

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

EVUSHELD 150 mg + 150 mg ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε κουτί περιέχει δύο φιαλίδια:

Κάθε φιαλίδιο τιξαγεβιμάμπης περιέχει 150 mg τιξαγεβιμάμπης σε 1,5 ml (100 mg/ml).

Κάθε φιαλίδιο σιλγκαβιμάμπης περιέχει 150 mg σιλγκαβιμάμπης σε 1,5 ml (100 mg/ml).

Η τιξαγεβιμάμπη και η σιλγκαβιμάμπη παράγονται σε κύτταρα ωοθηκών κινέζικου κρικητού (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση)

Διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο, διάλυμα με pH 6,0.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Προφύλαξη πριν την έκθεση

Το EVUSHELD ενδείκνυται για την προφύλαξη πριν την έκθεση από τη νόσο COVID-19 σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με βάρος τουλάχιστον 40 kg (βλ. παραγράφους 4.2, 5.1 και 5.2).

Θεραπεία

Το EVUSHELD ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων και εφήβων (ηλικίας 12 ετών και άνω με βάρος τουλάχιστον 40 kg) με νόσο COVID-19, οι οποίοι δεν χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο και οι οποίοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης της νόσου σε σοβαρή COVID-19 (βλ. παραγράφους 4.2, 5.1 και 5.2).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η χορήγηση πρέπει να γίνεται υπό συνθήκες όπου είναι δυνατή η αντιμετώπιση σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας, όπως η αναφυλαξία. Τα άτομα πρέπει να παρακολουθούνται μετά τη χορήγηση σύμφωνα με την τοπική ιατρική πρακτική.

Δοσολογία

Προφύλαξη πριν την έκθεση

Η συνιστώμενη δόση σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με βάρος τουλάχιστον 40 kg είναι 150 mg τιξαγκεβιμάμπης και 150 mg σιλγκαβιμάμπης (Πίνακας 1) που χορηγούνται ως δύο ξεχωριστές διαδοχικές ενδομυϊκές ενέσεις.

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σχετικά με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση.

Θεραπεία

Η συνιστώμενη δόση σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με βάρος τουλάχιστον 40 kg είναι 300 mg τιξαγκεβιμάμπης και 300 mg σιλγκαβιμάμπης (Πίνακας 1) που χορηγούνται ως δύο ξεχωριστές διαδοχικές ενδομυϊκές ενέσεις.

Το EVUSHELD πρέπει να χορηγείται το συντομότερο δυνατό μετά από μια θετική εξέταση για ιό SARS-CoV-2 και εντός 7 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων της νόσου COVID-19 (βλ. παράγραφο 5.1).

Πίνακας 1 **Συνιστώμενη δόση**

Ένδειξη	Δόση EVUSHELD τιξαγκεβιμάμπη + σιλγκαβιμάμπη	Δόση αντισώματος	Αριθμός των απαιτούμενων φιαλιδίων ^α	Όγκος που πρέπει να αποσυρθεί από το φιαλίδιο
Προφύλαξη πριν την έκθεση	150 mg + 150 mg (1 κουτί EVUSHELD)	τιξαγκεβιμάμπη 150 mg	1 φιαλίδιο (σκούρο γκρι πάμα)	1,5 ml
		σιλγκαβιμάμπη 150 mg	1 φιαλίδιο (λευκό πάμα)	1,5 ml
Θεραπεία	300 mg + 300 mg (2 κουτιά EVUSHELD)	τιξαγκεβιμάμπη 300 mg	2 φιαλίδια (σκούρο γκρι πάμα)	3,0 ml
		σιλγκαβιμάμπη 300 mg	2 φιαλίδια (λευκό πάμα)	3,0 ml

^α Κάθε φιαλίδιο περιέχει μια υπερπλήρωση που επιτρέπει την απόσυρση των 150 mg (1,5 ml).

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με βάρος τουλάχιστον 40 kg (βλ. παράγραφο 5.2). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του EVUSHELD σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Για ενδομυϊκή ένεση.

Η τιξαγκεβιμάμπη και η σιλγκαβιμάμπη πρέπει να χορηγούνται ως ξεχωριστές διαδοχικές ενδομυϊκές ενέσεις σε διαφορετικές θέσεις ένεσης σε δύο διαφορετικούς μύες, κατά προτίμηση στους γλουτιαίους μύες.

Κάθε κουτί περιέχει δύο φιαλίδια:

- ενέσιμο διάλυμα τιξαγκεβιμάμπης (σκούρο γκρι πάμα),
- ενέσιμο διάλυμα σιλγκαβιμάμπης (λευκό πάμα).

Για οδηγίες χειρισμού του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στις δραστικές ουσίες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Υπερευαισθησία συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας

Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, σε συνέχεια της χορήγησης του EVUSHELD (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα μιας κλινικά σημαντικής αντίδρασης υπερευαισθησίας ή αναφυλαξίας, διακόψτε αμέσως τη χορήγηση και ξεκινήστε τα κατάλληλα φαρμακευτικά προϊόντα και/ή υποστηρικτική θεραπεία.

Καρδιαγγειακά και/ή θρομβοεμβολικά συμβάντα

Στη μελέτη PROVENT, περισσότεροι συμμετέχοντες στο σκέλος του EVUSHELD παρουσίασαν σοβαρά καρδιακά ή θρομβοεμβολικά ανεπιθύμητα συμβάντα σε σύγκριση με εκείνους στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου (1,6% έναντι 0,9%). Η πλειοψηφία των συμμετεχόντων είχαν παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και/ή ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου που μπορούσαν να εξηγήσουν την εμφάνιση τέτοιων συμβάντων. Δεν έχει τεκμηριωθεί αιτιώδης σχέση μεταξύ του EVUSHELD και αυτών των συμβάντων.

