

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 o poročanju o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

EVUSHELD 150 mg + 150 mg raztopina za injiciranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena škatla vsebuje dve viali:

Ena viala tiksagevimaba vsebuje 150 mg tiksagevimaba v 1,5 ml (100 mg/ml).

Ena viala cilgavimaba vsebuje 150 mg cilgavimaba v 1,5 ml (100 mg/ml).

Tiksagevimab in cilgavimab sta proizvedena v celicah jajčnika kitajskega hrčka (CHO) s tehnologijo rekombinantne DNK.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra do opalescentna, brezbarvna do rahlo rumena raztopina z vrednostjo pH 6,0.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### *Predekspozicijska profilaksa*

Zdravilo EVUSHELD je indicirano za predekspozicijsko profilakso bolezni COVID-19 pri odraslih in mladostnikih, starih vsaj 12 let, s telesno maso najmanj 40 kg (glejte poglavja 4.2, 5.1 in 5.2).

#### *Zdravljenje*

Zdravilo EVUSHELD je indicirano za zdravljenje bolezni COVID-19 pri odraslih in mladostnikih (starih 12 let ali več in s telesno maso vsaj 40 kg), ki ne potrebujejo dodatnega kisika in imajo večje tveganje za napredovanje bolezni COVID-19 v hudo obliko (glejte poglavja 4.2, 5.1 in 5.2).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo je treba dajati v pogojih, ki omogočajo obvladovanje hudih preobčutljivostnih reakcij, na primer anafilaksije. Osebe je treba po dajanju zdravila opazovati v skladu z lokalno medicinsko prakso.

#### Odmerjanje

#### *Predekspozicijska profilaksa*

Priporočeni odmerek pri odraslih in mladostnikih, starih vsaj 12 let, s telesno maso najmanj 40 kg, je 150 mg tiksagevimaba in 150 mg cilgavimaba (preglednica 1), uporabljenih v dveh ločenih, zaporednih intramuskularnih injicijah.

Podatkov o varnosti in učinkovitosti pri ponovni uporabi ni.

#### *Zdravljenje*

Priporočeni odmerek pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več in s telesno maso vsaj 40 kg, je 300 mg tiksagevimaba in 300 mg cilgavimaba (preglednica 1), uporabljenih v dveh ločenih, zaporednih intramuskularnih injekcijah.

Zdravilo EVUSHELD je treba dati čim prej po pozitivnem izvidu testa za SARS-CoV-2 ter v 7 dneh po pojavu simptomov bolezni COVID-19 (glejte poglavje 5.1).

**Preglednica 1: Priporočeni odmerek**

<b>Indikacija</b>	<b>Odmerek zdravila EVUSHELD tiksagevimab + cilgavimab</b>	<b>Odmerek protiteles</b>	<b>Število potrebnih vial<sup>a</sup></b>	<b>Količina za odvzem iz vial</b>
Preekspozicijska profilaksa	150 mg + 150 mg (1 škatla zdravila EVUSHELD)	tiksagevimab 150 mg	1 viala (temno siva zaporka)	1,5 ml
		cilgavimab 150 mg	1 viala (bela zaporka)	1,5 ml
Zdravljenje	300 mg + 300 mg (2 škatli zdravila EVUSHELD)	tiksagevimab 300 mg	2 viali (temno siva zaporka)	3,0 ml
		cilgavimab 300 mg	2 viali (bela zaporka)	3,0 ml

<sup>a</sup> Vsaka viala vsebuje višek raztopine, ki omogoča odvzem 150 mg (1,5 ml).

#### *Starejši*

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

#### *Ledvična okvara*

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

#### *Jetrna okvara*

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

#### *Pediatrična populacija*

Prilagajanje odmerka pri mladostnikih, starih vsaj 12 let in s telesno maso najmanj 40 kg, ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Varnost in učinkovitost zdravila EVUSHELD pri otrocih, mlajših od 12 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

Za intramuskularno injiciranje.

Tiksagevimab in cilgavimab je treba dati kot ločeni zaporedni intramuskularni injekciji na različnih mestih injiciranja v dve različni mišici, po možnosti v glutealni mišici.

Ena škatla vsebuje dve viali:

- tiksagevimab raztopina za injiciranje (temno siva zaporka);
- cilgavimab raztopina za injiciranje (bela zaporka).

Za navodila o rokovanju z zdravilom pred uporabo glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

## 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

### Preobčutljivost, vključno z anafilaksijo

Pri uporabi zdravila EVUSHELD so poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilaksijo (glejte poglavje 4.8). Če se pojavijo znaki in simptomi klinično pomembne preobčutljivostne reakcije ali anafilaksije, takoj prekinite dajanje zdravila in uvedite ustrezna zdravila in/ali podporno zdravljenje.

### Kardiovaskularni in/ali tromboembolični dogodki

V študiji PROVENT je imelo več udeležencev v skupini z zdravilom EVUSHELD resnejše kardialne ali tromboembolične neželene dogodke (1,6 %) v primerjavi s tistimi v skupini s placebom (0,9 %). Večina udeležencev je imela srčno-žilne dejavnike tveganja in/ali srčno-žilne bolezni v anamnezi, ki bi lahko pojasnili pojav takšnih dogodkov.

Vzročna povezava med zdravilom EVUSHELD in temi dogodki ni bila ugotovljena.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom EVUSHELD je treba pretehtati tveganja in koristi zdravljenja pri posameznikih z velikim tveganjem za kardiovaskularne ali tromboembolične dogodke. Bolnike je treba opozoriti na znake ali simptome, ki kažejo na kardiovaskularni dogodek (zlasti na bolečino v prsnem košu, dispnejo, splošno slabo počutje, občutek omotice ali omedlevico) in jim naročiti naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo takšni simptomi.

### Klinično pomembne motnje strjevanja krvi

Tako kot vse intramuskularne injekcije, je treba zdravilo EVUSHELD previdno dajati bolnikom s trombocitopenijo ali kakršno koli motnjo strjevanja krvi.

### Odpornost na protivirusna zdravila

Klinična preskušanja z zdravilom EVUSHELD so bila izvedena, ko so prevladovale različice alfa, beta, gama in delta. Učinkovitost tiksagevimaba in cilgavimaba proti nekaterim krožečim različicam virusa SARS-CoV-2 z zmanjšano *in vitro* občutljivostjo je negotova (glejte poglavje 5.1).

Na podlagi kliničnih podatkov iz študije PROVENT je trajanje zaščite po uporabi enega odmerka zdravila EVUSHELD (150 mg tiksagevimaba in 150 mg cilgavimaba) ocenjeno na najmanj 6 mesecev. Zaradi *in vitro* opažene zmanjšane nevtralizacijske aktivnosti proti podrazličicama BA.1, BA1.1 (BA.1+R346K), BA.4 in BA.5 različice omikron, trajanje zaščite pri uporabi zdravila EVUSHELD proti tema dvema podrazličicama trenutno ni znano.

### Cepiva proti COVID-19

Profilaksa z zdravilom EVUSHELD pred izpostavljenostjo ni nadomestilo za cepljenje pri posameznikih, za katere se priporoča cepljenje proti COVID-19.

## 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

### Farmakokinetično medsebojno delovanje

Študij medsebojnega delovanja pri ljudeh niso izvedli.

Ni pričakovati, da bi se zdravilo EVUSHELD presnavljalo z jetrnimi encimi ali izločalo skozi ledvice. Tiksagevimab in cilgavimab se ne izločata skozi ledvice in se ne presnavljata z encimi citokroma P450 (CYP), zato interakcije z zdravili, ki se izločajo skozi ledvice ali so substrati, induktorji ali zaviralci encimov CYP, niso verjetne.

Na podlagi farmakokinetičnega modeliranja cepljenje proti COVID-19 po uporabi zdravila EVUSHELD ni imelo klinično pomembnega vpliva na očistek zdravila EVUSHELD.

Na podlagi farmakokinetičnega modeliranja stanje imunske oslabelosti ni klinično pomembno vplivalo na očistek zdravila EVUSHELD.

