

Základní údaje o přípravku

EVUSHELD, tixagevimab (100 mg/ml) a cilgavimab (100 mg/ml) ve společném balení, injekční roztok

AstraZeneca

---

**Základní údaje o přípravku**  
**EVUSHELD, tixagevimab (100 mg/ml) a cilgavimab (100 mg/ml) ve**  
**společném balení, injekční roztok**

---

Tento léčivý přípravek nebyl dosud plně prozkoumán a dosud mu nebylo Evropskou lékovou agenturou (EMA) uděleno rozhodnutí o registraci. Použití přípravku EVUSHELD k profylaxi koronavirového onemocnění (covid-19) bylo v České republice povoleno na základě § 8 odst. 6 zákona č. 378/2007 Sb. Zákona o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech).

Základní údaje o přípravku

EVUSHELD, tixagevimab (100 mg/ml) a cilgavimab (100 mg/ml) ve společném balení, injekční roztok

AstraZeneca

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

EVUSHELD 100 mg/ml, injekční roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Každá balení přípravku EVUSHELD obsahuje dvě injekční lahvičky:

- 150 mg tixagevimabu v 1,5 ml (100 mg/ml);
- 150 mg cilgavimabu v 1,5 ml (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

Čirý až opalizující, bezbarvý až lehce nažloutlý roztok s hodnotou pH 6,0.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

EVUSHELD (tixagevimab a cilgavimab) je indikován k preexpoziciční profylaxi onemocnění COVID-19 u dospělých a dospívajících (ve věku 12 let a starších s hmotností alespoň 40 kg), viz body 4.2 a 5.2.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Doporučená dávka je 300 mg přípravku EVUSHELD podaná ve dvou samostatných následných injekcích, každá o objemu 1,5 ml:

- 150 mg tixagevimabu;
- 150 mg cilgavimabu.

#### *Pediatrická populace*

Předpokládá se, že doporučené dávkovací režimy povedou u pacientů ve věku 12 a více let s hmotností alespoň 40 kg ke srovnatelným sérovým expozicím tixagevimabu a cilgavimabu

Bezpečnost a účinnost přípravku EVUSHELD u dětí ve věku < 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

Intramuskulární (i.m.) injekce.

Tixagevimab a cilgavimab by měly být podány jako samostatné následné i.m. injekce do různých míst vpichu, nejlépe po jedné do každého hýžďového svalu.

Každé balení přípravku EVUSHELD obsahuje dvě injekční lahvičky:

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

**Tabulka 1 Dávkování tixagevimabu a cilgavimabu**

Indikace	Dávka přípravku EVUSHELD (tixagevimab a cilgavimab)	Dávka protilátky	Potřebný počet injekčních lahviček <sup>†</sup>	Objem k odebrání z injekční lahvičky (lahviček)
Profylaxe onemocnění COVID-19	300 mg (1 balení)	tixagevimab 150 mg	1 lahvička	1,5 ml
		cilgavimab 150 mg	1 lahvička	1,5 ml

<sup>†</sup> Každá injekční lahvička obsahuje přeplnění, aby bylo možno odebrat 150 mg (1,5 ml)

Proveďte vizuální kontrolu lahviček, zda neobsahují částice nebo nedošlo ke změně barvy. Tixagevimab i cilgavimab jsou čiré až opalizující, bezbarvé až lehce nažloutlé roztoky. Pokud je roztok zakalený, změnil barvu nebo obsahuje viditelné částice, injekční lahvičky zlikvidujte. S injekčními lahvičkami netřepejte.

Injekční roztok neobsahuje konzervační látku. Veškerý nevyužitý roztok musí být zlikvidován.

### 4.3 Kontraindikace

Předchozí závažná hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe, na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Hypersenzitivita včetně anafylaxe

U jiných monoklonálních protilátek IgG1 byly vzácně pozorovány závažné hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe. Pokud se objeví známky a příznaky klinicky významné hypersenzitivní reakce nebo anafylaxe, ihned přerušete podávání a nasadíte vhodné léčivé přípravky a/nebo podpůrnou léčbu.

#### Klinicky významné krvácivé poruchy

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

### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Neočekává se, že by přípravek EVUSHELD podléhal metabolizaci jaterními enzymy nebo vylučován ledvinami (viz bod 5.2).

### 4.6 Těhotenství a kojení

#### Těhotenství

Pro použití tixagevimabu a cilgavimabu u těhotných žen jsou k dispozici omezená data.

Základní údaje o přípravku

EVUSHELD, tixagevimab (100 mg/ml) a cilgavimab (100 mg/ml) ve společném balení, injekční roztok

AstraZeneca

Neklinické studie reprodukční toxicity s tixagevimabem a cilgavimabem nebyly provedeny. V rámci studie zkřížené reaktivity tkání s tixagevimabem a cilgavimabem při použití tkání lidských plodů nebyla zjištěna žádná vazba.

EVUSHELD má být v těhotenství používán pouze tehdy, pokud očekávaný přínos pro matku převáží potenciální riziko pro plod.

### Kojení

Není známo, zda se tixagevimab a cilgavimab vylučují do mateřského mléka. Expozice kojeného dítěte nemůže být vyloučena.

