

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EVUSHELD 150 mg + 150 mg инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка картонена опаковка съдържа два флакона:

Всеки флакон с тиксагевимаб (tixagevimab) съдържа 150 mg тиксагевимаб в 1,5 ml (100 mg/ml).
Всеки флакон с цилгавимаб (cilgavimab) съдържа 150 mg цилгавимаб в 1,5 ml (100 mg/ml).

Тиксагевимаб и цилгавимаб се произвеждат в клетки от яйчници на китайски хамстер (СНО) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър до опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор с рН 6,0.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Предекспозиционна профилактика

EVUSHELD е показан за профилактика на COVID-19 преди експозиция при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години с тегло най-малко 40 kg (вж. точки 4.2, 5.1 и 5.2).

Лечение

EVUSHELD е показан за лечение на възрастни и юноши (на възраст 12 и повече години с тегло най-малко 40 kg) с COVID-19, които не се нуждаят от допълнителен кислород и които са изложени на повишен риск от прогресия до тежка форма на COVID-19 (вж. точки 4.2, 5.1 и 5.2).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Приложението трябва да се извършва в условия, при които е възможно овладяването на тежки реакции на свръхчувствителност като анафилаксия. След приложението хората трябва да се наблюдават в съответствие с местната медицинска практика.

Дозировка

Предекспозиционна профилактика

Препоръчителната доза при възрастни и при юноши на възраст 12 и повече години с тегло най-малко 40 kg е 150 mg тиксагевимаб и 150 mg цилгавимаб (Таблица 1), приложени като две отделни последователни интрамускулни инжекции.

Липсват данни за безопасност и ефикасност при многократно приложение.

Лечение

Препоръчителната доза при възрастни и юноши на възраст 12 и повече години с тегло най-малко 40 kg) е 300 mg тиксагевимаб и 300 mg цилгавимаб (Таблица 1), приложени като две отделни последователни интрамускулни инжекции.

EVUSHELD трябва да се приложи възможно най-скоро след положителен тест за вируса SARS-CoV-2 и в рамките на 7 дни от началото на симптомите на COVID-19 (вж. точка 5.1).

Таблица 1 Препоръчителна доза

Показание	Доза EVUSHELD тиксагевимаб + цилгавимаб	Доза на антитялото	Брой необходими флакони ^a	Обем за изтегляне от флакона
Предекспозиционна профилактика	150 mg + 150 mg (1 картонена опаковка EVUSHELD)	тиксагевимаб 150 mg	1 флакон (тъмносива капачка)	1,5 ml
		цилгавимаб 150 mg	1 флакон (бяла капачка)	1,5 ml
Лечение	300 mg + 300 mg (2 картонени опаковки EVUSHELD)	тиксагевимаб 300 mg	2 флакона (тъмносива капачка)	3,0 ml
		цилгавимаб 300 mg	2 флакона (бяла капачка)	3,0 ml

^a Всеки флакон съдържа излишък, позволяващ изтеглянето на 150 mg (1,5 ml).

Старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Не е необходимо коригиране на дозата при юноши на възраст 12 и повече години с тегло най-малко 40 kg (вж. точка 5.2). Безопасността и ефикасността на EVUSHELD при деца на възраст под 12 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За интрамускулно приложение.

Тиксагевимаб и цилгавимаб трябва да се прилагат като отделни последователни интрамускулни инжекции на различни места на инжектиране в два различни мускула, за предпочитане в седалищните мускули.

Всяка картонена опаковка съдържа два флакона:

- тиксагевимаб инжекционен разтвор (тъмносива капачка);

За указания за работа с лекарствения продукт преди приложението вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Свръхчувствителност, включително анафилаксия

След приложение на EVUSHELD са докладвани сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия (вж. точка 4.8). Ако възникнат признаци и симптоми на клинично значима реакция на свръхчувствителност или анафилаксия, незабавно преустановете приложението и започнете приложение на подходящи лекарствени продукти и/или поддържаща терапия.

Сърдечносъдови и/или тромбоемболични събития

В проучването PROVENT сериозни сърдечни или тромбоемболични нежелани събития получават повече участници в рамата с EVUSHELD в сравнение с участниците в рамата с плацебо (1,6% спрямо 0,9%). Повечето участници имат сърдечносъдови рискови фактори и/или анамнеза за сърдечносъдово заболяване, което може да обясни възникването на такива събития.

Не е установена причинно-следствена връзка между EVUSHELD и тези събития.

Рисковете и ползите трябва да бъдат обмислени, преди започване на лечение с EVUSHELD при лица с висок риск от сърдечносъдови или тромбоемболични събития. Пациентите трябва да са уведомени за признаците или симптомите, показателни за сърдечносъдово събитие (особено болка в гърдите, диспнея, неразположение, усещане за световъртеж или припадане), и да търсят незабавна медицинска помощ при възникване на такива симптоми.

Нарушения с клинично значимо кървене

Както при другите интрамускулни инжекции EVUSHELD трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тромбоцитопения или с някакво нарушение на коагулацията.

Антивирусна резистентност

Клиничните изпитвания с EVUSHELD са провеждани в условията на преобладаващи варианти Алфа, Бета, Гама и Делта. Ефикасността на тиксагевимаб и цилгавимаб срещу някои циркулиращи варианти на SARS-CoV-2 с намалена чувствителност *in vitro* е несигурна (вж. точка 5.1).

Въз основа на клинични данни от PROVENT продължителността на протекция след приложение на единична доза EVUSHELD (150 mg тиксагевимаб и 150 mg цилгавимаб) се очаква да бъде най-малко 6 месеца. Поради наблюдаваното намаляване на неутрализиращата активност *in vitro* срещу Омикрон подварианти BA.1, BA.1.1 (BA.1+R346K), BA.4 и BA.5 продължителността на протекция на EVUSHELD за тези подварианти понастоящем е неизвестна.

Ваксини срещу COVID-19

Профилактиката преди експозиция с EVUSHELD не е заместител на ваксинацията при хора, за които ваксинацията срещу COVID-19 се препоръчва.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Фармакокинетични взаимодействия

Не са провеждани проучвания за взаимодействията при хора.

Не се очаква EVUSHELD да се метаболизира чрез чернодробните ензими или да се елиминира чрез бъбреците. Тиксагевимаб и цилгавимаб не се екскретират чрез бъбреците и не се метаболизират чрез ензимите на цитохром P450 (CYP). Поради това няма вероятност от взаимодействия с лекарствени продукти, които се екскретират чрез бъбреците или са субстрати, индуктори или инхибитори на ензимите на CYP.

Въз основа на фармакокинетично (ФК) моделиране, COVID-19 ваксинация след приложение на EVUSHELD не оказва клинично значимо въздействие върху клирънса на EVUSHELD.

Въз основа на ФК моделиране, имунокомпрометирано състояние не оказва клинично значимо въздействие върху клирънса на EVUSHELD.

Фармакодинамични взаимодействия

Не са провеждани проучвания за взаимодействията при хора.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на тиксагевимаб и цилгавимаб при бременни жени.