#### Farmakodinamično medsebojno delovanje

Študij medsebojnega delovanja pri ljudeh niso izvedli.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Ni podatkov o uporabi tiksagevimaba in cilgavimaba pri nosečnicah oziroma so podatki omejeni.

Predklinične študije vpliva na sposobnost razmnoževanja s tiksagevimabom in cilgavimabom niso bile izvedene (glejte poglavje 5.3). V študijah navzkrižne reaktivnosti tkiv s tiksagevimabom in cilgavimabom, v katerih so uporabili tkiva človeškega ploda, niso ugotovili vezave na tkiva, ki bi bila klinično pomembna. Znano je, da protitelesa humanega imunoglobulina G1 (IgG1) prehajajo skozi posteljico, zato se tiksagevimab in cilgavimab lahko preneseta z matere na razvijajoči se plod. Možna korist zdravljenja s tiksagevimabom in cilgavimabom in možno tveganje njunega prehoda skozi placento za razvijajoči se plod nista znana.

Zdravilo EVUSHELD se lahko med nosečnostjo uporablja samo, če pričakovane koristi za mater upravičujejo morebitna tveganja za plod.

#### Dojenje

Ni znano, ali se tiksagevimab in cilgavimab izločata v materino mleko, vendar je znano, da se IgG matere v prvih dneh po porodu prenese v mleko.

Ker tiksagevimab in cilgavimab neposredno ciljata na beljakovino bodice virusa SARS-CoV-2 in ker je sistemska absorpcija po peroralnem zaužitju protiteles majhna, pride v poštev uporaba zdravila EVUSHELD med dojenjem, kadar je to klinično indicirano.

#### Plodnost

Podatkov o vplivu tiksagevimaba in cilgavimaba na plodnost pri človeku ni. Učinkov na plodnost samcev in samic v študijah na živalih niso ocenjevali.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo EVUSHELD nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

V študijah profilakse III. faze je 150 mg tiksagevimaba in 150 mg cilgavimaba v obliki intramuskularne injekcije prejelo skupno 4210 odraslih. Najpogostejša neželena učinka ( $\geq 1\%$ ) sta bila reakcija na mestu injiciranja (1,6 %) in preobčutljivost (1,0 %).

Skupno 452 nehospitaliziranih odraslih bolnikov z blago do zmerno boleznijo COVID-19 je v študiji zdravljenja III. faze prejelo 300 mg tiksagevimaba in 300 mg cilgavimaba v obliki intramuskularne injekcije. Celoten varnostni profil je bil podoben kot pri udeležencih, ki so prejeli 150 mg tiksagevimaba in 150 mg cilgavimaba v študijah profilakse. Najpogostejši neželeni učinek ( $\geq 1\%$ ) je bila reakcija na mestu injiciranja (2,4 %).

### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki v preglednici 2 so navedeni po organskih sistemih po MedDRA in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene, kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

#### **Preglednica 2: Seznam neželenih učinkov**

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinek	Pogostnost <sup>a</sup>
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost <sup>b</sup>	pogosti
	anafilaksija <sup>c</sup>	redki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcija, povezana z injiciranjem <sup>d</sup>	občasni
Poškodbe, zastrupitev in zapleti pri posegih	reakcija na mestu injiciranja <sup>e</sup>	pogosti

<sup>a</sup> Pogostnosti temeljijo na izpostavljenosti 150 mg tiksagevimaba in 150 mg cilgavimaba iz kumulativnih podatkov študij profilakse.

<sup>b</sup> Vključuje prednostne izraze izpuščaj in urtikarija.

<sup>c</sup> Ugotovljeno iz poročil v obdobju trženja/po pridobitvi dovoljenja za promet (glejte poglavje 4.4).

<sup>d</sup> Opis dogodkov, o katerih so poročali v okviru prednostnega izraza reakcija, povezana z injiciranjem, obsega glavobol, mrzlico in pordelost, nelagodje ali bolečino v okolici mesta injiciranja.

<sup>e</sup> Vključuje prednostne izraze bolečina na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja, pruritus na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja in induracija na mestu injiciranja.

### *Pediatrična populacija*

Za pediatrične bolnike, mlajše od 18 let, podatkov ni na voljo (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje zdravila tiksagevimaba in cilgavimaba ni. Zdravljenje prevelikega odmerjanja mora obsegati splošne podporne ukrepe, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in opazovanjem kliničnega stanja bolnika.

V kliničnih študijah so intramuskularno uporabili odmerke do 300 mg tiksagevimaba in 300 mg cilgavimaba ter intravensko odmerke do 1500 mg tiksagevimaba in 1500 mg cilgavimaba, ne da bi se pojavili toksični učinki, ki bi omejili odmerke.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: imunski serumi in imunoglobulini, protivirusna monoklonska protitelesa, oznaka ATC: J06BD03.

#### Mehanizem delovanja

Tiksagevimab in cilgavimab sta rekombinantni humani monoklonski protitelesi IgG1 $\kappa$  s substitucijami aminokislin v predelih Fc, z namenom podaljšanja razpolovnega časa protiteles in zmanjšanja delovanja protiteles ter s tem možnega tveganja za okrepitev bolezni, odvisno od protiteles (glejte poglavje 5.3). Tiksagevimab in cilgavimab se lahko hkrati vežeta na neprekrivajoča se območja receptorja vezavne domene beljakovine bodice (RBD - receptor binding domain) virusa SARS-CoV-2. Tiksagevimab, cilgavimab in njuna kombinacija se vežejo na beljakovino bodice z ravnotežnimi disociacijskimi konstantami  $K_D = 2,76$  pM, 13,0 pM oziroma 13,7 pM, pri čemer blokirajo njeno interakcijo s človeškim receptorjem ACE2, kar povzroči blokado vstopa virusa. Tiksagevimab, cilgavimab in njuna kombinacija blokirajo vezavo RBD na človeški receptor ACE2 z vrednostmi  $IC_{50}$  0,32 nM (48 ng/ml), 0,53 nM (80 ng/ml) in 0,43 nM (65 ng/ml).

#### Protivirusno delovanje

V testu nevtralizacije virusa SARS-CoV-2 na celicah Vero E6 so tiksagevimab, cilgavimab in njuna kombinacija nevtralizirali SARS-CoV-2 (izolat USA-WA1/2020) z vrednostmi  $EC_{50}$  60,7 pM (9 ng/ml), 211,5 pM (32 ng/ml) oziroma 65,9 pM (10 ng/ml). Te *in vitro* vrednosti se ujemajo z *in vivo* klinično učinkovitimi koncentracijami v serumu 2,2  $\mu$ g/ml zdravila EVUSHELD.

#### Odpornost na protivirusna zdravila

Z virusom SARS-CoV-2 ali rekombinantnim virusom vezikularnega stomatitisa, ki je kodiral beljakovino bodice virusa SARS-CoV-2 (pseudovirus), so izvedli pasažiranje v celičnih kulturah v prisotnosti tiksagevimaba ali cilgavimaba posamezno ali obeh skupaj v kombinaciji. Različice z ubežnimi mutacijami so ugotovili po pasažiranju s cilgavimabom, ne pa tudi s tiksagevimabom ali s tiksagevimabom in cilgavimabom v kombinaciji.

V nevtralizacijskih testih z uporabo rekombinantnih pseudovirusov SARS-CoV-2, ki vsebujejo posamezne substitucije v bodici, ugotovljene v krožečem virusu SARS-CoV-2, so različice z zmanjšano dovzetnostjo samo za tiksagevimab vključevale tiste s substitucijo F486S (> 600-kratno zmanjšanje) in F486V (121- do 149-kratno), različice z zmanjšano dovzetnostjo samo za cilgavimab pa so vključevale tiste s substitucijami R346I (> 200-kratno), K444E (> 200-kratno), K444Q (> 200-kratno) in K444R (> 200-kratno).