Vývojové a zdravotní přínosy kojení by měly být zváženy spolu s klinickou potřebou matky užívat přípravek EVUSHELD a jakýmkoli potenciálními nežádoucími účinky na kojené dítě spojenými s přípravkem EVUSHELD nebo se základním zdravotním stavem matky.

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích tixagevimabu a cilgavimabu na fertilitu mužů a žen.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Shrnutí bezpečnostního profilu

V rámci studií fáze III zaměřených na profylaxi (PROVENT a STORM CHASER) bylo celkem 4 210 dospělým účastníkům podáno 300 mg přípravku EVUSHELD ve formě i.m. injekce.

Do studie TACKLE byli zařazeni nehospitalizovaní dospělí (s výjimkou těch, kteří byli hospitalizováni za účelem izolace) s mírnou až středně těžkou formou onemocnění COVID-19 (během  $\leq 7$  dní od nástupu příznaků). Ve studii TACKLE dostalo 600 mg přípravku EVUSHELD ve formě i.m. injekce čtyři sta padesát dva (452) pacientů.

Celkový bezpečnostní profil pacientů, kteří dostali 600 mg přípravku EVUSHELD k léčbě mírné až středně těžké formy onemocnění COVID-19, byl obecně podobný tomu, který byl hlášen u účastníků, kteří dostali 300 mg přípravku EVUSHELD profylakticky.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v režimu profylaxe (1,3 %) i léčby (2,4 %) byla reakce v místě vpichu.

### Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky (tabulka 2) jsou uspořádány podle tříd orgánových systémů (SOC) databáze MedDRA. V každé SOC jsou preferované termíny uvedeny podle klesající frekvence výskytu a poté podle klesající závažnosti. Kategorie frekvence výskytu pro každý nežádoucí účinek 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	Preferovaný termín MedDRA	Frekvence <sup>†</sup>
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita*	Časté

Základní údaje o přípravku

EVUSHELD, tixagevimab (100 mg/ml) a cilgavimab (100 mg/ml) ve společném balení, injekční roztok

AstraZeneca

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce spojená s injekčním podáním	Méně časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Reakce v místě vpichu*	Časté

\* Seskupené výrazy: hypersenzitivita (zahrnuje vyrážku a kopřivku); reakce v místě vpichu (zahrnuje bolest v místě vpichu, erytém v místě vpichu, svědění v místě vpichu, reakci v místě vpichu a induraci v místě vpichu).

† Frekvence vycházejí z expozice 300 mg přípravku EVUSHELD v rámci poolovaných údajů ze studií zaměřených na profylaxi.

#### Pediatrická populace

Pro pediatrické pacienty mladší 18 let nejsou k dispozici žádná data (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:

#### **Česká republika**

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <https://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek> a uvedli číslo šarže, pokud je k dispozici.

#### **Předávkování**

Pro předávkování přípravkem EVUSHELD není k dispozici žádná specifická léčba.

V klinických studiích byly podávány dávky až 600 mg intramuskulárně (300 mg tixagevimabu a 300 mg cilgavimabu) a 3 000 mg intravenózně (1 500 mg tixagevimabu a 1 500 mg cilgavimabu) bez výskytu toxicity omezující dávku.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

#### Mechanismus účinku

Tixagevimab a cilgavimab jsou dvě rekombinantní lidské monoklonální protilátky IgG1 $\kappa$ , se substitucemi aminokyselin pro prodloužení poločasu protilátky (YTE) a pro snížení efektorové funkce protilátky a potenciálního rizika zesílení nemoci závislého na protilátkách (TM). Tixagevimab a cilgavimab se mohou současně vázat na nepřekrývající se epitopy 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, a efektivně tak virus SARS-CoV-2 neutralizují. 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.

#### Protivirový účinek

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

Základní údaje o přípravku

EVUSHELD, tixagevimab (100 mg/ml) a cilgavimab (100 mg/ml) ve společném balení, injekční roztok

AstraZeneca

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 µg/ml přípravku EVUSHELD.

Na protilátkách závislá buněčná cytotoxicita (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC) byla hodnocena za použití cílových buněk, které nesou spike protein viru SARS-CoV-2, s koncentracemi monoklonálních protilátek v rozmezí 25 µg/ml až 1,5 ng/ml. Na protilátkách závislá buněčná fagocytóza (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP) a na protilátkách závislá depozice komplementu (antibody-dependent complement deposition, ADCD) byly hodnoceny za použití antigenem funkcionalizovaných částic. Aktivita ADCP byla hodnocena s primárními lidskými neutrofily nebo monocytární buněčnou linií THP-1, s koncentracemi protilátek v rozmezí 5 µg/ml až 2 ng/ml a 67 µg/ml až 30,6 ng/ml, v uvedeném pořadí. Aktivita ADCD byla hodnocena s koncentracemi protilátek v rozmezí 100 µg/ml až 46 ng/ml. Na protilátkách závislá aktivace NK buněk (ADNKA) byla hodnocena za použití primárních lidských NK buněk na destičkách potažených spike proteinem s koncentracemi monoklonálních protilátek v rozmezí 20 µg/ml až 9 ng/ml. Tixagevimab, cilgavimab a kombinace tixagevimabu a cilgavimabu u primárních lidských neutrofilů nezprostředkovaly žádnou aktivitu ADCP a u buněk THP-1 pouze omezenou aktivitu ADCP. U lidských NK buněk tixagevimab, cilgavimab a kombinace tixagevimabu a cilgavimabu nezprostředkovaly žádnou aktivitu ADCC nebo ADNKA. U proteinů komplementu morčete tixagevimab, cilgavimab a kombinace tixagevimabu a cilgavimabu nezprostředkovaly aktivitu ADCD.