Не са провеждани неклинични проучвания за репродуктивна токсичност с тиксагевимаб и цилгавимаб (вж. точка 5.3). В проучвания на тъканна кръстосана реактивност с тиксагевимаб и цилгавимаб при използване на човешки фетални тъкани не се установява клинично значимо свързване. Известно е, че човешките антитела срещу имуноглобулин G1 (IgG1) преминават през плацентата, поради това тиксагевимаб и цилгавимаб имат потенциал да се пренасят от майката към развиващия се фетус. Потенциалната полза от лечението или рискът от плацентарното преминаване на тиксагевимаб и цилгавимаб за развиващия се фетус са неизвестни.

EVUSHELD трябва да се използва по време на бременност само ако потенциалната полза за майката оправдава потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали тиксагевимаб и цилгавимаб се екскретират в кърмата при хора, но е известно, че майчините IgG се пренасят в кърмата през първите дни след раждането.

Тъй като тиксагевимаб и цилгавимаб таргетират директно шиповия протеин на SARS-CoV-2 и с оглед на ниската системна абсорбция след перорален прием на антитела, приложението на EVUSHELD по време на кърмене може да се обмисли, когато е клинично показано.

Фертилитет

Липсват данни за ефектите на тиксагевимаб и цилгавимаб върху фертилитета при хора. Ефектите върху мъжкия и женския фертилитет не са оценявани в проучвания при животни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

EVUSHELD не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Общо 4 210 възрастни участници са получили 150 mg тиксагевимаб и 150 mg цилгавимаб чрез интрамускулна инжекция в проучвания за профилактика фаза III. Най-честите нежелани реакции ($\geq 1\%$) са реакции на мястото на инжектиране (1,6%) и свръхчувствителност (1,0%).

Общо 452 нехоспитализирани възрастни пациенти с леко до умерено тежко протичане на COVID-19 са получили 300 mg тиксагевимаб и 300 mg цилгавимаб чрез интрамускулна инжекция в проучване за лечение фаза III. Общият профил на безопасност е подобен на профила, съобщен при пациенти, получили 150 mg тиксагевимаб и 150 mg цилгавимаб в проучванията за профилактика. Най-честата нежелана реакция ($\geq 1\%$) е реакция на мястото на инжектиране (2,4%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции в Таблица 2 са изброени по системо-органен клас по MedDRA и по честота. Честотата е определена, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2 Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелана реакция	Честота ^a
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност ^b	Чести
	Анафилаксия ^b	Редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакция, свързана с инжекцията ^г	Нечести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Реакция на мястото на инжектиране ^д	Чести

^a Честотите се базират на експозиция на 150 mg тиксагевимаб и 150 mg цилгавимаб в сборните данни от проучванията за профилактика.

^b Включва предпочитаните термини обрив и уртикария.

^v Установени от постмаркетингови/след разрешение за употреба съобщения (вж. точка 4.4).

^г Описанието на събитията, съобщени под предпочитания термин реакция, свързана с инжекцията, включват главоболие, студени тръпки и зачервяване, дискомфорт или болка близо до мястото на поставяне на инжекцията.

^д Включва предпочитаните термини болка на мястото на инжектиране, еритем на мястото на инжектиране, сърбеж на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране и индурация на мястото на инжектиране.

Педиатрична популация

Липсват данни за педиатрични пациенти <18 години (вж. точки 4.2 и 5.2).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма специфично лечение на предозиране с тиксагевимаб и цилгавимаб. Лечението на предозирането трябва да се състои от общи поддържащи мерки, включително проследяване на жизнените признаци и наблюдение на клиничното състояние на пациента.

В клинични изпитвания интрамускулни дози до 300 mg тиксагевимаб и цилгавимаб всеки и интравенозни дози до 1 500 mg тиксагевимаб и цилгавимаб всеки са прилагани без дозоограничаваща токсичност.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Иmunни серуми и имуноглобулини, противовирусни моноклонални антитела, АТС код: J06BD03

Механизъм на действие

Тиксагевимаб и цилгавимаб са две рекомбинантни човешки IgG1к моноклонални антитела с аминокиселинни субституции в регионите Fc за удължаване на полуживота на антителата и за намаляване на ефекторната функция и потенциалния риск от антитяло-зависимо усилване на заболяването (вж. точка 5.3). Тиксагевимаб и цилгавимаб могат едновременно да се свържат с неприпокриващи се региони на рецептор-свързващия домейн на шиповия протеин (RBD) на SARS-CoV-2. Тиксагевимаб, цилгавимаб и тяхната комбинация се свързват с шиповия протеин с равновесни дисоциационни константи съответно $K_D = 2,76 \text{ pM}$, $13,0 \text{ pM}$ и $13,7 \text{ pM}$, като се блокира взаимодействието с ACE2 рецептора при хора, което води до блокиране на навлизането на вируса. Тиксагевимаб, цилгавимаб и тяхната комбинация блокират RBD свързването с ACE2 рецептора при хора със стойности на IC_{50} съответно $0,32 \text{ nM}$ (48 ng/ml), $0,53 \text{ nM}$ (80 ng/ml) и $0,43 \text{ nM}$ (65 ng/ml).

Противовирусна активност

При SARS-CoV-2 вирус-неутрализиращ тест върху Vero E6 клетки, тиксагевимаб, цилгавимаб и тяхната комбинация неутрализират SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 изолат) със стойности на EC_{50} съответно $60,7 \text{ pM}$ (9 ng/ml), $211,5 \text{ pM}$ (32 ng/ml) и $65,9 \text{ pM}$ (10 ng/ml). Тези *in vitro* стойности корелират с клинично ефективните *in vivo* серумни концентрации $2,2 \text{ }\mu\text{g/ml}$ EVUSHELD.

Антивирусна резистентност

SARS-CoV-2 или рекомбинантен вирус на везикуларния стоматит, кодиращ шиповия протеин на SARS-CoV-2 (псевдовирус), са преминали серийни пасажи в клетъчни култури при наличие на тиксагевимаб или цилгавимаб поотделно или тиксагевимаб и цилгавимаб в комбинация. Установени са избягващи варианти след пасаж с цилгавимаб, но не и с тиксагевимаб или с тиксагевимаб и цилгавимаб в комбинация.

При неутрализиращи тестове с използване на рекомбинантни SARS-CoV-2 псевдовируси, носители на отделни шипови субституции, установени в циркулиращи SARS-CoV-2, вариантите с намалена чувствителност само към тиксагевимаб включват варианти с F486S (> 600 пъти) и F486V (121 до 149 пъти), а вариантите с намалена чувствителност само към цилгавимаб включват варианти с R346I (> 200 пъти), K444E (> 200 пъти), K444Q (> 200 пъти) и K444R (> 200 пъти).