Kombinacija tiksagevimaba in cilgavimaba je ohranila polno do skoraj polno nevtralizacijsko aktivnost proti različicam sevov pseudovirusa in/ali živega virusa SARS-CoV-2 z vsemi substitucijami v bodici, opredeljenimi v zaskrbljujočih različicah alfa (B.1.1.7), beta (B.1.351), gama (P.1), delta (B.1.617.2) in delta [+K417N] (AY.1/AY.2) ter omikron (BA.2). Pseudotipizirani virusu podobni delci, ki izražajo beljakovino bodice, in avtentični različici virusa SARS-CoV-2, omikron BA.1 (B.1.1.529) in omikron BA.1.1 (B.1.1.529 [+R346K]) so pokazalo zmanjšano dovzetnost za kombinacijo tiksagevimaba in cilgavimaba (preglednica 3).

Zbiranje podatkov še vedno poteka, da bi bolje razumeli, kako so lahko majhna zmanjšanja aktivnosti, opažena pri avtentičnih sevih virusa SARS-CoV-2 ali analizah psevdotipiziranih virusom podobnih delcev, povezana s kliničnimi rezultati.

**Preglednica 3: Podatki o nevtralizaciji psevdovirusa in avtentičnega virusa SARS-CoV-2 za variantne substitucije virusa SARS-CoV-2 s tiksagevimabom in cilgavimabom skupaj**

Linija Pango s substitucijami v beljakovini bodice	Testirane karakteristične substitucije v RBD	Večkratnik zmanjšanja občutljivosti		IC <sub>50</sub> (ng/ml)	
		Psevdovirus <sup>b</sup>	Živi virus <sup>c</sup>	Psevdovirus <sup>b</sup>	Živi virus <sup>c</sup>
<b>Zaskrbljujoče različice</b>					
B.1.1.7 (alfa, VB)	N501Y	1,0 - 5,2	0,5 - 1,4	1,1 - 9,0	4 - 39,5
B.1.351 (beta, Južna 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 - 2,0	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 Omikron, BA.1 (Botswana)	G339D:S371L:S373P: S375F:K417N:N440K: G446S:S477N:T478K: E484A:Q493R:G496S: Q489R:N501Y:Y505H	132 - 183	12 - 30	51 - 277	147 - 278
Omikron BA.1.1 (več držav)	G339D:R346K:S371L: S373P: S375F:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: G496S:Q489R:N501Y: Y505H	424	176	466	1147
Omikron BA.2 (več držav)	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
Omikron BA.2.12.1 (Združene države Amerike)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452Q:S477N+T478K: E484A:Q493R:Q498R: N501Y: Y505H	5	ND	10,7	ND



Linija Pango s substitucijami v beljakovini bodice	Testirane karakteristične substitucije v RBD	Večkratnik zmanjšanja občutljivosti		IC <sub>50</sub> (ng/ml)	
		Psevdovirus <sup>b</sup>	Živi virus <sup>c</sup>	Psevdovirus <sup>b</sup>	Živi virus <sup>c</sup>
Omikron BA.3 (več držav)	G339D:S371F:S373P: S375F:D405N:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: Q498R:N501Y:Y505H	16	ND	34,5	ND
Omikron BA.4 (več držav)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452R:S477N:T478K: E484A:F486V:Q498R: N501Y:Y505H	33 - 65	ND	65 – 69,4	ND
Omikron BA.5 (več držav)	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>Pozornost vzbujajoče različice</b>					
B.1.525 (eta, več držav)	E484K	1,8 – 3,0	ND	5 – 9,5	ND
B.1.526 (jota, ZDA)	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 (mi, Kolumbija)	R346K:E484K:N501Y	7,5	ND	17,3	ND
<b>Različice z opozorilom za nadaljnje spremljanje</b>					
B.1.427/B.1.429 (epsilon, ZDA)	L452R	0,8 – 2,9	1,3 – 3,5	1,0 – 4,5	5,0 – 14,0
R.1 (več držav)	E484K	3,5	ND	4,6	ND
B.1.1.519 (več držav)	T478K	1,0 – 1,4	ND	2,0 – 2,3	ND
C.36.3 (več držav)	R346S:L452R	2,3	ND	3,9	ND
B.1.214.2 (več držav)	Q414K:N450K	0,8	ND	1,6	ND
B.1.619.1 (več držav)	N440K:E484K	3,3	ND	7,6	ND
<b>Različice, za katere ni več potrebno nadaljnje spremljanje</b>					
P.2 (zeta, Brazilija)	E484K	2,9	ND	10,4	ND

Linija Pango s substitucijami v beljakovini bodice	Testirane karakteristične substitucije v RBD	Večkratnik zmanjšanja občutljivosti		IC <sub>50</sub> (ng/ml)	
		Psevdovirus <sup>b</sup>	Živi virus <sup>c</sup>	Psevdovirus <sup>b</sup>	Živi virus <sup>c</sup>
B.1.616 (Francija)	V483A	0,4 – 0,5	ND	1,1 – 1,2	ND
A.23.1 (VB)	V367F	0,4	ND	0,5	ND
A.27 (več držav)	L452R:N501Y	0,8	ND	1,8	ND
AV.1 (več držav)	N439K:E484K	5,9	ND	13,0	ND

<sup>a</sup> Razpon zmanjšane moči *in vitro* v več sklopih sočasno pojavljajočih se substitucij in/ali ocen laboratorijev za testiranje z uporabo raziskovalnih testov; povprečni večkratnik spremembe polovične maksimalne inhibitorne koncentracije (IC<sub>50</sub>) monoklonskega protitelesa, potrebne za 50-odstotno zmanjšanje okužb v primerjavi z referenčnim sevom divjega tipa.

<sup>b</sup> Preizkušani so bili psevdovirusi, ki izražajo celotno različico beljakovine bodice virusa SARS-CoV-2 in posamezne karakteristične substitucije bodice, razen L452Q, vključno s sevoma alfa (+L455F, E484K, F490S, Q493R in/ali S494P) in delta (+K417N) z dodatnimi indiciranimi substitucijami v RBD, ki znotraj teh linij niso več zaznane ali so zaznane na izjemno nizkih ravneh.

<sup>c</sup> Testirane so bile avtentične različice virusa SARS-CoV-2, ki izražajo celotno različico beljakovine bodice, vključno s sevom alfa (+E484K ali S494P), z dodatnimi indiciranimi substitucijami RBD, ki niso več zaznane ali so zaznane na izjemno nizkih ravneh znotraj teh linij.

ND, ni določeno; RBD, vezavna domena receptorja (receptor binding domain)

Ni znano, kako se podatki o nevtralizaciji učinkovitosti psevdovirusa ali avtentičnega virusa SARS-CoV-2 ujemajo s kliničnimi rezultati.

V preskušanju PROVENT so bili podatki o sekvenciranju, zbrani ob obiskih zaradi bolezni, razpoložljivi za 21 udeležencev s simptomatsko okužbo COVID-19 (7 jih je prejelo tiksagevimab in cilgavimab ter 14 placebo). Pri frakciji alelov  $\geq 25\%$ , sta bili najpogosteje opaženi zaskrbljujoči različici ali pozornost vzbujajoči različici sevov alfa (5 skupnih dogodkov, vsi v skupini, ki je prejela placebo) in delta (7 skupnih dogodkov, 6 v skupini, ki je prejela placebo in 1 v skupini, ki je prejela zdravilo EVUSHELD), pri čemer so opazili tudi 7 zaporedij sevov prednikov (3 v skupini, ki je prejela placebo in 4 v skupini, ki je prejela zdravilo EVUSHELD).

Možno je, da bi imele različice, povezane z odpornostjo na tiksagevimab in cilgavimab skupaj, navzkrižno odpornost na druga monoklonska protitelesa, ki ciljajo na beljakovine RBD virusa SARS-CoV-2. Tiksagevimab in cilgavimab skupaj sta obdržala aktivnost proti psevdovirusom s posameznimi substitucijami v bodici virusa SARS-CoV-2 (E484D/K/Q, F490S, Q493R, S494P, K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, F486V in Q493K), ugotovljenim pri nevtralizacijskih ubežnih različicah pri uporabi drugih monoklonskih protiteles, ki ciljajo na RBD beljakovine bodice virusa SARS-CoV-2.

