požadovaná pre 50 %-né zníženie infekcie v porovnaní s referenčným kmeňom divokého typu.
- ^b Testovali sa pseudovírusy exprimujúce celý spike proteín variantu SARS-CoV-2 a individuálne charakteristické substitúcie spike proteínu okrem L452Q, vrátane variantu alfa (+L455F, E484K, F490S, Q493R a/alebo S494P) a delta (+K417N) obsahujúceho ďalšie indikované substitúcie RBD, ktoré už v týchto líniiach nie sú detegované vôbec alebo v extrémne nízkych hladinách.
- ^c Testovali sa autentické vírusy SARS-CoV-2 exprimujúce celý spike proteín variantu, vrátane variantu alfa (+E484K alebo S494P) obsahujúceho ďalšie indikované substitúcie RBD, ktoré už v týchto líniiach nie sú detegované vôbec alebo v extrémne nízkych hladinách.

ND, neurčené; RBD (receptor binding domain) receptorová väzbová doména.

Nie je známe, ako údaje o citlivosti pseudovírusu alebo autentického vírusu SARS-CoV-2 voči neutralizácii korelujú s klinickými výsledkami.

V štúdií PROVENT boli k dispozícii sekvenčné údaje zozbierané z návštev v priebehu ochorenia u 21 účastníkov so symptomatickou infekciou COVID-19 (7 dostalo tixagevimab a cilgavimab a 14 dostalo placebo). Pri alelickej frakcii ≥ 25 % najčastejšie pozorované varianty vyvolávajúce obavy alebo varianty vyvolávajúce záujem boli variant alfa (celkovo 5 udalostí; všetky v skupine s placebom) a variant delta (celkovo 7 udalostí; 6 v skupine s placebom a 1 v skupine s EVUSHELDOM), pričom sa tiež pozorovalo 7 sekvencií rodových kmeňov (3 v skupine s placebom a 4 v skupine s EVUSHELDOM).

Je možné, že varianty spojené s rezistenciou voči kombinácii tixagevimabu a cilgavimabu môžu vykazovať skríženú rezistenciu voči iným monoklonálnym protilátkam zacieleným na RBD vírusu SARS-CoV-2. Kombinácia tixagevimabu a cilgavimabu si zachovala účinnosť voči pseudovírusom obsahujúcim jednotlivé substitúcie spike proteínu SARS-CoV-2 (E484D/K/Q, F490S, Q493R, S494P, K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, F486V a Q493K) identifikované u neutralizačných únikov variantov iných monoklonálnych protilátok zacielených na RBD spike proteín vírusu SARS-CoV-2.

V štúdií TACKLE boli k dispozícii sekvenčné údaje z východiskovej návštevy u 748 účastníkov (382 dostalo tixagevimab a cilgavimab a 367 dostalo placebo). Pri alelickej frakcii ≥ 25 % bol podiel účastníkov infikovaných variantmi vyvolávajúcimi obavy alebo variantmi vyvolávajúcimi záujem vyvážený medzi liečebnými skupinami, vrátane účastníkov s variantom alfa, beta, gama, delta, lambda a mí.

Farmakodynamické účinky

V štúdií PROVENT po intramuskulárnej dávke 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu v 8., 29., 58., 92., 183. a 366. deň boli GMT neutralizujúcich protilátok 19-, 23-, 18-, 14-, 6- a 3-krát vyššie (v uvedenom poradí) ako GMT namerané v konvalescentnej plazme pacientov s infekciou COVID-19 (GMT=30,8).

V štúdií TACKLE bolo do 169. dňa po podaní jednorazovej intramuskulárnej dávky 300 mg tixagevimabu a 300 mg cilgavimabu pozorované viac ako 5-násobné zvýšenie GMT neutralizujúcich protilátok v skupine s EVUSHELDOM oproti skupine s placebom: 16-, 14-, 22-, 18- a 5,3-násobne vyššie ako placebo v 6., 15., 29., 85. a 169. deň (v uvedenom poradí).

Imunogenicita

V štúdií PROVENT po podaní jednorazovej dávky EVUSHELDU (150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu) boli detegované protilátky proti tixagevimabu, cilgavimabu a EVUSHELDU, ktoré sa objavili v súvislosti s liečbou, u 7,6 % (234/3 085), 11,3 % (341/3 024) a 13,1 % (403/3 086) ADA-hodnotiteľných účastníkov, ktorí dostali EVUSHELD.

V štúdiu TACKLE po podaní jednorazovej dávky EVUSHELDU (300 mg tixagevimabu a 300 mg cilgavimabu) boli detegované protilátky proti tixagevimabu, cilgavimabu a EVUSHELDU, ktoré sa objavili v súvislosti s liečbou, u 7,3 % (27/372), 12,7 % (46/363) a 14,5 % (54/373) ADA-hodnotiteľných účastníkov, v uvedenom poradí.

Nepozoroval sa žiadny dôkaz o spojení ADA s akýmkoľvek vplyvom na FK alebo bezpečnosť.