Тиксагевимаб и цилгавимаб в комбинация запазват пълна до почти пълна неутрализираща активност срещу псевдовирусни и/или живи вирусни варианти на щамове на SARS-CoV-2, носители на всички шипови субституции, установени във вариантите Алфа (B.1.1.7), Бета (B.1.351), Гама (P.1), Делта (B.1.617.2) и Делта [+K417N] (AY.1/AY.2), и в бъдещите безпокойство варианти на Омикрон (BA.2). Псевдотипираните VLP, експресиращи шиповия протеин, и автентичният SARS-CoV-2 Омикрон BA.1 вариант (B.1.1.529) и Омикрон BA.1.1 (B.1.1.529 [+R346K]) показват намалена чувствителност към тиксагевимаб и цилгавимаб в комбинация (Таблица 3).

Събирането на данни продължава, за да се разбере по-добре как малки намаления на активността, наблюдавани при изследвания с автентични SARS-CoV-2 или псевдотипирани VLP, може да корелират с клиничните резултати.

Таблица 3 Данни за неутрализация на псевдовирусите и автентичните SARS-CoV-2 за субституции при варианти на SARS-CoV-2 с тиксагевимаб и цилгавимаб заедно

Линия Rango със субституции на шиповия протеин	Изследвани характерни RBD субституции	Пъти намаление на чувствителността ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Псевдовирус ^b	Жив вирус ^b	Псевдовирус ^b	Жив вирус ^b
Варианти, бъдещи безпокойство					
B.1.1.7 (Алфа, Обединено кралство)	N501Y	1,0 – 5,2	0,5 - 1,4	1,1 – 9,0	4 - 39,5
B.1.351 (Бета, Южна Африка)	K417N:E484K:N501Y	2,5 – 5,5	0,9 - 3,8	5,6 – 11,4	6,5 - 256
P.1 (Гама, Бразилия)	K417T:E484K:N501Y	0,8 - 1,7	0,4 – 2,0	1,8 - 2,7	3,2 - 8
B.1.617.2 (Делта, Индия)	L452R:T478K	1 – 1,2	0,6 – 1,0	1,9 – 2,2	3 – 7,5
AY.1/AY.2 (Делта [+K417N], Индия)	K417N:L452R:T478K	1,0	ND	1,9	ND
B.1.1.529 Омикрон, BA.1 (Ботсвана)	G339D:S371L:S373P: S375F:K417N:N440K: G446S:S477N:T478K: E484A:Q493R:G496S: Q489R:N501Y:Y505H	132 - 183	12 - 30	51 - 277	147 - 278

Линия Rango със субституции на шиповия протеин	Изследвани характерни RBD субституции	Пъти намаление на чувствителността ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
Омикрон ВА.1.1 (различни държави)	G339D:R346K:S371L: S373P: S375F:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: G496S:Q489R:N501Y: Y505H	424	176	466	1147
Омикрон ВА.2 (различни държави)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: S477N: T478K:E484A: Q493R:Q498R:N501Y: Y505H:H655Y:N679K: P681H:N764K	3,2	5,4	9,8	35
Омикрон ВА.2.12.1 (САЩ)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452Q:S477N+T478K: E484A:Q493R:Q498R: N501Y: Y505H	5	ND	10,7	ND
Омикрон ВА.3 (различни държави)	G339D:S371F:S373P: S375F:D405N:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: Q498R:N501Y:Y505H	16	ND	34,5	ND
Омикрон ВА.4 (различни държави)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452R:S477N:T478K: E484A:F486V:Q498R: N501Y:Y505H	33 - 65	ND	65 – 69,4	ND
Омикрон ВА.5 (различни държави)	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
Варианти, будещи интерес					
В.1.525 (Ета, различни държави)	E484K	1,8 - 3,1	ND	5 - 9,5	ND
В.1.526 (Йота, САЩ)	E484K	0,8 - 3,4	0,3 - 1,8	1,9 – 5,2	1,0 - 7,0
В.1.617.1 (Капа, Индия)	L452R:E484Q	0,9 - 3,4	0,5 - 1,3	2,5 - 5,1	2,0 - 5,0
С.37 (Ламбда, Перу)	L452Q:F490S	0,7	ND	1,1	ND

Линия Rango със субституции на шиповия протеин	Изследвани характерни RBD субституции	Пъти намаление на чувствителността ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
В.1.621 (Мю, Колумбия)	R346K:E484K:N501Y	7,5	ND	17,3	ND
Варианти, сигнали за по-нататъшно наблюдение					
В.1.427 / В.1.429 (Епсилон, САЩ)	L452R	0,8 - 2,9	1,3 - 3,5	1,0 - 4,5	5,0 - 14,0
R.1 (различни държави)	E484K	3,5	ND	4,6	ND
В.1.1.519 (различни държави)	T478K	1,0 – 1,4	ND	2,0 - 2,3	ND
С.36,3.(различни държави)	R346S:L452R	2,3	ND	3,9	ND
В.1.214.2 (различни държави)	Q414K:N450K	0,8	ND	1,6	ND
В.1.619.1 (различни държави)	N440K:E484K	3,3	ND	7,6	ND
Варианти с намаляване на интензивността на по-нататъшното наблюдение					
P.2 (Зета, Бразилия)	E484K	2,9	ND	10,4	ND
В.1.616 (Франция)	V483A	0,4 - 0,5	ND	1,1 – 1,2	ND
A.23.1 (Обединено кралство)	V367F	0,4	ND	0,5	ND
A.27 (различни държави)	L452R:N501Y	0,8	ND	1,8	ND
AV.1 (различни държави)	N439K:E484K	5,9	ND	13,0	ND

^a Диапазон на намалена активност *in vitro* при множество групи на възникващи едновременно субституции и/или при използване на валидирани лабораторни изследвания; средна промяна в пъти на половината максимална инхибиторна концентрация (IC₅₀) на моноклонално антитяло, необходима за 50% намаление на инфекцията в сравнение с див тип референтен щам.

^b Изследвани са псевдовируси, експресиращи целия SARS-CoV-2 шипов протеин на варианта и индивидуални характерни субституции в шиповия протеин, с изключение на L452Q, включително Алфа (+L455F, E484K, F490S, Q493R и/или S494P) и Делта (+K417N), носители на допълнително посочени субституции в RBD, които вече не се откриват или се откриват при крайно ниски нива в рамките на тези линии.

^b Изследвани са автентични SARS-CoV-2, експресиращи целия шипов протеин на варианта, включително Алфа (+E484K или S494P), носители на допълнително посочени субституции в RBD, които вече не се откриват или се откриват при крайно ниски нива в рамките на тези линии.

ND, не е определена; RBD, рецептор-свързващ домейн.

Не е известно как данните за чувствителността към неутрализация на псевдовирусите или автентичните SARS-CoV-2 корелират с клиничния резултат.

В PROVENT са налични данни от секвениране на 21 участници със симптоматичен COVID-19, събрани при посещения по време на заболяването (7, получили тиксагевимаб и цилгавимаб, и 14, получили плацебо). При алелна фракция $\geq 25\%$, най-често наблюдаваните варианти будещи безпокойство или варианти, будещи интерес, са Алфа (общо 5 събития; всичките при плацебо) и Делта (общо 7 събития; 6 при плацебо и 1 при EVUSHELD) като се наблюдават също така 7 секвенции на родови щамове (3 при плацебо и 4 при EVUSHELD).