#### Zesílení infekce závislé na protilátkách (ADE)

Potenciál tixagevimabu a cilgavimabu zprostředkovat virový vstup závislý na protilátkách byl hodnocen v buňkách RAJI exprimujících FcγRII koinkubovaných 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 subhumánním 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 TCID<sub>50</sub> 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.

#### Antivirová rezistence

Po sériové pasáži v buněčných kulturách viru SARS-CoV-2 nebo rekombinantního viru vezikulární stomatitidy kódujícího spike protein viru SARS-CoV-2 (pseudoviru) v přítomnosti tixagevimabu a cilgavimabu použitých samostatně nebo v kombinaci byly identifikovány únikové varianty. Varianty, které prokázaly sníženou citlivost vůči samotnému cilgavimabu, obsahovaly substituce aminokyselin spike proteinu R346I (> 200krát snížená citlivost), K444E (> 200krát) a K444R (> 200krát). U všech variant byla zachována citlivost vůči samotnému tixagevimabu a kombinaci tixagevimabu a cilgavimabu.

V případě variant, které byly identifikovány prostřednictvím globálního dohledu a u účastníků, kteří dostali tixagevimab a cilgavimab, hodnocení citlivosti k neutralizaci stále probíhá.

Většina reziduí aminokyselin na vazebném místě tixagevimabu (14 ze 17 pozic) a cilgavimabu (16 z 19 pozic) bylo z > 99 % zachováno mezi globálními izoláty (N = 2 620 237 celogenomových sekvencí do 2. září 2021).

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 Q414R (4,6krát), L455F (2,5- až

Základní údaje o přípravku

EVUSHELD, tixagevimab (100 mg/ml) a cilgavimab (100 mg/ml) ve společném balení, injekční roztok

AstraZeneca

4,7krát), G476S (3,3krát), E484D (7,1krát), E484K (6,2- až 12krát), E484Q (3,0krát), F486S (> 600krát), F486V (121- až 149krát), Q493K (2,4- až 3,2krát), Q493R (7,9krát), E990A (6,1krát) nebo T1009I (8,2krát) a mezi varianty se sníženou citlivostí k samotnému cilgavimabu byly zahrnuty ty s R346I (> 200krát), K444E (> 200krát), K444Q (> 200krát), K444R (> 200krát), V445A (21- až 51krát), G446V (4,2krát), N450K (9,1krát) nebo L452R (5,8krát). Varianty obsahující E484K (2,4- až 5,4krát), Q493R (3,4krát), E990A (5,7krát) nebo T1009I (4,5krát) vykázaly nízkou úroveň snížené citlivosti vůči tixagevimabu a cilgavimabu v kombinaci.

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 hodných pozornosti 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 u variant hodných zájmu éta (B.1.525), ióta (B.1.526), kappa (B.1.617.1), lambda (C.37) a mí (B.1.621). Kombinace tixagevimabu a cilgavimabu si zachovala plný nebo téměř plný neutralizační účinek proti variantám vyžadujícím další monitorování epsilon (B.1.427 / B.1.429), R.1, B.1.1.519, C.36.2, B.1.214.2 a B.1.619.1 a variantám deescalovaným z dalšího monitorování P.2, B.1.616, A.23.1, A.27 a AV.1.

Pseudotypizované částice podobné viru (VLP) exprimující spike protein a autentická varianta viru SARS-CoV-2 omikron (B.1.1.529) vykázaly sníženou citlivost na kombinaci tixagevimabu a cilgavimabu (132- až 183krát [IC<sub>50</sub> = 171 – 277 ng/ml] a 12- až 30krát, v uvedeném pořadí).

Mezi variantní kmeny pseudoviru SARS-Cov-2 s mírně sníženou citlivostí vůči samotnému tixagevimabu byly zahrnuty ty, které obsahovaly E484K (alfa, 18,5krát; beta, 3,5- až 15krát) a mezi varianty s mírně sníženou citlivostí vůči samotnému cilgavimabu byly zahrnuty ty s R346K:E484K:N501Y (mí, 21krát), jak je uvedeno výše. Podobné výsledky byly pozorovány, pokud byla dostupná data, v rámci neutralizačních testů používajících autentické variantní kmeny SARS-CoV-2.

