

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EVUSHELD 150 mg + 150 mg injekcinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje dėžutėje yra du flakonai:

Kiekviename flakone 1,5 ml yra 150 mg tiksagevimabo (*tixagevimabum*) (100 mg/ml).

Kiekviename flakone 1,5 ml yra 150 mg cilgavimabo (*cilgavimabum*) (100 mg/ml).

Tiksagevimabas ir cilgavimabas gaminami kininių žiurkėnukų kiaušidžių (CHO) ląstelėse naudojant rekombinantinės DNR technologiją.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija)

Skaidrus arba opalescuojantis, bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas (pH = 6).

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Profilaktika prieš kontaktą

EVUSHELD skirtas suaugusiųjų ir 12 metų bei vyresnių paauglių, sveriančių bent 40 kg, prieškontaktinei COVID-19 ligos profilaktikai (žr. 4.2, 5.1 ir 5.2 skyrius).

Gydymas

EVUSHELD skirtas suaugusiųjų ir 12 metų bei vyresnių paauglių, kurie sveria bent 40 kg, COVID-19 ligos gydymui, kai deguonies terapijos nereikia ir yra padidėjusi progresavimo iki sunkios COVID-19 ligos rizika (žr. 4.2, 5.1 ir 5.2 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Šį vaistinį preparatą reikia vartoti turint priemonių suteikti pagalbą ištikus sunkiai padidėjusio jautrumo reakcijai, pvz., anafilaksijai. Žmones, kuriems suleista šio vaistinio preparato, reikia stebėti kaip įprasta vietinėje medicinos praktikoje.

Dozavimas

Profilaktika prieš kontaktą

Rekomenduojama dozė suaugusiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, yra 150 mg tiksagevimabo ir 150 mg cilgavimabo (1 lentelė), kurie atskirai vienas po kito suleidžiami į raumenis.

Kartotinių dozių saugumo ir veiksmingumo duomenų nėra.

Gydymas

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, yra 300 mg tiksagevimabo ir 300 mg cilgavimabo (1 lentelė) juos vieną po kito atskirai suleidžiant į raumenis.

EVUSHELD suleidžiamas kiek įmanoma greičiau po teigiamo SARS-CoV-2 testo rezultato, ne vėliau kaip per 7 dienas po COVID-19 simptomų pasireiškimo (žr. 5.1 skyrių).

1 lentelė. Rekomenduojama dozė

Indikacija	EVUSHELD dozė tiksagevimabas + cilgavimabas	Antikūnų dozė	Reikiamas flakonų kiekis^a	Iš flakono ištrauktinas tūris
Profilaktika prieš kontaktą	150 mg + 150 mg (1 EVUSHELD dėžutė)	tiksagevimabas 150 mg	1 flakonas (tamsiai pilkas dangtelis)	1,5 ml
		cilgavimabas 150 mg	1 flakonas (baltas dangtelis)	1,5 ml
Gydymas	300 mg + 300 mg (2 EVUSHELD dėžutės)	Tiksagevimabas 300 mg	2 flakonai (tamsiai pilkas dangtelis)	3 ml
		cilgavimabas 300 mg	2 flakonai (baltas dangtelis)	3 ml

^a Kiekviename flakone yra šiek tiek daugiau tirpalo, kad pakaktų 150 mg (1,5 ml) ištraukimui.

Senyvi žmonės

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). EVUSHELD saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 12 metų vaikams dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Leisti į raumenis.

Tiksagevimabą ir cilgavimabą reikia suleisti vieną po kito atskirai į skirtingus raumenis, geriausia sėdmenų.

Kiekvienoje dėžutėje yra du flakonai:

- tiksagevimabo injekcinis tirpalas (su tamsiai pilku dangteliu);
- cilgavimabo injekcinis tirpalas (su baltu dangteliu).

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Padidėjęs jautrumas, įskaitant anafilaksiją

Po EVUSHELD pavartojimo buvo pranešta apie sunkias padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant anafilaksiją (žr. 4.8 skyrių). Pasireiškus kliniškai reikšmingos padidėjusio jautrumo reakcijos ar anafilaksijos požymių ar simptomų, reikia nedelsiant nutraukti vartojimą bei skirti reikiamų vaistinių preparatų ir (arba) taikyti palaikomąjį gydymą.

Kardiovaskuliniai ir (arba) tromboemboliniai reiškiniai

PROVENT tyrimo metu EVUSHELD vartojusių tiriamųjų grupėje sunkių širdies ir tromboembolinių nepageidaujamų reiškinų nustatyta dažniau negu placebo grupėje (atitinkamai 1,6 % ir 0,9 %). Šiuos reiškinius galima paaiškinti tuo, kad dauguma tyrimo dalyvių turėjo kardiovaskulinių rizikos veiksnių ir (arba) jų anamnezėje buvo nustatyta kardiovaskulinių ligų.

Priežastinis ryšys tarp EVUSHELD ir šių reiškinų nenustatytas.

Prieš skiriant EVUSHELD asmenims, kuriems yra didelė kardiovaskulinių arba tromboembolinių reiškinų rizika, reikia įvertinti riziką ir naudą. Pacientus reikia informuoti apie kardiovaskulinių reiškinų požymius ir simptomus (ypač krūtinės skausmą, dusulį, bendrą negalavimą, apsvaigimą ir apalimą) bei nurodyti, kad jų pajutus reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją.

Kliniškai reikšmingi kraujavimo sutrikimai

EVUSHELD, kaip kitų vaistinių preparatų, į raumenis leidžiama atsargiai esant trombocitopenijai ar krešėjimo sutrikimui.

Atsparumas antivirusiniams vaistiniams preparatams

Atliekant EVUSHELD klinikinius tyrimus, vyravo alfa, beta, gama ir delta atmainos. Tiksavevimabo ir cilgavimabo veiksmingumas prieš kai kurias visuomenėje plintančias SARS-CoV-2 atmainas, kurių jautrumas *in vitro* sumažėjęs, yra neaiškus (žr. 5.1 skyrių).

PROVENT klinikinio tyrimo duomenimis, apsauga po vienos EVUSHELD dozės (150 mg tiksagevimabo ir 150 mg cilgavimabo) turėtų trukti bent 6 mėn. Omicron potatmainių (angl. *subvariants*) BA.1, BA.1.1 (BA.1+R346K), BA.4 ir BA.5 neutralizacijos *in vitro* aktyvumas yra mažesnis, todėl EVUSHELD suteikiamos apsaugos nuo jų trukmė šiuo metu nežinoma.

COVID-19 vakcinosis

Prieškontaktinė profilaktika EVUSHELD nepakeičia COVID-19 vakcinacijos asmenims, kuriems ji rekomenduojama.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Farmakokinetinė sąveika

Sąveikos žmogaus organizme tyrimų neatlikta.

EVUSHELD neturėtų metabolizuoti kepenų fermentai, jo neturėtų būti šalinama per inkstus. Tiksaveimabo ir cilgavimabo neišskiriama per inkstus, jų nemetabolizuoja citochromo P450 (CYP) fermentai, todėl nesitikima jų sąveikos su per inkstus išskiriamais vaistiniais preparatais, CYP fermentų substratais, induktoriais ar inhibitoriais.

Farmakokinetikos modeliavimo duomenimis, skiepijimas nuo COVID-19 po EVUSHELD vartojimo neturi kliniškai reikšmingos įtakos jo klirensui.

Farmakokinetikos modeliavimo duomenimis, sutrikusi imuninės sistemos funkcija neturi kliniškai reikšmingos įtakos EVUSHELD klirensui.

Farmakodinaminė sąveika

Sąveikos žmogaus organizme tyrimų neatlikta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Tiksaveimabo ir cilgavimabo vartojimo nėščioms moterims duomenų nėra arba yra nedaug.

