

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

EVUSHELD 150 mg + 150 mg šķīdums injekcijām

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā kastītē ir divi flakoni:

Katrā tiksagevimaba flakonā ir 1,5 ml šķīduma, kas satur 150 mg tiksagevimaba (*tixagevimabum*) (100 mg/ml).

Katrā cilgavimaba flakonā ir 1,5 ml šķīduma, kas satur 150 mg cilgavimaba (*cilgavimabum*) (100 mg/ml).

Tiksagevimabs un cilgavimabs ir iegūti ar rekombinantās DNS tehnoloģiju no Ķīnas kāmjā olnīcu (CHO) šūnām.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija)

Dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz iedzeltens šķīdums ar pH 6,0.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

*Profilakse pirms saskares ar vīrusu*

EVUSHELD ir paredzēts COVID-19 profilaksei pirms saskares ar vīrusu un ir indicēts pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma un ar ķermeņa masu vismaz 40 kg (skatīt 4.2., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

*Ārstēšana*

EVUSHELD ir paredzēts COVID-19 ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem (no 12 gadu vecuma un ar ķermeņa masu vismaz 40 kg), kuriem nav nepieciešama papildu skābekļa terapija un kuriem ir paaugstināts smaga COVID-19 attīstības risks (skatīt 4.2., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Šī zāles drīkst ievadīt tikai apstākļos, kuros iespējama smagu paaugstinātas jutības reakciju, piemēram, anafilakses, ārstēšana. Pēc zāļu ievadīšanas jānodrošina pacienta uzraudzība atbilstoši vietējai medicīniskajai praksei.

## Devas

### *Profilakse pirms saskares ar vīrusu*

Pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma ar ķermeņa masu vismaz 40 kg ieteicamā deva ir 150 mg tiksagevimaba un 150 mg cilgavimaba (1. tabula), ko ievada kā divas atsevišķas, secīgas intramuskulāras injekcijas.

Dati par atkārtotas dozēšanas drošumu un efektivitāti nav pieejami.

### *Ārstēšana*

Pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma un ar ķermeņa masu vismaz 40 kg ieteicamā deva ir 300 mg tiksagevimaba un 300 mg cilgavimaba (1. tabula), ko ievada kā divas atsevišķas, secīgas intramuskulāras injekcijas.

Pēc pozitīva SARS-CoV-2 vīrusa testa EVUSHELD jāievada pēc iespējas ātrāk, un tam jānotiek 7 dienu laikā pēc COVID-19 simptomu sākuma (skatīt 5.1. apakšpunktu).

## **1. tabula. Ieteicamā deva**

<b>Indikācija</b>	<b>EVUSHELD deva</b> tiksagevimabs + cilgavimabs	<b>Antivielas</b> <b>deva</b>	<b>Nepieciešamais</b> <b>flakonu skaits<sup>a</sup></b>	<b>No flakona</b> <b>atvelkamais</b> <b>šķīduma tilpums</b>
Profilakse pirms saskares ar vīrusu	150 mg + 150 mg (1 EVUSHELD kastīte)	tiksagevimabs 150 mg	1 flakons (tumšpelēks vāciņš)	1,5 ml
		cilgavimabs 150 mg	1 flakons (balts vāciņš)	1,5 ml
Ārstēšana	300 mg + 300 mg (2 EVUSHELD kastītes)	tiksagevimabs 300 mg	2 flakoni (tumšpelēks vāciņš)	3,0 ml
		cilgavimabs 300 mg	2 flakoni (balts vāciņš)	3,0 ml

<sup>a</sup> Katrā flakonā ir iepildīts lielāks šķīduma tilpums, lai no tā varētu atvilkt 150 mg (1,5 ml).

### *Gados vecāki cilvēki*

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### *Nieru darbības traucējumi*

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### *Aknu darbības traucējumi*

Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

### *Pediātriskā populācija*

Pusaudžiem no 12 gadu vecuma un ar ķermeņa masu vismaz 40 kg deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). EVUSHELD drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 12 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

## Lietošanas veids

Intramuskulārai injekcijai.

Tiksagevimabs un cilgavimabs ar atsevišķām intramuskulārām injekcijām ir secīgi jāievada dažādās injekciju vietās divos dažādos muskuļos, ieteicams, sēžas muskuļos.

Katrā kastītē ir divi flakoni:

- tiksagevimaba šķīdums injekcijām (tumšpelēks vāciņš);
- cilgavimaba šķīdums injekcijām (balts vāciņš).

Norādījumus par rīkošanos ar zālēm pirms to ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

#### Paaugstināta jutība, tai skaitā anafilakse

Pēc EVUSHELD ievadīšanas ziņots par būtiskām paaugstinātas jutības reakcijām, tai skaitā anafilaksi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacientam rodas klīniski nozīmīgas paaugstinātas jutības reakcijas vai anafilakses pazīmes un simptomi, nekavējoties jāpārtrauc šo zāļu ievadīšana un jāsāk ārstēšana ar atbilstošām zālēm un/vai uzturošo aprūpi.

#### Kardiovaskulāri un/vai trombemboliski notikumi

Pētījumā PROVENT būtiskas ar sirdi un ar trombemboliju saistītas blakusparādības EVUSHELD grupā radās lielākam īpatsvaram pacientu nekā placebo grupā (attiecīgi 1,6 % un 0,9 %). Lielākajai daļai dalībnieku bija kardiovaskulāri riska faktori un/vai sirds un asinsvadu slimība anamnēzē, kas varētu izskaidrot šādu notikumu rašanos.

Cēloņsakarība starp EVUSHELD un šiem notikumiem nav noteikta.

Pirms sākt lietot EVUSHELD personām ar augstu kardiovaskulāru vai trombembolisku notikumu risku, jāapsver riski un ieguvumi. Pacienti jābrīdina par pazīmēm vai simptomiem, kas liecina par kardiovaskulāru notikumu (jo īpaši sāpēm krūtīs, aizdusu, savārgumu, reiboni vai ģīboni), un nepieciešamību nekavējoties meklēt medicīnisko palīdzību, ja rodas šādi simptomi.

#### Klīniski nozīmīga ar asiņošanu saistīti traucējumi

Tāpat jā jebkuras intramuskulāri injicējamās zāles, EVUSHELD piesardzīgi jālieto pacientiem ar trombocitopēniju vai jebkāda veida asinsreces traucējumiem.

#### Vīrusu rezistence

Klīniskie pētījumi ar EVUSHELD tika veikti, kad dominēja alfa, beta, gamma un delta varianti. Tiksagevimaba un cilgavimaba efektivitāte pret dažiem cirkulējošiem SARS-CoV-2 variantiem ar samazinātu *in vitro* jutību nav skaidra (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pamatojoties uz PROVENT klīniskajiem datiem, tiek lēsts, ka aizsardzības ilgums pēc vienas EVUSHELD devas (150 mg tiksagevimaba un 150 mg cilgavimaba) ievadīšanas ir vismaz 6 mēneši. Novērotās *in-vitro* neitralizācijas aktivitātes samazināšanās dēļ pret omikrona apakšvariantiem BA.1, BA.1.1 (BA.1+R346K), BA.4 un BA.5 EVUSHELD aizsardzības ilgums pret šiem apakšvariantiem pašlaik nav zināms.

## COVID-19 vakcīnas

Pirmsekspozīcijas profilakse ar EVUSHELD neaizstāj vakcināciju personām, kurām ir ieteicama vakcinācija pret COVID-19.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

#### Farmakokinētiskā mijiedarbība

Pētījumi ar cilvēkiem par mijiedarbību nav veikti.

Nav gaidāms, ka EVUSHELD metabolisms būs saistīts ar aknu enzīmiem vai izvadīšanu caur nierēm. Tikšagevimabs un cilgavimabs netiek izvadīti caur nierēm, un tos nemetabolizē citohroma P450 (CYP) enzīmu sistēma, tādēļ mijiedarbība ar zālēm, kas tiek izvadītas caur nierēm vai ir citohroma CYP enzīmu substrāti, inducētāji vai inhibitori, ir maz ticama.

Pamatojoties uz farmakokinētikas (FK) modeli, vakcinācijai pret COVID-19 pēc EVUSHELD ievadīšanas nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz EVUSHELD klīrensu.

Pamatojoties uz FK modeli, imūnsistēmas nomākumam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz EVUSHELD klīrensu.

#### Farmakodinamiskā mijiedarbība

Pētījumi ar cilvēkiem par mijiedarbību nav veikti.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība

Dati par tiksagevimaba un cilgavimaba lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti vai nav pieejami.

