

**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 opalescenčný, bezfarebný až svetložltý roztok s pH 6,0.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

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-expozičnú profylaxiu ochorenia COVID-19.

### 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

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, podaných ako dve samostatné následné intramuskulárne injekcie.

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

#### *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).

### **Tabuľka 1 Odporúčaná dávka**

<b>Dávka EVUSHELDU (tixagevimab + cilgavimab)</b>	<b>Dávka protilátky</b>	<b>Potrebný počet injekčných liekoviek</b>	<b>Objem odobratý z injekčnej liekovky</b>
150 mg + 150 mg	150 mg tixagevimabu	1 injekčná liekovka (tmavosivé viečko)	1,5 ml
	150 mg cilgavimabu	1 injekčná liekovka (biele viečko)	1,5 ml

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

U monoklonálnych protilátok sa zaznamenali závažné hypersenzitívne reakcie, vrátane anafylaxie. Ak sa objavia prejavy a príznaky klinicky významnej hypersenzitívnej reakcie alebo anafylaxie, ihneď prerušte podávanie a nasadzte vhodné lieky a/alebo podpornú liečbu.

#### Kardiovaskulárne a/alebo tromboembolické príhody

V štúdiu PROVENT sa u účastníkov v skupine s EVUSHELDOM vyskytli závažnejšie kardiovaskulárne nežiaduce udalosti v porovnaní s nežiaducimi udalosťami v skupine s placebom (0,7 % oproti 0,3 %), a to najmä koronárne príhody (napr. infarkt myokardu). Menší rozdiel sa pozoroval pri tromboembolických príhodách (0,8 % oproti 0,6 %), a to najmä pri pľúcnej embólii. Väčšina jedincov mala kardiovaskulárne rizikové faktory a/alebo kardiovaskulárne ochorenie v anamnéze, ktoré by mohli vysvetliť výskyt takýchto príhod. Kausálny 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 a BA.1.1 (BA.1+R346K), dĺžka trvania ochrany EVUSHELDU pre tieto subvarianty nie je v súčasnosti známa.

#### Očkovacie látky proti ochoreniu COVID-19

Preexpozíčná 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 nevylučujú 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 prevýši 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 Ovplyvnenie 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

Najčastejšie nežiaduce reakcie boli reakcie v mieste vpichu (1,3 %) a precitlivenosť (1,0 %).

### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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.

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**

<b>Trieda orgánových systémov MedDRA</b>	<b>Nežiaduca reakcia</b>	<b>Frekvencia</b>
Poruchy imunitného systému	Precitlivenosť <sup>a</sup>	časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Reakcia súvisiaca s injekciou <sup>b</sup>	menej časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Reakcia v mieste vpichu <sup>c</sup>	časté

<sup>a</sup> Zahŕňa preferované výrazy vyrážka a žihľavka.

<sup>b</sup> Popis udalostí hlásených pod preferovaným výrazom reakcia súvisiaca s injekciou zahŕňa bolesť hlavy, zimnicu a začervenanie, diskomfort alebo bolestivosť v blízkosti miesta vpichu injekcie.

- ° 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 150 mg tixagevimabu a 150 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 $\kappa$  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  $\mu$ 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 unikové 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 vyvolávajúcej 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 <sup>a</sup>		IC <sub>50</sub> (ng/ml)	
		Pseudovírus <sup>b</sup>	Živý vírus <sup>c</sup>	Pseudovírus <sup>b</sup>	Živý vírus <sup>c</sup>
<b>Varianty vyvolávajúce obavy</b>					
B.1.1.7 (alfa, UK)	N501Y	1,3 – 4,2	0,5 – 1,4	2,7 – 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 (pôvodom z viacerých krajín)	G339D:R346K:S371L: S373P: S375F:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: G496S:Q489R:N501Y: Y505H	424	176	466	1147