Podatki o sekvenciranju ob izhodiščnem obisku so bili v preskušanju TACKLE na voljo za 748 udeležencev (382 jih je prejelo tiksagevimab in cilgavimab, 367 pa placebo). Pri alelni frakciji  $\geq 25\%$  je bil delež udeležencev, okuženih z zaskrbljujočimi različicami ali zanimivimi različicami sevov, uravnotežen med terapevtskima skupinama, vključno z udeleženci z različico alfa, beta, gama, delta, lambda in mi.

#### Farmakodinamični učinki

V študiji PROVENT so bile po intramuskularnem odmerku 150 mg tiksagevimaba in 150 mg cilgavimaba na dan 8, 29, 58, 92, 183 in 366 geometrične sredine titrov (GMT – geographic mean titres) nevtralizacijskih protiteles 19, 23, 18, 14, 6 in 3–krat večje od GMT, izmerjenih v plazmi bolnikov, ki so preboleli COVID-19 (GMT = 30,8).

V študiji TACKLE so po enkratnem intramuskularnem odmerku 300 mg tiksagevimaba in 300 mg cilgavimaba opazili več kot 5-kratno povečanje GMT nevtralizacijskih protiteles v skupini, ki je prejela zdravilo EVUSHELD do 169. dne v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo: 16-, 14-, 22-18- oziroma 5,3-krat več kot pri placebo na 6., 15., 29., 85. oziroma 169. dan.

### Imunogenost

V preskušanju PROVENT so po enkratnem odmerku zdravila EVUSHELD (150 mg tiksagevimaba in 150 mg cilgavimaba) med zdravljenjem nastala protitelesa proti tiksagevimabu, cilgavimabu in zdravilu EVUSHELD, zaznali pri 7,6 % (234/3085), 11,3 % (341/3024) in 13,1 % (403/3086) udeležencev, ki so prejeli zdravilo EVUSHELD, pri katerih je bilo mogoče oceniti protitelesa proti zdravilu (ADA - anti-drug antibodies).

V preskušanju TACKLE so po enkratnem odmerku zdravila EVUSHELD (300 mg tiksagevimaba in 300 mg cilgavimab) med zdravljenjem nastala protitelesa proti tiksagevimabu zaznali pri 7,3 % (27/372), proti cilgavimabu pri 12,7 % (46/363) in proti zdravilu EVUSHELD pri 14,5 % (54/373) udeležencev, pri katerih je bilo mogoče oceniti ADA.

Ni dokazov o povezavi ADA s kakršnim koli vplivom na farmakokinetiko ali varnost.

### Klinična učinkovitost

#### *Profilaksa bolezni COVID-19*

PROVENT je bilo randomizirano (2 : 1), dvojno slepo, s placebo nadzorovano klinično preskušanje III. faze, v katerem so preučevali zdravilo EVUSHELD za predekspozicijsko profilakso bolezni COVID-19 pri odraslih, starih  $\geq 18$  let. Vključeni udeleženci so posamezniki, za katere velja, da imajo povečano tveganje za nezadosten odziv na aktivno imunizacijo (zaradi starosti  $\geq 60$  let, sočasnih bolezni, predhodno obstoječe kronične bolezni, imunokompromitiranosti ali netolerantnce na cepljenje) ali je pri njih povečano tveganju za okužbo z virusom SARS-CoV-2 (zaradi njihove lokacije ali okoliščin ob vključitvi, na primer zdravstveni delavci, vključno z osebjem v ustanovah za dolgotrajno oskrbo, delavci v visokotveganih industrijskih okoljih ali osebe, živeče v tesni bližini, vključno s študenti v študentskih domovih in osebami v vojašnicah). Udeleženci so prejeli bodisi 150 mg tiksagevimaba in 150 mg cilgavimaba bodisi placebo, v dveh ločenih intramuskularnih injekcijah. Iz študije so izključili udeležence z anamnezo laboratorijsko potrjene okužbe z virusom SARS-CoV-2 ali pozitivnostjo na protitelesa virusa SARS-CoV-2 ob presejanju.

Izhodiščne demografske značilnosti so bile dobro uravnotežene v skupinah, ki so prejele zdravilo EVUSHELD ali placebo. Mediana starosti je bila 57 let (24 % udeležencev je bilo starih 65 let ali več in 4 % udeležencev je bilo starih 75 let ali več), 46 % udeležencev je bilo žensk, 73 % je bilo belcev, 3 % je bilo Azijcev, 17 % je bilo črncev/Afroameričanov, 15 % pa Latinoameričanov. Od 5197 udeležencev jih je 78 % ob izhodišču imelo sočasne bolezni ali značilnosti, povezane s povečanim tveganjem za hudo obliko bolezni COVID-19, vključno z debelostjo (42 %), sladkorno boleznijo (14 %), boleznimi srca in ožilja (8 %), rakom (vključno z rakom v anamnezi) (7 %), kronično obstruktivno pljučno boleznijo (5 %), kronično boleznijo ledvic (5 %), kronično boleznijo jeter (5 %), imunosupresivnimi zdravili (3 %) in imunosupresivno boleznijo (< 1 %).

Primarna analiza je vključevala 5172 udeležencev, ki so bili na začetku SARS-CoV-2 RT-PCR-negativni, od katerih jih je 3441 prejela zdravilo EVUSHELD, 1731 pa placebo. Zdravilo EVUSHELD je pomembno (vrednost  $p < 0,001$ ) zmanjšalo tveganje za SARS-CoV-2 RT-PCR-pozitivno simptomatsko bolezen (COVID-19) v primerjavi s placebo (preglednica 4). Mediani čas spremljanja po prejetju odmerka je znašal 83 dni.

#### Preglednica 4: Pojavnost bolezni COVID-19

	N	Število dogodkov, <sup>a</sup> n (%)	Relativno zmanjšanje tveganja, % (95 % IZ)
Zdravilo EVUSHELD <sup>b</sup>	3441	8 (0,2 %)	77 % (46; 90)
Placebo	1731	17 (1,0 %)	

IZ = interval zaupanja, N = število udeležencev v analizi.

<sup>a</sup> Primarni opazovani dogodek; udeleženec je bil opredeljen kot primer bolezni COVID-19, če se je njegov prvi primer SARS-CoV-2 RT-PCR-pozitivne simptomatske bolezni pojavil po prejemu odmerku in pred 183. dnevom.

<sup>b</sup> 150 mg tixagevimaba in 150 mg cilgavimaba.

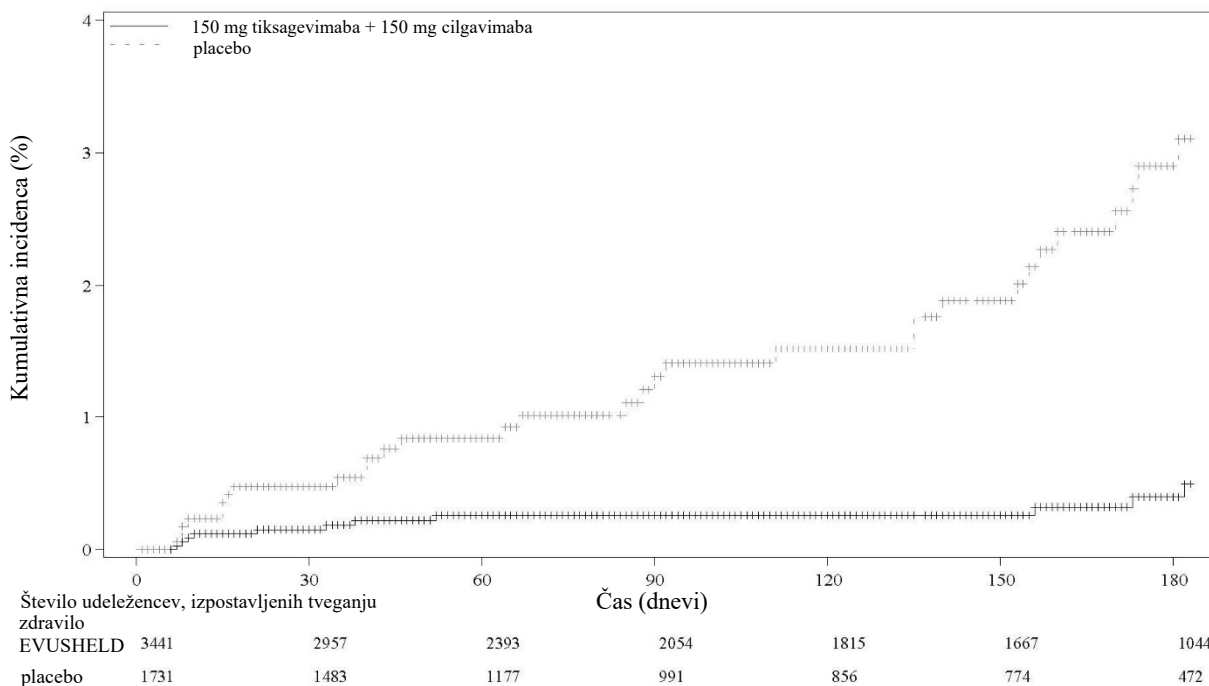
Učinkovitost je bila dosledna v vseh vnaprej določenih podskupinah, vključno s skupinami po starosti, spolu, etnični pripadnosti in z izhodiščnimi sočasnimi boleznimi ali značilnostmi, povezanimi s povečanim tveganjem za hudo obliko bolezni COVID-19.