Neklīniskie pētījumi par tiksagevimaba un cilgavimaba reproduktīvo toksicitāti nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pētījumos par audu krustenisko reaktivitāti pret tiksagevimabu un cilgavimabu klīniski būtiska šo antivielu piesaistīšanās pie cilvēka augļa audiem netika novērota. Ir zināms, ka cilvēka G1 imūnglobulīns (IgG1) šķērso placentu, tādēļ pastāv iespēja, ka tiksagevimabs un cilgavimabs no mātes tiks nodots auglim. Iespējamais terapeitiskais ieguvums vai risks, kādu rada tiksagevimaba un cilgavimaba nonākšana augļa organismā caur placentu, nav zināms.

EVUSHELD grūtniecēm drīkst lietot tikai tad, ja iespējamais ieguvums mātei attaisno iespējamo risku auglim.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tiksagevimabs un cilgavimabs izdalās cilvēka pienā, bet ir zināms, ka pirmajās dienās pēc dzemdībām mātes IgG nonāk pienā.

Tā kā tiksagevimabs un cilgavimabs nepastarpināti saistās ar SARS-CoV-2 pīķa proteīnu un tā kā pēc iekšķīgas lietošanas antivielu sistēmiskā uzsūkšanās ir zema, EVUSHELD lietošanu barošanas ar krūti periodā var apsvērt gadījumos, kad tā lietošana ir klīniski indicēta.

#### Fertilitāte

Datu par tiksagevimaba un cilgavimaba ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav. Pētījumos ar dzīvniekiem ietekme uz tēviņu un mātīšu fertilitāti nav vērtēta.

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus

EVUSHELD neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

Profilaktiskas lietošanas 3. fāzes pētījumos tiksagevimaba 150 mg un cilgavimaba 150 mg deva kā intramuskulāra injekcija tika ievadīta pavisam 4210 pieaugušiem dalībniekiem. Visbiežākās nevēlamās blakusparādības ( $\geq 1\%$ ) bija reakcijas injekcijas vietā (1,6 %) un paaugstinātas jutības reakcijas (1,0 %).

Ārstnieciskas lietošanas 3. fāzes pētījumā tiksagevimaba 300 mg un cilgavimaba 300 mg deva kā intramuskulāra injekcija tika ievadīta pavisam 452 nestacionētiem pieaugušiem pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu COVID-19. Kopējais drošuma profils bija līdzīgs drošuma profilam, kāds profilaktiskās lietošanas pētījumos tika novērots tiksagevimaba 150 mg un cilgavimaba 150 mg devu saņēmējiem dalībniekiem. Visbiežākā nevēlamā blakusparādība ( $\geq 1\%$ ) bija reakcija injekcijas vietā (2,4 %).

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

2. tabulā nevēlamās blakusparādības ir uzskaitītas atbilstoši *MedDRA* orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam. Biežuma grupas ir definētas šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

##### **2. tabula. Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā**

<b>MedDRA orgānu sistēmu klase</b>	<b>Nevēlamā blakusparādība</b>	<b>Biežums<sup>a</sup></b>
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība <sup>b</sup>	Bieži
	Anafilakse <sup>c</sup>	Reti
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Ar injekciju saistīta reakcija <sup>d</sup>	Retāk
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Reakcija injekcijas vietā <sup>e</sup>	Bieži

<sup>a</sup> Biežums ir balstīts uz tiksagevimaba 150 mg un cilgavimaba 150 mg devas lietošanu profilaktiskās lietošanas pētījumu apvienotajos datos.

<sup>b</sup> Ietver ieteicamos terminus "izsitumi" un "nātrene".

<sup>c</sup> Noteikts pēcreģistrācijas ziņojumos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

<sup>d</sup> Ar šo ieteicamo terminu raksturotās blakusparādības ietver šādus terminus: "galvassāpes", "drebuļi" un "apsārtums, diskomforts vai jutība netālu no injekcijas vietas".

<sup>e</sup> Ietver ieteicamos terminus "sāpes injekcijas vietā", "apsārtums injekcijas vietā", "nieze injekcijas vietā", "reakcija injekcijas vietā" un "indurācija injekcijas vietā".

##### *Pediātriskā populācija*

Dati par pediātriskiem pacientiem līdz 18 gadu vecumam nav pieejami (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

## Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Tiksagevimaba un cilgavimaba pārdozēšanas ārstēšanai specifiska terapija nav pieejama. Pārdozēšanas ārstēšanā ir jāizmanto vispārēji uzturoši pasākumi, tai skaitā vitālo pazīmju kontrole, un pacienta klīniskā stāvokļa novērošana.

Klīniskajos pētījumos devu ierobežojoša toksicitāte netika novērota, līdz 300 mg tiksagevimaba un 300 mg cilgavimaba ievadot intramuskulāri un līdz 1500 mg tiksagevimaba un 1500 mg cilgavimaba ievadot intravenozi.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnserumi un imūnglobulīni, pretvīrusu monoklonālās antivielas, ATK kods: J06BD03.

#### Darbības mehānisms

Tiksagevimabs un cilgavimabs ir divas rekombinantas cilvēka IgG1 $\kappa$  monoklonālās antivielas, kuru Fc domēnā ir aizstāti daži aminoskābju atlikumi (substitūcija), lai pagarinātu antivielas pusizvadīšanas periodu, lai samazinātu antivielas efektoro iedarbību un iespējamo antivielas izraisīta slimības pastiprinājuma risku (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tiksagevimabs un cilgavimabs var vienlaicīgi piesaistīties pie SARS-CoV-2 pīķa proteīna receptoru piesaistošā domēna (*receptor binding domain; RBD*) nepārklātiem iecirkņiem. Tiksagevimabs, cilgavimabs un to kombinācija piesaistās pie pīķa proteīna, bloķējot tā mijiedarbību ar cilvēka ACE2 receptoru, un attiecīgās līdzsvara disociācijas konstantes  $K_D$  ir 2,76 pM, 13,0 pM un 13,7 pM. Bloķējot šo mijiedarbību, tiek apstādināta SARS-CoV-2 vīrusa iekļūšana šūnā. Tiksagevimabs, cilgavimabs un to kombinācija bloķēja *RBD* piesaistīšanos pie cilvēka ACE2 receptora, un attiecīgās  $IC_{50}$  vērtības bija 0,32 nM (48 ng/ml), 0,53 nM (80 ng/ml) un 0,43 nM (65 ng/ml).

#### Pretvīrusu aktivitāte

SARS-CoV-2 vīrusa neitralizācijas testā ar Vero E6 šūnām tiksagevimabs, cilgavimabs un to kombinācija neitralizēja SARS-CoV-2 (izolāts USA-WA1/2020), un attiecīgās  $EC_{50}$  vērtības bija 60,7 pM (9 ng/ml), 211,5 pM (32 ng/ml) un 65,9 pM (10 ng/ml). Šīs *in vitro* noteiktās vērtības korelēja ar *in vivo* noteikto EVUSHELD klīniski efektīvo koncentrāciju serumā, kas ir 2,2  $\mu$ g/ml.

#### Vīrusu rezistence

SARS-CoV-2 vai rekombinants vezikulārā stomatīta vīruss, kas kodē SARS-CoV-2 pīķa proteīnu (pseudovīruss), šūnu kultūrās tika seriāli pārsēts tikai tiksagevimaba, tikai cilgavimaba vai tiksagevimaba un cilgavimaba kombinācijas klātbūtnē. No antivielu iedarbības izvairījušies vīrusa varianti tika novēroti pēc pārsēšanas cilgavimabu saturošā vidē; šādu variantu nebija vidē ar tikai tiksagevimabu vai tiksagevimaba un cilgavimaba kombināciju.

Neitralizācijas testos ar rekombinantiem SARS-CoV-2 pseudovīrusiem, kuru pīķa proteīnā bija atsevišķas aminoskābju substitūcijas, kādas atklātas cirkulējošiem SARS-CoV-2, tika konstatēts, ka

samazināta jutība tikai pret tiksagevimabu ir variantiem ar šādām substitūcijām: F486S (>600 reižu) un F486V (no 121 līdz 149 reizēm), savukārt samazināta jutība tikai pret cilgavimabu ir variantiem ar šādām substitūcijām: R346I (>200 reižu), K444E (>200 reižu), K444Q (>200 reižu) un K444R (>200 reižu).