Sběr dat probíhá dále 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 pro substituce u variant viru SARS-CoV-2 při použití kombinace tixagevimabu a cilgavimabu**

Linie se substitucemi spike proteinu		Charakteristická testovaná substituce RBD	Násobné snížení citlivosti <sup>a</sup>	
Pango linie	Označení WHO		Pseudovirus <sup>b</sup>	Autentický virus SARS-CoV-2 <sup>c</sup>
B.1.1.7 (původem ze Spojeného království)	Alfa	N501Y	Žádná změna <sup>d</sup>	Žádná změna <sup>d</sup>
B.1.351 (původem z JAR)	Beta	K417N:E848K:N501Y	Žádná změna <sup>d</sup>	Žádná změna <sup>d</sup>
P.1 (původem z Brazílie)	Gama	K417T:E848K:N501Y	Žádná změna <sup>d</sup>	Žádná změna <sup>d</sup>
B.1.617.2 (původem z Indie)	Delta	L452R:T478K	Žádná změna <sup>d</sup>	Žádná změna <sup>d</sup>
AY.1/AY.2 (původem z Indie)	Delta [+K417N]	K417N:L452R:T478K	Žádná změna <sup>d</sup>	Žádná změna <sup>d</sup>

Linie se substitucemi spike proteinu		Charakteristická testovaná substituce RBD	Násobné snížení citlivosti <sup>a</sup>	
Pango linie	Označení WHO		Pseudovirus <sup>b</sup>	Autentický virus SARS-CoV-2 <sup>c</sup>
B.1.1.529 (původem z JAR)	Omikron	Všechny identifikované <sup>e</sup>	132- až 183krát <sup>f</sup>	12- až 30krát
B.1.525 (původem z více zemí)	Éta	E484K	Žádná změna <sup>d</sup>	Nestanoveno
B.1.526 (původem z USA)	Ióta	E484K	Žádná změna <sup>d</sup>	Žádná změna <sup>d</sup>
B.1.617.1 (původem z Indie)	Kappa	L452R:E484Q	Žádná změna <sup>d</sup>	Žádná změna <sup>d</sup>
C.37 (původem z Peru)	Lambda	L452Q:F490S	Žádná změna <sup>d</sup>	Nestanoveno
B.1.621 (původem z Kolumbie)	Mí	R346K:E484K:N501Y	Žádná změna <sup>d</sup>	Nestanoveno
B.1.427 / B.1.429 (původem z USA)	Epsilon	L452R	Žádná změna <sup>d</sup>	Žádná změna <sup>d</sup>
R.1 (původem z více zemí)	-	E484K	Žádná změna <sup>d</sup>	Nestanoveno
B.1.1.519 (původem z více zemí)	-	T478K	Žádná změna <sup>d</sup>	Nestanoveno
C.36.3 (původem z více zemí)	-	R346S:L452R	Žádná změna <sup>d</sup>	Nestanoveno
B.1.214.2 (původem z více zemí)	-	Q414K:N450K	Žádná změna <sup>d</sup>	Nestanoveno
B.1.619.1 (původem z více zemí)	-	N440K:E484K	Žádná změna <sup>d</sup>	Nestanoveno
P.2 (původem z Brazílie)	Zéta	E484K	Žádná změna <sup>d</sup>	Nestanoveno
B.1.616 (původem z Francie)	-	V483A	Žádná změna <sup>d</sup>	Nestanoveno
A.23.1 (původem ze Spojeného Království)	-	V367F	Žádná změna <sup>d</sup>	Nestanoveno
A.27 (původem z více zemí)	-	L452R:N501Y	Žádná změna <sup>d</sup>	Nestanoveno
AV.1 (původem z více zemí)	-	N439K:E484K	Žádná změna <sup>d</sup>	Nestanoveno

<sup>a</sup> Rozmezí snížené *in vitro* účinnosti napříč různými soubory současně se vyskytujících substitucí a/nebo testovacích laboratoří využívajících testů na výzkumné úrovni; průměrná



- násobná změna střední inhibiční koncentrace ( $IC_{50}$ ) monoklonálních protilátek požadované pro 50% snížení infekce v porovnání s referenčním kmenem divokého typu.
- <sup>b</sup> Byly testovány všechny pseudoviry exprimující úplnou variantu spike proteinu SARS-CoV-2 a individuální charakteristické substituce spike proteinu kromě L452Q, včetně linie 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.
- <sup>c</sup> 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.
- <sup>d</sup> Žádná změna: < 10násobné snížení citlivosti.
- <sup>e</sup> Mutace na spike proteinu u varianty omikron: A67V, H69-, V70-, T95I, G142D, V143-, Y144-, Y145-, N211-, L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F.
- <sup>f</sup>  $IC_{50} = 171 - 277$  ng/ml.

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 sekvenační data z návštěvy v průběhu onemocnění u 21 z 33 účastníků s průlomovou infekcí (6 ze 13, kteří dostali tixagevimab a cilgavimab a 15 z 20, kteří dostali placebo). Při frakci alel  $\geq 25$  % bylo 14 z 21 účastníků infikováno variantami hodnými pozornosti nebo variantami hodnými zájmu, počítaje v to 8 účastníků infikovaných variantou alfa (B.1.1.7) (8 placebo), 1 účastníka variantou beta (B.1.351) (1, který dostal tixagevimab a cilgavimab), 3 účastníky variantou delta (B.1.617.2) (3 placebo) a 2 účastníky variantou epsilon (B.1.429) (2, kteří dostali tixagevimab a cilgavimab). Sedm dalších účastníků bylo infikováno variantou B.1.375 (1, který dostal tixagevimab a cilgavimab) nebo sadou linií A\_1, obsahujících soubor substitucí spike proteinu včetně D614G a P681H nebo Q677P (3, kteří dostali tixagevimab a cilgavimab a 3 placebo). Další substituce RBD spike proteinu detekované při frakci alel  $\geq 3$  % zahrnovaly V503F ve skupině s tixagevimabem a cilgavimabem.