Pango línie so substitúciami spike proteínu	Testované charakteristické substitúcie RBD	Zníženie citlivosti v násobkoch <sup>a</sup>		IC <sub>50</sub> (ng/ml)	
		Pseudovírus <sup>b</sup>	Živý vírus <sup>c</sup>	Pseudovírus <sup>b</sup>	Živý vírus <sup>c</sup>
omikron BA.2 (pôvodom z viacerých krajín)	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
<b>Varianty vyvolávajúce záujem</b>					
B.1.525 (éta, rôzne krajiny)	E484K	1,8 – 3,0	ND	5 – 9,5	ND
B.1.526 (jota, USA)	E484K	0,7 – 3,4	0,3 – 1,8	1,8 – 4,5	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	13,5	ND
<b>Varianty s upozornením pre ďalšie monitorovanie</b>					
B.1.427 / B.1.429 (epsilon, USA)	L452R	0,8 – 2,9	1,3 – 3,5	1,2 – 4,4	5,0 – 14,0
R.1 (rôzne krajiny)	E484K	3,5	ND	4,6	ND
B.1.1.519 (rôzne krajiny)	T478K	1,0	ND	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
<b>Varianty so zníženou potrebou ďalšieho monitorovania</b>					
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

<sup>a</sup> 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 (IC<sub>50</sub>) monoklonálnych protilátok požadovaná pre 50 %-né zníženie infekcie v porovnaní s referenčným kmeňom divokého typu.

<sup>b</sup> 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 líniách nie sú detegované vôbec alebo v extrémne nízkych hladinách.

- ° 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 líniách 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 štúdiu PROVENT boli k dispozícii sekvenčné údaje zozbierané z návštev v priebehu ochorenia u 21 účastníkov s infekciou COVID-19 (6 dostalo tixagevimab a cilgavimab a 15 placebo). Pri alelickej frakcii  $\geq 25\%$  bolo 14 účastníkov infikovaných variantami vyvolávajúcimi obavy alebo variantami vyvolávajúcimi záujem, vrátane 8 účastníkov s variantom alfa (B.1.1.7) (8 dostalo placebo), 1 účastníka s variantom beta (B.1.351) (1 dostal tixagevimab a cilgavimab), 3 účastníkov s variantom delta (B.1.617.2) (3 dostali placebo) a 2 účastníkov s variantom epsilon (B.1.429) (2 dostali tixagevimab a cilgavimab). Ďalšie substitúcie RBD spike proteínu detegované pri alelickej frakcii  $\geq 3\%$  zahŕňali V503F v skupine s tixagevimabom a cilgavimabom.

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 únikových variantov iných monoklonálnych protilátok zacielených na RBD spike proteín vírusu SARS-CoV-2.

### Farmakodynamické účinky

V štúdiu PROVENT po intramuskulárnej dávke 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu boli GMT neutralizujúcich protilátok 7 (n=891), 28 (n=954) a 57 (n=43) dní po podaní podobné tým, ktoré sa pozorovali v štúdiu fázy I so zdravými dobrovoľníkmi a boli 16-, 22- a 17-krát vyššie (v uvedenom poradí) ako GMT namerané v konvalescentnej plazme pacientov s infekciou COVID-19 (GMT=30,8).

### Imunogenicitá

V štúdiu PROVENT boli do 183. dňa detegované protilátky, ktoré sa objavili v súvislosti s liečbou, proti tixagevimabu, cilgavimabu a EVUSHELDU, u 0,8 % (6/716), 1,1 % (7/644) a 1,3 % (10/743) ADA-hodnotiteľných účastníkov, ktorí dostali EVUSHELD. Nepozoroval sa žiadny dôkaz o spojení ADA s akýmkoľvek vplyvom na účinnosť alebo bezpečnosť.