Klinická účinnosť

Profylaxia ochorenia COVID-19

PROVENT bolo randomizované (2:1), dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie fázy III hodnotiace EVUSHELD v rámci pre-expozičnej profylaxie infekcie COVID-19 u dospelých pacientov vo veku ≥ 18 rokov. Účastníci zaradení do štúdie, boli jedinci, u ktorých sa predpokladalo zvýšené riziko neadekvátnej odpovede na aktívnu imunizáciu (z dôvodu veku ≥ 60 rokov, komorbidity, preexistujúceho chronického ochorenia, imunokompromitovaného stavu alebo neznášanlivosti očkovania) alebo zvýšené riziko infekcie vírusom SARS-CoV-2 (z dôvodu miesta pobytu alebo okolností v dobe zaradenia do štúdie, napríklad zdravotnícki pracovníci vrátane personálu zariadení pre dlhodobu chorých, pracovníci vo vysoko rizikovom priemyselnom prostredí alebo ľudia žijúci v mieste s vysokou hustotou obyvateľstva, vrátane študentov v internátoch a vojenských kasárňach). Účastníci dostali buď 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu alebo placebo, podaných vo forme dvoch samostatných intramuskulárnych injekcií. Zo štúdie boli vylúčení účastníci s laboratórne potvrdenou infekciou vírusom SARS-CoV-2 v anamnéze alebo s pozitívnym nálezom protilátok proti vírusu SARS-CoV-2 pri skríningu.

Základné demografické parametre boli v skupinách s EVUSHELDOM a s placebom dobre vyvážené. Medián veku bol 57 rokov (pričom 24 % účastníkov bolo vo veku 65 rokov alebo starších a 4 % účastníkov bolo vo veku 75 rokov alebo starších), 46 % bolo žien, 73 % tvorili belosi, 3 % aziati, 17 % černoši/afroameričania a 15 % hispanci/latinskoameričania. 78 % z 5 197 účastníkov malo východiskové komorbidity alebo charakteristiky spojené s vyšším rizikom závažnej infekcie COVID-19, medzi ktoré patrí obezita (42 %), diabetes (14 %), kardiovaskulárne ochorenie (8 %), rakovina, vrátane rakoviny v anamnéze (7 %), chronická obštrukčná choroba pľúc (5 %), chronické ochorenie obličiek (5 %), chronické ochorenie pečene (5 %), imunosupresívna liečba (3 %) a imunosupresívne ochorenie (< 1 %).

Primárna analýza zahŕňala 5 172 účastníkov, ktorí mali na začiatku negatívny RT-PCR test na SARS-CoV-2. Z nich 3 441 dostalo EVUSHELD a 1 731 dostalo placebo. EVUSHELD významne (p -hodnota $< 0,001$) znížil riziko symptomatického ochorenia pri pozitívnom RT-PCR teste na SARS-CoV-2 (COVID-19) v porovnaní s placebom (tabuľka 4). Medián sledovania po podaní lieku bol 83 dní.

Tabuľka 4 Výskyt ochorenia COVID-19

| | N | Počet prípadov ^a , n (%) | Zníženie relatívneho rizika, % (95 % IS) |
|-----------------------|-------|-------------------------------------|--|
| EVUSHELD ^b | 3 441 | 8 (0,2 %) | 77 % (46; 90) |
| Placebo | 1 731 | 17 (1,0 %) | |

IS = interval spoľahlivosti, N = počet účastníkov analýzy.

^a Primárny koncový ukazovateľ, účastník bol definovaný ako prípad infekcie COVID-19, ak sa jeho prvý prípad symptomatického ochorenia s pozitívnym RT-PCR testom na SARS-CoV-2 vyskytol po podaní a pred 183. dňom.

^b 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu.

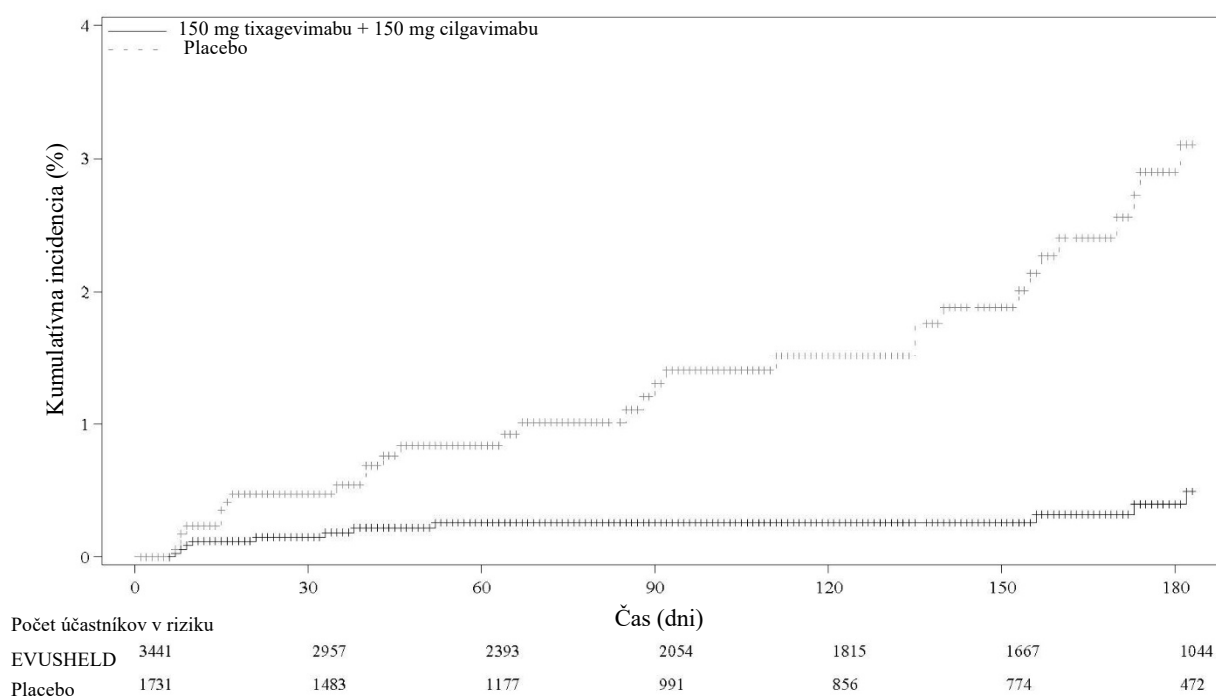
Účinnosť bola konzistentná vo vopred definovaných podskupinách zahŕňajúcich vek, pohlavie, etnickú príslušnosť a východiskové komorbidity alebo charakteristiky spojené so zvýšeným rizikom závažnej infekcie COVID-19.