Възможно е варианти, свързани с резистентност към тиксагевимаб и цилгавимаб заедно, да имат кръстосана резистентност към други моноклонални антитела, таргетиращи RBD на SARS-CoV-2. Тиксагевимаб и цилгавимаб заедно запазват активност срещу псевдовируси, носители на отделни субституции в шиповия протеин на SARS-CoV-2 (E484D/K/Q, F490S, Q493R, S494P, K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, F486V и Q493K), установени във варианти, избягващи неутрализация, на други моноклонални антитела, таргетиращи RBD на шиповия протеин на SARS-CoV-2.

В TACKLE данни от секвениране на визитата на изходно ниво са налични при 748 участници (382, получавали тиксагевимаб и цилгавимаб, и 367, получавали плацебо). При алелна фракция $\geq 25\%$, делът на участниците, инфектирани с варианти, будещи безпокойство, или с варианти, будещи интерес, е балансиран между групите на лечение, включително участници с Алфа, Бета, Гама, Делта, Ламбда и Мю.

Фармакодинамични ефекти

В PROVENT след интрамускулна доза от 150 mg тиксагевимаб и 150 mg цилгавимаб на Ден 8, 29, 58, 92, 183 и 366, средните геометрични титри (GMT) на неутрализиращите антитела са 19, 23, 18, 14, 6 и 3-пъти по-високи, съответно, отколкото GMT, измерени в конвалесцентна плазма от пациенти с COVID-19 (GMT= 30,8).

В проучването TACKLE, след единична интрамускулна доза 300 mg тиксагевимаб и 300 mg цилгавимаб, в групата на EVUSHELD се наблюдава повече от 5-кратно увеличение на средните геометрични титри (GMT) на неутрализиращите антитела до Ден 169 спрямо групата на плацебо: 16-, 14-, 22-, 18- и 5,3-пъти по-високи от при плацебо на Ден 6, 15, 29, 85 и 169, съответно.

Имуногенност

В PROVENT, след единична доза EVUSHELD (150 mg тиксагевимаб и 150 mg цилгавимаб) анти-тиксагевимаб, анти-цилгавимаб и анти-EVUSHELD антитела с поява в хода на лечението са открити при 7,6% (234/3085), 11,3% (341/3024) и 13,1% (403/3086) от участниците, подходящи за оценка на ADA, получавали EVUSHELD.

В TACKLE, след единична доза EVUSHELD (300 mg тиксагевимаб и 300 mg цилгавимаб) анти-тиксагевимаб, анти-цилгавимаб и анти-EVUSHELD антитела, възникващи в хода на лечението, са открити съответно при 7,3% (27/372), 12,7% (46/363) и 14,5% (54/373) от участниците, подходящи за оценка на ADA.

Не са налични данни, според които ADA да са свързани с влияние върху фармакокинетиката (ФК) или безопасността.

Клинична ефикасност

Профилактика на COVID-19

PROVENT е рандомизирано (2:1), двойносляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване фаза III, проучващо EVUSHELD за профилактика на COVID-19 преди експозиция при възрастни ≥ 18 -годишна възраст. Включените участници са индивиди, при които се счита, че

има повишен риск от неадекватен отговор към активна имунизация (поради възраст ≥ 60 години, съпътстващо заболяване, съществуващо хронично заболяване, имунокомпрометирани лица или лица с непоносимост към ваксинация) или повишен риск от инфекция със SARS-CoV-2 (поради тяхното местоживееие или обстоятелства към времето на включване, например медицински специалисти, включително персонал на заведения за продължително лечение, работещи при висок риск в индустриални предприятия или живеещи в условия на голяма гъстота, включително студенти в общежития и в казарми). Участниците получават 150 mg тиксагевимаб и 150 mg цилгавимаб или плацебо, приложени като две отделни интрамускулни инжекции. От проучването са изключени участници с анамнеза за лабораторно потвърдена инфекция със SARS-CoV-2 или положителни за антитела срещу SARS-CoV-2 при скрининга.

Исходните демографски данни са добре балансирани в рамената с EVUSHELD и плацебо. Медианата на възрастта е 57 години (като 24% от участниците са на възраст 65 или повече години и 4% от участниците са на възраст 75 или повече години), 46% от участниците са жени, 73% са от европейската раса, 3% са азиатци, 17% са чернокожи/афроамериканци и 15% са от испански/латиноамерикански произход. От 5 197 участници 78% имат съпътстващи заболявания или характеристики, свързани с повишен риск от тежко протичане на COVID-19, на изходно ниво, включително затлъстяване (42%), диабет (14%), сърдечносъдово заболяване (8%), рак, включително анамнеза за рак (7%), хронична обструктивна белодробна болест (5%), хронично бъбречно заболяване (5%), хронично чернодробно заболяване (5%), прием на имunosупресивни лекарства (3%) и имunosупресивно заболяване ($< 1\%$).

В първичния анализ са включени 5 172 участници, които са SARS-CoV-2 RT-PCR-отрицателни на изходно ниво, от които 3 441 получават EVUSHELD, а 1 731 - плацебо. EVUSHELD значимо (p -стойност $< 0,001$) намалява риска от SARS-CoV-2 RT-PCR-положително симптоматично заболяване (COVID-19) в сравнение с плацебо (Таблица 4). Медианата на времето на проследяване след приложение е 83 дни.

Таблица 4 Честота на COVID-19

	N	Брой събития ^a , n (%)	Намаление на относителния риск, % (95% CI)
EVUSHELD ^b	3 441	8 (0,2%)	77% (46, 90)
Плацебо	1 731	17 (1,0%)	

CI = Доверителен интервал, N = брой участници в анализа.

^a Първична крайна точка, даден участник се определя като болен от COVID-19, ако първият случай на SARS-CoV-2 RT-PCR-положително симптоматично заболяване е настъпил след приложението и преди Ден 183.

^b 150 mg тиксагевимаб и 150 mg цилгавимаб.

Ефикасността е подобна в предварително определените подгрупи, включително по възраст, пол, етническа принадлежност и съпътстващи заболявания или характеристики, свързани с повишен риск от тежко протичане на COVID-19, на изходно ниво.