Ikiklinikinių tiksaveimabo ir cilgavimabo toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų neatlikta (žr. 5.3 skyrių). Kryžminio audinių reaktyvumo tiksaveimabui ir cilgavimabui tyrimai, atlikti su žmogaus vaisiaus audiniais, klinikinį susirūpinimą keliančio prisijungimo neparodė. Žinoma, kad žmogaus imunoglobulino G1 (IgG1) prasiskverbia per placentą, todėl tiksaveimabo ir cilgavimabo gali patekti iš moters į besivystantį vaisių. Terapinė nauda ir rizika, kurias galėtų sukelti tiksaveimabo ir cilgavimabo patekimas per placentą į besivystančio vaisiaus organizmą, nėra žinomos.

EVUSHELD nėštumo metu reikia skirti tik tada, kai laukiama nauda motinai viršija galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Ar tiksaveimabo arba cilgavimabo išsiskiriama į moters pieną nenustatyta, tačiau yra žinoma, kad moters IgG pirmosiomis dienomis po gimdymo į pieną patenka.

Tiksaveimabas ir cilgavimabas yra tiesiogiai nukreipti į SARS-CoV-2 spyglio baltymą, o per burną pavartotų antikūnų sisteminė absorbcija yra maža, todėl esant klinikiniam poreikiui galima svarstyti EVUSHELD vartojimo žindymo laikotarpiu tikslingumą.

Vaisingumas

Tiksaveimabo ir cilgavimabo poveikio žmonių vaisingumui duomenų nėra. Poveikis vyriškos ir moteriškos lyties gyvūnų vaisingumui netirtas.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

EVUSHELD gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

3 fazės profilaktikos tyrimų metu 4210 suaugusių tiriamųjų suleista po 150 mg tiksagevimabo ir 150 mg cilgavimabo į raumenis. Dažniausios ($\geq 1\%$) nepageidaujamos reakcijos buvo reakcijos injekcijos vietoje (1,6 %) ir padidėjusio jautrumo reakcijos (1,0 %).

452 nehospitalizuotiems suaugusiems pacientams, sirgusiems lengvo ar vidutinio sunkumo COVID-19, suleista 300 mg tiksagevimabo ir 300 mg cilgavimabo į raumenis 3 fazės gydymo tyrimo metu. Gauti bendri saugumo duomenys yra panašūs kaip suleidus 150 mg tiksagevimabo ir 150 mg cilgavimabo profilaktikos tyrimų metu. Dažniausia nepageidaujama reakcija ($\geq 1\%$) buvo reakcija injekcijos vietoje (2,4 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

2 lentelėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų grupes ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $1/1\ 000$), labai retas ($1/10\ 000$) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

MedDRA organų sistemų grupė	Nepageidaujama reakcija	Dažnis ^a
Imuninės sistemos sutrikimai	padidėjęs jautrumas ^b	dažnas
	anafilaksija ^c	retas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	su injekcija susijusi reakcija ^d	nedažnas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	reakcija injekcijos vietoje ^e	dažnas

^a Dažnis apskaičiuotas remiantis bendrais profilaktikos tyrimų duomenimis, gautais suleidus 150 mg tiksagevimabo ir 150 mg cilgavimabo.

^b Įskaitant pasirinktinius terminus išbėrimą ir dilgėlinę.

^c Nustatyta remiantis pranešimais, kurie buvo gauti po vaistinio preparato pateikimo į rinką / po registracijos (žr. 4.4 skyrių).

^d Tarp reiškinių, kuriuos apima pasirinktinis terminas „su injekcija susijusi reakcija“, yra galvos skausmas, šaltkrėtis ir paraudimas, diskomfortas ar skausmingumas greta injekcijos vietos.

^e Įskaitant pasirinktinius terminus skausmą injekcijos vietoje, eritemą injekcijos vietoje, niežėjimą injekcijos vietoje, reakciją injekcijos vietoje ir sukietėjimą injekcijos vietoje.

Vaikų populiacija

Jaunesniems kaip 18 metų vaikams duomenų nėra (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema*.

4.9 Perdozavimas

Specifinio gydymo perdozavus tiksagevimabo ir cilgavimabo nėra. Perdozavus reikia taikyti bendras palaikomojo priemonės, įskaitant gyvybinių funkcijų ir paciento klinikinės būklės stebėjimą.

Klinikinių tyrimų metu suleidus iki po 300 mg tiksagevimabo ir cilgavimabo į raumenis bei iki po 1 500 mg tiksagevimabo ir cilgavimabo į veną, dozė ribojančio toksinio poveikio nenustatyta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imuniniai serumai ir imunoglobulinai, antivirusiniai monokloniniai antikūnai, ATC kodas – J06BD03.

Veikimo mechanizmas

Tiksagevimabas ir cilgavimabas yra du rekombinantiniai žmogaus IgG1 κ monokloniniai antikūnai su aminorūgščių substitucijomis Fc regionuose, kurios pailgina antikūnų pusinį laiką, susilpnina jų efektorinę funkciją ir sumažina galimą nuo antikūnų priklausomo ligos pasunkėjimo riziką (žr. 5.3 skyrių). Tiksagevimabas ir cilgavimabas gali vienu metu prisijungti prie SARS-CoV-2 spyglio baltymo receptorių prijungiančio domeno (angl. *receptor binding domain, RBD*) nepersidengiančių sričių. Tiksagevimabas, cilgavimabas ir jų derinys prisijungia prie spyglio baltymo (pusiausvyros disociacijos konstantos yra atitinkamai $K_D = 2,76$ pM, 13,0 pM ir 13,7 pM), todėl neleidžia jam sąveikauti su žmogaus AKF2 receptoriais ir užblokuoja SARS-CoV-2 viruso patekimą į ląsteles. Tiksagevimabas, cilgavimabas ir jų derinys užblokavo *RBD* prisijungimą prie žmogaus AKF2 receptorių, kai 50 % slopinamosios koncentracijos (SK_{50}) buvo atitinkamai 0,32 nM (48 ng/ml), 0,53 nM (80 ng/ml) ir 0,43 nM (65 ng/ml).

Antivirusinis aktyvumas

Tiriant neutralizaciją su Vero E6 ląstelėmis, tiksagevimabas, cilgavimabas ir jų derinys neutralizavo SARS-CoV-2 (JAV-WA1/2020 atrinktą padermę) esant 50 % efektyvioms koncentracijoms (EK_{50}) atitinkamai 60,7 pM (9 ng/ml), 211,5 pM (32 ng/ml) ir 65,9 pM (10 ng/ml) koncentracijoms. Šios koncentracijos *in vitro* atitinka kliniškai veiksmingą 2,2 μ g/ml EVUSHELD koncentraciją serume *in vivo*.

Atsparumas antivirusiniams vaistiniams preparatams

Auginamos ląstelės buvo serijiniu būdu užkrėstos SARS-CoV-2 arba rekombinantiniu vezikulinio stomatito virusu, koduojančiu SARS-CoV-2 spyglio baltymą (pseudovirusu) aplinkoje esant vien tiksagevimabo, vien cilgavimabo arba jų abiejų. Aplinkoje esant cilgavimabo (bet ne tiksagevimabo ar tiksagevimabo ir cilgavimabo derinio) identifiikuota poveikio išvengiančių atmainų.

Neutralizacijos tyrimams buvo naudojami rekombinantiniai SARS-CoV-2 pseudovirusai su spyglio baltymo substitucijomis, rastomis visuomenėje cirkuliuojančiuose SARS-CoV-2. Sumažėjusį jautrumą tik tiksagevimabui turėjo atmainos su F486S (> 600 kartų) ir F486V (121-149 kartus) substitucijomis. Sumažėjusį jautrumą tik cilgavimabui turėjo atmainos su R346I (> 200 kartų), K444E (> 200 kartų), K444Q (> 200 kartų) ir K444R (> 200 kartų) substitucijomis.

Tiksagevimabo ir cilgavimabo derinys išlaikė visą arba beveik visą neutralizuojantį aktyvumą prieš pseudoviruso ir (arba) gyvo SARS-CoV-2 viruso atmainų padermes, turinčias visas spyglio baltymo substitucijas, identifiukuotas susirūpinimą keliančiuose alfa (B.1.1.7), beta (B.1.351), gama (P.1), delta (B.1.617.2) ir delta [+K417N] (AY.1/AY.2) ir omicron (BA.2) atmainose.