Ve studii STORM CHASER byla dostupná sekvenační data z návštěvy v průběhu nemoci u 19 účastníků s průlomovou infekcí (12 dostalo tixagevimab a cilgavimab a 7 dostalo placebo). Při frakci alel  $\geq 25$  % bylo 12 z 19 účastníků infikováno variantami hodnými pozornosti nebo variantami hodnými zájmu, počítaje v to 9 účastníků infikovaných variantou alfa (B.1.1.7) (5 dostalo tixagevimab a cilgavimab a 4 placebo) a 3 účastníky variantou epsilon (B.1.427 / B.1.429) (2 dostali tixagevimab a cilgavimab a 1 placebo). Sedm dalších účastníků bylo infikováno variantou B.1.1.519 (1 dostal tixagevimab a cilgavimab) nebo sadou linií A\_1 obsahujících soubor substitucí spike proteinu včetně D614G a D138H, Q675H, Q677H nebo V1176F (4 dostali tixagevimab a cilgavimab a 2 placebo). Další substituce RBD spike proteinu detekované ve skupině s tixagevimabem a cilgavimabem při frakci alel  $\geq 3$  % zahrnovaly S325P, Del342, C361W, Del428, F429V a F515C.

Ve studii TACKLE byla dostupná sekvenační data z úvodní návštěvy u 834 z 903 účastníků (413/452, kteří dostali tixagevimab a cilgavimab a 421/451 placebo). Při frakci alel  $\geq 25$  % byl poměr mezi účastníky infikovanými variantami hodnými pozornosti nebo variantami hodnými zájmu vyvážen mezi léčebnými skupinami. Byli zahrnuti účastníci s variantou alfa (139 dostalo tixagevimab a cilgavimab a 119 placebo), s variantou beta (0 dostalo tixagevimab a cilgavimab a 1 placebo), s variantou gama (37 dostalo tixagevimab a cilgavimab a 46 placebo), s variantou delta (33 dostalo tixagevimab a cilgavimab a 33 placebo), s variantou lambda (11 dostalo tixagevimab a cilgavimab a 9 placebo) a s variantou mí (0 dostalo tixagevimab a cilgavimab a 2 placebo). U 18 pacientů léčených přípravkem EVUSHELD byly k dispozici úvodní a následné sekvence spike proteinu SARS-CoV-2. Při frakci alel  $\geq 25$  (N = 18) a 3–25 % (N = 17) byly pozorovány substituce vzniklé během léčby, a sice u 4/18 a 6/18 účastníků, v uvedeném pořadí. Z celkem 35 substitucí vzniklých během léčby bylo

Základní údaje o přípravku

EVUSHELD, tixagevimab (100 mg/ml) a cilgavimab (100 mg/ml) ve společném balení, injekční roztok

AstraZeneca

15 testováno *in vitro* v rámci testů na výzkumné úrovni sledujících mikroneutralizaci pseudoviru a ve všech případech byla změna citlivosti < 3násobná.

V neutralizačních testech výzkumné úrovně využívajících variantní kmeny rekombinantního spike proteinu pseudoviru SARS-CoV-2 si tixagevimab a cilgavimab zachovaly účinnost proti variantám alfa (B.1.1.7), beta (B.1.351), epsilon (B.1.427 / B.1.429), B.1.1.519 a variantám A\_1 a variantám obsahujícím odpovídající jednotlivé substituce spike proteinu K417N, L452R, T478K, E484K, S494P, N501Y, Q675H, Q677H, P681H nebo V1176G, které byly detekované u účastníků, kteří dostali tixagevimab a cilgavimab.

Je možné, že varianty spojené s rezistencí vůči společně podanému 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 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 proteinu viru SARS-CoV-2.

### Farmakodynamika

Hodnocení přípravku EVUSHELD v rozmezí dávek 300–3 000 mg podaných intravenózně stanovilo u titru neutralizujících protilátek vztah expozice závislý na dávce. Ve studii fáze I po i.m. podání jedné dávky 300 mg přípravku EVUSHELD zdravým dobrovolníkům (N = 10) byly geometrické průměry titrů (GMT) neutralizujících protilátek 7, 30, 60, 90, 150, 210 a 270 dní po podání dávky 689,2, 852,8, 656,8, 533,7, 290,1, 297,5 a 98,6, v uvedeném pořadí, což jsou výsledky podobné nárůstům pozorovaným u účastníků, kteří dostali 300 mg i.v.

Ve studii PROVENT po jedné dávce 300 mg přípravku EVUSHELD podané i.m. byly GMT neutralizujících protilátek 7, 28, 57 a 91 dní po podání podobné těm, které byly pozorovány ve studii fáze I se zdravými dobrovolníky a byly 16, 22, 17 a 12krát vyšší, v uvedeném pořadí, než GMT naměřené v kovalescentní plazmě pacientů s onemocněním COVID-19 (GMT = 30,8).

