

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).

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

Preexpoziciční profylaxe

Přípravek EVUSHELD je indikován k preexpoziciční 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 oxgenoterapii 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

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.

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 samostatné následné i.m. injekce do různých injekčních míst ve dvou různých svalech, nejlépe do hýždřových 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

U monoklonálních protilátek byly pozorovány závažné hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe. 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 zaznamenali účastníci v rameni s přípravkem EVUSHELD závažnější kardiovaskulární nežádoucí příhody ve srovnání s pacienty v rameni s placebem (0,7 % oproti 0,3 %), zejména koronární příhody (např. infarkt myokardu). Menší nerovnováha byla pozorována u závažných tromboembolických příhod (0,5 % oproti 2 %), zejména u plicní embolie. Většina subjektů 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. Účinnost tixagevimabu a cilgavimabu proti některým cirkulujícím variantám viru SARS-CoV-2 se sníženou citlivostí v podmínkách *in vitro* je nejistá (viz bod 5.1).

Na základě údajů z klinické studie PROVENT se doba trvání ochrany po podání jedné dávky přípravku EVUSHELD (150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu) odhaduje na nejméně 6 měsíců.

Vzhledem k pozorovanému poklesu neutralizační aktivity *in vitro* proti podvariantám omikron BA.1, BA.1.1 (BA.1+R346K), BA.4 a BA.5 není v současné době doba trvání ochrany přípravkem EVUSHELD pro tyto podvarianty známa.

Vakcíny proti onemocnění covid-19

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

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 studiích fáze III 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 ($\geq 1\%$) byla reakce v místě injekce (1,3 %) 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 v léčebné studii fáze III. Celkový bezpečnostní profil byl podobný profilu hlášenému u účastníků, kteří dostávali 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu v profylaktických studiích. Nejčastějším nežádoucím účinkem ($\geq 1\%$) 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
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce související s injekcí ^c	Méně časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Reakce v místě injekce ^d	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 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.

^d 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 $K_D = 2,76$ pM, 13,0 pM a 13,7 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 nM (48 ng/ml), 0,53 nM (80 ng/ml) a 0,43 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 pM (9 ng/ml), 211,5 pM (32 ng/ml) a 65,9 pM (10 ng/ml), v uvedeném pořadí. Tyto *in vitro* hodnoty korelují s *in vivo* klinicky efektivními sérovými koncentracemi 2,2 μ 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 (> 600násobek) a F486V (121- až 149násobek) a mezi varianty se sníženou citlivostí k samotnému cilgavimabu byly zahrnuty ty s R346I (> 200násobek), K444E (> 200násobek), K444Q (> 200násobek) a K444R (> 200násobek).

Kombinace tixagevimabu a cilgavimabu si zachovala plný nebo téměř plný neutralizační účinek proti variantním kmenům pseudoviru a/nebo živého viru SARS-CoV-2 obsahujícím všechny substituce na spike proteinu identifikované u variant vyžadujících pozornost 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). Pseudotypizovaný VLP exprimující spike protein a autentická SARS-CoV-2 varianta omikron BA.1 (B.1.1.529) a omikron BA.1.1 (B.1.1.529 [+R346K]) vykázaly sníženou citlivost na kombinaci tixagevimabu a cilgavimabu (tabulka 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	Pseudovirus ^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
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	12 - 30	51 - 277	147 - 278
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	176	466	1147
omikron BA.2 (původem z více zemí)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K:S4 77N: T478K:E484A: Q493R:Q498R:N501Y: Y505H:H655Y:N679K:P 681H:N764K	3.2	5.4	9.8	35
omikron BA.2.12.1 (původem ze Spojených Států)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452Q:S477N+T478K: E484A:Q493R:Q498R: N501Y: Y505H	5	ND	10,7	ND