### Klinická účinnosť

#### *PROVENT*

PROVENT je prebiehajúce, randomizované (2:1), dvojito zaslepené, placebo kontrolované klinické skúšanie fázy III hodnotiace EVUSHELD v rámci pre-expozičnej profylaxie infekcie COVID-19 u dospelých pacientov vo veku  $\geq 18$  rokov. Účastníci zaradení do štúdie, boli jedinci, u ktorých sa predpokladalo zvýšené riziko neadekvátnej odpovede na aktívnu imunizáciu (z dôvodu veku  $\geq 60$  rokov, komorbidít, 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 placebo 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 % černosí/afroameričania a 15 % hispánci/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 placebo (tabuľka 4). Medián sledovania po podaní lieku bol 83 dní.

**Tabuľka 4 Výskyt infekcie COVID-19**

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

IS = interval spoľahlivosti, N = počet účastníkov analýzy.

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu.

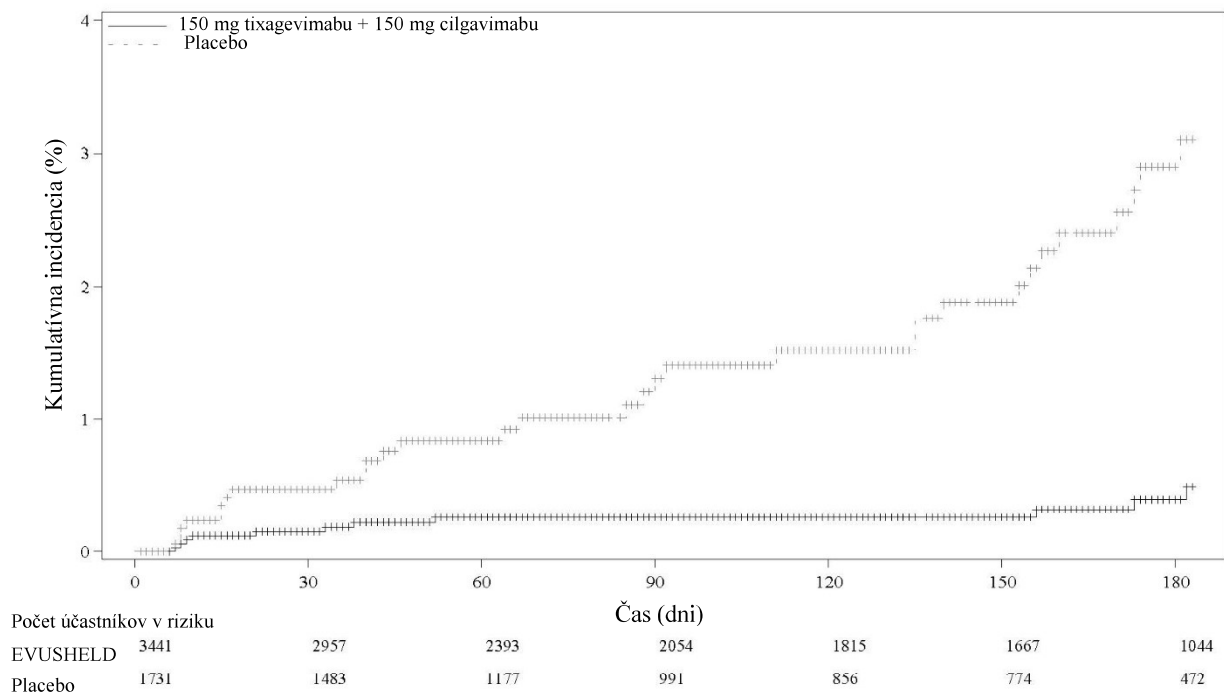
Účinnosť bola konzistentná vo vopred definovaných podskupinách zahŕňajúcich vek, pohlavie, etnickú príslušnosť a východiskové komorbidity alebo charakteristiky spojené so zvýšeným rizikom závažnej infekcie COVID-19.

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**



### 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 infekcie 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.