### Klinická účinnost zahrnující profylaktické podání

#### ***Profylaxe onemocnění COVID-19***

##### ***PROVENT***

PROVENT je probíhající, randomizovaná (2:1), dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie fáze III hodnotící přípravek EVUSHELD v rámci pre-expoziční profylaxe onemocnění COVID-19 u dospělých pacientů ve věku  $\geq 18$  let. Všichni účastníci byli jedinci, u nichž se předpokládalo zvýšené riziko neadekvátní odpovědi na aktivní imunizaci (z důvodů jako je věk  $\geq 60$  let, komorbidity, preexistující chronické onemocnění, imunokompromitace nebo nesnášenlivost očkování) nebo zvýšené riziko infekce virem SARS-CoV-2 (vzhledem k místu pobytu nebo okolnostem v době registrace do studie). Účastníci dostali buď jedinou dávku (podanou jako dvě i.m. injekce) přípravku EVUSHELD 300 mg (150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu podaných samostatně), nebo placebo. 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 43 % účastníků ve věku 60 a více let), 46 % účastníků byly ženy, 73 % tvořili běloši, 3,3 % Asiaté, 17 % černoši/Afroameričané a 15 % Hispánci/Latinoameričané. 78 % z 5 197 účastníků mělo výchozí komorbidity nebo charakteristiky spojené s vyšším rizikem těžké formy onemocnění COVID-19, mezi něž patří imunosupresivní onemocnění, imunosupresivní léčba, diabetes, závažná obezita, srdeční onemocnění, chronická obstrukční plicní nemoc, chronické onemocnění ledvin a chronické onemocnění jater.

Základní údaje o přípravku

EVUSHELD, tixagevimab (100 mg/ml) a cilgavimab (100 mg/ml) ve společném balení, injekční roztok

AstraZeneca

Primární analýza zahrnovala 5 172 účastníků, kteří ve výchozím stavu měli negativní RT-PCR test na SARS-CoV-2. 3 441 z nich dostalo přípravek EVUSHELD a 1 731 dostalo placebo. EVUSHELD významně ( $p$ -hodnota  $< 0,001$ ) snížil riziko symptomatického onemocnění při pozitivním RT-PCR testu na SARS-CoV-2 (COVID-19) v porovnání s placebem (tabulka 4). Medián doby následné návštěvy po podání léčiva byl 84 dní.

**Tabulka 4 Incidence onemocnění COVID-19 (kompletní soubor preexpoziční analýzy)**

	N	Počet případů <sup>a</sup> , n (%)	Snížení relativního rizika, % (95% KI)
EVUSHELD 300 mg <sup>b</sup>	3 441	8 (0,2 %)	77 % (46–90)
Placebo	1 731	17 (1,0 %)	

KI = konfidenční interval, N = počet účastníků analýzy.

<sup>a</sup> Primární cílový parametr, účastník byl definován jako případ onemocnění COVID-19, pokud se jeho první případ symptomatického onemocnění s pozitivním RT-PCR testem na SARS-CoV-2 (COVID-19) objevil po podání a před dnem 183.

<sup>b</sup> 300 mg (150 mg tixagevimabu a 150 mg cilgavimabu).

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

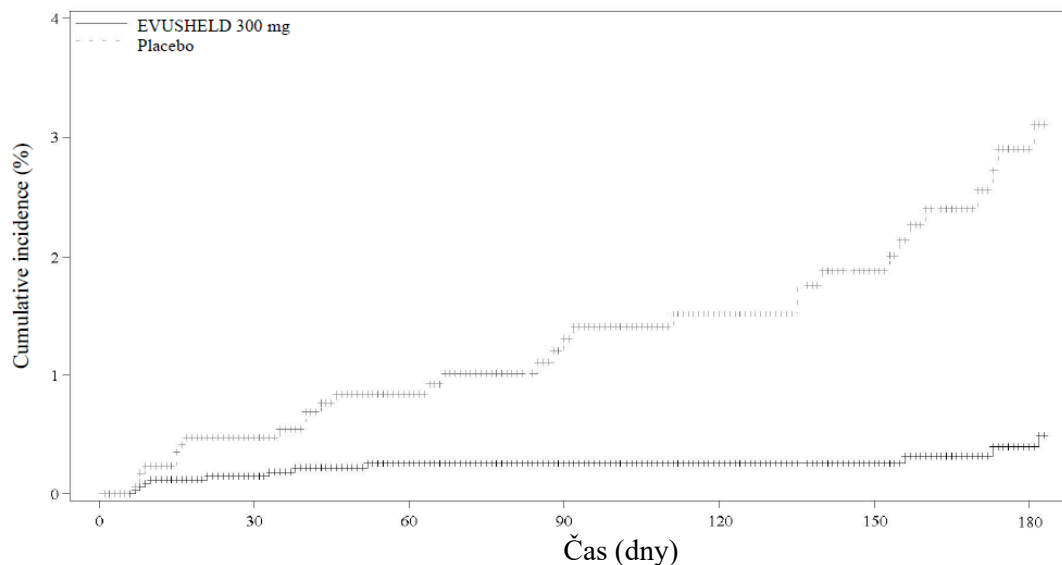
Došlo ke statisticky významnému snížení incidence symptomatického onemocnění při pozitivním RT-PCR testu na SARS-CoV-2 nebo smrti z jakéhokoli důvodu u pacientů, kteří dostali přípravek EVUSHELD (12/3 441) v porovnání s placebem (19/1 731), ke snížení relativního rizika o 69 % (95% KI: 36, 85);  $p$ -hodnota = 0,002.