Pango linie se substitucemi spike proteinu	Charakteristická testovaná substituce RBD	Násobné snížení citlivosti ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
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	ND	65 – 69,4	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	4,2 - 16	65 – 69,4	56,6 - 229
Variety hodné zájmu					
B.1.525 (eta, původem z více zemí)	E484K	1,8 - 3,1	ND	5 - 9,5	ND
B.1.526 (jota, původem ze Spojených států)	E484K	0,8 - 3,4	0,3 - 1,8	1,9 – 5,2	1,0 - 7,0
B.1.617.1 (kappa, původem z Indie)	L452R:E484Q	0,9 - 3,4	0,5 - 1,3	2,5 - 5,1	2,0 - 5,0
C.37 (lambda, původem z Peru)	L452Q:F490S	0,7	ND	1,1	ND
B.1.621 (mí, původem z Kolumbie)	R346K:E484K:N501Y	7,5	ND	17,3	ND
Variety vyžadující ostražitost a další sledování					
B.1.427 / B.1.429 (epsilon, původem ze Spojených států)	L452R	0,8 - 2,9	1,3 - 3,5	1,0 - 4,5	5,0 - 14,0
R.1 (původem z více zemí)	E484K	3,5	ND	4,6	ND
B.1.1.519 (původem z více zemí)	T478K	1,0 - 1,4	ND	2,0 - 2,3	ND
C.36.3 (původem z více zemí)	R346S:L452R	2,3	ND	3,9	ND
B.1.214.2 (původem z více zemí)	Q414K:N450K	0,8	ND	1,6	ND
B.1.619.1 (původem z více zemí)	N440K:E484K	3,3	ND	7,6	ND
Méně závažné varianty nevyžadující další sledování					
P.2 (zeta, původem z Brazílie)	E484K	2,9	ND	10,4	ND

Pango linie se substitucemi spike proteinu	Charakteristická testovaná substituce RBD	Násobné snížení citlivosti ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
B.1.616 (původem z Francie)	V483A	0,4 - 0,5	ND	1,1	ND
A.23.1 (původem ze Spojeného království)	V367F	0,4	ND	0,5	ND
A.27 (původem z více zemí)	L452R:N501Y	0,8	ND	1,8	ND
AV.1 (původem z více zemí)	N439K:E484K	5,9	ND	13,0	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.

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 s infekcí covid-19 (6 ze 13 pacientů, kteří dostali tixagevimab a cilgavimab a 15 pacientů, kteří dostali placebo). Při frakci alel $\geq 25\%$ bylo 14 účastníků infikováno variantami vyžadujícími pozornost nebo variantami hodnými zájmu, včetně 8 účastníků infikovaných variantou alfa (B.1.1.7) (8 placebo), 1 účastník infikovaný variantou beta (B.1.351) (1 dostal tixagevimab a cilgavimab), 3 účastníci infikovaní variantou delta (B.1.617.2) (3 dostali placebo) a 2 účastníci infikovaní variantou epsilon (B.1.429) (2 dostali tixagevimab a cilgavimab). Další substituce RBD spike proteinu detekované při frakci alel $\geq 3\%$ zahrnovaly V503F ve skupině s tixagevimabem a cilgavimabem.

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 834 účastníků (413 účastníků dostávala tixagevimab a cilgavimab a 421 účastníků dostávalo placebo). Při frakci alel $\geq 25\%$ byl poměr účastníků infikovaných variantami vyžadujícími pozornost nebo variantami hodnými zájmu vyvážený mezi léčebnou skupinou, včetně účastníků infikovaných variantou alfa (139 pacientů, kteří dostávali tixagevimab a cilgavimab a 119 pacientů, kteří dostávali placebo), variantou beta (0 pacientů, kteří dostávali tixagevimab a cilgavimab a 1 pacient, který dostával placebo), variantou gamma (37 pacientů, kteří dostávali tixagevimab a cilgavimab a 46 pacientů, kteří dostávali placebo), variantou delta (33 pacientů, kteří dostávali tixagevimab a cilgavimab a 33 pacientů, kteří

dostávali placebo), variantou lambda (11 pacientů, kteří dostávali tixagevimab a cilgavimab a 9 pacientů, kteří dostávali placebo) a variantou mu (0 pacientů, kteří dostávali tixagevimab a cilgavimab a 2 pacientů, kteří dostávali placebo).