Medzi účastníkmi, ktorí dostali EVUSHELD, sa nezaznamenali žiadne závažné/kritické prípady infekcie COVID-19 (definované ako symptomatické ochorenie s pozitívnym RT-PCR testom na SARS-CoV-2 vyznačujúce sa minimálne pneumóniou [horúčka, kašeľ, tachypnoe alebo dyspnoe a pľúcne infiltráty] alebo hypoxémiou [$SpO_2 < 90\%$ v prostredí miestnosti a/alebo závažná respiračná tieseň] a skóre na stupnici klinickej progresie podľa WHO 5 alebo vyššie) v porovnaní s jedným prípadom (0,1 %) medzi pacientmi, ktorí dostali placebo.

Na získanie post-hoc aktualizovaných analýz bezpečnosti a účinnosti bol urobený dodatočný cut-off údajov; medián následného sledovania bol 6,5 mesiacov pre účastníkov v oboch skupinách, s EVUSHELDOM aj placebo. Zníženie relatívneho rizika vzniku symptomatického ochorenia s pozitívnym RT-PCR testom na SARS-CoV-2 bolo 83 % (95 % IS 66; 91), pričom 11/3 441 (0,3 %) prípadov bolo v skupine s EVUSHELDOM a 31/1 731 (1,8 %) prípadov v skupine s placebo, pozri graf 1). Medzi účastníkmi, ktorí dostali EVUSHELD, sa nezaznamenali žiadne závažné/kritické prípady infekcie COVID-19 v porovnaní s piatimi prípadmi medzi účastníkmi, ktorí dostali placebo.

V exploračných analýzách všetkých účastníkov, ktorí dostali EVUSHELD alebo placebo, vrátane 25 účastníkov, o ktorých sa následne zistilo, že mali na začiatku pozitívny RT-PCR test na SARS-CoV-2, bolo zníženie relatívneho rizika symptomatického ochorenia s pozitívnym RT-PCR testom na SARS-CoV-2 78 % (95 % IS 59; 88), pričom 14/3 460 (0,4 %) prípadov bolo v skupine s EVUSHELDOM a 31/1 737 (1,8 %) prípadov v skupine s placebo, s mediánom sledovania 6,5 mesiacov.

Graf 1 Kaplanova-Meierova krivka: Kumulatívny výskyt symptomatickej infekcie COVID-19



Prevládajúce cirkulujúce varianty SARS-CoV-2 počas časového obdobia znázorneného na obrázku 1 boli alfa, beta, gama, epsilon a delta. Na základe incidencie udalostí primárneho koncového ukazovateľa bolo trvanie účinnosti 6 mesiacov.

Liečba mierneho až stredne závažného ochorenia COVID-19

TACKLE bolo randomizované (1:1), dvojito zaslepené, placebo kontrolované klinické skúšanie fázy III skúmajúce EVUSHELD v liečbe dospelých pacientov s miernym až stredne závažným ochorením COVID-19. Štúdiu zahŕňa osoby, ktoré neboli očkované proti COVID-19, ktoré neboli hospitalizované pre liečbu ochorenia COVID-19 a ktoré mali minimálne 1 alebo viac príznakov ochorenia COVID-19, ktorý bol aspoň miernej závažnosti. Liečba bola zahájená v priebehu 3 dní po obdržaní pozitívnej

vzorky na vírusovú infekciu SARS-CoV-2 a v priebehu ≤ 7 dní od nástupu príznakov ochorenia COVID-19. Pacienti dostávali štandardnú liečbu a buď 300 mg tixagevimabu a 300 mg cilgavimabu (N = 413) alebo placebo (N = 421), podávané ako dve samostatné intramuskulárne injekcie. Účastníci boli stratifikovaní podľa času od nástupu príznakov (≤ 5 dní oproti > 5 dní) a rizika progresie do závažného ochorenia COVID-19 (vysoké riziko oproti nízke riziko).

Demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia boli medzi liečebnou skupinou a skupinou s placebom dobre vyvážené. Na začiatku štúdie bol medián veku 46 rokov (s 13 % osôb vo veku 65 rokov alebo staršími), 50 % účastníkov bolo ženského pohlavia, 62 % bolo bielej, 5,6 % bolo ázijskej, 4,0 % boli čiernej rasy a 52 % bolo hispánskej/latinskoamerickej etnickej príslušnosti. Väčšina účastníkov (84 %) bola na začiatku štúdie séronegatívna a 90 % bolo považovaných za vystavených vyššiemu riziku progresie do závažného ochorenia COVID-19, ktoré bolo definované buď ako osoby vo veku 65 rokov a staršie pri randomizácii alebo osoby vo veku < 65 rokov, ktoré mali minimálne jeden zdravotný stav alebo iný faktor, ktorý ich vystavoval vyššiemu riziku progresie do závažného ochorenia COVID-19. Vysokorizikové komorbidity zahŕňali: obezita (BMI ≥ 30) (43 %), fajčenie (v súčasnosti alebo v minulosti) (40 %), hypertenzia (28 %), chronické ochorenie pľúc alebo stredne ťažká až ťažká astma (12 %), diabetes (12 %), kardiovaskulárne ochorenie (vrátane cievnej mozgovej príhody v anamnéze) (9 %), imunokompromitovaný stav (z dôvodu transplantácie solídneho orgánu, transplantácie krvotvorných buniek alebo kostnej drene, imunitných deficiencií, HIV, užívania kortikosteroidov alebo užívania iných imunosupresív) (5 %), rakovina (4 %), chronické ochorenie obličiek (2 %) alebo chronické ochorenie pečene (2 %).

Na začiatku štúdie malo 88 % pacientov na stupnici klinickej progresie ochorenia COVID-19 podľa WHO hodnotu 2 a 12 % malo na stupnici klinickej progresie ochorenia COVID-19 podľa WHO hodnotu 3, medián dĺžky trvania príznakov pred liečbou bol 5 dní.

U účastníkov, ktorí dostali liečbu v priebehu 7 dní od nástupu príznakov a na začiatku štúdie neboli hospitalizovaní bol primárnym ukazovateľom účinnosti zložený ukazovateľ pozostávajúci buď zo závažného ochorenia COVID-19 alebo úmrtia z akýchkoľvek príčin do 29. dňa. Závažné ochorenie COVID-19 bolo definované ako stav charakterizovaný buď pneumóniou (horúčka, kašeľ, tachypnoe alebo dyspnoe a pľúcne infiltráty pozorované na röntgenovej snímke hrudníka alebo CT [počítačová tomografia] snímke pľúc) alebo hypoxémiou ($SpO_2 < 90$ % pri izbových podmienkach a/alebo závažná respiračná tieseň) a skóre na stupnici klinickej progresie podľa WHO 5 alebo vyššie. EVUSHELD preukázal štatisticky významné zníženie výskytu závažného ochorenia COVID-19 alebo úmrtia z akýchkoľvek príčin v porovnaní s placebom (tabuľka 5). Vzhľadom na malú veľkosť vzorky nie je možné vyvodit' závery týkajúce sa účinnosti u séropozitívnych pacientov.

Tabuľka 5 Výskyt závažného ochorenia COVID-19 alebo úmrtie z akýchkoľvek príčin do 29. dňa

| Populácia | Liečba | N | Počet udalostí, n (%) | Zníženie relatívneho rizika, % (95 % IS) | p-hodnota ^a |
|---|-----------------------|-----|-----------------------|--|------------------------|
| Nehospitalizovaní pacienti s podaním ≤ 7 dní od nástupu príznakov (mFAS) | EVUSHELD ^b | 407 | 18 (4,4 %) | 50 % (15; 71) | p=0,010 |
| | Placebo | 415 | 37 (8,9 %) | | |
| Všetci randomizovaní účastníci, vrátane hospitalizovaných a nehospitalizovaných pacientov (FAS) | EVUSHELD ^b | 446 | 24 (5,4 %) | 42 % (5; 64) | p=0,028 |
| | Placebo | 444 | 44 (9,2 %) | | |

IS = Interval spoľahlivosti, N= Počet účastníkov zahrnutých do analýzy, mFAS= Modifikovaný celý analyzovaný súbor, FAS= Celý analyzovaný súbor

a. Výsledky z CMH testu stratifikované podľa času od nástupu príznakov (≤ 5 vs. > 5 dní), a riziko progresie do závažného ochorenia COVID-19 (vysoké vs. nízke).

b. 300 mg tixagevimab a 300 mg cilgavimab
Chýbajúce údaje o odpovediach neboli započítané.

Zníženie relatívneho rizika bolo 67 % (95 % IS 31, 84) u nehospitalizovaných pacientov s podaním v priebehu 5 dní od nástupu príznakov ($p=0,002$).