Účinnost byla hodnocena u účastníků, kteří ve výchozím stavu neměli žádný serologický důkaz předchozí infekce virem SARS-CoV-2 (negativní výsledek vyšetření na protilátky proti nukleokapsidu viru SARS-CoV-2). Přípravek EVUSHELD významně snížil riziko jakékoli infekce virem SARS-CoV-2 (symptomatické nebo asymptomatické, pozitivní výsledek vyšetření na protilátky proti nukleokapsidu viru SARS-CoV-2 kdykoliv po začátku studie) v porovnání s placebem; protilátky proti nukleokapsidu viru SARS-CoV-2 byly pozorovány u 0,7 % (21/3 123) účastníků, kteří dostali přípravek EVUSHELD a u 1,3 % (21/1 564) účastníků, kteří dostali placebo (snížení relativního rizika o 51 %, 95% KI: 11, 73;  $p$ -hodnota = 0,020).

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 SARS-CoV-2 vyznačující se minimálně buď pneumonií [horečka, kašel, zrychlené dýchání nebo dušnost a plicní infiltráty] nebo hypoxemií [ $SpO_2 < 90$  % v prostředí místnosti a/nebo závažné dýchací potíže] 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 cut-off dat pro zajištění post-hoc aktualizovaných analýz bezpečnosti a účinnosti; medián následného sledování byl 6,5 měsíců pro účastníky v obou ramenech, s přípravkem EVUSHELD i placebem. Snížení relativního rizika vzniku symptomatického onemocnění při pozitivním RT-PCR testu na SARS-CoV-2 bylo 83 % (95% KI: 66–91), s 11/3 441 [0,3 %] případy v ramenu s přípravkem EVUSHELD a 31/1 731 [1,8 %] případy v ramenu s placebem, viz obrázek 1). Tyto výsledky jsou v souladu s dobou trvání ochrany predikovanou pomocí populačního FK modelování (viz bod 5.2). 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.

**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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetiky tixagevimabu a cilgavimabu jsou srovnatelné, lineární a úměrné dávce mezi 300 mg a 3 000 mg po jediném i.v. podání a mezi 300 mg a 600 mg po jediném i.m. podání.

### Absorpce

Po jediném i.m. podané dávce 300 mg (150 mg každé protilátky) byla u zdravých dobrovolníků zaznamenána průměrná (%CV) maximální koncentrace ( $C_{max}$ ) 16,5 (35,6 %) a 15,3 (38,5 %)  $\mu\text{g/ml}$  pro tixagevimab a cilgavimab, v uvedeném pořadí, které bylo dosaženo v mediánu  $T_{max}$  14 dní. Odhadovaná absolutní biodostupnost po jediném i.m. dávce 150 mg byla 68,5 % pro tixagevimab a 65,8 % pro cilgavimab.

Na základě farmakokinetického/farmakodynamického modelování byl čas do dosažení minimální ochranné sérové koncentrace (2,2  $\mu\text{g/ml}$ ) odhadnut na 6 hodin po i.m. podání 300 mg do gluteální oblasti.

Po jediném i.m. podané dávce 600 mg (300 mg každé protilátky) byla u účastníků s onemocněním COVID-19 ve studii TACKLE zaznamenána průměrná (%CV) maximální koncentrace ( $C_{max}$ ) 21,9 (61,7 %) a 20,3 (63,6 %)  $\mu\text{g/ml}$  pro tixagevimab a cilgavimab, v uvedeném pořadí, které bylo dosaženo v mediánu  $T_{max}$  15 dní.

### Distribuce

Průměrný centrální distribuční objem byl 2,88 l pro tixagevimab a 2,14 l pro cilgavimab. Periferní distribuční objem byl 2,53 l pro tixagevimab a 2,65 l pro cilgavimab.

### Biotransformace/Metabolismus

Očekává se, že tixagevimab a cilgavimab se odbourávají na malé peptidy a komponenty aminokyselin prostřednictvím katabolických drah stejným způsobem jako v případě endogenních protilátek IgG.

### Eliminace

Clearance (CL) byla 0,040 l/den pro tixagevimab a 0,040 l/den pro cilgavimab s variabilitou mezi subjekty 20 % a 26 %, v uvedeném pořadí. Odhadovaný populační medián terminálního poločasu eliminace byl 89 dní pro tixagevimab a 94 dní pro cilgavimab.

Ve studii PROVENT po jediné i.m. podané dávce 300 mg přípravku EVUSHELD byla průměrná sérová koncentrace 26,7 µg/ml (SD: 11,2) v den 29, přibližně 12násobek minimální ochranné sérové koncentrace (2,2 µg/ml). Na základě populačního farmakokinetického modelování a silné korelace mezi sérovými koncentracemi a titrem neutralizujících protilátek během času byla doba trvání ochrany po profylaktickém podání jediné dávky 300 mg přípravku EVUSHELD odhadnuta na nejméně 6 měsíců.

Ve studii TACKLE po jediné i.m. podané dávce 600 mg přípravku EVUSHELD byla průměrná sérová koncentrace 43,8 µg/ml (SD: 20) v den 29. Na základě populačního farmakokinetického modelování se očekává, že minimální sérové koncentrace 9 měsíců po i.m. podání jediné dávky 600 mg budou stejné jako sérové koncentrace v den 183 po i.m. podání jediné dávky 300 mg přípravku EVUSHELD. Proto je doba trvání profylaktické ochrany proti onemocnění COVID-19 po léčbě dávkou 600 mg přípravku odhadována na nejméně 9 měsíců. Infekce COVID-19 neměla vliv na clearance tixagevimabu a cilgavimabu.