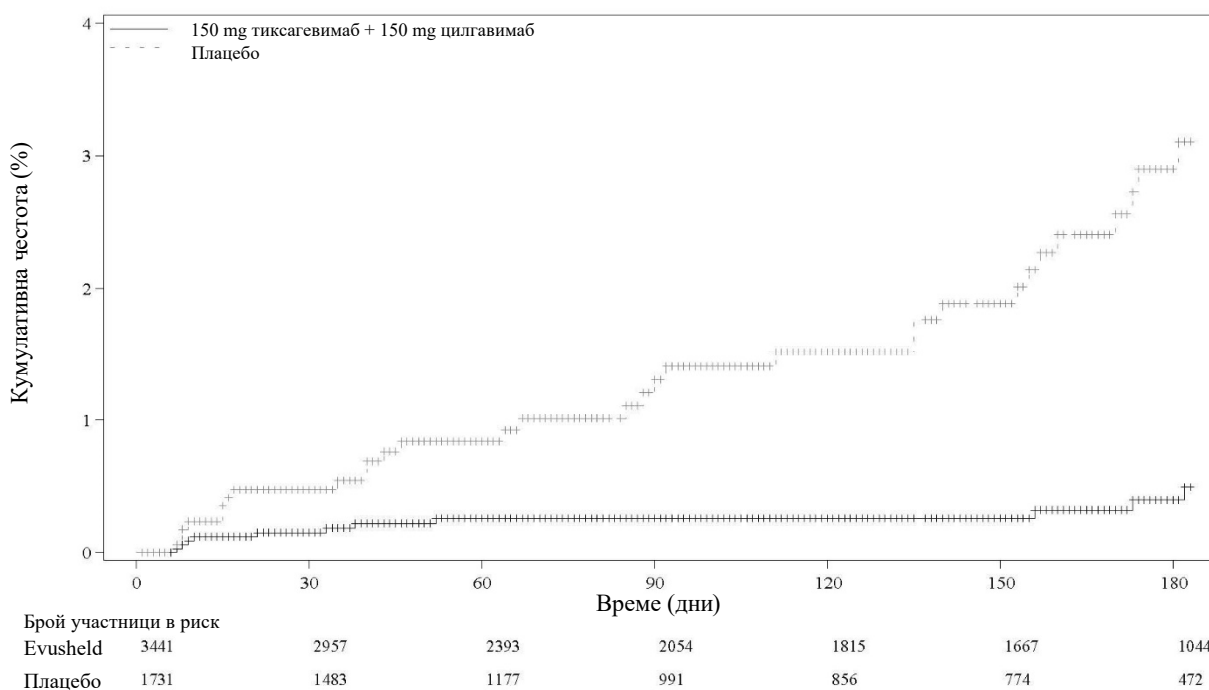
Сред участниците, получавали EVUSHELD, няма тежки/критични събития на COVID-19 (определени като SARS-CoV-2 RT-PCR-положително симптоматично заболяване, характеризиращо се най-малкото с пневмония [повишена температура, кашлица, тахипнея или диспнея и инфилтрати в белите дробове] или хипоксемия [$SpO_2 < 90\%$ на стаен въздух и/или тежък респираторен дистрес] и скор по скалата за клинична прогресия на СЗО 5 или по-висок), в сравнение с едно събитие (0,1%) при участниците, получавали плацебо.

Проведено е допълнително заключване на данните, за да се получат *post hoc* актуализирани анализи за безопасност и ефикасност. Медианата на проследяване е 6,5 месеца за участниците в двете рамена с EVUSHELD и плацебо. Намалението на относителния риск от SARS-CoV-2

RT-PCR-положително симптоматично заболяване е 83% (95% CI 66, 91), с 11/3 441 (0,3%) събития в рамото с EVUSHELD и 31/1 731 (1,8%) събития в рамото с плацебо, вижте Фигура 1). Сред участниците, получавали EVUSHELD, няма тежки/критични събития на COVID-19 в сравнение с пет събития сред участниците, получавали плацебо.

При проучвателни анализи, от всички участници, които са получили EVUSHELD или плацебо, включително 25 участници, при които впоследствие е установено, че са били SARS-CoV-2 RT-PCR-положителни на изходно ниво, намалението на относителния риск от SARS-CoV-2 RT-PCR-положително симптоматично заболяване е 78% (95% CI 59, 88) с 14/3 460 (0,4%) събития в рамото с EVUSHELD и 31/1 737 (1,8%) събития в рамото с плацебо, като медианата на проследяване е 6,5 месеца.

Фигура 1 Kaplan Meier: Кумулативна честота на симптоматичен COVID-19



Преобладаващите циркулиращи варианти на SARS-CoV-2 за времевия период, представен на Фигура 1, са Алфа, Бета, Гама, Епсилон и Делта. Въз основа на честотата на първичните крайни събития продължителността на ефикасността е 6 месеца.

Лечение на лек до умерено тежък COVID-19

TACKLE е рандомизирано (1:1), двойносляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване фаза III, проучващо EVUSHELD за лечение на възрастни пациенти с леко до умерено тежко протичане на COVID-19. В проучването са включени лица, които не са получили ваксинация срещу COVID-19, които не са хоспитализирани за лечение на COVID-19 и които имат най-малко 1 или повече симптоми на COVID-19, най-малко леки по тежест. Лечението е започнало в рамките на 3 дни след получаване на положителен резултат от пробата за инфекция с вируса SARS-CoV-2 и в рамките на ≤ 7 дни от появата на симптоми на COVID-19. Пациентите получават стандартно лечение и 300 mg тиксагевимаб и 300 mg цилгавимаб (N= 413), или плацебо (N= 421), приложени като две отделни интрамускулни инжекции. Участниците са стратифицирани по време от началото на симптомите (≤ 5 дни спрямо >5 дни) и риск за прогресия до тежка форма на COVID-19 (висок риск спрямо нисък риск).

Демографските характеристики и характеристиките на заболяването са добре балансирани в групите, получаващи лечение и плацебо. На изходно ниво средната възраст е 46 години (с 13% от пациентите на възраст 65 или повече години), 50% от участниците са жени, 62% са от бялата

раса, 5,6% са азиатци, 4,0% са чернокожи и 52% са латиноамериканци. По-голямата част от участниците (84%) са серонегативни на изходно ниво, а 90% се считат за изложени на висок риск за прогресия до тежка форма на COVID-19, определено или като лица на възраст 65 и повече години към момента на рандомизация или лица на възраст < 65 години, които имат най-малко едно състояние/заболяване или друг фактор, който ги поставя в повишен риск за прогресия до тежка форма на COVID-19. Високорисковите съпътстващи заболявания включват: затлъстяване (ИТМ [индекс на телесната маса] ≥ 30) (43%), тютюнопушене (към момента или в миналото) (40%), хипертония (28%), хронично белодробно заболяване или умерено тежка до тежка астма (12%), диабет (12%), сърдечносъдово заболяване (включително анамнеза за инсулт) (9%), компрометирана имунна система (от органна трансплантация, трансплантация на кръв или костен мозък, имунни дефицити, HIV, употреба на кортикостероиди или употреба на други имunosупресивни лекарства) (5%), рак (4%), хронично бъбречно заболяване (2%) или хронично чернодробно заболяване (2%).

На изходно ниво 88% от пациентите имат скор 2 по клиничната скала за прогресия на СЗО и 12% имат скор 3 по клиничната скала за прогресия на СЗО за COVID-19, средната продължителност на симптомите преди лечението е 5 дни.