Výsledky primárneho zloženého koncového ukazovateľa boli ovplyvnené výskytom závažného ochorenia COVID-19. Do 29. dňa bolo hlásených 7 úmrtí, 3 v skupine s EVUSHELDOM a 4 v skupine s placebom. Zo 7 úmrtí 2 nesúviseli s COVID-19. Obe tieto úmrtia boli v skupine s EVUSHELDOM a prispeli k primárnemu zloženému koncovému ukazovateľu.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s EVUSHELDOM v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v profylaxii a liečbe ochorenia COVID-19 (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika tixagevimabu a cilgavimabu je porovnateľná, lineárna a úmerná dávke v rozmedzí 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu a 1 500 mg tixagevimabu a 1 500 mg cilgavimabu po jednorazovom intravenóznom podaní. Populačná FK analýza údajov od zdravých dobrovoľníkov a pacientov zaradených do troch štúdií fázy III s tixagevimabom a cilgavimabom v pre-expozičnej profylaxii (PROVENT), post-expozičnej profylaxii (STORMCHASER) a v liečbe mierneho až stredne závažného ochorenia COVID-19 (TACKLE), spolu s údajmi z piatich ďalších štúdií fázy I a II s rozmedzím dávky od 300 mg (150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu) do 600 mg (300 mg tixagevimabu a 300 mg cilgavimabu) intramuskulárne a od 300 mg (150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu) do 3 000 mg (1 500 mg tixagevimabu a 1 500 mg cilgavimabu) intravenózne podporuje proporionalitu dávky tixagevimabu, cilgavimabu a EVUSHELDU.

Absorpcia

Na základe populačného FK modelovania predpokladaný medián (90 % predpokladaný interval [PI]) maximálnej sérovej koncentrácie (C_{max}) EVUSHELDU po jednorazovej intramuskulárnej dávke 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu bol 26,9 $\mu\text{g/ml}$ (90 % PI: 12,6; 53,7), medián času do dosiahnutia C_{max} (T_{max}) bol 19 dní (90 % PI: 5; 45).

Predpokladaná C_{max} EVUSHELDU po jednorazovej intramuskulárnej dávke 300 mg tixagevimabu a 300 mg cilgavimabu bola 53,9 $\mu\text{g/ml}$ (90 % PI: 25,2; 107,3), ktorá sa dosiahla v mediáne času 19 dní (90 % PI: 5; 46).

Odhadovaná absolútna biologická dostupnosť bola 67,1 % pre EVUSHELD, 61,5 % pre tixagevimab a 65,8 % pre cilgavimab.

Distribúcia

Na základe FK modelovania bol centrálny distribučný objem 3,17 l pre tixagevimab a 3,52 l pre cilgavimab. Periférny distribučný objem bol 1,77 l pre tixagevimab a 1,82 l pre cilgavimab.

Biotransformácia

Predpokladá sa, že tixagevimab a cilgavimab sa odbúravajú na malé peptidy a komponenty aminokyselín prostredníctvom katabolických dráh rovnakým spôsobom ako endogénne protilátky IgG.

Eliminácia

Medián (95 % IS) klírensu (CL) bol 0,050 (0,049; 0,052) l/deň pre EVUSHELD, 0,046 (0,044; 0,047) l/deň pre tixagevimab a 0,052 (0,049; 0,054) l/deň pre cilgavimab s interindividuálnou variabilitou 43 %, 41 % a 44 %, v uvedenom poradí. Odhadovaný populačný medián (5. a 95. percentil) terminálneho polčasu eliminácie bol 79 (46; 101) dní pre EVUSHELD, 81 (49; 106) dní pre tixagevimab a 78 (49; 97) dní pre cilgavimab.

Po jednorazovej intramuskulárnej dávke 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu bol predpokladaný medián sérovej koncentrácie EVUSHELDU 24,5 µg/ml (90 % PI: 11,8; 44,8) v 29. dni a 6,2 µg/ml (90 % PI: 1,8; 14,7) v 183. dni.

Po jednorazovej intramuskulárnej dávke 300 mg tixagevimabu a 300 mg cilgavimabu bol predpokladaný medián sérovej koncentrácie EVUSHELDU 49,1 µg/ml (90 % PI: 23,6; 89,5) v 29. dni a 12,5 µg/ml (90 % PI: 3,6; 29,3) v 183. dni.

Medzi účastníkmi s COVID-19 zaradenými do štúdie TACKLE a účastníkmi zaradenými do profylaktických štúdií nebol klinicky relevantný rozdiel v klírense tixagevimabu alebo cilgavimabu.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie skúmajúce účinky poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku tixagevimabu a cilgavimabu.

Tixagevimab a cilgavimab sa nevyučujú močom v nezmenenej forme, preto sa nepredpokladá, že by porucha funkcie obličiek významne ovplyvňovala expozíciu tixagevimabu a cilgavimabu. Podobne sa nepredpokladá, že by dialýza mala vplyv na FK tixagevimabu a cilgavimabu.

Na základe populačnej FK analýzy nie je žiadny rozdiel v klírense tixagevimabu a cilgavimabu u pacientov s poruchou funkcie obličiek (hodnotenou prostredníctvom východiskového eGFR a klírensu kreatinínu) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Počet účastníkov so závažnou poruchou funkcie obličiek zaradených do populačného FK modelovania bol nedostatočný na vyvodenie záverov.

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnili sa žiadne špecifické štúdie skúmajúce účinky poruchy funkcie pečene na FK tixagevimabu a cilgavimabu. Predpokladá sa, že vplyv poruchy funkcie pečene na FK tixagevimabu a cilgavimabu je veľmi malý.