Tiksagevimaba un cilgavimaba kombinācijai piemita pilnīga vai gandrīz pilnīga neitralizējoša aktivitāte pret pseidovīrusa un/vai dzīva SARS-CoV-2 vīrusa variantu celmiem, kas saturēja visas pīķa proteīna aminoskābju substitūcijas, kādas ir atklātas bažas izraisošajiem alfa (B.1.1.7), bēta (B.1.351), gamma (P.1), delta (B.1.617.2) un delta [+K417N] (AY.1/AY.2), kā arī omikrona (BA.2) variantam. Pseidotipētām *VLP* (vīrusam līdzīgām daļiņām, *virus-like particles*), uz kurām panākta pīķa proteīna ekspresija, un autentiskam SARS-CoV-2 omikrona BA.1.1 (B.1.1.529 [+R346K]) variantam bija samazināta jutība pret tiksagevimaba un cilgavimaba kombināciju (3. tabula).

Lai iegūtu labāku izpratni par to, kā nelielais aktivitātes samazinājums, kāds novērots testos ar autentiskiem SARS-CoV-2 variantiem vai pseidotipētām *VLP*, var korelēt ar klīniskajiem galaiznākumiem, vēl arvien turpinās datu iegūšana.

### 3. tabula. Dati par tiksagevimaba un cilgavimaba kombinācijas neitralizējošo ietekmi uz pseidovīrusu un autentiskiem SARS-CoV-2 variantiem, kas satur variantos novērotās aminoskābju substitūcijas

Pango līnija ar substitūcijām pīķa proteīnā	Pārbaudītās raksturīgās substitūcijas <i>RBD</i>	Jūtības samazinājums, reizes <sup>a</sup>		IC <sub>50</sub> (ng/ml)	
		Pseidovīruss <sup>b</sup>	Dzīvs vīruss <sup>c</sup>	Pseidovīruss <sup>b</sup>	Dzīvs vīruss <sup>c</sup>
<b>Bažas izraisošie varianti</b>					
B.1.1.7 (alfa, Lielbritānija)	N501Y	1,0 - 5,2	0,5 - 1,4	1,1 - 9,0	4 - 39,5
B.1.351 (bēta, Dienvidāfrika)	K417N:E484K:N501Y	2,5 - 5,5	0,9 - 3,8	5,6 - 11,4	6,5 - 256
P.1 (gamma, Brazīlija)	K417T:E484K:N501Y	0,8 - 1,7	0,4 - 0,2	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	NN	1,9	NN
B.1.1.529 Omikrons, BA.1 (Botsvāna)	G339D:S371L:S373P: S375F:K417N:N440K: G446S:S477N:T478K: E484A:Q493R:G496S: Q489R:N501Y:Y505H	132 - 183	12 - 30	51 - 277	147 - 278
Omikrons BA.1.1 (vairākas valstis)	G339D:R346K:S371L: S373P: S375F:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: G496S:Q489R:N501Y: Y505H	424	176	466	1147



Pango līnija ar substitūcijām pīķa proteīnā	Pārbaudītās raksturīgās substitūcijas <i>RBD</i>	Jūtības samazinājums, reizes <sup>a</sup>		IC <sub>50</sub> (ng/ml)	
		Pseudovīruss <sup>b</sup>	Dzīvs vīruss <sup>c</sup>	Pseudovīruss <sup>b</sup>	Dzīvs vīruss <sup>c</sup>
Omikrons BA.2 (vairākas valstis)	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
Omikrons BA.2.12.1 (ASV)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452Q:S477N+T478K: E484A:Q493R:Q498R: N501Y: Y505H	5	NN	10,7	NN
Omikrons BA.3 (vairākas valstis)	G339D:S371F:S373P: S375F:D405N:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: Q498R:N501Y:Y505H	16	NN	34,5	NN
Omikrons BA.4 (vairākas valstis)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452R:S477N:T478K: E484A:F486V:Q498R: N501Y:Y505H	33 - 65	NN	65 – 69,4	NN
Omikrons BA.5 (vairākas valstis)	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
<b>Īpašās intereses varianti</b>					
B.1.525 (ēta, vairākas valstis)	E484K	1,8 - 3,1	NN	5 - 9,5	NN
B.1.526 (jota, ASV)	E484K	0,8 - 3,4	0,3 - 1,8	1,9 - 5,2	1,0 - 7,0
B.1.617.1 (kappa, 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	NN	1,1	NN
B.1.621 (mī, Kolumbija)	R346K:E484K:N501Y	7,5	NN	7,3	NN
<b>Turpmāk apsekojamie brīdinājuma varianti</b>					
B.1.427 / B.1.429 (epsilon, ASV)	L452R	0,8 - 2,9	1,3 - 3,5	1,0 - 4,5	5,0 - 14,0
R.1 (vairākas valstis)	E484K	3,5	NN	4,6	NN

Pango līnija ar substitūcijām pīķa proteīnā	Pārbaudītās raksturīgās substitūcijas RBD	Jūtības samazinājums, reizes <sup>a</sup>		IC <sub>50</sub> (ng/ml)	
		Pseudovīruss <sup>b</sup>	Dzīvs vīruss <sup>c</sup>	Pseudovīruss <sup>b</sup>	Dzīvs vīruss <sup>c</sup>
B.1.1.519 (vairākas valstis)	T478K	1,0 – 1,4	NN	2,0 - 2,3	NN
C.36.3 (vairākas valstis)	R346S:L452R	2,3	NN	3,9	NN
B.1.214.2 (vairākas valstis)	Q414K:N450K	0,8	NN	1,6	NN
B.1.619.1 (vairākas valstis)	N440K:E484K	3,3	NN	7,6	NN
<b>Varianti, kas no turpmākas apsekošanas ir izslēgti</b>					
P.2 (zēta, Brazīlija)	E484K	2,9	NN	10,4	NN
B.1.616 (Francija)	V483A	0,4 - 0,5	NN	1,1 - 1,2	NN
A.23.1 (Lielbritānija)	V367F	0,4	NN	0,5	NN
A.27 (vairākas valstis)	L452R:N501Y	0,8	NN	1,8	NN
AV.1 (vairākas valstis)	N439K:E484K	5,9	NN	13,0	NN

<sup>a</sup> *In vitro* noteiktās jutības samazinājuma diapazons dažādu vienlaikus sastopamu substitūciju kombināciju gadījumā un/vai pārbaudes laboratorijās, kurās izmantoti pētniecības līmeņa testi; vidējais samazinājuma reišu skaits pie puses no monoklonālās antivielas maksimālās inhibējošās koncentrācijas (IC<sub>50</sub>), kāda nepieciešama infekcijas samazināšanai par 50 % salīdzinājumā ar mutācijas nesaturošu atsauces celmu.

<sup>b</sup> Tika pārbaudīti pseudovīrusi, kuros bija panākta visa SARS-CoV-2 pīķa proteīna varianta vai tikai individuālo raksturīgo pīķa proteīnā novēroto substitūciju (izņemot L452Q) ekspresija, tai skaitā Alfa (+L455F, E484K, F490S, Q493R, un/vai S494P) un Delta (+K417N), kas papildus saturēja norādītās substitūcijas RBD, kādas šajās vīrusa līnijās vairs netiek atklātas vai tiek atklātas ļoti reti.

<sup>c</sup> Tika pārbaudīti autentiski SARS-CoV-2 varianti, uz kuru virsmas bija visa pīķa proteīna varianta ekspresija, tai skaitā Alfa (+E484K vai S494P), kas papildus saturēja norādītās substitūcijas RBD, kas šajās vīrusa līnijās vairs netiek atklātas vai tiek atklātas ļoti reti.

NN = nav noteikts; RBD = receptoru piesaistošais domēns.

Nav zināms, kā pseudovīrusa vai autentiskā SARS-CoV-2 jutība pret neitralizēšanu korelē ar klīnisko galaiznākumu.

Pētījumā PROVENT sekvencēšanas dati, kas tika iegūti saslimšanas perioda vizītēs, bija pieejami par 21 dalībnieku ar simptomātisku COVID-19 (7 dalībnieki saņēma tiksagevimabu un cilgavimabu, bet 14 dalībnieki – placebo). Ar alēles īpatsvaru  $\geq 25\%$  biežāk novērotie bažas izraisošie varianti vai īpašās intereses varianti bija alfa variants (pavisam 5 gadījumi; visi placebo grupā) un delta variants (pavisam 7 gadījumi; 6 placebo grupā un 1 EVUSHELD grupā), un tika novērotas arī 7 priekšteču celmu sekvences (3 placebo grupā un 4 EVUSHEL grupā).