Med udeleženci, ki so prejeli zdravilo EVUSHELD, ni bilo hudih/kritičnih dogodkov bolezni COVID-19 (opredeljenih kot SARS-CoV-2 RT-PCR-pozitivna simptomatska bolezen, za katero je značilna najmanj pljučnica [zvišana telesna temperatura, kašelj, tahipneja ali dispneja in pljučni infiltrati] ali hipoksemija [ $SpO_2 < 90\%$  na sobnem zraku in/ali huda dihalna stiska] in ocena na lestvici SZO kliničnega napredovanja 5 ali več) v primerjavi z enim dogodkom (0,1 %) med udeleženci, ki so prejeli placebo.

Izvedli so dodatno presečno zbiranje podatkov, da bi zagotovili *post-hoc* posodobljene analize varnosti in učinkovitosti; mediano spremljanje je znašalo 6,5 meseca za udeležence tako v skupini z zdravilom EVUSHELD kot placebo. Relativno zmanjšanje tveganja SARS-CoV-2 RT-PCR-pozitivne simptomatske bolezni je znašalo 83 % (95 % IZ: 66, 91), z 11/3441 (0,3 %) dogodki v skupini z zdravilom EVUSHELD in 31/1731 [1,8 %] dogodki v skupini s placebo (glejte sliko 1). Med udeleženci, ki so prejeli zdravilo EVUSHELD, ni bilo hudih/kritičnih dogodkov bolezni COVID-19, v primerjavi s petimi dogodki med udeleženci, ki so prejeli placebo.

V raziskovalnih analizah vseh udeležencev, ki so prejeli zdravilo EVUSHELD ali placebo, vključno s 25 udeleženci, za katere je bilo kasneje ugotovljeno, da so bili že na začetku SARS-CoV-2 RT-PCR-pozitivni, je bilo relativno zmanjšanje tveganja za SARS-CoV-2 RT-PCR-pozitivno simptomatsko bolezen 78 % (95 IZ 59, 88), z 14/3460 (0,4 %) dogodki v kraku z zdravilom EVUSHELD in s 31/1737 (1,8 %) dogodki v kraku s placebo pri mediani spremljanja 6,5 meseca.

**Slika 1: Kaplan-Meier: kumulativna incidenca simptomatske bolezni COVID-19**



Prevladujoče različice virusa SARS-CoV-2 v obtoku za časovno obdobje, predstavljeno na sliki 1, so bile alfa, beta, gama, epsilon in delta. Glede na incidenco primarnih končnih dogodkov je bilo trajanje učinkovitosti 6 mesecev.

#### Zdravljenje blage do zmerno bolezni COVID-19

Preskušanje TACKLE je bilo randomizirano (1 : 1), dvojno slepo, s placebom nadzorovano klinično preskušanje III. faze, v katerem so preučevali zdravilo EVUSHELD za zdravljenje odraslih bolnikov z blago do zmerno boleznijo COVID-19. Študija je vključila osebe, ki niso bile cepljene proti COVID-19, niso bile hospitalizirane za zdravljenje bolezni COVID-19 in so imele vsaj 1 ali več simptomov bolezni COVID-19, ki so bili vsaj blagi glede na resnost. Zdravljenje se je začelo v 3 dneh po pridobitvi vzorca, ki je pokazal pozitivno virusno okužbo SARS-CoV-2, in v  $\leq 7$  dneh po pojavu simptoma/simptomov bolezni COVID-19. Bolniki so bili deležni standardnega zdravljenja in bodisi 300 mg tixagevimaba in 300 mg cilgavimaba (N = 413) bodisi placeba (N = 421), uporabljenih v dveh ločenih intramuskularnih injekcijah. Udeležence so stratificirali glede na čas od pojava simptomov ( $\leq 5$  dni v primerjavi z  $> 5$  dnevi) in tveganje za napredovanje v hudo obliko bolezni COVID-19 (veliko tveganje v primerjavi z majhnim tveganjem).

Demografske in bolezenske značilnosti so bile med terapevtsko skupino in skupino s placebom dobro uravnotežene. Ob izhodišču je bila mediana starost 46 let (13 % preiskovancev je bilo starih 65 let ali več), 50 % je bilo žensk, 62 % belcev, 5,6 % Azijcev, 4,0 % črncev in 52 % latinoameričanov. Večina udeležencev (84 %) je bila ob izhodišču seronegativnih in 90 % je imelo večje tveganje za napredovanje v hudo obliko bolezni COVID-19; to je bilo opredeljeno bodisi kot starost 65 let ali več ob randomizaciji bodisi kot starost  $< 65$  let ob hkrati prisotnem vsaj enem zdravstvenem stanju ali drugem dejavniku, ki posameznika izpostavlja večjemu tveganju za napredovanje v hudo obliko bolezni COVID-19. Sočasna bolezenska stanja z velikim tveganjem so vključevala: debelost (ITM  $\geq 30$ ) (43 %), kajenje (trenutno ali v preteklosti) (40 %), hipertenzijo (28 %), kronično pljučno bolezen ali zmerno do hudo astmo (12 %), sladkorno bolezen (12 %), bolezni srca in ožilja (vključno z anamnezo možganske kapi) (9 %), imunsko oslabelelost (zaradi presaditve parenhimskega organa, krvi ali kostnega mozga, imunskih pomanjkljivosti, virusa HIV, uporabe kortikosteroidov ali uporabe drugih imunosupresivnih zdravil) (5 %), raka (4 %), kronično bolezen ledvic (2 %) ali kronično bolezen jeter (2 %).

Na klinični lestvici napredovanja bolezni COVID-19 po SZO je imelo 88 % bolnikov ob izhodišču oceno 2 in 12 % oceno 3; pred zdravljenjem so simptomi trajali mediano 5 dni.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil sestavljen iz bodisi hude bolezni COVID-19 bodisi smrti zaradi katerega koli vzroka do 29. dne, in sicer med udeleženci, ki so prejeli zdravljenje v 7 dneh po pojavu simptomov ter ob izhodišču niso bili hospitalizirani. Huda oblika bolezni COVID-19 je bila opredeljena bodisi kot pljučnica (zvišana telesna temperatura, kašelj, tahipneja ali dispneja ter pljučni infiltrati na rentgenogramu prsnih organov ali računalniški tomografiji pljuč) bodisi kot hipoksemija ( $SpO_2 < 90$  % na sobnem zraku in/ali huda dihalna stiska) ter oceno 5 ali več na lestvici kliničnega napredovanja po SZO. Zdravilo EVUSHELD je v primerjavi s placebom statistično značilno zmanjšalo primere hude oblike bolezni COVID-19 ali smrti zaradi katerega koli vzroka (preglednica 5). Glede na majhno velikost vzorca ni mogoče sklepati o učinkovitosti pri seropozitivnih bolnikih.