Predpokladá sa, že tixagevimab a cilgavimab sú katabolizované rôznymi tkanivami prostredníctvom proteolytickej degradácie na aminokyseliny a recyklované do ďalších proteínov, preto sa nepredpokladá, že by porucha funkcie pečene významne ovplyvňovala expozíciu tixagevimabu a cilgavimabu.

Starší pacienti

Z účastníkov v súhrnnej FK analýze bolo 17,6 % (N=871) vo veku 65 rokov alebo starších a 3,2 % (N=156) bolo vo veku 75 rokov alebo starších. Nie je žiadny klinicky významný rozdiel v FK tixagevimabu a cilgavimabu u geriatrických jedincov (≥ 65 rokov) v porovnaní s mladšími jedincami.

Pediatrická populácia

FK tixagevimabu a cilgavimabu u jedincov vo veku < 18 rokov sa nehodnotila.

Použitím populačného FK modelovania a simulácie sa predpokladá, že odporúčaný dávkovací režim vedie u dospievajúcich vo veku od 12 rokov s telesnou hmotnosťou minimálne 40 kg k sérovým expozíciám tixagevimabu a cilgavimabu porovnateľným s tými, ktoré sa pozorovali u dospelých,

pretože do klinických skúšaní zameraných na profylaxiu a liečbu boli zaradení dospelí s podobnou telesnou hmotnosťou.

Vysoká telesná hmotnosť

Na základe populačnej FK analýzy sa pozoroval pokles maximálnej koncentrácie EVUSHELDU v sére a koncentrácie po 6 mesiacoch u osôb so zvýšenou telesnou hmotnosťou. Predpokladalo sa, že maximálna sérová koncentrácia a koncentrácia po 6 mesiacoch u dospeljej osoby s telesnou hmotnosťou > 108 kg (87,5 percentila) bude približne o 24 % nižšia ako u dospeljej osoby s hmotnosťou 81 kg (medián).

Iné osobitné skupiny pacientov

Na základe populačnej FK analýzy sa zistilo, že pohlavie, vek, rasa, etnická príslušnosť, kardiovaskulárne ochorenie, diabetes a imunokompromitovaný stav nemali žiadny klinicky významný vplyv na FK tixagevimabu a cilgavimabu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické štúdie skúmajúce karcinogézu, mutagenézu a reprodukčnú toxicitu tixagevimabu a cilgavimabu sa neuskutočnili.

Predklinické údaje vychádzajúce zo štúdií tkanivovej väzby a štúdie toxicity po jednorazovej dávke u opíc cynomolgus vrátane hodnotenia farmakologickej bezpečnosti a lokálnej znášanlivosti neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Zosilnenie infekcie závislej na protilátkach (antibody- dependent enhancement, ADE)

Potenciál tixagevimabu a cilgavimabu sprostredkovať vstup vírusu závislý na protilátkach sa hodnotil v bunkách Raji exprimujúcich FcγRII koinkubovaných s rekombinantným vírusom pseudotypizovaným so spike proteínom vírusu SARS-CoV-2, s koncentraciami protilátok v rozmedzí 6,6 nM (1 µg/ml) až 824 pM (125 ng/ml). Tixagevimab, cilgavimab a ich kombinácia nespovedkovali vstup pseudovírusu do týchto buniek.

Potenciál pre ADE sa tiež hodnotil na neľudskom modeli primátov SARS-CoV-2 za použitia EVUSHELDU. Intravaskulárne podanie pred inokuláciou vírusu viedlo k zlepšeniu závislému na dávke u všetkých meraných výsledkov (celková vírusová RNA v pľúcach alebo nosovej sliznici, hladiny infekčného vírusu v pľúcach vychádzajúci z merania TCID₅₀ a poškodenie a patológia pľúc vychádzajúce z histologického vyšetrenia). Pri žiadnej hodnotenej dávke, vrátane sub-neutralizačných dávok až do 0,04 mg/kg, sa nepozorovalo zosilnenie ochorenia.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

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

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

2 roky

Pripravené injekčné striekačky

Pripravené injekčné striekačky sa majú použiť ihneď. Ak nie je možné podať ich ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávaní pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností nemá byť dlhšie ako 4 hodiny pri teplote 2°C až 25°C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (2°C – 8°C).

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Neuchovávajú sa v mrazničke.

Netraste.

Podmienky na uchovávanie po prvom prepichnutí injekčnej liekovky a príprave injekčných striekačiek, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka s tixagevimabom

1,5 ml injekčného roztoku v injekčnej liekovke z číreho skla uzavretej chlórbutylovou elastomérnou zátkou utesnenou tmavosivým hliníkovým odklápacím viečkom.

Injekčná liekovka s cilgavimabom

1,5 ml injekčného roztoku v injekčnej liekovke z číreho skla uzavretej chlórbutylovou elastomérnou zátkou utesnenou bielym hliníkovým odklápacím viečkom.

Veľkosť balenia: Každé balenie obsahuje 2 injekčné liekovky: 1 injekčná liekovka tixagevimabu a 1 injekčná liekovka cilgavimabu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pokyny na zaobchádzanie

S týmto liekom má zaobchádzať zdravotnícky pracovník aseptickým postupom, aby sa zabezpečila sterilita každej dávky.