Ir iespējams, ka ar rezistenci pret tiksagevimaba un cilgavimaba kombināciju saistītie varianti varētu nodrošināt krustenisku rezistenci arī pret citām monoklonālajām antivielām, kuru specifiskās piesaistīšanās mērķis ir SARS-CoV-2 RBD. Tiksagevimaba un cilgavimaba kombinācijai saglabājās aktivitāte pret pseudovīrusiem, kas saturēja individuālās SARS-CoV-2 pīķa proteīna substitūcijas (E484D/K/Q, F490S, Q493R, S494P, K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, F486V un Q493K), kādas ir atklātas no citu, pret SARS-CoV-2 pīķa proteīna RBD vērsto monoklonālo antivielu iedarbības izvairījušos vīrusu variantos.

Pētījumā TACKLE sākotnējā vizītē iegūtie sekvencēšanas dati bija pieejami par 748 dalībniekiem (382 saņēma tiksagevimabu un cilgavimabu un 367 saņēma placebo). Ar alēles īpatsvaru  $\geq 25\%$  to

dalībnieku īpatsvars, kuri bija inficēti ar bažas izraisošu variantu vai īpašās intereses variantu, starp terapijas grupām bija līdzsvarots; tas attiecās uz dalībniekiem ar vīrusa alfa, bēta, gamma, delta, lambda un mī variantiem.

### Farmakodinamiskā iedarbība

Pētījuma PROVENT 8., 29., 58., 92., 183. un 366. dienā pēc tiksagevimaba 150 mg un cilgavimaba 150 mg devas intramuskulāras ievadīšanas neitralizējošo antivielu *GMT* vērtības bija attiecīgi 19, 23, 18, 14, 6 un 3 reizu lielākas nekā *GMT* vērtības konvalescentā plazmā no COVID-19 slimniekiem (*GMT* = 30,8).

Pētījumā TACKLE laikā līdz 169. dienai pēc vienas intramuskulāri ievadītas tiksagevimaba 300 mg un cilgavimaba 300 mg devas EVUSHELD grupā neitralizējošo antivielu *GMT* paaugstinājās vairāk nekā 5 reizes salīdzinājumā ar placebo grupu – pētījuma 6., 15., 29., 85. un 169. dienā atšķirība bija attiecīgi 16, 14, 22, 18 un 5,3 reizes.

### Imūngenitāte

Pētījumā PROVENT pēc vienas EVUSHELD devas (150 mg tiksagevimaba un 150 mg cilgavimaba) terapijas laikā radušās anti-tiksagevimaba, anti-cilgavimaba un anti-EVUSHELD antivielas tika atklātas attiecīgi 7,6 % (234/3085), 11,3 % (341/3024) un 13,1 % (403/3086) EVUSHELD saņēmušo dalībnieku, kuriem bija iespējams veikt antivielu pret zālēm (*anti-drug antibodies, ADA*) testu.

Pētījumā TACKLE pēc vienas EVUSHELD devas (300 mg tiksagevimaba un 300 mg cilgavimaba) terapijas laikā radušās anti-tiksagevimaba, anti-cilgavimaba un anti-EVUSHELD antivielas tika atklātas attiecīgi 7,3 % (27/372), 12,7 % (46/363) un 14,5 % (54/373) dalībnieku, kuriem bija iespējams veikt ADA testu.

Pierādījumi par jebkādu ADA ietekmi uz FK vai drošumu nav novēroti.

### Klīniskā efektivitāte

#### *COVID-19 profilakse*

PROVENT bija randomizēts (2:1), dubultmaskēts, placebo kontrolēts 3. fāzes klīniskais pētījums par EVUSHELD lietošanu COVID-19 profilaksei pieaugušajiem no 18 gadu vecuma pirms saskares ar vīrusu. Pētījumā iesaistītajiem dalībniekiem bija paaugstināts risks, ka reakcija pret aktīvu imunizāciju nebūs pietiekama (vecums  $\geq 60$  gadi, blakusslimības, hroniska slimība, pavājināta imunitāte vai vakcinācijas nepanesamība), vai bija paaugstināts SARS-CoV-2 infekcijas risks (saistībā ar atrašanās vietu vai apstākļiem brīdī, kad dalībnieks tika iesaistīts pētījumā, piemēram, veselības aprūpes speciālisti, tai skaitā ilgtermiņa aprūpes iestāžu darbinieki, cilvēki, kuri strādā augsta riska apstākļos rūpniecībā vai mitinās blīvi apdzīvotās vietās, tai skaitā studenti kopmītnēs un militārās kazarmās). Dalībnieki saņēma vai nu tiksagevimaba 150 mg un cilgavimaba 150 mg devu, vai arī placebo; deva tika ievadīta ar divām atsevišķām intramuskulārām injekcijām. Pētījumā netika iesaistīti dalībnieki ar laboratoriski apstiprinātu SARS-CoV-2 infekciju anamnēzē vai pozitīvu anti-SARS-CoV-2 antivielu atradi atlasēs vizītē.

Demogrāfiskais raksturojums pirms terapijas EVUSHELD un placebo grupās bija labi līdzsvarots. Vecuma mediāna bija 57 gadi (24 % dalībnieku vecums bija 65 vai vairāk gadu, bet 4 % dalībnieku vecums – 75 vai vairāk gadu), 46 % dalībnieku bija sievietes, 73 % bija baltās rases pārstāvji, 3 % bija aziāti, 17 % bija melnās rases pārstāvji/afroamerikāņi, bet 15 % - latīņu rases pārstāvji/ latīņamerikāņi. 5197 dalībnieku grupā 78 % dalībnieku pirms terapijas bija blakusslimības vai pazīmes, kas ir saistītas ar paaugstinātu smaga Covid-19 risku, tai skaitā aptaukošanās (42 %), cukura diabēts (14 %), kardiovaskulāra slimība (8 %), vēzis, tai skaitā vēzis anamnēzē (7 %), hroniska obstruktīva plaušu slimība (5 %), hroniska nieru slimība (5 %), hroniska aknu slimība (5 %), imūnsupresīvu zāļu lietošana (3 %) un imūnsistēmu nomācoša slimība (< 1 %).

Primārā analīze tika veikta par 5172 dalībniekiem, kuriem pirms terapijas bija negatīva atrade SARS-CoV-2 RT-PĶR testā; šo pacientu grupā 3441 pacients saņēma EVUSHELD, bet 1731 pacients - placebo. EVUSHELD nozīmīgi ( $p$  vērtība  $< 0,001$ ) samazināja RT-PĶR pozitīvas, simptomātiskas SARS-CoV-2 infekcijas (COVID-19) risku salīdzinājumā ar placebo (4. tabula). Novērošanas ilguma mediāna pēc zāļu ievadīšanas bija 83 dienas.

#### 4. tabula. Saslimstība ar Covid-19

	N	Gadījumu skaits <sup>a</sup> , n (%)	Relatīvais risks samazinājums, % (95 % TI)
EVUSHELD <sup>b</sup>	3441	8 (0,2 %)	77 % (46 - 90)
Placebo	1731	17 (1,0 %)	

TI = ticamības intervāls; N = analīzē ietvertu dalībnieku skaits.

<sup>a</sup> Primārais mērķa kritērijs - dalībnieks tika atzīts par COVID-19 gadījumu, ja pirmā RT-PĶR pozitīvas simptomātiskas SARS-CoV-2 infekcijas epizode tika novērota laikā no devas ievadīšanas līdz 183. dienai pēc devas.

<sup>b</sup> 150 mg tiksagevimaba un 150 mg cilgavimaba.