Първичната крайна точка за ефикасност е комбинация от тежко протичане на COVID-19 или смърт поради всяка причина до Ден 29 при участници, получили лечение в рамките на 7 дни от началото на симптомите, които не са били хоспитализирани на изходно ниво. Тежката форма на COVID-19 се определя като характеризираща се или с пневмония (повишена температура, кашлица, тахипнея или диспнея и белодробни инфилтрати, наблюдавани на рентгенова снимка на гръдния кош или при компютърна томография на белия дроб), или с хипоксемия ($SpO_2 < 90\%$ на атмосферен въздух и/или тежък респираторен дистрес) и скор 5 или повече по клиничната скала за прогресия на СЗО. EVUSHELD показва статистически значимо намаление на тежката форма на COVID-19 или смърт поради всякаква причина в сравнение с плацебо (Таблица 5). Предвид малкия размер на извадката не може да се направи заключение относно ефикасността при серопозитивни пациенти.

Таблица 5 Честота на тежка форма на COVID-19 или смърт поради всякаква причина до Ден 29

Популация	Лечение	N	Брой на събития, n (%)	Намаление на относителния риск, % (95% CI)	p-стойност ^a
Нехоспитализирани пациенти, на които е приложена доза ≤ 7 дин от началото на симптомите (mFAS)	EVUSHELD ^b	407	18 (4,4%)	50% (15, 71)	p= 0,010
	Плацебо	415	37 (8,9%)		
Всички рандомизирани участници, включително хоспитализирани и нехоспитализирани пациенти (FAS)	EVUSHELD ^b	446	24 (5,4%)	42% (5, 64)	p= 0,028
	Плацебо	444	44 (9,2%)		

CI = Доверителен интервал, N = Брой участници, включени в анализа, mFAS = Цялата анализирана група - модифицирана, FAS = Цялата анализирана група

^a Резултати от СМН-теста, стратифициран по време от началото на симптомите (≤ 5 спрямо > 5 дни) и риск от прогресия до тежка форма на COVID-19 (висок спрямо нисък).

^b 300 mg тиксагевимаб и 300 mg цилгавимаб.

Липсващите данни за отговор не са приписани.

Намаляването на относителния риск е 67% (95% CI 31,84) при нехоспитализирани пациенти, на които е приложена доза в рамките на 5 дни от началото на симптомите (p=0,002).

Резултатите за първичната съставна крайна точка се обуславят от честотата на тежка форма на COVID-19. До Ден 29 са съобщени 7 смъртни случая, 3 в рамото, получаващо EVUSHELD, и 4 в рамото, получаващо плацебо. От 7-те смъртни случая, 2 не са свързани с COVID-19. И двата случая са в рамото, получаващо EVUSHELD, и са допринесли за първичната съставна крайна точка.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с EVUSHELD в една или повече подгрупи на педиатричната популация при профилактика и лечение на COVID-19 (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на тиксагевимаб и цилгавимаб е сравнима, линейна и пропорционална на дозата при 150 mg тиксагевимаб и 150 mg цилгавимаб и 1 500 mg тиксагевимаб и 1 500 mg цилгавимаб след еднократно интравенозно приложение. Популационният фармакокинетичен (ФК) анализ на данни от здрави доброволци и пациенти, включени в три проучвания Фаза III на тиксагевимаб и цилгавимаб при предекспозиционна профилактика (PROVENT), постекспозиционна профилактика (STORMCHASER) и лечение на пациенти с леко до умерено тежко протичане на COVID-19 (TACKLE), както и данните от пет допълнителни проучвания фаза I и II с дози в диапазона от 300 mg (150 mg тиксагевимаб и 150 mg цилгавимаб) до 600 mg (300 mg тиксагевимаб и 300 mg цилгавимаб), приложени интрамускулно и 300 mg (150 mg тиксагевимаб и 150 mg цилгавимаб) до 3 000 mg (1 500 mg тиксагевимаб и 1 500 mg цилгавимаб), приложени интравенозно, потвърждават пропорционалността на дозата на тиксагевимаб, цилгавимаб и EVUSHELD.

Абсорбция

Въз основа на популационното ФК моделиране, след единична интрамускулна доза 150 mg тиксагевимаб и 150 mg цилгавимаб, прогнозираната медиана (90% интервал на прогнозиране [PI, prediction interval]) на максималната серумна концентрация (C_{max}) на EVUSHELD е 26,9 $\mu\text{g/ml}$ (90% PI: 12,6, 53,7), медианата на времето за достигане на C_{max} (T_{max}) е 19 дни (90% PI: 5, 45).

След единична интрамускулна доза 300 mg тиксагевимаб и 300 mg цилгавимаб прогнозираната C_{max} на EVUSHELD е 53,9 $\mu\text{g/ml}$ (90% PI: 25,2, 107,3), която се достига при медиана на T_{max} 19 дни (90% PI: 5, 46).

Изчислената абсолютна бионаличност е 67,1% за EVUSHELD, 61,5% за тиксагевимаб и 65,8% за цилгавимаб.

Разпределение

Въз основа на ФК моделиране централният обем на разпределение е 3,17 l за тиксагевимаб и 3,52 l за цилгавимаб. Периферният обем на разпределение е 1,77 l за тиксагевимаб и 1,82 l за цилгавимаб.

Биотрансформация

Очаква се тиксагевимаб и цилгавимаб да се разградят до малки пептиди и аминокиселини чрез катаболни пътища по същия начин като ендегенните IgG антитела.

Елиминиране

Медианата на клирънса (CL) (95% CI) е 0,050 (0,049; 0,052) l/ден за EVUSHELD, 0,046 (0,044; 0,047) l/ден за тиксагевимаб и 0,052 (0,049; 0,054) l/ден за цилгавимаб с интериндивидуална вариабилност съответно 43%, 41% и 44%. Изчислената медиана (5^и и 95^и перцентил) на терминалния елиминационен полуживот в популацията е 79 (46; 101) дни за EVUSHELD, 81 (49; 106) дни за тиксагевимаб и 78 (49; 97) дни за цилгавимаб.

След единична интрамускулна доза 150 mg тиксагевимаб и 150 mg цилгавимаб, прогнозираната медиана на серумната концентрация на EVUSHELD е 24,5 µg/ml (90% PI: 11,8; 44,8) на Ден 29 и 6,2 µg/ml (90% PI: 1,8; 14,7) на Ден 183.

След единична интрамускулна доза 300 mg тиксагевимаб и 300 mg цилгавимаб прогнозираната медиана на серумната концентрация на EVUSHELD е 49,1 µg/ml (90% PI: 23,6; 89,5) на Ден 29 и 12,5 µg/ml (90% PI: 3,6; 29,3) на Ден 183.

Няма клинично значима разлика в клирънса на тиксагевимаб или цилгавимаб между участниците с COVID-19, включени в проучването TACKLE, и участниците, включени в проучванията за профилактика.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не са провеждани специфични проучвания за изследване на ефектите на бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на тиксагевимаб и цилгавимаб.

Тиксагевимаб и цилгавимаб не се елиминират интактни в урината, така че не се очаква бъбречното увреждане да повлияе значимо експозицията на тиксагевимаб и цилгавимаб. Аналогично, не се очаква диализата да повлияе ФК на тиксагевимаб и цилгавимаб.