Nustatyta, kad pseudotipinių į virusą panašių ląstelių (angl. *virus-like particles, VLP*), išreiškiančių spyglio baltymą, bei autentiškų SARS-CoV-2 omicron BA.1 (B.1.1.529) ir omicron BA.1.1 atmainų (B.1.1.529 [+R346K]) jautrumas tiksagevimabo ir cilgavimabo deriniui yra mažesnis (žr. 3 lentelę).

Duomenys kaupiami toliau siekiant geriau įvertinti kaip autentiško SARS-CoV-2 ir pseudotipinių VLP tyrimų metu nustatytas poveikio susilpnėjimas gali koreliuoti su klinikinėmis baigtimis.

3 lentelė. Pseudoviruso ir autentiško SARS-CoV-2 neutralizacijos duomenys SARS-CoV-2 atmainų substitucijoms jas kartu veikiant tiksagevimabu ir cilgavimabu

Pango eilė su spyglio baltymo substitucijomis	Tirtos būdingos RBD substitucijos	Jautrumo sumažėjimas kartais ^a		SK ₅₀ (ng/ml)	
		Pseudo-virusas ^b	Gyvas virusas ^c	Pseudo-virusas ^b	Gyvas virusas ^c
Susirūpinimą keliančios atmainos					
B.1.1.7 (alfa, JK)	N501Y	1,0-5,2	0,5-1,4	1,1-9,0	4-39,5
B.1.351 (beta, Pietų Afrika)	K417N:E484K:N501Y	2,5-5,5	0,9-3,8	5,6-11,4	6,5-256
P.1 (gama, Brazilija)	K417T:E484K:N501Y	0,8-1,7	0,4-2	1,8-2,7	3,2-8
B.1.617.2 (delta, Indija)	L452R:T478K	1-1,2	0,6-1,0	1,9-2,2	3-7,5
AY,1/AY.2 (delta [+K417N], Indija)	K417N:L452R:T478K	1,0	ND	1,9	ND
B.1.1.529 omicron, BA.1 (Botsvana)	G339D:S371L:S373P: S375F:K417N:N440K: G446S:S477N:T478K: E484A:Q493R:G496S: Q489R:N501Y:Y505H	132-183	12-30	51-277	147-278
Omicron BA.1.1 (kelios šalys)	G339D:R346K:S371L: S373P: S375F:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: G496S:Q489R:N501Y: Y505H	424	176	466	1147
Omicron BA.2 (kelios šalys)	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
Omicron BA.2.12.1 (JAV)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452Q:S477N+T478K: E484A:Q493R:Q498R: N501Y: Y505H	5	ND	10,7	ND
Omicron BA.3 (kelios šalys)	G339D:S371F:S373P: S375F:D405N:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: Q498R:N501Y:Y505H	16	ND	34,5	ND

Pango eilė su spyglio baltymo substitucijomis	Tirtos būdingos RBD substitucijos	Jautrumo sumažėjimas kartais ^a		SK ₅₀ (ng/ml)	
		Pseudo-virusas ^b	Gyvas virusas ^c	Pseudo-virusas ^b	Gyvas virusas ^c
Omicron BA.4 (kelios šalys)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452R:S477N:T478K: E484A:F486V:Q498R: N501Y:Y505H	33-65	ND	65-69,4	ND
Omicron BA.5 (kelios šalys)	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
Dominančios atmainos					
B.1.525 (eta, kelios šalys)	E484K	1,8-3,1	ND	5-9,5	ND
B.1.526 (jota, JAV)	E484K	0,8-3,4	0,3-1,8	1,9-5,2	1,0-7,0
B.1.617.1 (kapa, Indija)	L452R:E484Q	0,9-3,4	0,5-1,3	2,5-5,1	2,0-5,0
C.37 (lambda, Peru)	L452Q:F490S	0,7	ND	1,1	ND
B.1.621 (miu, Kolumbija)	R346K:E484K:N501Y	7,5	ND	17,3	ND
Toliau stebėtinos atmainos					
B.1.427 / B.1.429 (epsilon, JAV)	L452R	0,8-2,9	1,3-3,5	1,0-4,5	5,0-14,0
R.1 (kelios šalys)	E484K	3,5	ND	4,6	ND
B.1.1.519 (kelios šalys)	T478K	1,0-1,4	ND	2,0-2,3	ND
C.36.3 (kelios šalys)	R346S:L452R	2,3	ND	3,9	ND
B.1.214.2 (kelios šalys)	Q414K:N450K	0,8	ND	1,6	ND
B.1.619.1 (kelios šalys)	N440K:E484K	3,3	ND	7,6	ND
Atmainos, kurių stebėjimas baigtas					
P.2 (zeta, Brazilija)	E484K	2,9	ND	10,4	ND
B.1.616 (Prancūzija)	V483A	0,4-0,5	ND	1,1-1,2	ND

Pango eilė su spyglio baltymo substitucijomis	Tirtos būdingos RBD substitucijos	Jautrumo sumažėjimas kartais ^a		SK ₅₀ (ng/ml)	
		Pseudo-virusas ^b	Gyvas virusas ^c	Pseudo-virusas ^b	Gyvas virusas ^c
A.23.1 (JK)	V367F	0,4	ND	0,5	ND
A.27 (kelios šalys)	L452R:N501Y	0,8	ND	1,8	ND
AV.1 (kelios šalys)	N439K:E484K	5,9	ND	13,0	ND

^a Sumažėjusios potencijos *in vitro* diapazonas keliuose kartu esančių substitucijų rinkiniuose ir (arba) tyrimų laboratorijose, naudojančiose mokslinių tyrimų metodus; monokloninio antikūno MSK₅₀ vidutinis pokytis kartais (palyginus su natūralaus viruso referencine paderme).

^b Tirti pseudovirusai, išreiškiantys visą SARS-CoV-2 spyglio varianto baltymą ir atskiras būdingas jo substitucijas (išskyrus L452Q), įskaitant alfa (+L455F, E484K, F490S, Q493R ir (arba) S494P) ir delta (+K417N) atmainas, papildomai turinčius nurodytų RBD substitucijų, kurių šiose eilėse neberandama arba randama labai mažai.

^c Tirti autentiški SARS-CoV-2, išreiškiantys visą spyglio baltymo atmainą, įskaitant alfa (+E484K arba S494P) atmainą, turinčią nurodytų papildomų RBD substitucijų, kurių šiose eilėse neberandama arba randama labai mažai.

ND – nėra duomenų, RBD – receptorių prijungiantis domenas (angl. *receptor binding domain*).

Kaip pseudoviruso ar autentiško SARS-CoV-2 jautrumas neutralizacijai koreliuoja su klinikinėmis baigtimis, nėra žinoma.

Atliekant PROVENT tyrimą, apsilankymų dėl ligos metu gauti 21 simptomine COVID-19 infekcija sirgusio tiriamojo sekoskaitos duomenys (7 – vartojusiųjų tiksagevimabo ir cilgavimabo ir 14 – placebo grupės). Kai alelių frakcija mėginiuose buvo $\geq 25\%$, dažniausiai rastos susirūpinimą kėlusios arba dominančios atmainos buvo alfa (iš viso 5 atvejai, visi placebo grupėje) ir delta (iš viso 7 atvejai, iš jų 6 placebo ir 1 – EVUSHELD grupėje). Be to, rastos 7 pradinei atmainai būdingos sekos (3 placebo ir 4 – EVUSHELD grupėje).

Tiksagevimabo ir cilgavimabo deriniui atsparios atmainos gali turėti kryžminį atsparumą ir kitiems monokloniniams antikūnams prieš SARS-CoV-2 RBD. Tiksagevimabo ir cilgavimabo derinys išliko aktyvus prieš pseudovirusus, kurie turėjo atskirų SARS-CoV-2 spyglio baltymo substitucijų (E484D/K/Q, F490S, Q493R, S494P, K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, F486V ir Q493K), nustatytų atmainose, išvengusiose neutralizacijos kitais monokloniniais antikūnais prieš SARS-CoV-2 spyglio baltymo RBD.