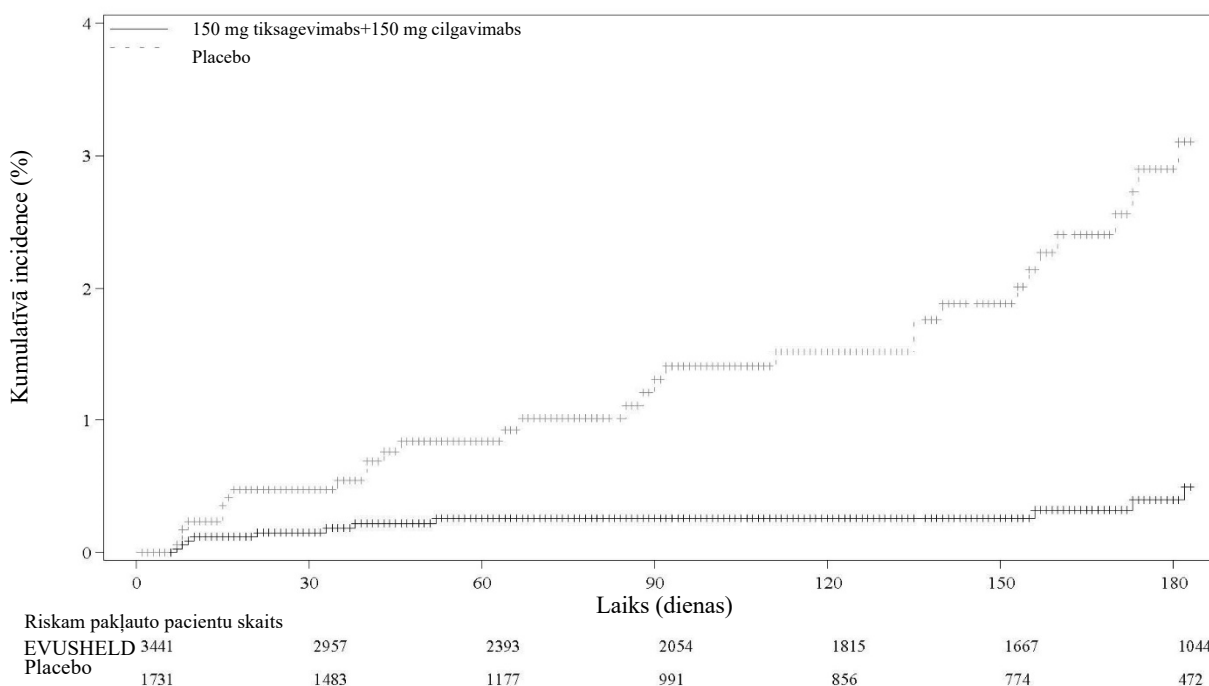
Efektivitāte dažādās iepriekš definētās apakšgrupās, tai skaitā apakšgrupās pēc vecuma, dzimuma, etniskās piederības un blakusslimībām pirms terapijas sākuma vai pazīmēm, kas saistītas ar paaugstinātu smaga COVID-19 risku, bija konsekventa.

EVUSHELD grupā netika novērotas smagas/kritiskas COVID-19 komplikācijas (kas bija definētas kā simptomātiska slimība ar pozitīvu SARS-CoV-2 RT-PĶR atradi, vismaz pneimoniju [drudzis, klepus, tahipnoja vai aizdusa un infiltrāti plaušās] vai hipoksēmiju [ $SpO_2 < 90$  % istabas gaisā un/vai smags respirators distress] un PVO Klīniskās progresēšanas skalas indeksa vērtību 5 vai vairāk) salīdzinājumā ar vienu šādu epizodi (0,1 %) placebo grupā.

Drošuma un efektivitātes papildu *post hoc* analīzēm tika noteikts vēl viens papildu datu apkopošanas termiņš; novērošanas ilguma mediāna gan EVUSHELD, gan placebo grupā bija 6,5 mēneši. RT-PĶR pozitīvas, simptomātiskas SARS-CoV-2 infekcijas relatīvais risks samazinājums bija 83 % (95 % TI: no 66 līdz 91 %) - EVUSHELD grupā tika novēroti 11/3441 (0,3 %) gadījumi, bet placebo grupā - 31/1731 (1,8 %) gadījumi (skatīt 1. attēlu). EVUSHELD grupā nebija nevienas smagu/kritisku COVID-19 komplikāciju epizodes, bet placebo grupā bija piecas šādas epizodes.

Izpētes analīzēs visiem dalībniekiem, kuri saņēma EVUSHELD vai placebo, tostarp tiem 25 dalībniekiem, kuriem pēc tam tika konstatēts SARS-CoV-2 RT-PCR pozitīvs sākumstāvoklis, SARS CoV-2 RT PCR pozitīvas simptomātiskas slimības relatīvais risks bija 78% (95% TI 59–88) – EVUSHELD grupā tika novēroti 14/3460 (0,4%) gadījumi, bet placebo grupā – 31/1737 (1,8%) gadījumi, ar novērošanas ilguma mediānu 6,5 mēneši.

## 1. attēls. Kumulatīvā saslimstība ar simptomātisku Covid-19 saskaņā ar Kaplan Meier metodi



1. attēlā atspoguļotajā laika periodā apritē dominējošie SARS-CoV-2 varianti bija alfa, bēta, gamma, epsilon un delta. Balstoties uz primārā mērķa kritērija notikumu sastopamību, efektivitāte ilga 6 mēnešus.

### Viegla un vidēji smaga COVID-19 ārstēšana

TACKLE bija randomizēts (1:1), dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts 3. fāzes klīniskais pētījums par EVUSHELD lietošanu viegla vai vidēji smaga COVID-19 ārstēšanā pieaugušiem pacientiem. Pētījumā tika iesaistīti pacienti, kuri nebija vakcinēti pret COVID-19 un nebija stacionēti COVID-19 terapijas saņemšanai un kuriem bija vismaz viens vai vairāki COVID-19 simptomi, kas pēc smaguma pakāpes bija vismaz viegli. Terapija tika sākota 3 dienu laikā pēc parauga paņemšanas, kurā bija pozitīva SARS-CoV-2 vīrusinfekcijas atrade, un  $\leq 7$  dienu laikā pēc COVID-19 simptomu sākuma. Pacienti saņēma parasto aprūpi un vai nu tixagevimaba 300 mg un cilgavimaba 300 mg devu (N= 413), vai arī placebo (N=421); deva tika ievadīta kā divas atsevišķas intramuskulāras injekcijas. Dalībnieki tika stratificēti pēc laika kopš simptomu sākuma ( $\leq 5$  dienas vai  $>5$  dienas) un pēc riska, ka COVID-19 progresēs līdz smagai formai (augsts risks vai zems risks).

Demogrāfiskais un slimības raksturojums starp terapijas un placebo grupām bija labi līdzsvarots. Sākotnējā vecuma mediāna bija 46 gadi (13 % dalībnieku bija vecumā no 65 gadiem), 50 % dalībnieku bija sievietes, 62 % bija baltās rases pārstāvji, 5,6 % bija aziāti, 4,0 % bija melnās rases pārstāvji, bet 52 % - latīņu rases pārstāvji vai latīņamerikāņi. Vairums dalībnieku (84 %) pirms terapijas bija seronegatīvi, un 90 % dalībnieku bija augstāks risks, ka COVID-19 progresēs līdz smagai formai; par pacientiem ar augstāku risku uzskatīja pacientus, kuru vecums randomizācijas brīdī bija 65 gadi un vairāk, un pacientus, kuru vecums bija  $< 65$  gadi un kuriem bija vismaz viens medicīniskais stāvoklis vai kāds cits faktors, kas paaugstina risku COVID-19 progresēšanai līdz smagai formai. Augsta riska blakusslimības bija aptaukošanās (KMI  $\geq 30$ ) (43 %), smēķēšana (pašlaik vai anamnēzē) (40 %), hipertensija (28 %), hroniska plaušu slimība vai vidēji smaga vai smaga astma (12 %), cukura diabēts (12 %), kardiovaskulāra slimība (tai skaitā pārciests insults) (9 %), pavājināta imunitāte (pēc norobežota orgāna transplantācijas, pēc asins vai kaula smadzeņu transplantācijas, imūndeficīts, HIV infekcija, kortikosteroīdu vai citu imūnsupresantu lietošana) (5 %), vēzis (4 %), hroniska nieru slimība (2 %) vai hroniska aknu slimība (2 %).

Pirms terapijas 88 % pacientu vērtējums PVO COVID-19 klīniskās progresēšanas skalā bija 2, bet 12 % pacientu šis vērtējums bija 3; simptomu ilguma mediāna līdz terapijai bija 5 dienas.

Primārais saliktais efektivitātes mērķa kritērijs bija smags COVID-19 vai jebkāda cēloņa izraisīta nāve laikā līdz 29. dienai starp dalībniekiem, kas terapiju saņēma 7 dienu laikā pēc simptomu sākuma un pirms terapijas nebija stacionēti. Par smagu COVID-19 atzina slimības formu, kas izpaudās ar pneimoniju (drudzis, klepus, tahipnoja vai dispnoja un plaušu infiltrāti krūškurvja rentgenogrammā vai plaušu datortomogrāfijā) vai hipoksēmiju ( $SpO_2 < 90$  % istabas atmosfērā un/vai smags respiratorais distress) un vērtējumu PVO klīniskās progresēšanas skalā  $\geq 5$ . Smaga COVID-19 vai jebkāda cēloņa izraisītas nāves biežums EVUSHELD grupā bija statistiski ticami mazāks nekā placebo grupā (5. tabula). Tā kā paraugkopa bija maza, nav iespējams izdarīt secinājumus par efektivitāti seropozitīviem pacientiem.