**Preglednica 5. Pojavnost hudega COVID-19 ali smrti zaradi katerega koli vzroka do 29. dne**

Populacija	Zdravljenje	N	Število dogodkov, n (%)	Relativno zmanjšanje tveganja, % (95 % IZ)	Vrednost p <sup>a</sup>
Nehospitalizirani bolniki, ki so prejeli zdravilo ≤ 7 dni od pojava simptomov (mFAS)	Zdravilo EVUSHELD <sup>b</sup>	407	18 (4,4 %)	50 % (15; 71)	p = 0,010
	Placebo	415	37 (8,9 %)		
Vsi randomizirani udeleženci, vključno s hospitaliziranimi in nehospitaliziranimi bolniki (FAS)	Zdravilo EVUSHELD <sup>b</sup>	446	24 (5,4 %)	42 % (5; 64)	p = 0,028
	Placebo	444	44 (9,2 %)		

IZ = interval zaupanja, N = število v analizo vključenih udeležencev, mFAS (modified full analysis set) = modificiran celotni nabor za analizo, FAS (full analysis set) = celotni nabor za analizo.

<sup>a</sup> Rezultati CMH testa s stratifikacijo glede na čas od pojava simptomov ( $\leq 5$  ali  $> 5$  dni) in tveganje za napredovanje v hudo obliko bolezni COVID-19 (visoko ali nizko).

<sup>b</sup> 300 mg tiksagevimaba in 300 mg cilgavimaba  
Manjkajoči podatki o odzivu niso bili imputirani.

Relativno zmanjšanje tveganja je bilo 67 % (95 % IZ 31; 84) pri nehospitaliziranih bolnikih, ki so prejeli odmerek v 5 dneh po pojavu simptomov (p = 0,002).

Na rezultate primarnega sestavljenega opazovanega dogodka je ključno vplivala pojavnost hude oblike bolezni COVID-19. Do 29. dne so zabeležili 7 smrtnih primerov, 3 v skupini z zdravilom EVUSHELD in 4 v skupini s placebom. Od 7 smrtnih primerov 2 nista bila povezana z boleznijo COVID-19. Oba ta primera sta bila v skupini z zdravilom EVUSHELD in sta prispevala k primarnemu sestavljenemu opazovanemu dogodku.

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom EVUSHELD za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri profilaksi in zdravljenju bolezni COVID-19 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetika tiksagevimaba in cilgavimaba sta po enkratni intravenski uporabi odmerkov od 150 mg tiksagevimaba in 150 mg cilgavimaba do 1500 mg tiksagevimaba in 1500 mg cilgavimaba primerljivi, linearni in sorazmerni z odmerkom. Populacijska farmakokinetična analiza podatkov zdravih prostovoljcev in bolnikov, vključenih v tri preskušanja III. faze za tiksagevimab in cilgavimab,

v katerih so proučevali profilakso pred izpostavljenostjo (PROVENT), profilakso po izpostavljenosti (STORMCHASER) in zdravljenje blage do zmerne bolezni COVID-19 (TACKLE), kot tudi podatke iz petih dodatnih študij I. in II. faze, z odmerki od 300 mg (150 mg tixagevimaba in 150 mg cilgavimaba) do 600 mg (300 mg tixagevimaba in 300 mg cilgavimaba) ob intramuskularnem dajanju in 300 mg (150 mg tixagevimaba in 150 mg cilgavimaba) do 3000 mg (1500 mg tixagevimaba in 1500 mg cilgavimaba) ob intravenskem dajanju, podpira sorazmernost odmerkov tixagevimaba, cilgavimaba in zdravila EVUSHELD.

### Absorpcija

Na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modeliranja je bila po enkratnem intramuskularnem odmerku 150 mg tixagevimaba in 150 mg cilgavimaba predvidena mediana (90 % interval napovedi [PI]) največje serumske koncentracije ( $C_{max}$ ) zdravila EVUSHELD 26,9 µg/ml (90 % PI: 12,6; 53,7), mediani čas za doseganje  $C_{max}$  je bil ( $T_{max}$ ) 19 dni (90 % PI: 5; 45).

Po enkratnem intramuskularnem odmerku 300 mg tixagevimaba in 300 mg cilgavimaba je bila predvidena  $C_{max}$  zdravila EVUSHELD 53,9 µg/ml (90 % PI: 25,2;107,3), kar je bilo doseženo pri mediani  $T_{max}$  19 dni (90 % PI: 5; 46).

Ocenjena absolutna biološka uporabnost je bila 67,1 % za zdravilo EVUSHELD, 61,5 % za tixagevimab in 65,8 % za cilgavimab.

### Porazdelitev

Na podlagi farmakokinetičnega modeliranja je osrednja količina porazdelitev znašala 3,17 l za tixagevimab in 3,52 l za cilgavimab. Periferni volumen porazdelitve je znašal 1,77 l za tixagevimab in 1,82 l za cilgavimab.

### Biotransformacija

Pričakuje se, da se tixagevimab in cilgavimab po katabolnih poteh razgradita v majhne peptide in aminokislinske komponente, enako kot endogena protitelesa IgG.

### Izločanje

Mediana očistka (95 % IZ) je znašala 0,050 (0,049; 0,052) l/dan za zdravilo EVUSHELD, 0,046 (0,044; 0,047) l/dan za tixagevimab in 0,052 (0,049; 0,054) l/dan za cilgavimab, interindividualna variabilnost pa je znašala 43 %, 41 % in 44 %. Ocenjena mediana (5. in 95. percentil) končnega razpolovnega časa izločanja v populaciji je bila 79 (46, 101) dni za zdravilo EVUSHELD, 81 (49, 106) dni za tixagevimab in 78 (49, 97) dni za cilgavimab.

Po enkratnem intramuskularnem odmerku 150 mg tixagevimaba in 150 mg cilgavimaba je bila predvidena mediana serumske koncentracije za zdravilo EVUSHELD 24,5 µg/ml (90 % PI: 11,8; 44,8) na dan 29 in 6,2 µg/ml (90 % PI: 1,8; 14,7) na dan 183.

Po enkratnem intramuskularnem odmerku 300 mg tixagevimaba in 300 mg cilgavimaba je bila predvidena mediana serumske koncentracije za zdravilo EVUSHELD 49,1 µg/ml (90 % PI: 23,6; 89,5) na dan 29 in 12,5 µg/ml (90 % PI: 3,6; 29,3) na dan 183.

Očistek tixagevimaba ali cilgavimaba se ni klinično pomembno razlikoval med udeleženci s COVID-19, vključenimi v preskušanje TACKLE, in udeleženci, vključenimi v študije profilakse.

## Posebne skupine bolnikov

### *Ledvična okvara*

Posebnih študij za preučitev učinkov okvare ledvic na farmakokinetiko tiksagevimaba in cilgavimaba niso izvedli.

Tiksagevimab in cilgavimab se ne izločita nespremenjena v urinu, zato ni pričakovati, da bi okvara ledvic pomembno vplivala na izpostavljenost tiksagevimaba in cilgavimaba. Podobno ni pričakovati, da bi dializa vplivala na farmakokinetiko tiksagevimaba in cilgavimaba.

Na podlagi analize farmakokinetike populacije ni razlik v očistku tiksagevimaba in cilgavimaba pri bolnikih z okvaro ledvic (ocenjeno z izhodiščnim eGFR in očistkom kreatinina) v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. V vzorcu populacije za farmakokinetično modeliranje ni bilo dovolj udeležencev s hudo okvaro ledvic, da bi bilo mogoče oblikovati sklepe.

### *Jetrna okvara*

Posebnih študij za preučitev učinkov okvare jeter na farmakokinetiko tiksagevimaba in cilgavimaba niso izvedli. Vpliv okvare jeter na farmakokinetiko tiksagevimaba in cilgavimaba naj bi bil majhen.