Atliekant TACKLE tyrimą, pirmojo vizito metu gauti 748 tyrimo dalyvių (382 gavusių tiksagevimabą ir cilgavimą bei 367 – placebo) sekoskaitos duomenys. Kai alelių frakcija mėginiuose buvo $\geq 25\%$, susirūpinimą keliančiomis ar dominančiomis atmainomis užsikrėtusių tiriamųjų dalis abejose tiriamosiose grupėse buvo panaši, įskaitant alfa, beta, gama, delta, lambda ir miu atmainas.

Farmakodinaminis poveikis

PROVENT tyrimo metu praėjus 8, 29, 58, 92, 183 ir 366 dienoms po 150 mg tiksagevimabo ir 150 mg cilgavimabo dozės injekcijos į raumenis, neutralizuojančių antikūnų titrų geometriniai vidurkiai (angl. *geometric mean titer*, GMT) buvo atitinkamai 19, 23, 18, 14, 6 ir 3 kartus didesni negu nustatyti titrai nuo COVID-19 pasveikusių pacientų plazmoje (GMT = 30,8).

TACKLE tyrimo metu, 169 dienas po 300 mg tiksagevimabo ir 300 mg cilgavimabo dozės injekcijos į raumenis, EVUSHELD grupės tiriamiesiems nustatytų neutralizuojančių antikūnų GMT buvo daugiau

kaip 5 kartus didesni negu nustatyti titrai placebo grupėje: atitinkamai 16, 14, 22, 18 ir 5,3 karto didesni praėjus 6, 15, 29, 85 ir 169 dienoms.

Imunogeniškumas

PROVENT tyrimo metu suleidus vieną EVUSHELD dozę (150 mg tiksagevimabo ir 150 mg cilgavimabo), susidariusių antikūnų prieš tiksagevimabą, prieš cilgavimabą ir prieš EVUSHELD rasta atitinkamai 7,6 % (234 iš 3 085), 11,3 % (341 iš 3 024) ir 13,1 % (403 iš 3 086) EVUSHELD gavusių tiriamųjų asmenų, kuriems buvo atlikti antikūnų prieš vaistinį preparatą tyrimai.

TACKLE tyrimo metu suleidus vieną EVUSHELD dozę (300 mg tiksagevimabo ir 300 mg cilgavimabo), susidariusių antikūnų prieš tiksagevimabą, prieš cilgavimabą ir prieš EVUSHELD rasta atitinkamai 7,3 % (27 iš 372), 12,7 % (46 iš 363) ir 14,5 % (54 iš 373) tiriamųjų asmenų, kuriems buvo atlikti antikūnų prieš vaistinį preparatą tyrimai.

Antikūnų prieš vaistinį preparatą įtakos farmakokinetikai ar saugumui nenustatyta.

Klinikinis veiksmingumas

COVID-19 profilaktika

PROVENT – tai 3 fazės, atsitiktinių imčių (2:1), dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas. Jo metu tirtas EVUSHELD vartojimas COVID-19 profilaktikai prieš kontaktą 18 metų ir vyresniems suaugusiesiems. Į šį tyrimą įtraukti asmenys, turėję didesnę nepakankamo organizmo atsako į aktyvią imunizaciją riziką (dėl 60 metų ar vyresnio amžiaus, gretutinių ligų, esamos lėtinės ligos, sutrikusio imuniteto ar vakcinų netoleravimo) arba didesnę SARS-CoV-2 infekcijos riziką (dėl lokalizacijos ar aplinkybių įtraukiant į tyrimą, pvz., sveikatos priežiūros darbuotojai, įskaitant ilgalaikės priežiūros įstaigų personalą, didelės rizikos pramonės sričių darbuotojai arba gyvenantys didelio tankio kolektyvuose, įskaitant studentus bendrabučiuose ir kareivinių gyventojus). Tiriamiesiems suleista 150 mg tiksagevimabo ir 150 mg cilgavimabo arba placebo (atliktos dvi atskiros injekcijos į raumenis). Į šį tyrimą neįtraukta žmonių, kuriems anksčiau laboratorijoje buvo patvirtinta SARS-CoV-2 infekcija arba atrankos metu rasta SARS-CoV-2 antikūnų.

Pradiniai EVUSHELD ir placebo grupių demografiniai duomenys buvo gerai subalansuoti. Amžiaus mediana buvo 57 metai (24 % tiriamųjų buvo 65 metų ir vyresni bei 4 % – 75 metų ir vyresni), 46 % buvo moterys, 73 % – baltodžiai, 3 % – azijiečiai, 17 % – juodaodžiai ir (ar) afroamerikiečiai, 15 % – kilę iš ispaniškai kalbančių šalių ar Lotynų Amerikos. 78 % iš 5 197 tiriamųjų įtraukimo metu sirgo gretutinėmis ligomis arba turėjo padidėjusią sunkios COVID-19 riziką dėl kitų priežasčių, įskaitant nutukimą (42 %), diabetą (14 %), širdies ir kraujagyslių ligas (8 %), vėžį, įskaitant buvusį anksčiau (7 %), lėtinę obstrukcinę plaučių ligą (5 %), lėtinę inkstų ligą (5 %), lėtinę kepenų ligą (5 %), imunosupresantų vartojimą (3 %) ir imunitetą silpninančias ligas (< 1 %).

Į pirminę analizę įtraukti 5172 tiriamieji, kurių SARS-CoV-2 AT-PGR testas iš pradžių buvo neigiamas. Iš jų 3 441 vartojo EVUSHELD ir 1 731 – placebo. EVUSHELD, palyginus su placebo, reikšmingai ($p < 0,001$) sumažino SARS-CoV-2 AT-PGR teigiamos simptominės COVID-19 ligos riziką (4 lentelė). Stebėjimo po vaistinio preparato vartojimo trukmės mediana buvo 83 dienos.

4 lentelė. COVID-19 dažnis

	N	Atvejų skaičius ^a , n (%)	Santykinis rizikos sumažėjimas, % (95 % PI)
EVUSHELD ^b	3 441	8 (0,2 %)	77 % (46, 90)
Placebas	1 731	17 (1 %)	

PI – pasikliautinasis intervalas, N – analizuotų tiriamųjų skaičius.

- a Pirminė (pagrindinė) vertinamoji baigtis. COVID-19 atvejis buvo fiksuojamas pirmą kartą nustąčius SARS-CoV-2 AT-PGR teigiamą simptominę ligą laikotarpiu nuo vaistinio preparato vartojimo iki 183 dienos.
- b 150 mg tiksagevimabo ir 150 mg cilgavimabo.