**5. tabula. Smaga COVID-19 vai jebkāda cēloņa izraisītas nāves sastopamība līdz 29. dienai**

Populācija	Terapija	N	Notikumu skaits, n (%)	Relatīvais riska samazinājums, % (95 % TI)	p vērtība <sup>a</sup>
Nestacionēti pacienti, kuri devu saņēma $\leq 7$ dienu laikā pēc simptomu sākuma ( <i>mFAS</i> )	EVUSHELD <sup>b</sup>	407	18 (4,4 %)	50 % (15; 71)	p= 0,010
	Placebo	415	37 (8,9 %)		
Visi randomizētie dalībnieki, tai skaitā stacionēti un nestacionēti pacienti ( <i>FAS</i> )	EVUSHELD <sup>b</sup>	446	24 (5,4 %)	42 % (5; 64)	p= 0,028
	Placebo	444	44 (9,2 %)		

TI = ticamības intervāls; N= analizē ietvertu dalībnieku skaits; *mFAS*= *modified full analysis set* (modificēta pilnīgas analīzes kopa); *FAS*= *full analysis set* (pilnīgas analīzes kopa)

a. CMH testa rezultāti, stratificējot pēc laika kopš simptomu sākuma ( $\leq 5$  vs.  $> 5$  dienas) un riska, ka COVID-19 progresēs līdz smagai formai (augsts risks vs. zems risks).

b. Tiksaveimaba 300 mg un cilgavimaba 300 mg deva.

Trūkstoši dati par atbildes reakciju netika izsecināti.

Relatīvais riska samazinājums bija 67% (95% TI no 31, 84) pacientiem, kuri nebija hospitalizēti un saņēma devu 5 dienu laikā pēc simptomu parādīšanās (p= 0,002).

Primārā kombinētā mērķa kritērija rezultātus noteica galvenokārt smaga COVID-19 sastopamība. Laikā līdz 29. dienai bija saņemti ziņojumi par 7 nāves gadījumiem – 3 gadījumiem EVUSHELD grupā un 4 gadījumiem placebo grupā. Divi no šiem 7 nāves gadījumiem nebija saistīti ar COVID-19. Abi šie gadījumi bija EVUSHELD grupā un ietekmēja primāro salikto mērķa kritēriju.

### Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par EVUSHELD lietošanu COVID-19 profilaksei un ārstēšanai vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

### **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Tiksaveimaba un cilgavimaba farmakokinētika pēc vienreizējas intravenozas tiksaveimaba 150 mg un cilgavimaba 150 mg devas, kā arī pēc tiksaveimaba 1500 mg un cilgavimaba 1500 mg devas ievadīšanas ir līdzīga, lineāra un proporcionāla devai. Populācijas FK analīzes rezultāti par datiem, kas

iegūti no veselīgiem brīvprātīgajiem un trīs 3. fāzes pētījumos par tiksagevimaba un cilgavimaba lietošanu pirmsekspozīcijas profilaksē (PROVENT), pēcekspozīcijas profilaksē (STORMCHASER) un viegla vai vidēji smaga COVID-19 ārstēšanā (TACKLE), kā arī vēl piecos 1. un 2. fāzes pētījumos iesaistītiem pacientiem, kuriem intramuskulāri tika lietotas devas diapazonā no 300 mg (150 mg tiksagevimaba un 150 mg cilgavimaba) līdz 600 mg (300 mg tiksagevimaba un 300 mg cilgavimaba), bet intravenozi lietotas devas diapazonā no 300 mg (150 mg tiksagevimaba un 150 mg cilgavimaba) līdz 3000 mg (1500 mg tiksagevimaba un 1500 mg cilgavimaba), apstiprina tiksagevimaba, cilgavimaba un EVUSHELD FK proporcionalitāti devai.

### Uzsūkšanās

Pamatojoties uz populācijas FK modelēšanu, pēc vienas tiksagevimaba 150 mg un cilgavimaba 150 mg intramuskulāras devas, prognozētā EVUSHELD maksimālās koncentrācijas ( $C_{max}$ ) mediāna (prognozētais 90 % intervāls [PI]) serumā bija 26,9 µg/ml (90 % PI: 12,6; 53,7), laika mediāna līdz  $C_{max}$  sasniegšanai ( $T_{max}$ ) bija 19 dienas (90 % PI: 5; 45).

Pēc vienas intramuskulāras tiksagevimaba 300 mg un cilgavimaba 300 mg devas EVUSHELD prognozētā  $C_{max}$  bija 53,9 µg/ml; (90 % PI: 25,2;107,3), kas tika sasniegts pēc  $T_{max}$  ar mediānu 19 dienas (90 % PI: 5; 46).

Aprēķinātā absolūtā EVUSHELD biopieejamība bija 67,1 %, tiksagevimaba biopieejamība – 61,5 %, bet cilgavimaba biopieejamība – 65,8 %.

### Izkliede

Pamatojoties uz FK modeli, tiksagevimaba un cilgavimaba centrālais izklijes tilpums bija attiecīgi 3,17 l un 3,52 l. Tiksagevimaba un cilgavimaba perifēriskais izklijes tilpums bija attiecīgi 1,77 l un 1,82 l.

### Biotransformācija

Paredzams, ka tiksagevimabs un cilgavimabs kataboliskās bioķīmiskās reakcijās tiks sašķelti par mazākiem peptīdiem un tos veidojošām aminoskābēm tieši tāpat kā endogēnie IgG.

### Eliminācija

EVUSHELD klīrensa (CL) mediāna (95 % TI) bija 0,050 (0,049; 0,052) l/dienā, tiksagevimabam - 0,046 (0,044; 0,047) l/dienā, bet cilgavimabam – 0,052 (0,049; 0,054) l/dienā, un starp dalībniekiem novērotā variabilitāte bija attiecīgi 43 %, 41 % un 44 %. EVUSHELD aprēķinātā terminālā eliminācijas pusperioda mediāna (5. un 95. procentile) bija 79 (46; 101) dienas, tiksagevimabam – 81 (49; 106) diena, bet cilgavimabam - 78 (49; 97) dienas.

Pēc vienas intramuskulāras tiksagevimaba 150 mg un cilgavimaba 150 mg devas EVUSHELD prognozētā koncentrācijas mediāna serumā 29. dienā bija 24,5 µg/ml (90 % PI: 11,8; 44,8), bet 183. dienā – 6,2 µg/ml (90 % PI: 1,8; 14,7).

Pēc vienas intramuskulāras tiksagevimaba 300 mg un cilgavimaba 300 mg devas EVUSHELD prognozētā koncentrācijas mediāna serumā 29. dienā bija 49,1 µg/ml (90 % PI: 23,6; 89,5), bet 183. dienā – 12,5 µg/ml (90 % PI: 3,6; 29,3).

Pētījuma TACKLE dalībniekiem ar COVID-19 un profilaktiskas lietošanas pētījumu dalībniekiem tiksagevimaba un cilgavimaba klīrenss klīniski būtiski neatšķīrās.

## Īpašas pacientu grupas

### *Nieru darbības traucējumi*

Īpaši pētījumi par nieru darbības traucējumu ietekmi uz tiksagevimaba un cilgavimaba farmakokinētiku nav veikti.

Tiksagevimabs un cilgavimabs nemainītā formā netiek izvadīti ar urīnu, tādēļ nav gaidāms, ka nieru darbības traucējumi nozīmīgi ietekmēs tiksagevimaba un cilgavimaba ekspozīciju. Nav gaidāma arī dialīzes ietekme uz tiksagevimaba un cilgavimaba FK.

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, pacientiem ar nieru darbības traucējumiem tiksagevimaba un cilgavimaba klīrenss neatšķiras (kas novērtēts pēc sākotnējā aGFĀ un kreatinīna klīrensa), salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Populācijas FK modelī nebija pietiekams skaits pacientu ar smagiem nieru darbības traucējumiem, lai izdarītu secinājumus.

### *Aknu darbības traucējumi*

Īpaši pētījumi par aknu darbības traucējumu ietekmi uz tiksagevimaba un cilgavimaba FK nav veikti. Prognozējamā aknu darbības traucējumu ietekme uz tiksagevimaba un cilgavimaba FK ir zema.

Tiek prognozēts, ka tiksagevimabs un cilgavimabs daudzos audos ar proteolītiskas noārdīšanas palīdzību tiks kataboliski sašķelti līdz aminoskābēm, kas tad tiks atkārtoti izmantotas citu proteīnu sintēzei, tādēļ nav paredzams, ka aknu darbības traucējumi ietekmēs tiksagevimaba un cilgavimaba ekspozīciju.

### *Gados vecāki pacienti*

Apvienotajā FK analīzē ietvertu dalībnieku grupā 17,6 % (N = 871) bija vecumā no 65 gadiem, bet 3,2 % (N = 156) bija vecumā no 75 gadiem. Klīniski būtiskas tiksagevimaba un cilgavimaba FK atšķirības starp geriatriskām personām (vecums  $\geq$  65 gadi) un gados jaunākiem cilvēkiem netika novērotas.