Въз основа на популационен ФК анализ няма разлика в клирънса на тиксагевимаб и цилгавимаб при пациенти с бъбречно увреждане (оценено с помощта на изходната eGFR и креатининов клирънс) в сравнение с пациентите с нормална бъбречна функция. В популационния ФК модел, не са включени достатъчно участници с тежка степен на бъбречно увреждане, за да се направят заключения.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани специфични проучвания за изследване на ефектите на чернодробно увреждане върху ФК на тиксагевимаб и цилгавимаб. Очаква се въздействието на чернодробното увреждане върху ФК на тиксагевимаб и цилгавимаб да бъде слабо.

Очаква се тиксагевимаб и цилгавимаб да се катаболизират в множество тъкани посредством протеолитично разграждане до аминокиселини и тяхното включване в други протеини, поради това не се очаква чернодробното увреждане да засегне експозицията на тиксагевимаб и цилгавимаб.

Старческа възраст

От участниците в обобщения ФК анализ 17,6% (N= 871) са на възраст на или над 65 години, а 3,2% (N= 156) са на възраст на или над 75 години. Няма клинично значима разлика във ФК на тиксагевимаб и цилгавимаб при гериатрични участници (≥ 65 години) в сравнение с по-млади индивиди.

Педиатрична популация

ФК на тиксагевимаб и цилгавимаб при лица < 18 години не е оценявана.

При използване на популационно ФК моделиране и симулация се очаква препоръчителната схема на прилагане да доведе до сравними серумни експозиции на тиксагевимаб и цилгавимаб при юноши на възраст на и над 12 години с тегло най-малко 40 kg с наблюдаваните при възрастни, тъй като възрастни с подобно телесно тегло са включвани в клиничните изпитвания за профилактика и лечение.

Високо телесно тегло

Въз основа на популационен ФК анализ, се наблюдава понижаване на максималната серумна концентрация и концентрацията на 6-ия месец на EVUSHELD при повишено телесно тегло. Очаква се максималната серумна концентрация и концентрацията на 6-ия месец при възрастен пациент с тегло 108 kg (87,5 перцентил) да бъдат приблизително 24% по-ниски, отколкото при възрастен пациент с тегло 81 kg (медиана).

Други специални популации

Въз основа на популационен ФК анализ полът, възрастта, расата, етническата принадлежност, сърдечносъдово заболяване, диабет и компрометиран имунитет нямат клинично значим ефект върху ФК на тиксагевимаб и цилгавимаб.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност, мутагенност и репродуктивна токсичност с тиксагевимаб и цилгавимаб.

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на проучвания за безопасност, проучвания за тъканно свързване, проучване за токсичност при единична доза при дългоопашати макаци, включително оценка на фармакологичната безопасност и локалната поносимост.

Антитяло-зависимо усилване (Antibody-dependent enhancement, ADE) на инфекцията

Потенциалът на тиксагевимаб и цилгавимаб за медиране на антитяло-зависимо вирусно проникване е оценен във FcγRII-експресиращи Raji клетки, инкубирани едновременно с рекомбинантен вирус, псевдотипиран със SARS-CoV-2 шипов протеин, с концентрации на антителата в диапазон от 6,6 nM (1 µg/ml) до 824 pM (125 ng/ml). Тиксагевимаб, цилгавимаб и тяхната комбинация не медираат проникване на псевдовируса в тези клетки.

Потенциалът за ADE е оценен също и в модел на SARS-CoV-2 при нечовекоподобни примати при използване на EVUSHELD. Вътресъдово приложение преди инокулация на вируса води до доза-зависимо подобрение на всички измервани резултати (обща вирусна РНК в белите дробове или назалната лигавица, нива на инфекциозен вирус в белите дробове въз основа на измервания на TCID₅₀ и увреждане и патология в белите дробове въз основа на хистологични изследвания). Не са наблюдавани данни за усилване на заболяването при нито една от оценяваните дози, включително субнеутрализиращи дози до 0,04 mg/kg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хистидин
Хистидинов хидрохлорид монохидрат
Захароза
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

2 години

Приготвени спринцовки

Приготвените спринцовки трябва да се приложат незабавно. Ако незабавно приложение не е възможно, времето и условията на съхранение в периода на използване са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 4 часа на 2°C до 25°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Да не се замразява.

Да не се разклаща.

За условията на съхранение след първоначалното пробиване на флакона и приготвяне на спринцовките вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон с тиксагевимаб

1,5 ml инжекционен разтвор в прозрачен стъклен флакон, затворен със запушалка от хлоробутилов еластомер, запечатан с тъмносива алуминиева отчупваща се капачка.

Флакон с цилгавимаб

1,5 ml инжекционен разтвор в прозрачен стъклен флакон, затворен със запушалка от хлоробутилов еластомер, запечатан с бяла алуминиева отчупваща се капачка.

Опаковка: Всяка картонена опаковка съдържа 2 флакона: 1 флакон с тиксагевимаб и 1 флакон с цилгавимаб.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Указания за работа

С този лекарствен продукт трябва да работят медицински специалисти, като използват асептична техника, за да се гарантира стерилността на всяка доза.

Проверете визуално за наличие на частици и промяна на цвета. И тиксагевимаб, и цилгавимаб са бистри до опалесцентни, безцветни до бледожълти разтвори. Изхвърлете флаконите, ако разтворът е мътен, с променен цвят или се виждат частици. Не разклащайте флаконите.

Всяка доза тиксагевимаб и цилгавимаб се изтегля в отделна спринцовка и двете дози се прилагат интрамускулно в два различни мускула, за предпочитане в седалищните мускули.

За условията на съхранение на приготвените спринцовки вижте точка 6.3.

Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1651/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25 март 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

Samsung Biologics
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon 21987,
Република Корея

Lonza Biologics
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801,
САЩ

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

AstraZeneca AB
Gärtnavägen,
SE-152 57 Södertälje,
Швеция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1,8,2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EVUSHELD 150 mg + 150 mg инжекционен разтвор
тиксагевимаб + цилгавимаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон с тиксагевимаб съдържа 150 mg тиксагевимаб в 1,5 ml (100 mg/ml).
Всеки флакон с цилгавимаб съдържа 150 mg цилгавимаб в 1,5 ml (100 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, захароза, полисорбат 80, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 флакон с тиксагевимаб
1 флакон с цилгавимаб
тиксагевимаб 150 mg/1,5 ml
цилгавимаб 150 mg/1,5 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
Да не се замразява.
Да не се разклаща.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1651/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

EVUSHELD 150 mg инжекция
тиксагевимаб

i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

150 mg/1,5 ml

6. ДРУГО

AstraZeneca

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

EVUSHELD 150 mg инжекция
цилгавимаб

i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

150 mg/1,5 ml

6. ДРУГО

AstraZeneca

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

EVUSHELD 150 mg + 150 mg инжекционен разтвор тиксагевимаб + цилгавимаб (tixagevimab + cilgavimab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви се приложи това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява EVUSHELD и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи EVUSHELD
3. Как се прилага EVUSHELD
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате EVUSHELD
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява EVUSHELD и за какво се използва

EVUSHELD е съставен от две активни вещества: тиксагевимаб и цилгавимаб. Това са две лекарства, наречени *моноклонални антитела*. Тези антитела са протеини, които се прикрепят към специфичен протеин на SARS-CoV-2, вирусът, който причинява COVID-19. Като се прикрепят към този протеин, те предотвратяват навлизането на вируса в клетките при хора.