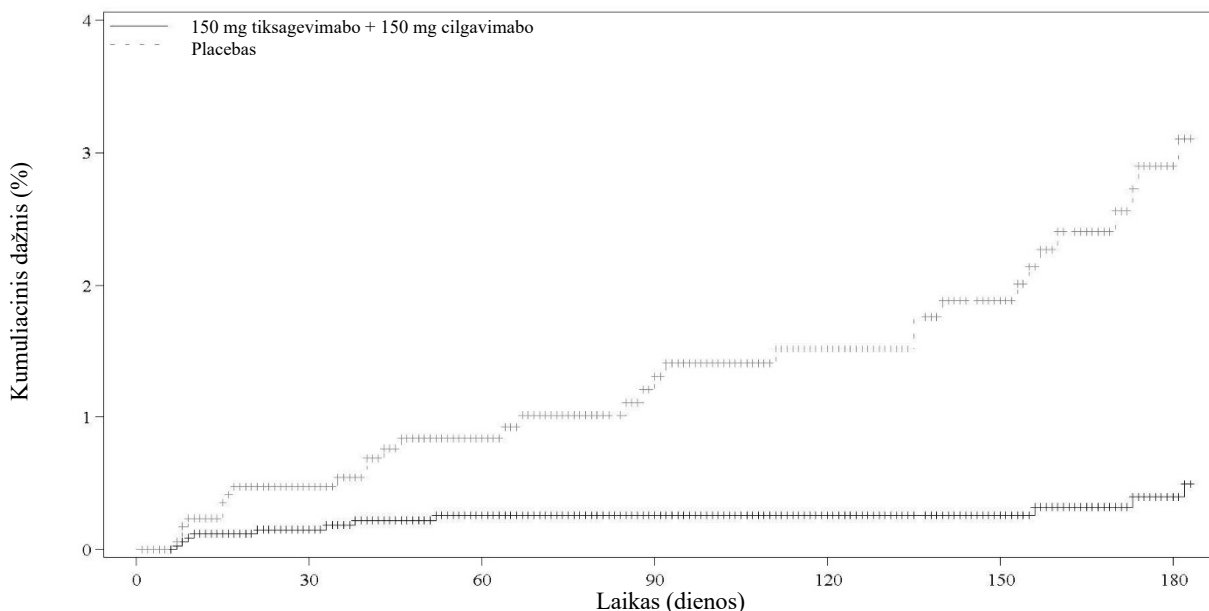
Veiksmingumas visiems iš anksto numatytiems pogrupiams, sudarytiems pagal amžių, lytį, etninę priklausomybę, pradines gretutines ligas ar su padidėjusia sunkios COVID-19 rizika susijusius sutrikimus, buvo panašus.

EVUSHELD grupėje sunkios ir (ar) kritinės COVID-19 ligos atvejų nebuvo (toks atvejis apibrėžtas kaip SARS-CoV-2 AT-PGR teigiama simptominė liga bent su pneumonija [karščiavimas, kosulys, tachipnėja ar dusulys ir plaučių infiltratai] arba hipoksemija [$SpO_2 < 90\%$ kvėpuojant patalpos orair] (arba) sunkus kvėpavimo sutrikimas] bei PSO klinikinio progresavimo skalės bent 5 balų rodikliu). Placebo grupėje užfiksuotas vienas toks atvejis (0,1 %).

Kad būtų galima *post-hoc* atnaujinti saugumo ir veiksmingumo analizę, nustatyta papildoma duomenų rinkimo pabaigos data (EVUSHELD ir placebo grupės tiriamųjų stebėjimo trukmės mediana buvo po 6,5 mėn.). SARS-CoV-2 AT-PGR teigiamos simptominės ligos santykinė rizika sumažėjo 83 % (95 % PI: 66, 91) (užfiksuota 11 atvejų 3 441 EVUSHELD grupės tiriamiesiems (0,3 %) ir 31 atvejis – 1 731 placebo grupės tiriamajam (1,8 %), žr. 1 pav.). Tiriamiesiems, kuriems suleista EVUSHELD, sunkios ar kritinės COVID-19 atvejų nebuvo (placebo grupėje buvo 2 tokie atvejai).

Atlikus visų dalyvių, kuriems suleista EVUSHELD arba placebo, įskaitant 25 tiriamuosius, kuriems vėliau buvo nustatytas teigiamas SARS-CoV-2 AT-PGR rezultatas, žvalgomąją analizę, santykinė SARS-CoV-2 AT-PGR teigiamos simptomatinės ligos rizika sumažėjo 78 % (95 % PI 59-88) (užfiksuota 14 atvejų 3 460 EVUSHELD grupės tiriamiesiems (0,4 %) ir 31 atvejis – 1 737 placebo grupės tiriamiesiems (1,8 %) po 6,5 mėnesio stebėjimo.

1 pav. Simptominio COVID-19 atvejų kumuliacinio dažnio kreivės pagal Kaplan Meier



Tiriamųjų su rizika skaičius	0	30	60	90	120	150	180
Evusheld	3441	2957	2393	2054	1815	1667	1044
Placebas	1731	1483	1177	991	856	774	472

1 paveikslėlyje pateikiamu laikotarpiu dominavo SARS-CoV-2 alfa, beta, gama, epsilon ir delta atmainos. Atsižvelgiant į pirminės vertinamosios baigties įvykių dažnį, veiksmingumas truko 6 mėnesius.

Lengvos ir vidutinio sunkumo COVID-19 ligos gydymas

TACKLE buvo 3 fazės atsitiktinių imčių (1:1) dvigubai koduotas placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas. Jo metu tirtas suaugusių pacientų, sergančių lengvo ar vidutinio sunkumo COVID-19, gydymas EVUSHELD. Į šį tyrimą įtraukti nuo COVID-19 neskiepyti, COVID-19 gydymui nehospitalizuoti asmenys, kuriems pasireiškė bent vienas bent lengvas COVID-19 simptomas. Gydymas pradėtas per 3 paras po teigiamo SARS-CoV-2 testo rezultato, per ne daugiau kaip 7 paras po COVID-19 simptomų pasireiškimo. Pacientams taikytas standartinis gydymas ir atliktos dvi atskiros 300 mg tiksagevimabo ir 300 mg cilgavimabo (N = 413) arba placebo (N = 421) injekcijos į raumenis. Tiriamieji suskirstyti pagal laiką nuo simptomų pasireiškimo (praėjus ne mažiau kaip 5 paroms ar daugiau kaip 5 paroms) ir progresavimo į sunkią COVID-19 ligą riziką (didelė ar maža).

Tiriamosios ir placebo grupių demografinės ir ligos savybės buvo gerai subalansuotos. Įtraukiant į tyrimą, tiriamųjų amžiaus mediana buvo 46 metai (13 % buvo 65 metų ir vyresni), 50 % buvo moterys, 62 % – baltaodžiai, 5,6 % – azijiečiai, 4 % – juodaodžiai ir 52 % – ispaniškos ar lotynų amerikietiškos kilmės. Dauguma (84 %) tirtų asmenų iš pradžių buvo serologiškai neigiami, 90 % progresavimo iki sunkios COVID-19 ligos rizika laikyta didesne dėl bent 65 metų amžiaus atsitiktinės atrankos metu, o jaunesniems kaip 65 metų tiriamiesiems dėl bent vienos ligos ar kito sunkios COVID-19 ligos išsivystymo rizikos veiksnio. Keliančiomis didelę riziką laikytos šios gretutinės ligos: nutukimas (KMI ≥ 30) – tokių buvo 43 %, esamas ar buvęs rūkymas – 40 %, hipertenzija – 28 %, lėtinė plaučių liga arba vidutinio sunkumo ar sunki astma – 12 %, diabetas – 12 %, širdies ir kraujagyslių ligos, įskaitant insultą anamnezėje – 9 %, imunosupresinė būklė (dėl solidinio organo, kraujo ar kaulų čiulpų transplantacijos, imunodeficito, ŽIV, kortikosteroidų ar kitų imunosupresantų vartojimo) – 5 %, vėžys – 4 %, lėtinė inkstų liga – 2 % ir lėtinė kepenų liga – 2 %.

Įtraukiant į šį tyrimą, 88 % pacientų būklė pagal PSO klinikinio progresavimo skalę įvertinta 2 balais, o 12 % pacientų – 3 balais. Simptomų trukmės iki gydymo mediana buvo 5 paras.

Pagrindinis veiksmingumo rodiklis buvo sudėtinis – sunkios COVID-19 ligos pasireiškimas arba mirtis dėl bet kokios priežasties iki 29-os paros iš pradžių nehospitalizuotiems tiriamiesiems, kuriems šio vaistinio preparato suleista per 7 paras nuo simptomų pasireiškimo. Sunki COVID-19 liga buvo konstatuojamas nustačius pneumoniją (karščiavimas, kosulys, tachipnėja ar dusulys ir plaučių infiltratai krūtinės ląstos rentgenogramoje arba kompiuterinės tomografijos tyrime) arba hipoksemiją ($SpO_2 < 90$ % be deguonies terapijos ir/arba sunkiai sutrikęs kvėpavimas) ir esant bent 5 balų įverčiui PSO klinikinio progresavimo skalėje. EVUSHELD, palyginus su placebo, statistiškai reikšmingai sumažino sunkios COVID-19 arba mirties dėl bet kokios priežasties riziką (5 lentelė). Dėl mažos imties negalima daryti išvadų dėl veiksmingumo serologiškai teigiamiems pacientams.