Injekčné liekovky vizuálne skontrolujte, či neobsahujú častice alebo nezmenili farbu. Tixagevimab aj cilgavimab sú číre až opalescenné, bezfarebné až svetložlté roztoky. Ak je roztok zakalený, zmenil farbu alebo obsahuje viditeľné častice, injekčné liekovky zlikvidujte. S injekčnými liekovkami netraste.

Každá dávka tixagevimabu a cilgavimabu sa odoberá do dvoch samostatných injekčných striekačiek a podáva sa intramuskulárne do dvoch rôznych svalov, prednostne do sedacích svalov.

Podmienky na uchovávanie pripravených injekčných striekačiek, pozri časť 6.3.

Všetok nepoužitý liek sa má zlikvidovať.

Likvidácia

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1651/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. marca 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva

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

Lonza Biologics
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801,
USA

WuXi Biologics Co., Ltd.
108 Meiliang Road,
Mashan, Binhu District, Wuxi, Jiangsu 214092
Čínska ľudová republika

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,

- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽKA

1. NÁZOV LIEKU

EVUSHELD 150 mg + 150 mg injekčný roztok
tixagevimab + cilgavimab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka tixagevimabu obsahuje 150 mg tixagevimabu v 1,5 ml (100 mg/ml).
Každá injekčná liekovka cilgavimabu obsahuje 150 mg cilgavimabu v 1,5 ml (100 mg/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: histidín; histidíni-um-chlorid, monohydrát; sacharóza; polysorbát 80; voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 injekčná liekovka tixagevimabu

1 injekčná liekovka cilgavimabu

tixagevimab 150 mg/1,5 ml

cilgavimab 150 mg/1,5 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intramuskulárne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Neuchovávajte v mrazničke.
Netraste.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1651/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

EVUSHELD 150 mg injekcia
tixagevimab

i.m.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

150 mg/1,5 ml

6. INÉ

AstraZeneca

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

EVUSHELD 150 mg injekcia
cilgavimab

i.m.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

150 mg/1,5 ml

6. INÉ

AstraZeneca

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

EVUSHELD 150 mg + 150 mg injekčný roztok tixagevimab + cilgavimab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je EVUSHELD a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú EVUSHELD
3. Ako sa podáva EVUSHELD
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať EVUSHELD
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je EVUSHELD a na čo sa používa

EVUSHELD pozostáva z dvoch liečiv: tixagevimabu a cilgavimabu. Obe liečivá sa nazývajú *monoklonálne protilátky*. Tieto protilátky sú bielkoviny, ktoré sa viažu na špecifickú bielkovinu SARS-CoV-2, vírusu, ktorý spôsobuje infekciu COVID-19. Naviazaním na túto bielkovinu zabráňujú vírusu preniknúť do ľudských buniek.

EVUSHELD sa používa na prevenciu ochorenia COVID-19 u dospelých a dospelievajúcich vo veku od 12 rokov s telesnou hmotnosťou minimálne 40 kg.

EVUSHELD sa používa na liečbu ochorenia COVID-19 u dospelých a dospelievajúcich vo veku od 12 rokov s telesnou hmotnosťou minimálne 40 kg:

- ktorých stav si nevyžaduje podpornú liečbu kyslíkom, a
- ktorí majú zvýšené riziko závažného ochorenia, na základe posúdenia lekárom.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú EVUSHELD

Tento liek vám nesmú podať

- ak ste **alergický** na tixagevimab, cilgavimab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám podajú EVUSHELD, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru:

- ak máte nízky počet krvných doštičiek (ktoré pomáhajú pri zrážaní krvi), akékoľvek problémy so zrážaním krvi alebo ak užívate liek na prevenciu tvorby krvných zrazenín (antikoagulant).
- ak ste niekedy v minulosti mali závažnú alergickú reakciu alebo problémy s dýchaním po podaní Evusheldu.

Povedzte ihneď svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre alebo vyhľadajte lekársku pomoc:

- ak spozorujete akékoľvek príznaky **srdcovocievnej príhody**, ako sú:
 - bolesť na hrudníku;
 - dýchavičnosť;
 - celkový pocit nepohodlia, choroby alebo nedostatku pohody;
 - pocit točenia hlavy alebo mdloby.
- ak spozorujete akékoľvek prejavy **závažnej alergickej reakcie**, ako sú:
 - ťažkosti s dýchaním alebo prehltaním;
 - opuch tváre, pier, jazyka alebo hrdla;
 - silné svrbenie kože, s červenou vyrážkou alebo vyvýšenými hrbolmi.

Deti a dospelajúci

EVUSHELD sa nemá podávať deťom vo veku do 12 rokov alebo s telesnou hmotnosťou menej ako 40 kg.

Iné lieky a EVUSHELD

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Je to preto, že zatiaľ nie je známe, či tento liek ovplyvňuje iné lieky alebo či iné lieky majú vplyv na tento liek.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo by ste mohli byť tehotná, informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

- Je to preto, že nie je dostatok informácií, aby sme si boli istí, že tento liek je bezpečné používať počas tehotenstva.
- Tento liek bude podaný len v prípade, že potenciálne prínosy liečby prevýšia potenciálne riziká pre matku a nenarodené dieťa.