### *Pediātriskā populācija*

Tiksagevimaba un cilgavimaba FK personām līdz 18 gadu vecumam nav pētīta.

Izmantojot populācijas FK modeli un simulācijas, paredzams, ka pusaudžiem no 12 gadu vecuma un ar ķermeņa masu vismaz 40 kg ar ieteicamo dozēšanas shēmu panāks līdzīgu tiksagevimaba un cilgavimaba ekspozīciju serumā, kāda ir novērota pieaugušajiem, jo profilaktiskas un ārstnieciskas lietošanas klīniskajos pētījumos tika iesaistīti pieaugušie ar līdzīgu ķermeņa masu.

### *Palielināta ķermeņa masa*

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, EVUSHELD maksimālā koncentrācija serumā un koncentrācija pēc 6 mēnešiem samazinājās, palielinoties ķermeņa masai. Paredzams, ka maksimālā koncentrācija serumā un koncentrācija pēc 6 mēnešiem pieaugušam cilvēkam, kura ķermeņa masa ir 108 kg (87,5. percentile) būs par aptuveni 24 % mazāka nekā pieaugušam cilvēkam, kura ķermeņa masa ir 81 kg (mediāna).

### *Citas īpašas pacientu grupas*

Pamatojoties uz populācijas FK analīzi, dzimumam, vecumam, rasei, etniskajai piederībai, kardiovaskulārām slimībām, cukura diabētam un nomāktai imūnsistēmas darbībai nav klīniski būtiskas ietekmes uz tiksagevimaba un cilgavimaba FK.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Pētījumi par tiksagevimaba un cilgavimaba kancerogenitāti, mutagenitāti un reproduktīvo toksicitāti nav veikti.



Balstoties uz pētījumiem par piesaistīšanos pie audiem un vienreizējas devas toksicitātes pētījumiem ar garastes makakiem, tai skaitā drošuma farmakoloģijas un vietējās panesamības izpēti, neklīniskie dati neuzrāda īpašu apdraudējumu cilvēkam.

#### Ar antivielām saistītā infekcijas pastiprināšana (*antibody dependent enhancement; ADE*)

Iespēja, ka tiksagevimabs un cilgavimabs mediē vīrusa iekļūšanu šūnās ar antivielu palīdzību, tika pētīta, *Raji* šūnās, uz kurām ir FcγRII ekspresija, inkubējot kopā ar rekombinantu vīrusu, kas pseidotipēts ar SARS-CoV-2 pīķa proteīnu; antivielas tika pētītas koncentrāciju diapazonā no 6,6 nM (1 μg/ml) līdz 824 pM (125 ng/ml). Tiksagevimabs, cilgavimabs un to kombinācija neierosināja pseidovīrusa iekļūšanu šajās šūnās.

Iespējamā *ADE*, izmantojot EVUSHELD, tika pētīta arī SARS-CoV-2 primātu modelī (ne cilvēkos). Intravaskulāra zāļu ievadīšana pirms vīrusa inokulācijas izraisīja visu noteikto galaiznākumu (vīrusa RNS kopējais daudzums plaušās vai deguna gļotādās; inficētspējīga vīrusa līmenis plaušās, pamatojoties uz TCID<sub>50</sub> mērījumiem, kā arī plaušu bojājums un patoloģija histoloģiskos izmeklējumos) devatkarīgu uzlabošanu. Nevienā pētītajā devu līmenī, tai skaitā subneitralizējošās devās līdz 0,04 mg/kg, netika iegūti pierādījumi par slimības pastiprināšanu.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Histidīns  
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts  
Saharoze  
Polisorbāts 80  
Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

#### Neatvērts flakons

2 gadi

#### Devas ievadīšanai sagatavotas šļirces

Sagatavotās šļirces jāievada nekavējoties. Ja tūlītēja ievadīšana nav iespējama, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs. Parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 4 stundas 2°C līdz 25°C temperatūrā.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2 °C - 8 °C).  
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.  
Nesalsdēt.  
Nedrīkst saskalot.

Norādījumus par uzglabāšanu pēc šļirču sagatavošanas lietošanai skatīt 6.3. apakšpunktā.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

### Tiksagevimaba flakons

1,5 ml šķīduma injekcijām caurspīdīga stikla flakonā, kas noslēgts ar hlorbutilelastomēra aizbāzni un valcēts ar tumšpelēku, noplēšamu alumīnija vāciņu.

### Cilgavimaba flakons

1,5 ml šķīduma injekcijām caurspīdīga stikla flakonā, kas noslēgts ar hlorbutilelastomēra aizbāzni un valcēts ar baltu, noplēšamu alumīnija vāciņu.

Iepakojuma lielums: katrā kastītē ir 2 flakoni - 1 flakons ar tiksagevimabu un 1 flakons ar cilgavimabu.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

### Norādījumi par rīkošanos

Ar šīm zālēm drīkst rīkoties tikai veselības aprūpes speciālisti, izmantojot aseptikas darba metodes, lai nodrošinātu katras devas sterilitāti.

Vizuāli pārbaudiet, vai flakona saturā nav daļiņu un vai nav mainījusies tā krāsa. Gan tiksagevimabs, gan cilgavimabs ir dzidri līdz opalescējoši, bezkrāsaini līdz iedzelteni šķīdumi. Ja šķīdums ir duļķains, mainījis krāsu vai satur daļiņas, flakoni ir jāizmet. Flakonus nedrīkst saskalot.

Katra tiksagevimaba un cilgavimaba deva ir jāievelk divās atsevišķās šļircēs, lai intramuskulāro injekciju veiktu divos dažādos muskuļos, ieteicams, sēžas muskuļos.

Norādījumus par lietošanai sagatavotu šļirci uzglabāšanu skatīt 6.3. apakšpunktā.

Neizlietotais šķīdums ir jāiznīcina.

### Atkritumu likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Zviedrija

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/22/1651/001

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2022. gada 25. marts

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I)  
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS  
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ  
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

**A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Bioloģiski aktīvās vielas(-u) ražotāja nosaukums un adrese

Samsung Biologics  
300, Songdo bio-daero,  
Yeonsu-gu, Incheon 21987,  
Korejas Republika

Lonza Biologics  
101 International Drive  
Portsmouth, NH 03801,  
ASV

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen,  
SE-152 57 Södertälje,  
Zviedrija

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāiesniedz šo zāļu pirmais *PSUR* 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**



## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### KASTĪTE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

EVUSHELD 150 mg + 150 mg šķīdums injekcijām  
*tixagevimabum + cilgavimabum*

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā tiksagevimaba flakonā ir 1,5 ml šķīduma, kas satur 150 mg tiksagevimaba (100 mg/ml).  
Katrā cilgavimaba flakonā ir 1,5 ml šķīduma, kas satur 150 mg cilgavimaba (100 mg/ml).

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, saharoze, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

##### Šķīdums injekcijām

1 flakons tiksagevimaba

1 flakons cilgavimaba

tiksagevimabs 150 mg/1,5 ml

cilgavimabs 150 mg/1,5 ml

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intramuskulārai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

#### 8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.  
Nesasaldēt.  
Nedrīkst saskalot.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Zviedrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/22/1651/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONA ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

EVUSHELD 150 mg injekcija  
*tixagevimabum*

*i.m.*

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

150 mg/1,5 ml

**6. CITA**

AstraZeneca

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONA ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

EVUSHELD 150 mg injekcija  
*cilgavimabum*

*i.m.*

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

150 mg/1,5 ml

**6. CITA**

AstraZeneca

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### EVUSHELD 150 mg + 150 mg šķīdums injekcijām *tixagevimabum + cilgavimabum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu ievadīšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsei.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir EVUSHELD un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms EVUSHELD lietošanas
3. Kā EVUSHELD tiek ievadīts
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt EVUSHELD
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir EVUSHELD un kādam nolūkam to lieto**

EVUSHELD sastāvā ir divas aktīvās vielas – tixagevimabs un cilgavimabs. Abas šīs zāles sauc par *monoklonālām antivielām*. Šīs antivielas ir olbaltumvielas, kas piesaistās pie noteikta COVID-19 izraisošā vīrusa SARS-CoV-2 proteīna. Piesaistoties pie šī proteīna, tās novērš vīrusa iekļūšanu cilvēka šūnās.

Evusheld lieto COVID-19 profilaksei pirms saskares ar vīrusu pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma un ar ķermeņa masu vismaz 40 kg.