5 lentelė. Sunkaus COVID 19 pasireiškimo arba mirties dėl bet kokios priežasties dažnis iki 29-os dienos

Grupė	Gydymas	N	Atvejų skaičius, n (%)	Santykinis rizikos sumažėjimas, % (95 % PI)	p reikšmė ^a
Nehospitalizuoti pacientai, kuriems šio vaisto suleista per 7 paras po simptomų pasireiškimo (mFAS)	EVUSHELD ^b	407	18 (4,4 %)	50 % (15, 71)	p = 0,010
	Placebas	415	37 (8,9 %)		
Visi atsitiktinai atrinkti tirti asmenys, įskaitant hospitalizuotus ir nehospitalizuotus (FAS)	EVUSHELD ^b	446	24 (5,4 %)	42 % (5, 64)	p = 0,028
	Placebas	444	44 (9,2 %)		

PI – pasikliautinis intervalas, N = į analizę įtrauktų tirtų asmenų skaičius, mFAS (angl. *Modified full analysis set*) – modifikuotas pilnos analizės rinkinys, FAS (angl. *full analysis set*) – pilnos analizės rinkinys.

- a. CMH testo duomenys suskirstyti pagal laiką po simptomų pasireiškimo (iki 5 parų ir daugiau kaip 5 paros) ir progresavimo iki sunkios COVID-19 ligos riziką (didelė plg. su maža).
 - b. 300 mg tiksagevimabo ir 300 mg cilgavimabo.
- Trūkstanti organizmo atsako į gydymą duomenys neįtraukti.

Nehospitalizuotiems pacientams, kuriems šio vaistinio preparato suleista per 5 paras po simptomų pasireiškimo, santykinė rizika sumažėjo 67 % (95 % PI 31, 84) ($p = 0,002$).

Pagrindinio sudėtinio rodiklio duomenis nulėmė sunkios COVID-19 dažnis. Iki 29-os paros nustatyti 7 mirties atvejai: 3 – EVUSHELD ir 4 – placebo grupėje. 2 iš 7 mirčių nebuvo susijusios su COVID-19 (jos abi buvo EVUSHELD grupėje ir pridėtos prie pagrindinio sudėtinio rodiklio).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti EVUSHELD tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis COVID-19 profilaktikai ir gydymui (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Tiksagevimabo ir cilgavimabo farmakokinetika yra panaši ir tiesinė, jos rodikliai yra proporcingi dozei suleidus į veną vieną dozę nuo 150 mg tiksagevimabo ir 150 mg cilgavimabo iki 1 500 mg tiksagevimabo ir 1 500 mg cilgavimabo. Sveikų savanorių ir pacientų, įtrauktų į tris III fazės tiksagevimabo ir cilgavimabo tyrimus: profilaktikos iki ekspozicijos tyrimą (PROVENT), profilaktikos po ekspozicijos tyrimą (STORMCHASER) bei lengvo ir vidutinio COVID-19 gydymo tyrimą (TACKLE); o taip pat 5 papildomus I ir II fazės tyrimus, kuriuose leistos dozės nuo 300 mg (150 mg tiksagevimabo ir 150 mg cilgavimabo) iki 600 mg (300 mg tiksagevimabo ir 300 mg cilgavimabo) į raumenis bei nuo 300 mg (150 mg tiksagevimabo ir 150 mg cilgavimabo) iki 3 000 mg (1 500 mg tiksagevimabo ir 1 500 mg cilgavimabo) į veną, populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė rodo, kad tiksagevimabo, cilgavimabo ir EVUSHELD farmakokinetikos rodikliai yra proporcingi dozei.

Absorbcija

Populiacinio farmakokinetikos modeliavimo duomenimis, suleidus vieną 150 mg tiksagevimabo ir 150 mg cilgavimabo dozę į raumenis, apskaičiuota didžiausios EVUSHELD koncentracijos serume (C_{max}) mediana buvo 26,9 $\mu\text{g/ml}$ (90 % prognozuojamasis intervalas [PI]: 12,6, 53,7), o laiko, kol susidarys C_{max} , mediana (T_{max}) – 19 dienų (90 % PI: 5, 45).

Suleidus vieną 300 mg tiksagevimabo ir 300 mg cilgavimabo dozę į raumenis, apskaičiuota EVUSHELD C_{max} buvo 53,9 $\mu\text{g/ml}$ (90% PI: 25,2, 107,3), o T_{max} mediana – 19 dienų (90 % PI: 5, 46).

Apskaičiuotas EVUSHELD absoliutus biologinis prieinamumas buvo 67,1 %, tiksagevimabo – 61,5 % ir cilgavimabo – 65,8 %.

Pasiskirstymas

Farmakokinetikos modeliavimo duomenimis, centrinis tiksagevimabo pasiskirstymo tūris yra 3,17 l, cilgavimabo – 3,52 l, o periferinis – atitinkamai 1,77 l ir 1,82 l.

Biotransformacija

Tiksagevimabas ir cilgavimabas, kaip ir endogeniniai IgG antikūnai, turėtų būti suskaidomi į mažus peptidus ir komponentines aminorūgštis vykstant katabolizmui.

Eliminacija

EVUSHELD klirensas (CL) mediana buvo 0,05 l per parą (95 % PI: 0,049, 0,052), tiksagevimabo – 0,046 (0,044, 0,047) l per parą ir cilgavimabo – 0,052 (0,049, 0,054) litro per parą. Variavimas tarp individų sudarė atitinkamai 43 %, 41 % ir 44 %. Apskaičiuoto galutinio EVUSHELD pusinės eliminacijos periodo populiacijoje mediana buvo 79 dienos (5-as ir 95-as procentilis – 46 ir 101), tiksagevimabo – 81 diena (49 ir 106) bei cilgavimabo – 78 dienos (49 ir 97).

Suleidus vieną 150 mg tiksagevimabo ir 150 mg cilgavimabo dozę į raumenis, apskaičiuota EVUSHELD koncentracijos serume mediana po 29 dienų buvo 24,5 µg/ml (90 % PI: 11,8, 44,8), o po 183 dienų – 6,2 µg/ml (90 % PI: 1,8, 14,7).

Suleidus vieną 300 mg tiksagevimabo ir 300 mg cilgavimabo dozę į raumenis, apskaičiuota EVUSHELD koncentracijos serume mediana po 29 dienų buvo 49,1 µg/ml (90 % PI: 23,6, 89,5), o po 183 dienų – 12,5 µg/ml (90 % PI: 3,6, 29,3).

Kliniškai reikšmingo tiksagevimabo ir cilgavimabo klirensas skirtumo COVID-19 užsikrėtusiems asmenims, įtrauktiems į TACKLE ir į profilaktikos tyrimus, nenustatyta.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Specialių sutrikusios inkstų funkcijos tyrimų įtakos tiksagevimabo ir cilgavimabo farmakokinetikai neatlikta.

Nepakitę tiksagevimabas ir cilgavimabas su šlapimu nešalinami, todėl sutrikusi inkstų funkcija neturėtų daryti reikšmingos įtakos jų ekspozicijai. Taip pat nesitikima dializės įtakos tiksagevimabo ir cilgavimabo farmakokinetikai.

Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, tiksagevimabo ir cilgavimabo klirensas esant sutrikusiai inkstų funkcijai būna toks pat kaip tuomet, kai ji normali (vertinta pagal pradinį aGFG ir kreatinino klirensą). Populiacinės farmakokinetikos modelyje buvo per mažai tiriamųjų, kurių inkstų funkcija sunkiai sutrikusi, kad būtų galima daryti išvadas.