### Absorpcia

Po intramuskulárnej dávke 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu u zdravých dobrovoľníkov bola priemerná (% CV) maximálna koncentrácia ( $C_{max}$ ) 16,5 (35,6 %)  $\mu\text{g/ml}$  pre tixagevimab a 15,3 (38,5 %)  $\mu\text{g/ml}$  pre cilgavimab, ktoré sa dosiahli v mediáne  $T_{max}$  14 dní. Odhadovaná absolútna biologická dostupnosť po jednorazovej intramuskulárnej dávke 150 mg bola 68,5 % pre tixagevimab a 65,8 % pre cilgavimab.

Na základe farmakokinetického/farmakodynamického modelovania bol čas do dosiahnutia minimálnej ochrannej sérovej koncentrácie (2,2  $\mu\text{g/ml}$ ) odhadovaný na 6 hodín po intramuskulárnom podaní 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu do sedacieho svalu.

### Distribúcia

Na základe FK modelovania bol centrálny distribučný objem 2,72 l pre tixagevimab a 2,48 l pre cilgavimab. Periférny distribučný objem bol 2,64 l pre tixagevimab a 2,57 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

Klírens (CL) bol 0,041 l/deň pre tixagevimab a 0,041 l/deň pre cilgavimab s interindividuálnou variabilitou 21 % a 29 %, v uvedenom poradí. Odhadovaný populačný medián terminálneho polčasu eliminácie bol 89 dní pre tixagevimab a 84 dní pre cilgavimab.

V štúdií PROVENT po jednorazovej intramuskulárnej dávke 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu bol medián sérovej koncentrácie EVUSHELDU 8,3 µg/ml (rozmedzie 1,3 až 19,5 µg/ml) v 183. dni.

### 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 miernou (N=978) až stredne závažnou (N=174) poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Počet účastníkov so závažnou poruchou funkcie obličiek (N=21) 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 2 560 účastníkov v súhrnnej FK analýze bolo 21 % (N=534) vo veku 65 rokov alebo starších a 4,2 % (N=107) bolo vo veku 75 rokov alebo starších. Nie je žiadny klinicky významný rozdiel v FK tixagevimabu a cilgavimabu u geriatrických jedincov ( $\geq 65$  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 klinického skúšania PROVENT boli zaradení dospelí s podobnou telesnou hmotnosťou.

#### *Vysoká telesná hmotnosť*

Na základe populačnej FK analýzy sa pozoroval pokles koncentrácií EVUSHELDU v sére so zvýšenou telesnou hmotnosťou. Predpokladalo sa, že priemerná sérová koncentrácia u dospeljej osoby s telesnou hmotnosťou > 95 kg po intramuskulárnom podaní 150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu bude približne o 37 % nižšia ako u dospeljej osoby s hmotnosťou 65 kg.

### *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 TCID<sub>50</sub> 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

18 mesiacov

#### Otvorená injekčná liekovka

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná počas 4 hodín pri teplote 2 °C až 25 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite, pokiaľ spôsob otvárania nevylučuje riziká mikrobiálnej kontaminácie. Ak sa liek nepoužije okamžite, za čas použiteľnosti a podmienky

uchovávania počas používania zodpovedá používateľ.

#### Pripravené injekčné striekačky

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.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

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

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Neuchovávajúte 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 elastomérou zátkou utesenou tmavosivým hliníkovým odklápacím viečkom.

#### Injekčná liekovka s cilgavimabom

1,5 ml injekčného roztoku v injekčnej liekovke z číreho skla uzavretej chlórbutylovou elastomérou zátkou utesenou 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 opalescenčné, bezfarebné až svetložlté roztoky. Ak je roztok zakalený, zmenil farbu alebo obsahuje viditeľné častice, injekčné liekovky zlikvidujte. S injekčnými liekovkami netraste.

Každá dávka 1,5 ml tixagevimabu a 1,5 ml cilgavimabu sa odoberá do samostatnej injekčnej striekačky a podáva sa intramuskulárne do dvoch rôznych svalov, prednostne do sedacích svalov.

Podmienky na uchovávanie po prvom prepichnutí injekčnej liekovky a príprave 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>