Pričakovati je, da se tiksagevimab in cilgavimab katabolizirata v več tkivih skozi proteolitično razgradnjo v aminokislino in reciklirata v druge beljakovine, zato ni pričakovati, da bi okvara jeter vplivala na izpostavljenost tiksagevimabu in cilgavimabu.

### *Starejši*

Od udeležencev v združeni farmakokinetični analizi jih je bilo 17,6 % (N = 871) starih 65 let ali več in 3,2 % (N = 156) starih 75 let ali več. Pri geriatričnih preiskovancih ( $\geq 65$  let) v primerjavi z mlajšimi posamezniki ni klinično pomembne razlike v farmakokinetiki tiksagevimaba in cilgavimaba.

### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetike tiksagevimaba in cilgavimaba pri osebah, starih  $< 18$  let, niso ocenjevali.

Z uporabo populacijskega farmakokinetičnega modeliranja in simulacije je pričakovati, da bo priporočeni režim odmerjanja pri mladostnikih, starih vsaj 12 let, s telesno maso najmanj 40 kg, povzročil primerljivo serumsko izpostavljenost tiksagevimabu in cilgavimabu, kot so jo opazili pri odraslih, saj so bili v klinična preskušanja profilakse in zdravljenja vključeni odrasli s podobno telesno maso.

### *Velika telesna masa*

Na podlagi farmakokinetične analize so opazili zmanjšanje največje serumske koncentracije zdravila EVUSHELD in koncentracije pri 6 mesecih v povezavi s povečano telesno maso. Največja serumska koncentracija in koncentracija pri 6 mesecih pri odrasli osebi s telesno maso 108 kg (87,5 percentila), sta bili predvideni za približno 24 % nižje kot pri odrasli osebi, ki (povprečno) tehta 81 kg.

### *Druge posebne skupine bolnikov*

Na podlagi farmakokinetične analize populacije spol, starost, rasa, etnična pripadnost, bolezni srca in ožilja, sladkorna bolezen in imunokompromitiranost niso klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko tiksagevimaba in cilgavimaba.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Študij karcinogeneze, mutageneze in vpliva na sposobnost razmnoževanja s tiksagevimabom in cilgavimabom niso izvedli.



Predklinični podatki na podlagi študij vezave na tkiva in toksičnosti enkratnega odmerka pri opicah vrste javanski makak, vključno z oceno farmakološke varnosti in lokalne tolerance, ne kažejo posebnega tveganja za ljudi.

#### Od protiteles odvisno stopnjevanje okužbe

Možnost tiksagevimaba in cilgavimaba za posredovanje virusnega vstopa, odvisnega od protiteles, so ocenili z Rajijevimi celicami z izraženim FcγRII, inkubiranimi z rekombinantnimi virusi, psevdotipiziranimi z beljakovino bodice virusa SARS-CoV-2, s koncentracijo protiteles od 6,6 nM (1 μg/ml) do 824 pM (125 ng/ml). Tiksagevimab, cilgavimab in njuna kombinacija niso posredovali vstopa psevdovirusa v te celice.

Možnost za okrepitev okužbe, odvisne od protiteles (ADE - antibody-dependent enhancement), so z zdravilom EVUSHELD ocenili tudi v modelu virusa SARS-CoV-2 pri primatih (ne pri človeku). Intravaskularno dajanje zdravila pred inokulacijo z virusom je povzročilo od odmerka odvisno izboljšanje vseh izmerjenih izidov (skupna virusna RNK v pljučih ali nosni sluznici, infektivna raven virusa v pljučih na podlagi meritev TCID<sub>50</sub> ter okvara in patologija pljuč na podlagi histoloških meritev). Pri nobenem ovrednotenem odmerku, vključno s podnevtralizacijskimi odmerki navzdol do 0,04 mg/kg, niso ugotovili dokazov o okrepitvi bolezni.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

histidin  
histidinijev klorid monohidrat  
saharoza  
polisorbát 80  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Neodprta viala

2 leti

Pripravljene injekcijske brizge

Pripravljene injekcijske brizge je treba uporabiti takoj. Če takojšnja uporaba ni mogoča, je za čas med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik, čas pa običajno ne sme biti daljši od 4 ur pri 2 °C do 25 °C.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.  
Ne zamrzujte.  
Ne stresajte.

Za pogoje shranjevanja po začetni punkciji viala in pripravi brizg glejte poglavje 6.3.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

### Viala tiksagevimaba

1,5 ml raztopine za injiciranje v viali iz prosojnega stekla, zaprti s klorobutilnim elastomernim zamaškom, zapečateni s temno sivo aluminijasto snemno zaporko.

### Viala cilgavimaba

1,5 ml raztopine za injiciranje v viali iz prosojnega stekla, zaprti s klorobutilnim elastomernim zamaškom, zapečatenim z belo aluminijasto snemno zaporko.

Velikost pakiranja: Ena škatla vsebuje 2 viali: 1 vialo tiksagevimaba in 1 vialo cilgavimaba.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

### Navodila za ravnanje

S tem zdravilom mora ravnati zdravstveni delavec; pri tem mora uporabljati aseptično tehniko, da je zagotovljena sterilnost vsakega odmerka.

Viale preglejte, da raztopina ne vsebuje delcev in ni spremenjene barve. Tiksagevimab in cilgavimab sta bistri do opalescentni, brezbarvni do rumenkasti raztopini. Viale zavrzite, če je raztopina motna, spremenjene barve ali so v njej vidni delci. Vial ne stresajte.

En odmerek tiksagevimaba in cilgavimaba je treba potegniti v dve ločeni brizgi in ju injicirati intramuskularno v dve različni mišici, po možnosti v glutealni mišici.

Za pogoje shranjevanja pripravljenih brizg glejte poglavje 6.3.

Neporabljeno raztopino je treba zavreči.

### Odlaganje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite skladno z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

## **8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/22/1651/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 25. marec 2022

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (BIOLOŠKIH UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE ( UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine

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

Lonza Biologics  
101 International Drive  
Portsmouth, NH 03801,  
ZDA

WuXi Biologics Co., Ltd.  
108 Meiliang Road,  
Mashan, Binhu District, Wuxi, Jiangsu 214092,  
Ljudska republika Kitajska

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen,  
SE-152 57 Södertälje,  
Švedska

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

EVUSHELD 150 mg + 150 mg raztopina za injiciranje  
tiksagevimab + cilgavimab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala tiksagevimaba vsebuje 150 mg tiksagevimaba v 1,5 ml (100 mg/ml).  
Ena viala cilgavimaba vsebuje 150 mg cilgavimaba v 1,5 ml (100 mg/ml).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: histidin, histidinijev klorid monohidrat, saharoza, polisorbata 80, voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje

1 viala tiksagevimaba

1 viala cilgavimaba

tiksagevimab 150 mg/1,5 ml

cilgavimab 150 mg/1,5 ml

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

intramuskularna uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.  
Ne zamrzujte.  
Ne stresajte.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/22/1651/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je bila utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA VIALE**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

EVUSHELD 150 mg injekcija  
tiksagevimab

i.m.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

150 mg/1,5 ml

**6. DRUGI PODATKI**

AstraZeneca

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA VIALE**

**1. IME ZDRAVILA IN POT (POTI) UPORABE**

EVUSHELD 150 mg injekcija  
cilgavimab

i.m.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

150 mg/1,5 ml

**6. DRUGI PODATKI**

AstraZeneca

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### EVUSHELD 150 mg + 150 mg raztopina za injiciranje tiksagevimab + cilgavimab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Preden prejmete zdravilo natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo EVUSHELD in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti preden boste prejeli zdravilo EVUSHELD
3. Kako boste prejeli zdravilo EVUSHELD
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila EVUSHELD
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo EVUSHELD in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo EVUSHELD sestavljata učinkovini: tiksagevimab in cilgavimab. To sta učinkovini, imenovani *monoklonska protitelesa*. Ta protitelesa so beljakovine, ki se vežejo na določeno beljakovino virusa SARS-CoV-2, ki povzroča bolezen COVID-19. Z vezavo na to beljakovino virusom preprečijo, da bi vstopili v človeške celice.