Sutrikusi kepenų funkcija

Specialių sutrikusios kepenų funkcijos tyrimų įtakos tiksagevimabo ir cilgavimabo farmakokinetikai neatlikta. Sutrikusios kepenų funkcijos įtaka tiksagevimabo ir cilgavimabo farmakokinetikai turėtų būti maža.

Tiksagevimabas ir cilgavimabas turėtų būti katabolizuojami daugelyje audinių proteolizės būdu į aminorūgštis ir kitus baltymus, todėl sutrikusios kepenų funkcijos įtakos jų ekspozicijai nesitikima.

Senyvas amžius

17,6 % (N = 871) tiriamųjų, įtrauktų į apibendrintą farmakokinetikos analizę, buvo 65 metų ir vyresni, o 3,2 % (N = 156) – 75 metų ir vyresni. Kliniškai reikšmingo skirtumo tarp tiksagevimabo ir cilgavimabo farmakokinetikos senyvų (≥ 65 metų) ir jaunesnių žmonių organizme nėra.

Vaikų populiacija

Tiksagevimabo ir cilgavimabo farmakokinetika jaunesnių kaip 18 metų žmonių organizme netirta.

Populiacinės farmakokinetikos analizės ir simuliacijos duomenimis, dozuojant pagal rekomendacijas paaugliams nuo 12 metų, sveriantiems bent 40 kg, tiksagevimabo ir cilgavimabo ekspozicija serume turėtų būti panaši kaip suaugusiesiems, nes profilaktikos ir gydymo klinikiniuose tyrimuose dalyvavo panašaus svorio suaugusiųjų.

Didelis kūno svoris

Populiacinė farmakokinetikos analizė parodė, kad kuo didesnis kūno svoris, tuo mažesnė EVUSHELD didžiausia koncentracija serume ir koncentracija po 6 mėnesių. Apskaičiuota, kad didžiausia koncentracija ir koncentracija po 6 mėnesių 108 kg sveriančio suaugusiojo (87,5-as procentilis) serume turėtų būti maždaug 24 % mažesnės negu 81 kg sveriančio suaugusiojo (nurodomos medianos).

Kitos ypatingos populiacijos

Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, lytis, amžius, rasė, etninė priklausomybė, širdies ir kraujagyslių ligos, diabetas ir sutrikusi imuninės sistemos funkcija nedaro kliniškai reikšmingos įtakos tiksagevimabo ir cilgavimabo farmakokinetikai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Tiksagevimabo ir cilgavimabo kancerogeniškumo, mutageniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų neatlikta.

Su *cynomolgus* beždžionėmis atlikti ikiklinikiniai prijungimo audiniuose ir vienos dozės toksiškumo tyrimai, įskaitant farmakologinio saugumo ir lokalaus toleravimo, specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Nuo antikūnų priklausomas infekcijos sustiprėjimas (angl. *antibody-dependent enhancement, ADE*)

Tirta, ar tiksagevimabo ir cilgavimabo derinys neskatina nuo antikūnų priklausomo virusų patekimo į Raji ląsteles, išreiškiančias FcγRII. Šios ląstelės buvo inkubuojamos kartu su rekombinantiniu virusu, turinčiu pseudotipizuotą SARS-CoV-2 spyglio baltymą esant nuo 6,6 nM (1 µg/ml) iki 824 pM (125 ng/ml) antikūnų koncentracijai. Nustatyta, kad tiksagevimabas, cilgavimabas ir jų derinys patekti pseudovirusui į šias ląsteles nepadėjo.

ADE galimybė vartojant EVUSHELD taip pat įvertinta tiriant kitų negu žmogus primatų SARS-CoV-2 modeliu. Suleidus vaistinio preparato į kraujagyslę prieš užkrečiant virusu, nustatytas nuo dozės priklausomas visų baigčių (bendro viruso RNR kiekio plaučiuose ir nosies gleivinėje, infekcinio viruso kiekio plaučiuose pagal TCID₅₀, plaučių pažeidimo ir pataloginių histologinių pokyčių) pagerėjimas. Ligos sustiprėjimo požymių nepastebėta tiriant jokią dozę, įskaitant mažesnes už neutralizuojančias (iki 0,04 mg/kg).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Histidinas
Histidino hidrochloridas monohidratas
Sacharozė
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Nepradurtas flakonas

2 metai

Paruošti švirkštai

Paruoštų švirkštų turinį reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu tuoj pat suleisti neįmanoma už laikymo trukmę ir sąlygas yra atsakingas vartotojas. Paprastai laikymo trukmė turi neviršyti 4 val. 2 – 25 °C temperatūroje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Flakonus laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Negalima užšaldyti.

Negalima kratyti.

Pirmą kartą pradurto flakono ir paruoštų švirkštų laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Tiksagevimabo flakonas

1,5 ml injekcinio tirpalo skaidraus stiklo flakone su chlorobutilo elastomeriniu kamščiu, užplombuotu tamsiai pilku nuplėšiamu aliuminio dangteliu.

Cilgavimabo flakonas

1,5 ml injekcinio tirpalo skaidraus stiklo flakone su chlorobutilo elastomeriniu kamščiu, užplombuotu baltu nuplėšiamu aliuminio dangteliu.

Pakuotės dydis: kiekvienoje dėžutėje yra 2 flakonai (po vieną tiksagevimabo ir cilgavimabo).

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Ruošimo instrukcija

Šį vaistinį preparatą turi paruošti sveikatos priežiūros specialistas aseptikos sąlygomis, kad būtų užtikrintas kiekvienos dozės sterilumas.

Prieš vartojant reikia apžiūrėti flakonus, ar nėra kietųjų dalelių ir spalvos pokyčių. Tiksagevimabo ir cilgavimabo tirpalai yra skaidrūs arba opalescuojantys, bespalviai arba šiek tiek gelsvi. Jei tirpalas drumstas, pakitusi spalva arba matosi dalelių, flakoną reikia išmesti. Flakonų negalima kratyti.

Kiekvieną tiksagevimabo ir cilgavimabo dozę reikia įtraukti į atskirą švirkštą ir suleisti į skirtingus raumenis, geriausia sėdmenų.

Paruoštų švirkštų laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1651/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data – 2022 m. kovo 25 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-
Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI),
ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Samsung Biologics
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon 21987,
Korėjos Respublika

Lonza Biologics
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801,
JAV

WuXi Biologics Co., Ltd.
108 Meiliang Road,
Mashan, Binhu District, Wuxi, Jiangsu 214092,
Kinijos Liaudies Respublika

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

AstraZeneca AB
Gärtnavägen,
SE-152 57 Södertälje,
Švedija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė su vėlesniais atnaujinimais (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pateiks pirmąjį šio vaistinio preparato PASP per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;

- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

EVUSHELD 150 mg + 150 mg injekcinis tirpalas
tixagevimabum + cilgavimabum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename tixagevimabo flakone (1,5 ml) yra 150 mg tixagevimabo (100 mg/ml).
Kiekviename cilgavimabo flakone (1,5 ml) yra 150 mg cilgavimabo (100 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, sacharozė, polisorbatas 80, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas
1 tixagevimabo flakonas
1 cilgavimabo flakonas
150 mg/1,5 ml tixagevimabo
150 mg/1,5 ml cilgavimabo

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į raumenis.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Negalima užšaldyti.
Negalima kratyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1651/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

EVUSHELD 150 mg injekcija
tixagevimabum

i.m.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

150 mg/1,5 ml

6. KITA

AstraZeneca

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

EVUSHELD 150 mg injekcija
cilgavimabum

i.m.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

150 mg/1,5 ml

6. KITA

AstraZeneca

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

EVUSHELD 150 mg + 150 mg injekcinis tirpalas tiksagevimabas + cilgavimabas (*tixagevimabum + cilgavimabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, arba vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra EVUSHELD ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant EVUSHELD
3. Kaip vartoti EVUSHELD
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti EVUSHELD
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra EVUSHELD ir kam jis vartojamas

EVUSHELD sudaro dvi veikliosios medžiagos – tiksagevimabas ir cilgavimabas, kurios abi vadinamos *monokloniniais antikūnais*. Šie antikūnai yra baltymai, kurie prisijungia prie tam tikro SARS-CoV-2 (COVID-19 ligą sukėlusio viruso) baltymo, todėl neleidžia virusui patekti į žmogaus ląsteles.