Farmakodynamické účinky

Ve studii PROVENT byla po dávce 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu podané intramuskulárně neutralizující protilátka GMT v 7. dni (n= 891), 28. dni (n= 954) a 57. dni (n= 43) po podání podobná dávkám, které byly pozorovány ve studii fáze I se zdravými dobrovolníky a byly 16násobně, 22násobně a 17násobně vyšší (v uvedeném pořadí), než GMT naměřené v plazmě rekonvalescentních pacientů s onemocněním covid-19 (GMT = 30,8).

Imunogenita

Ve studii PROVENT byly až do 183. dne, 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 0,8 % (6/716), 1,1 % (7/644) a 1,3 % (10/743) posuzovaných účastníků na ADA, kterým byl podán přípravek EVUSHELD. Nebyla prokázána spojitost ADA s dopadem na účinnost nebo bezpečnost.

Ve studii TACKLE byly až do 169. dne, 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 5,2 % (14/271), 10,7 % (33/307) a 10,7 % (37/346) posuzovaných účastníků na ADA, v uvedeném pořadí.

Klinická účinnost

Profylaxe onemocnění covid-19

PROVENT je probíhající, randomizovaná (2:1), dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie fáze III hodnotící přípravek EVUSHELD v rámci preexpoziční 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 cílový 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.

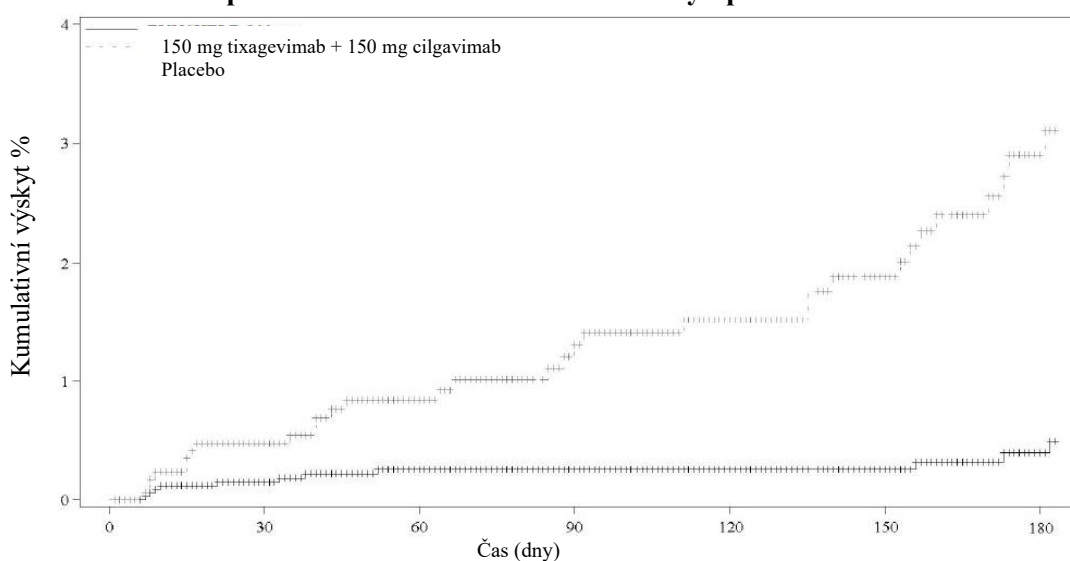
Účinnost byla konzistentní napříč předem definovanými podskupinami zahrnujícími věk, pohlaví, etnickou příslušnost a výchozí komorbidity nebo charakteristiky spojené se zvýšeným rizikem těžké formy onemocnění covid-19.

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



Počet rizikových pacientů

Evusheld	3441	2957	2393	2054	1815	1667	1044
Placebo	1731	1483	1177	991	856	774	472

Léčba mírného až středně závažného onemocnění covid-19

TACKLE je probíhající 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 séronegativní 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 komorbidity patřily: obezita ($BMI \geq 30$) (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	44 (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
progrese 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 ramenis 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 studie TACKLE, kteří dostávali tixagevimab a cilgavimab intramuskulárním podáním,
podporuje úměrnost dávky.