EVUSHELD lieto COVID-19 ārstēšanai pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma un ar ķermeņa masu vismaz 40 kg, kuriem:

- COVID-19 ārstēšanai nav nepieciešama papildu skābekļa terapija un
- saskaņā ar ārsta atzinumu ir paaugstināts risks, ka slimība progresēs līdz smagai formai.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms EVUSHELD lietošanas**

**Šīs zāles Jums nedrīkst ievadīt:**

- ja Jums ir **alerģija** pret tixagevimabu, cilgavimabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms EVUSHELD ievadīšanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu šādos gadījumos:

- ja Jums ir mazs trombocītu skaits asinīs (tie nodrošina asins sarecēšanu) vai jebkādi asinsreces traucējumi, vai Jūs lietojat zāles trombu veidošanās novēršanai (antikoagulantu);
- ja Jums kādreiz ir bijusi smaga alerģiska reakcija vai elpošanas problēmas pēc iepriekšējās EVUSHELD lietošanas.

## **Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu vai meklējiet medicīnisku palīdzību:**

- ja novērojat jebkādas sirdsdarbības traucējumu simptomus, piemēram:
  - sāpes krūtīs;
  - elpas trūkums;
  - vispārēja diskomforta sajūta, slimība vai labsajūtas trūkums;
  - apjukuma vai vājuma sajūta.
- ja novērojat smagas alerģiskas reakcijas pazīmes, piemēram:
  - apgrūtināta elpošana vai rīšana;
  - sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkums;
  - stipra ādas niezi ar sarkaniem izsitumiem vai paceltiem ādas sabiezējumiem.

## **Bērni un pusaudži**

EVUSHELD nedrīkst lietot bērniem līdz 12 gadu vecumam vai ar ķermeņa masu, kas ir mazāka par 40 kg.

## **Citas zāles un EVUSHELD**

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas nepieciešams, jo pašlaik vēl nav zināms, vai šīs zāles ietekmē citu zāļu darbību un vai citas zāles ietekmē šo zāļu darbību.

## **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība.

- Tas nepieciešams, jo pašlaik nav pietiekami daudz informācijas, lai pārliecinoši apgalvotu, ka šīs zāles var droši lietot grūtniecēm.
- Šīs zāles Jums tiks ievadītas tikai tad, ja iespējamais to sniegtais ieguvums atsvērs mātei un vēl nedzimušam bērnam radīto risku.

Pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja barojat bērnu ar krūti.

- Tas nepieciešams, jo pašlaik vēl nav zināms, vai šīs zāles nonāk mātes pienā. Nav zināms arī tas, kā šīs zāles ietekmē bērnu un piena veidošanos.
- Ārsts palīdzēs Jums pieņemt lēmumu turpināt bērna barošanu ar krūti vai lietot šīs zāles.

## **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Maz iespējams, ka EVUSHELD ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

## **3. Kā EVUSHELD tiek ievadīts**

Profilaksei pirms saskares ar vīrusu ieteicamā deva ir 300 miligramu (mg), to ievadot ar divām injekcijām:

- 150 mg tiksagevimaba,
- 150 mg cilgavimaba.

Viegla vai vidēji smaga COVID-19 ārstēšanai ieteicamā deva ir 600 mg, to ievadot ar divām injekcijām:

- 300 mg tiksagevimaba,
- 300 mg cilgavimaba.

EVUSHELD iepakojumā ir divi atsevišķi šķīdumi – viens no tiem satur tiksagevimabu, bet otrs - cilgavimabu. Jums tos ievadīs ārsts vai medmāsa, **katru šķīdumu injicējot citā muskulī**, parasti katra injekcija tiek veikta savā sēžas muskulī. Abas injekcijas tiek veiktas viena pēc otras.

Ārsts vai medmāsa pieņems lēmumu par to, cik ilgi Jūs tiksiet novērots pēc šo zāļu ievadīšanas. Tas nepieciešams, lai uzraudzītu, vai Jums nerodas kādas blakusparādības.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

##### **Blakusparādības**

**Bieži** (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- paaugstinātas jutības reakcija (izsitumi, niezoši sarkani izsitumi vai pacelti izsitumi);
- reakcija injekcijas vietā (sāpes, apsārtums, nieze, pietūkums injekcijas vietā).

**Retāk** (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- ar injekciju saistīta reakcija (šādas reakcijas var būt, piemēram, galvassāpes, drebuļi, kā arī apsārtums, diskomforts vai jutība netālu no injekcijas vietas).

**Reti** (var rasties līdz 1 no 1000 cilvēkiem):

- pēkšņa, smaga alerģiska reakcija ar apgrūtinātu elpošanu, pietūkumu, reiboni, paātrinātu sirdsdarbību, svīšanu un samaņas zudumu (anafilakse).

##### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, **konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu**. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Par blakusparādībām Jūs varat ziņot arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

#### 5. Kā uzglabāt EVUSHELD

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Par šo zāļu uzglabāšanu, kā arī pareizu neizlietoto zāļu iznīcināšanu ir atbildīgs ārsts, farmaceits vai medmāsa. Turpmāk sniegtā informācija ir paredzēta veselības aprūpes speciālistiem.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kartona iepakojuma un šļirces etiķetes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neatvērti flakoni:

- Uzglabāt ledusskapī (2 °C- 8 °C).
- Nesasaldēt.
- Nedrīkst saskalot.
- Uzglabāt oriģinālajā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Lietošanai sagatavotas šļirces ir jālieto nekavējoties. Ja nepieciešams, lietošanai sagatavotas šļirces ne ilgāk par 4 stundām var uzglabāt 2 °C līdz 25 °C temperatūrā.

#### 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

##### **Ko EVUSHELD satur**

Aktīvās vielas ir:

- tiksagevimabs – 1,5 ml šķīduma ir 150 mg tiksagevimaba;
- cilgavimabs – 1,5 ml šķīduma ir 150 mg cilgavimaba.



Citas sastāvdaļas ir histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, saharoze, polisorbāts 80 un ūdens injekcijām.

### **EVUSHELD ārējais izskats un iepakojums**

EVUSHELD satur divus caurspīdīga stikla flakonus ar šķīdumu injekcijām:

- Tiksagevimaba šķīdums injekcijām (tumšpelēks vāciņš) ir dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz iedzeltens šķīdums.
- Cilgavimaba šķīdums injekcijām (balts vāciņš) ir dzidrs līdz opalescējošs, bezkrāsains līdz iedzeltens šķīdums.

Katrā kastītē ir 2 flakoni - 1 flakons ar tiksagevimabu un 1 flakons ar cilgavimabu.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Zviedrija

### **Ražotājs**

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen,  
SE-152 57 Södertälje,  
Zviedrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### **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**

#### **Österreich**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

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

#### **Portugal**

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

#### **Hrvatska**

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

#### **România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

#### **Ireland**

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

#### **Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

#### **Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

#### **Slovenská republika**

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

#### **Italia**

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

#### **Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

#### **Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

#### **Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

#### **Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

#### **United Kingdom (Northern Ireland)**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

### **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

#### **Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>

---

### **Turpmāk sniegtā informācija ir paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:**

#### Ievadīšana

- Ar šīm zālēm drīkst rīkoties tikai veselības aprūpes speciālisti, izmantojot aseptikas darba metodes, lai nodrošinātu katras devas sterilitāti.
- Pirms ievadīšanas ir vizuāli jāpārbauda, vai tiksagevimaba un cilgavimaba šķīdums nesatur daļiņas un vai nav mainījies tā krāsa. Gan tiksagevimabs, gan cilgavimabs ir dzidri līdz opalescējoši, bezkrāsaini līdz iedzelteni šķīdumi. Ja šķīdums ir duļķains, mainījis krāsu vai satur daļiņas, flakoni ir jāizmet.

- Flakonus nedrīkst saskalot.
- Jā pēc pirmreizējās flakona caurduršanas zāles netiek lietotas nekavējoties, flakonā esošās zāles var uzglabāt 4 stundas 2°C līdz 25°C temperatūrā. Par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs.
- Katra tiksagevimaba un cilgavimaba deva ir jāievelk divās atsevišķās šļircēs, lai intramuskulāro injekciju veiktu divos dažādos muskuļos, ieteicams, sēžas muskuļos.
- Lai no flakona varētu atvilkt 1,5 ml tilpumu, katrā flakonā ir iepildīts papildu šķīduma daudzums. Nekavējoties iznīciniet neizlieto zāļu šķīdumu.
- Devas ievadīšanai sagatavotas šļircēs ir jāizlieto nekavējoties.
- Ja tūlītēja ievadīšana nav iespējama, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 4 stundas 2°C līdz 25°C temperatūrā.

Neizliedotās zāles vai izliedotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.