EVUSHELD vartojamas COVID-19 ligos profilaktikai prieš kontaktą suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 metų, sveriantiems bent 40 kg.

EVUSHELD vartojamas COVID-19 ligai gydyti suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, kurie sveria bent 40 kg:

- kai nereikia papildomai deguonies ir
- yra padidėjusi progresavimo iki sunkios COVID-19 ligos rizika (gydytojo vertinimu).

2. Kas žinotina prieš vartojant EVUSHELD

Šio vaisto vartoti draudžiama:

- jeigu yra **alergija** tiksagevimabui, cilgavimabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti EVUSHELD:

- jeigu Jūsų kraujyje sumažėję kraujo plokštelių (trombocitų, kurie padeda kraujui krešėti), sutrikęs kraujo krešėjimas arba vartojate vaistų nuo krešulių susidarymo (antikoagulantų);
- jeigu Jums kada nors anksčiau po EVUSHELD suleidimo buvo pasireiškusi sunki alerginė reakcija arba kvėpavimo sutrikimas.

Nedelsdami pasakykite gydytojui, vaistininkui ar slaugytojui arba kreipkitės medicininės pagalbos:

- jeigu pajustumėte kokį nors **širdies sutrikimo** reiškinį, pvz.:
 - krūtinės skausmą;
 - dusulį;
 - bendrą diskomfortą, negalavimą ar prastą savijautą;
 - apsvaigimą ar apalpimą;
- jeigu pastebėtumėte ar pajustumėte kokį nors **sunkios alerginės reakcijos** požymį, pvz.:
 - pasunkėjusį kvėpavimą ar rijimą;
 - veido, lūpų, liežuvio ar gerklės (ryklės) patinimą;
 - stiprų odos niežulį su raudonu išbėrimu ar iškilimais.

Vaikams ir paaugliams

EVUSHELD negalima leisti vaikams, kurie yra jaunesni kaip 12 metų arba sveria mažiau kaip 40 kg.

Kiti vaistai ir EVUSHELD

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui (nes dar nėra žinoma šio vaisto įtaka kitų vaistų poveikiui ir kitų vaistų įtaka jo poveikiui).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate arba galbūt esate nėščia, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

- To reikia dėl to, kad nepakanka informacijos, ar šį vaistą saugu vartoti nėštumo metu.
- Šio vaisto skiriama tik tada, kai laukiama jo viršija galimą riziką motinai ir dar negimusiam vaikui.

Jei žindote kūdikį, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

- To reikia dėl to, kad nežinoma, ar šio vaisto patenka į moters pieną bei koks gali būti jo poveikis kūdikiui ir pieno gamybai.
- Ar toliau maitinti krūtimi bei ar vartoti šį vaistą, Jums padės nuspręsti gydytojas.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

EVUSHELD įtakos gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus nesitikima.

3. Kaip vartoti EVUSHELD

Rekomenduojama dozė prieš kontaktą (profilaktikai) yra 300 mg (miligramų). Ją sudaro dvi injekcijos:

- 150 mg tiksagevimabo;
- 150 mg cilgavimabo.

Rekomenduojama dozė lengvai ir vidutinio sunkumo COVID-19 ligai gydyti yra 600 mg. Ją sudaro dvi injekcijos:

- 300 mg tiksagevimabo;
- 300 mg cilgavimabo.

EVUSHELD sudaro 2 atskiri tirpalai (tiksavevimabo ir cilgavimabo). Gydytojas arba slaugytojas juos **suleis į skirtingus raumenis** (dažniausiai – po vieną į abu sėdmenis). Šios dvi injekcijos bus atliktos viena po kitos.

Kiek laiko Jus stebėti po šio vaisto injekcijos, nuspręs gydytojas arba slaugytojas. Taip daroma dėl to, kad gali pasireikšti šalutinis poveikis.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Šalutinis poveikis

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- padidėjusio jautrumo reakcija (išbėrimas arba niežtintis raudonas išbėrimas ar iškilimai);
- reakcija injekcijos (suleidimo) vietoje (skausmas, paraudimas, niežulys, patinimas šalia injekcijos vietos).

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- su injekcija susijusi reakcija (pvz., galvos skausmas, šaltkrėtis ir paraudimas, diskomfortas ar skausmingumas šalia injekcijos vietos).

Retas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- staigi, sunki alerginė reakcija, pasireiškianti kvėpavimo pasunkėjimu, patinimu, galvos svaigimu, dažnu širdies plakimu, prakaitavimu ir sąmonės netekimu (anafilaksija).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, **pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui**. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti EVUSHELD

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Už tinkamą šio vaisto laikymą ir nesuvaroto vaisto atliekų tvarkymą yra atsakingas Jūsų gydytojas, vaistininkas ar slaugytojas. Toliau pateikiama informacija yra skirta sveikatos priežiūros specialistams.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Nepradurti flakonai:

- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
- Negalima užšaldyti.
- Negalima kratyti.
- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruoštų švirkštų turinį reikia suvartoti nedelsiant. Esant reikalui, paruoštus švirkštus galima laikyti iki 4 val. 2 °C – 25 °C temperatūroje.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

EVUSHELD sudėtis

Veikliosios medžiagos:

- tiksagevimabas (150 mg/1,5 ml tirpalo);
- cilgavimabas (150 mg/1,5 ml tirpalo).

Pagalbinės medžiagos: histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, sacharozė, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

EVUSHELD išvaizda ir kiekis pakuotėje

EVUSHELD sudaro 2 skaidraus stiklo flakonai su injekciniu tirpalu:

- tiksagevimabo injekcinis tirpalas (su tamsiai pilku dangteliu) yra skaidrus arba opalescuojantis, bespalvis arba šiek tiek gelsvas;
- cilgavimabo injekcinis tirpalas (su baltu dangteliu) yra skaidrus arba opalescuojantis, bespalvis arba šiek tiek gelsvas.

Kiekvienoje dėžutėje yra 2 flakonai (po 1 tiksagevimabo ir cilgavimabo).

Registruotojas

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedija

Gamintojas

AstraZeneca AB
Gärtunavägen,
SE-152 57 Södertälje,
Švedija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Vartojimas

- Šį vaistinį preparatą turi paruošti sveikatos priežiūros specialistas aseptikos sąlygomis, kad būtų užtikrintas kiekvienos dozės sterilumas.
- Prieš vartojant tiksagevimabą ir cilgavimabą reikia apžiūrėti, ar nėra kietųjų dalelių ir spalvos pokyčių. Tiksagevimabo ir cilgavimabo tirpalai yra skaidrūs arba opalescuojantys, bespalviai arba šiek tiek gelsvi. Jei tirpalas drumstas, pakitusi spalva arba matosi dalelių, flakoną reikia išmesti.
- Flakonų negalima kratyti.
- Iš karto nesuvartojus pirmą kartą pradurto flakono turinio, vaistinį preparatą galima laikyti 4 val. 2 – 25 °C temperatūroje. Už laikymo trukmę ir sąlygas atsakingas vartotojas.
- Kiekvieną tiksagevimabo ir cilgavimabo dozę reikia įtraukti į atskirą švirkštą ir suleisti į skirtingus raumenis, geriausia sėdmenų.
- Tirpalo kiekis kiekviename flakone yra šiek tiek didesnis, kad būtų galima ištraukti 1,5 ml. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.
- Paruoštų švirkštų turinį reikia suvartoti nedelsiant.

- Jeigu tuoj pat suleisti neįmanoma, už laikymo trukmę ir sąlygas yra atsakingas vartotojas. Paprastai laikymo trukmė turi neviršyti 4 val. 2 – 25 °C temperatūroje.

Nesuvartotą tirpalą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.