Absorpce

Po dávce 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu podané intramuskulárně byla u zdravých
dobrovolníků zaznamenána průměrná (%CV) maximální koncentrace (C_{max}) 16,5 µg/ml (35,6 %) pro
tixagevimab a 15,3 µg/ml (38,5 %) pro cilgavimab, které bylo dosaženo v mediánu T_{max} 14 dní.
Odhadovaná absolutní biologická dostupnost po jediné i.m. dávce 150 mg byla 68,5 % pro
tixagevimab a 65,8 % pro cilgavimab.

Po intramuskulární dávce 300 mg tixagevimabu a 300 mg cilgavimabu u účastníků s mírným až
středně závažným onemocněním covid-19 ve studii TACKLE byla průměrná (% CV) maximální
koncentrace (C_{max}) 21,9 µg/ml (61,7 %) a 20,3 µg/ml (63,6 %) pro tixagevimab a cilgavimab (v
uvedeném pořadí), které bylo dosaženo v mediánu T_{max} 15 dnů.

Distribuce

Na základě PK modelování byl centrální distribuční objem pro tixagevimab 2,72 l a pro cilgavimab 2,48 l. Periferní distribuční objem pro tixagevimab byl 2,64 l a pro cilgavimab 2,57 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

Clearance (CL) byla 0,041 l/den pro tixagevimab a 0,041 l/den pro cilgavimab s interindividuální variabilitou 21 % a 29 %, v uvedeném pořadí. Odhadovaný populační medián terminálního poločasu eliminace byl 89 dní pro tixagevimab a 84 dní pro cilgavimab.

Ve studii PROVENT po jednorázové intramuskulární dávce 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu byl medián sérové koncentrace přípravku EVUSHELD 8,3 µg/ml (rozmezí 1,3 až 19,5 µg/ml) v den 183.

Ve studii TACKLE po jednorázové intramuskulární dávce 300 mg tixagevimabu a 300 mg cilgavimabu byla geometrická průměrná sérová koncentrace 37,2 µg/ml ve 29 dní. Na základě populační PK modelující sérové minimální koncentrace 9 měsíců po jednorázové intramuskulární dávce 300 mg tixagevimabu a 300 mg cilgavimabu, se očekává, že budou stejné jako sérové koncentrace po 6 měsících po jednorázové intramuskulární dávce 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu. Infekce covid-19 neovlivnila clearance tixagevimabu a cilgavimabu. 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 mírnou (n=978) nebo středně těžkou (n=174) poruchou funkce ledvin v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Počet účastníků s těžkou poruchou ledvin (n=21) 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 21 % (n = 534) ve věku 65 let nebo starších a 4,2 % (n = 107) 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 koncentrace přípravku EVUSHELD v séru u osob se zvýšenou tělesnou hmotností. Předpokládá se, že průměrná koncentrace přípravku EVUSHELD v séru u dospělé osoby vážící > 95 kg po intramuskulárním podání 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu bude přibližně o 37 % nižší než u dospělého s tělesnou hmotností 65 kg.

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
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

18 měsíců.

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 až 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 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 <http://www.ema.europa.eu>

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
Gärtnavägen,
Södertälje, 151 85,
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).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

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, 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 IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 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

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 poradte 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 (antikoagulantia).

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 které váží méně 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.

3. Jak se přípravek EVUSHELD používá

Doporučená dávka pro preexpoziční 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 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 ze 100 lidí)

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

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 až 8 °C).
- Chraňte před mrazem.
- S injekčními lahvičkami netřepajte.
- 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 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,
Södertälje, 151 85,
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

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 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

Polska

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://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 uchovávan po dobu 4 hodin při teplotě 2 °C až 25 °C. Doba a podmínky uchovávání po otevření jsou v odpovědnosti uživatele.
- Jedna dávka tixagevimabu a jedna dávka cilgavimabu se natáhne do dvou samostatných injekčních stříkaček k intramuskulární aplikaci do dvou různých svalů, nejlépe do hýždřových 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 až 25 °C.

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