Zdravilo EVUSHELD se uporablja za predekspozicijsko profilakso (preprečevanje) okužbe s COVID-19 pri odraslih in mladostnikih, starih vsaj 12 let, s telesno maso najmanj 40 kg.

Zdravilo EVUSHELD se uporablja za zdravljenje bolezn COVID-19 pri odraslih in mladostnikih, starih od 12 let naprej in s telesno maso vsaj 40 kg, ki:

- za zdravljenje bolezn COVID-19 ne potrebujejo dodatnega kisika in
- imajo po zdravnikovi oceni večje tveganje, da bolezen postane huda.

#### **2. Kaj morate vedeti preden boste prejeli zdravilo EVUSHELD**

##### **Tega zdravila ne smete prejeti:**

- če **ste alergični** na tiksagevimab, cilgavimab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Preden boste dobili zdravilo EVUSHELD se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:

- imate majhno število krvnih ploščic (ki pomagajo pri strjevanju krvi), težave s strjevanjem krvi ali jemljete zdravilo za preprečevanje krvnih strdkov (antikoagulant).

- ste kdaj v preteklosti po prejemu zdravila EVUSHELD imeli hudo alergijsko reakcijo ali težave z dihanjem.

#### **Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro ali takoj poiščite zdravniško pomoč:**

- če opazite kakršne koli simptome **srčnega dogodka**, kot so:
  - bolečina v prsnem košu;
  - zasoplost;
  - splošen občutek nelagodja, bolezn ali pomanjkanje dobrega počutja;
  - občutek omočice ali omedlevice.
- če opazite kakršne koli znake **hude alergijske reakcije**, kot so:
  - težko dihanje ali požiranje;
  - otekanje obraza, ustnic, jezika ali grla;
  - hudo srbenje kože z rdečim izpuščajem ali dvignjenimi bulicami.

#### **Otroci in mladostniki**

Zdravila EVUSHELD se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 12 let ali s telesno maso manj kot 40 kg.

#### **Druga zdravila in zdravilo EVUSHELD**

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Ni še namreč znano, ali to zdravilo vpliva na druga zdravila in ali druga zdravila vplivajo nanj.

#### **Nosečnost in dojenje**

Zdravnika ali medicinsko sestro obvestite, če ste noseči ali če bi lahko bili noseči.

- Ni še namreč dovolj podatkov o tem, ali je to zdravilo varno za uporabo med nosečnostjo.
- To zdravilo bodo uporabili le, če možne koristi zdravljenja odtehtajo možna tveganja za mater in nerojenega otroka.

Zdravnika ali medicinsko sestro obvestite, če dojite.

- Ni še namreč znano, ali to zdravilo pri človeku prehaja v materino mleko ali kakšni bi lahko bili njegovi učinki na otroka ali nastajanje mleka.
- Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali želite nadaljevati z dojenjem ali začeti zdravljenje s tem zdravilom.

#### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Malo je verjetno, da bi zdravilo EVUSHELD vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev.

### **3. Kako boste prejeli zdravilo EVUSHELD**

Priporočeni odmerek za preprečevanje (profilakso) pred izpostavljenostjo je 300 miligramov (mg), uporabljen v dveh injekcijah:

- 150 mg tiksagevimaba
- 150 mg cilgavimaba

Priporočeni odmerek za zdravljenje blage do zmerne bolezni COVID-19 je 600 mg, uporabljen v dveh injekcijah:

- 300 mg tiksagevimaba
- 300 mg cilgavimaba

Zdravilo EVUSHELD sestavljata dve ločeni raztopini: ena vsebuje tiksagevimab in druga cilgavimab. Dala vam ju bosta zdravnik ali medicinska sestra, ki vam ju bosta injicirala vsako v drugo mišico, po navadi v mišico na eni in drugi strani zadnjice. Obe injekciji boste dobili eno za drugo.

Zdravnik ali medicinska sestra bosta presodila, koliko časa po dajanju zdravila vas je treba spremljati. To je potrebno za primer, da bi se vam pojavili kakšni neželeni učinki.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

##### Neželeni učinki

**Pogosti** (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 oseb)

- preobčutljivostna reakcija (izpuščaj ali srbeč rdeč izpuščaj ali dvignjene bulice)
- reakcija na mestu injiciranja (bolečina, pordelost, srbenje, oteklina blizu mesta injiciranja)

**Občasni** (lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 oseb)

- reakcija, povezana z injiciranjem (na primer glavobol, mrzlica in pordelost, nelagodje ali bolečina v okolici mesta injiciranja zdravila)

**Redki** (lahko se pojavijo pri največ 1 od 1000 oseb)

- nenadna, huda alergijska reakcija s težavami pri dihanju, oteklino, omotico, hitrim srčnim utripom, potenjem in izgubo zavesti (anafilaksija)

##### Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kakršne koli neželene učinke, **se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro**. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

#### 5. Shranjevanje zdravila EVUSHELD

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Za shranjevanje tega zdravila in ustrezno odstranjevanje neporabljenega zdravila je odgovoren zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra. Naslednje informacije so namenjene zdravstvenemu osebju.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki viala poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Neodprte viala:

- Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).
- Ne zamrzujte.
- Ne stresajte.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pripravljene injekcijske brizge je treba uporabiti takoj. Če je potrebno, pripravljene injekcijske brizge hranite največ 4 ure pri 2 °C do 25 °C.

#### 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

##### Kaj vsebuje zdravilo EVUSHELD

Učinkovini sta:

- tiksagevimab – 150 mg v 1,5 ml raztopine;



- cilgavimab – 150 mg v 1,5 ml raztopine.

Druge sestavine zdravila so histidin, histidinijev klorid monohidrat, saharoza, polisorbitat 80 in voda za injekcije.

### **Izgled zdravila EVUSHELD in vsebina pakiranja**

EVUSHELD vsebuje dve viali iz prozornega stekla z raztopino za injiciranje:

- tiksagevimab raztopina za injiciranje (temno siva zaporka) je bistra do opalescentna, brezbarvna do rahlo rumena raztopina;
- cilgavimab raztopina za injiciranje (bela zaporka) je bistra do opalescentna, brezbarvna do rahlo rumena raztopina.

Ena škatla vsebuje dve viali: 1 vialo tiksagevimaba in 1 vialo cilgavimaba.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

### **Proizvajalec**

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen,  
SE-152 57 Södertälje,  
Švedska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **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.

#### **Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH

Τηλ: +30 210 6871500

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

### **Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

**Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:**

#### Uporaba zdravila

- S tem zdravilom lahko rokuje zdravstveni delavec, in sicer z uporabo aseptične tehnike, da zagotovi sterilnost vsakega odmerka.
- Tiksagevimab in cilgavimab je treba pred uporabo vidno pregledati glede morebitnih trdnih delcev in spremembe barve. Tiksagevimab in cilgavimab sta bistri do opalescentni, brezbarvni do rahlo rumeni raztopini. Vialo zavržite, če je raztopina motna, spremenjene barve ali so v njej vidni delci.
- Vial ne stresajte.

- Če se po začetni punkciji vial pripravljene zdravila ne uporabi takoj, lahko zdravilo v viali hranite 4 ure pri 2 °C do 25 °C. Za čas in pogoje shranjevanja je odgovoren uporabnik.
- En odmerek tiksagevimaba in cilgavimaba je treba potegniti v dve ločeni injekcijski brizgi in ju injicirati intramuskularno v dve različni mišici, po možnosti v glutealni mišici.
- Vsaka viala vsebuje dodaten višek raztopine, ki omogoča odvzem 1,5 ml. Zavržite vsakršen ostanek zdravila v viali.
- Pripravljeni injekcijski brizgi je treba uporabiti takoj.
- Če takojšnja uporaba ni mogoča, je za čas med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik, čas pa običajno ne sme biti daljši od 4 ure pri 2 °C do 25 °C.

Neuporabljeno raztopino ali odpadni material zavržite skladno z lokalnimi predpisi.