EVUSHELD се използва за профилактика (предотвратяване) на COVID-19 инфекция преди излагане на вируса при възрастни и юноши на и над 12 години с тегло най-малко 40 kg.

EVUSHELD се използва за лечение на възрастни и юноши на възраст на и над 12 години с тегло най-малко 40 kg с COVID-19, които:

- не се нуждаят от допълнителен кислород за лечение на COVID-19 и
- са изложени на повишен риск от влошаване на заболяването въз основа на оценката на лекуващия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи EVUSHELD

Това лекарство не трябва да Ви се прилага

- ако сте алергични към тиксагевимаб, цилгавимаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да Ви се приложи EVUSHELD:

- Ако имате нисък брой тромбоцити в кръвта (които помагат за съсирване на кръвта), някакви проблеми със съсирването на кръвта или приемате лекарство за предотвратяване на образуване на тромби (антикоагулант).
- Ако някога сте имали тежка алергична реакция или проблеми с дишането след като Ви е бил приложен EVUSHELD в миналото.

Говорете с лекар, фармацевт или медицинска сестра или потърсете незабавно медицинска помощ,

- ако забележите симптоми на **проблеми със сърцето**, като:
 - болка в гърдите;
 - недостиг на въздух;
 - общо усещане за дискомфорт, разболяване или неразположение;
 - усещане за прималяване или припадане.
- ако забележите признаци на **тежка алергична реакция**, като:
 - затруднено дишане или преглъщане
 - подуване на лицето, устните, езика или гърлото
 - силен сърбеж на кожата, с червен обрив или изпъкнали бучки

Деца и юноши

EVUSHELD не трябва да се прилага при деца на възраст под 12 години или с тегло под 40 kg.

Други лекарства и EVUSHELD

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това е така, защото все още не е известно дали това лекарство повлиява действието на други лекарства или дали се повлиява от тях.

Бременност и кърмене

Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако сте бременна или може да сте бременна.

- Това е така, защото все още няма достатъчно информация, за да е сигурно, че това лекарство е безопасно за употреба по време на бременност.
- Това лекарство ще Ви се приложи само ако потенциалните ползи от лечението надхвърлят потенциалните рискове за майката и нероденото дете.

Кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако кърмите.

- Това е така, защото все още не е известно дали това лекарство преминава в кърмата при хора или какви може да бъдат ефектите върху бебето и образуването на кърма.
- Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали да продължите да кърмите или да започнете лечение с това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Няма вероятност EVUSHELD да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини.

3. Как се прилага EVUSHELD

Препоръчителната доза за профилактика преди контакт с вируса (превенция) е 300 милиграма (mg), приложена като две инжекции:

- 150 mg тиксагевимаб
- 150 mg цилгавимаб

Препоръчителната доза за лечение на лека до умерено тежка форма на COVID-19 е 600 mg, приложена като две инжекции:

- 300 mg тиксагевимаб
- 300 mg цилгавимаб

EVUSHELD се състои от два отделни разтвора, единият съдържа тиксагевимаб, а другият съдържа цилгавимаб. Те ще Ви се приложат от Вашия лекар или медицинска сестра, които ще ги **инжектират в отделен мускул**, обикновено по една инжекция във всеки хълбок. Двете инжекции ще се приложат една след друга.

Вашият лекар или медицинска сестра ще решат колко време ще Ви наблюдават, след като Ви се приложи лекарството. Това се прави в случай, че получите някакви нежелани реакции.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежелани реакции

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- реакция на свръхчувствителност (обрив или сърбящ червен обрив или изпъкнали пъпки)
- реакция на мястото на инжектиране (болка, зачервяване, сърбеж, подуване близо до мястото, където е поставена инжекцията)

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- реакция, свързана с инжекцията (примерите включват главоболие, студени тръпки и зачервяване, дискомфорт или болка на мястото на инжектиране)

Редки (може да засегнат до 1 на 1000 души)

- внезапна, тежка алергична реакция със затруднения в дишането, подуване, замаяност, ускорена сърдечна дейност и загуба на съзнание (анафилаксия)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, **уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра**. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате EVUSHELD

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра отговарят за съхранението на това лекарство и правилното изхвърляне на неизползвания продукт. Следната информация е предназначена за медицински специалисти.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонена опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Неотворени флакони:

- Съхранявайте в хладилник (2°C до 8°C).
- Да не се замразява.

- Да не се разклаща.
- Съхранявайте в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Пригответените спринцовки трябва да се използват незабавно. Ако е необходимо, съхранявайте пригответените спринцовки за не повече от 4 часа на 2°C до 25°C.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа EVUSHELD

Активни вещества:

- тиксагевимаб – 150 mg в 1,5 ml разтвор.
- цилгавимаб – 150 mg в 1,5 ml разтвор.

Другите съставки са хистидин, хистидинов хидрохлорид монохидрат, захароза, полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда EVUSHELD и какво съдържа опаковката

EVUSHELD съдържа два безцветни стъклени флакона с инжекционен разтвор:

- Тиксагевимаб инжекционен разтвор (тъмносива капачка) е бистър до опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор.
- Цилгавимаб инжекционен разтвор (бяла капачка) е бистър до опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор.

Всяка картонена опаковка съдържа 2 флакона: 1 флакон с тиксагевимаб и 1 флакон с цилгавимаб.

Притежател на разрешението за употреба

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

Производител

AstraZeneca AB
Gärtnavägen,
SE-152 57 Södertälje,
Швеция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Свързани Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Приложение

- С този лекарствен продукт трябва да работи медицински специалист, като използва асептична техника, за да се гарантира стерилността на всяка доза.
- Преди приложение тиксагевимаб и цилгавимаб трябва да се прегледат визуално за видими частици и промяна на цвета. Тиксагевимаб и цилгавимаб са бистри до опалесцентни, безцветни до бледожълти разтвори. Изхвърлете флаконите, ако разтворът е мътен, с променен цвят или се наблюдават видими частици.
- Да не се разклащат флаконите.
- Ако не се приложи веднага след първоначалното пробиване на флаконите, лекарственият продукт във флаконите може да се съхранява в продължение на 4 часа на 2°C до 25°C. Времето и условията на съхранение в периода на употреба са отговорност на потребителя.
- Всяка доза тиксагевимаб и цилгавимаб се изтегля в отделна спринцовка, за да се приложат интрамускулно в два различни мускула, за предпочитане в седалищните мускули.
- Във всеки флакон е включено допълнително количество, за да позволи изтеглянето на 1,5 ml. Изхвърлете неизползваната част, останала във флакона.
- Разтворите в приготвените спринцовки трябва да се приложат незабавно.
- Ако незабавно приложение не е възможно, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надхвърлят 4 часа на 2°C до 25°C.

Неизползван разтвор или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.