### 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, protože monoklonální protilátky o molekulové hmotnosti > 69 kDa nejsou eliminovány ledvinami, 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 až středně těžkou poruchou ledvin porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Počet účastníků s těžkou poruchou ledvin zařazených do populačního FK modelu byl nedostatečný pro vyvození závěrů.

#### *Porucha funkce jater*

Nebyly provedeny žádné zvláštní studie zkoumající účinky poruchy funkce jater na FK tixagevimabu a cilgavimabu. Vliv poruchy funkce jater na FK tixagevimabu a cilgavimabu je neznámý.

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 ledvin významně ovlivňovala expozici tixagevimabu a cilgavimabu.

#### *Starší pacienti*

Z 2 555 účastníků poolované FK analýzy bylo 21 % (N = 533) ve věku 65 nebo více let a 3,2 % (N = 81) bylo ve věku 75 nebo více let. Není znám klinicky významný rozdíl v FK tixagevimabu a cilgavimabu u geriatrických subjektů (≥ 65 let) v porovnání s mladšími jedinci.

#### *Pediatriká populace*

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

S využitím populačního FK modelování a simulace se předpokládá, že doporučený dávkovací režim povede u pediatrických jedinců ve věku 12 a více let s hmotností alespoň 40 kg k sérovým expozicím tixagevimabu a cilgavimabu srovnatelným s těmi, které byly pozorovány u dospělých osob, protože do

Základní údaje o přípravku

EVUSHELD, tixagevimab (100 mg/ml) a cilgavimab (100 mg/ml) ve společném balení, injekční roztok

AstraZeneca

klinických studií PROVENT, STORM CHASER a TACKLE byli zařazeni dospělí s podobnou tělesnou hmotností.

#### *Jiné zvláštní populace*

Na základě populační FK analýzy bylo zjištěno, že pohlaví, věk, BMI (v rozmezí 21–41), hmotnost (v rozmezí 36–177 kg), rasa, etnická příslušnost, kardiovaskulární onemocnění, diabetes neměly klinicky významný účinek na FK tixagevimabu a cilgavimabu.

#### Interakce léčivo-léčivo

Tixagevimab a cilgavimab nejsou vylučovány ledvinami ani metabolizovány pomocí enzymů ze skupiny cytochromu P450; proto jsou nepravděpodobné interakce se současně podávanými léčivy, která jsou vylučována ledvinami nebo jsou substráty, induktory nebo inhibitory enzymů ze skupiny cytochromu P450.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Neklinická toxicita

Studie zabývající se karcinogenezí, mutagenézí a reprodukční toxicitou nebyly provedeny.

Neklinické údaje vycházející ze studií tkáňové vazby a studie toxicity jediné dávky u makaka jávského včetně hodnocení bezpečnostní farmakologie a lokální snášenlivosti nenaznačují žádná zvláštní rizika pro člověka.

V toxikologické studii jediné dávky u makaka jávského, kdy byl přípravek EVUSHELD podán prostřednictvím i.v. infuze v dávce 600 mg/kg (kombinace 300 mg/kg tixagevimabu a 300 mg/kg cilgavimabu) nebo prostřednictvím i.m. injekce v dávce 150 mg/kg (75 mg/kg každé protilátky), nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky.

Ve studiích tkáňové zkřížené reaktivity při použití tkání lidských dospělých jedinců a plodů nebyla zjištěna žádná vazba.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

L-histidin

L-histidin monochlorid monohydrát

Sacharóza

Polysorbát 80

Voda pro injekce

### **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

Doba použitelnosti je 18 měsíců.

Základní údaje o přípravku

EVUSHELD, tixagevimab (100 mg/ml) a cilgavimab (100 mg/ml) ve společném balení, injekční roztok

AstraZeneca

### Uchovávání injekčních stříkaček pro intramuskulární podání

Injekční roztoky neobsahují konzervační látku, a proto mají být připravené injekční stříkačky podány ihned. Pokud není možné okamžité podání a připravené injekční stříkačky s tixagevimabem a cilgavimabem je třeba uchovat, celkový čas od propíchnutí lahvičky po podání by neměl přesáhnout 4 hodiny, buď:

- v chladničce při 2 °C až 8 °C (36 °F až 46 °F);
- nebo při pokojové teplotě do 25 °C (77 °F).

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C [36 °F až 46 °F]).

Chraňte před mrazem. Injekční lahvičkou netřepejte.

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

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Každé balení obsahuje dvě injekční lahvičky:

##### *Tixagevimab*

1,5 ml injekčního roztoku v číré skleněné lahvičce uzavřené chlorobutylovou zátkou překrytou tmavě šedým hliníkovým odklápěcím víčkem.

##### *Cilgavimab*

1,5 ml injekčního roztoku v číré skleněné lahvičce uzavřené chlorobutylovou zátkou překrytou bílým hliníkovým odklápěcím víčkem.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

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

### **7. ČESKÉ ZASTOUPENÍ**

AstraZeneca Czech Republic s. r. o.  
U Trezorky 921/2  
Jinonice  
158 00 Praha 5

### **8. DATUM REVIZE TEXTU:**

**03/2022**