Ak dojčíte, informujte svojho lekára alebo zdravotnú sestru.

- Je to preto, že zatiaľ nie je známe, či tento liek prestupuje do materského mlieka u ľudí, alebo aký vplyv by mohol mať na dieťa alebo na tvorbu mlieka.
- Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či pokračovať v dojčení alebo začať liečbu týmto liekom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že by EVUSHELD ovplyvňoval schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

3. Ako sa podáva EVUSHELD

Odporúčaná dávka na preexpozičnú profylaxiu (prevenciu) je 300 miligramov (mg) podávaná ako dve injekcie:

- 150 mg tixagevimabu
- 150 mg cilgavimabu

Odporúčaná dávka na liečbu mierneho až stredne závažného ochorenia COVID-19 je 600 mg podávaná ako dve injekcie:

- 300 mg tixagevimabu
- 300 mg cilgavimabu

EVUSHELD pozostáva z dvoch samostatných roztokov, jeden obsahuje tixagevimab a druhý obsahuje cilgavimab. Tieto roztoky vám podá lekár alebo zdravotná sestra a to **injekciou jeden roztok do jedného svalu, druhý roztok do druhého svalu**, zvyčajne do sedacieho svalu. Tieto 2 injekcie vám budú podané jedna po druhej.

Váš lekár alebo zdravotná sestra rozhodne, ako dlho po podaní lieku vás budú sledovať. To je pre prípad, že by sa u vás vyskytli vedľajšie účinky.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Vedľajšie účinky

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- reakcia z precitlivivosti (vyrážka alebo svrbivá červená vyrážka alebo vyvýšené hrbole),
- reakcia v mieste vpichu injekcie (bolesť, začervenanie, svrbenie, opuch v blízkosti vpichu injekcie).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- reakcia súvisiaca s injekciou (príkladom tejto reakcie môže byť bolesť hlavy, zimnica a začervenanie, pocit nepohodlia alebo bolesť v blízkosti miesta vpichu injekcie).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- náhla, závažná alergická reakcia s problémami s dýchaním, opuchom, točením hlavy, rýchlym tepom, potením a stratou vedomia (anafylaxia)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, **obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru**. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať EVUSHELD

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Za uchovávanie tohto lieku a správnu likvidáciu nepoužitého lieku je zodpovedný váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Nasledujúce informácie sú určené pre zdravotníckych pracovníkov.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a injekčnej liekovke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neotvorené injekčné liekovky:

- Uchovávať v chladničke (2°C – 8°C).
- Neuchovávať v mrazničke.
- Netraste.
- Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Pripravené injekčné striekačky sa majú použiť ihneď. Ak je to potrebné, pripravené injekčné striekačky uchovávať maximálne 4 hodiny pri teplote 2°C až 25°C.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo EVUSHELD obsahuje

Liečivá sú:

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

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

Ďalšie zložky sú histidín; histidínium-chlorid, monohydrát; sacharóza; polysorbát 80; voda na injekcie.

Ako vyzerá EVUSHELD a obsah balenia

EVUSHELD obsahuje dve číre sklenené injekčné liekovky s injekčným roztokom:

- injekčný roztok tixagevimabu (tmavosivé viečko) je číry až opalescenčný, bezfarebný až svetložltý roztok.
- injekčný roztok cilgavimabu (biele viečko) je číry až opalescenčný, bezfarebný až svetložltý roztok.

Každé balenie obsahuje 2 injekčné liekovky: 1 injekčnú liekovku s tixagevimabom a 1 injekčnú liekovku s cilgavimabom.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švédsko

Výrobca

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švédsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

Österreich

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

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

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Podávanie

- S týmto liekom má zaobchádzať zdravotnícky pracovník aseptickým postupom, aby sa zabezpečila sterilita každej dávky.
- Pred podaním sa tixagevimab a cilgavimab majú vizuálne skontrolovať, či neobsahujú častice alebo nezmenili farbu. Tixagevimab aj cilgavimab sú číre až opalescenčné, bezfarebné až svetložlté roztoky. Ak je roztok zakalený, zmenil farbu alebo obsahuje viditeľné častice, injekčné liekovky zlikvidujte.
- S injekčnými liekovkami netraste.

- Ak sa roztok nepoužije ihneď po prvom prepíchnutí injekčných liekoviek, liek v injekčnej liekovke sa môže uchovávať maximálne 4 hodiny pri teplote 2°C až 25°C. Za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania počas používania zodpovedá používateľ.
- Každá dávka tixagevimabu a cilgavimabu sa odoberá do dvoch samostatných injekčných striekačiek a podáva sa intramuskulárne do dvoch rôznych svalov, prednostne do sedacích svalov.
- Každá injekčná liekovka obsahuje určitý objem roztoku navyše, aby bolo možné odobrať 1,5 ml. Nepoužitý zvyšok lieku v injekčnej liekovke zlikvidujte.
- Pripravené injekčné striekačky sa majú použiť ihneď.
- Ak nie je možné podať ich ihneď, za čas použiteľnosti a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a za normálnych okolností nemá byť dlhšie ako 4 hodiny pri teplote 2°C až 25°C.

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