Οι κίνδυνοι και τα οφέλη πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν από την έναρξη του EVUSHELD σε άτομα με υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακά ή θρομβοεμβολικά συμβάντα. Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευονται για σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν καρδιαγγειακό συμβάν (ιδίως θωρακικό άλγος, δύσπνοια, αίσθημα κακουχίας, αίσθημα ζάλης ή λιποθυμίας) και να αναζητούν άμεση ιατρική φροντίδα εάν εμφανιστούν τέτοια συμπτώματα.

Κλινικά σημαντικές αιμορραγικές διαταραχές

Όπως και με κάθε άλλη ενδομυϊκή ένεση, το EVUSHELD πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με θρομβοπενία ή οποιαδήποτε διαταραχή της πήξης.

Αντιική αντοχή

Οι κλινικές δοκιμές με το EVUSHELD διεξήχθησαν όταν κυριαρχούσαν οι μεταλλάξεις Άλφα, Βήτα, Γάμμα και Δέλτα. Η αποτελεσματικότητα της τιξαγκεβιμάμπης και της σιλγκαβιμάμπης έναντι ορισμένων κυκλοφορούντων μεταλλάξεων του SARS-CoV-2 με μειωμένη *in-vitro* ευαισθησία δεν είναι βέβαιη (βλ. παράγραφο 5.1).

Με βάση τα κλινικά δεδομένα από τη μελέτη PROVENT, η διάρκεια προστασίας μετά τη χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης Evusheld (150 mg τιξαγκεβιμάμπης και 150 mg σιλγκαβιμάμπης) εκτιμάται ότι είναι τουλάχιστον 6 μήνες. Λόγω της παρατηρούμενης μείωσης της *in-vitro* εξουδετερωτικής δράσης έναντι των υπομεταλλάξεων BA.1, BA.1.1 της Όμικρον (BA.1+R346K), BA.4 και BA.5, η διάρκεια προστασίας του EVUSHELD για αυτές τις υπομεταλλάξεις δεν είναι προς το παρόν γνωστή.

Εμβόλια COVID-19

Η προφύλαξη πριν από την έκθεση με το EVUSHELD δεν υποκαθιστά τον εμβολιασμό σε άτομα για τα οποία συνιστάται ο εμβολιασμός κατά της COVID-19.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων στον άνθρωπο.

Το EVUSHELD δεν αναμένεται να υφίσταται μεταβολισμό από ηπατικά ένζυμα ή νεφρική αποβολή. Η τιξαγκεβιμάμπη και η σιλγκαβιμάμπη δεν απεκκρίνονται από τους νεφρούς, ούτε μεταβολίζονται από τα ένζυμα του κυτοχρώματος P450 (CYP), συνεπώς, οι αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα που απεκκρίνονται από τους νεφρούς ή που είναι υποστρώματα, επαγωγείς ή αναστολείς των ενζύμων του CYP δεν είναι πιθανές.

Με βάση τη φαρμακοκινητική (PK) μοντελοποίηση, ο εμβολιασμός κατά της COVID-19 μετά τη χορήγηση του EVUSHELD δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην κάθαρση του EVUSHELD.

Με βάση τη PK μοντελοποίηση, η κατάσταση ανοσοκαταστολής δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην κάθαρση του EVUSHELD.

Φαρμαδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων στον άνθρωπο.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση τιξαγκεβιμάμπης και σιλγκαβιμάμπης σε έγκυο γυναίκα.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μη κλινικές μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας με την τιξαγκεβιμάμπη και τη σιλγκαβιμάμπη (βλ. παράγραφο 5.3). Σε μελέτες διασταυρούμενης αντιδραστικότητας ιστών με τιξαγκεβιμάμπη και σιλγκαβιμάμπη με χρήση ανθρώπινων εμβρυϊκών ιστών δεν ανιχνεύθηκε καμία δέσμευση κλινικού ενδιαφέροντος. Τα αντισώματα της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης G1 (IgG1) είναι γνωστό ότι διαπερνούν τον πλακούντα, επομένως η τιξαγκεβιμάμπη και η σιλγκαβιμάμπη έχουν τη δυνατότητα να μεταφερθούν από τη μητέρα στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Το πιθανό θεραπευτικό όφελος ή ο πιθανός κίνδυνος από τη μεταφορά της τιξαγκεβιμάμπης και της σιλγκαβιμάμπης από τον πλακούντα στο αναπτυσσόμενο έμβρυο δεν είναι γνωστοί.

Το EVUSHELD πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το πιθανό όφελος για τη μητέρα δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τιξαγκεβιμάμπη και η σιλγκαβιμάμπη απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, αλλά η μητρική IgG είναι γνωστό ότι μεταφέρεται στο γάλα τις πρώτες ημέρες μετά τη γέννηση.

Καθώς η τιξαγκεβιμάμπη και η σιλγκαβιμάμπη στοχεύουν απευθείας την πρωτεΐνη ακίδα του SARS-CoV-2 και λαμβάνοντας υπόψη τη χαμηλή συστηματική απορρόφηση μετά την από στόματος πρόσληψη αντισωμάτων, η χορήγηση του EVUSHELD κατά τη διάρκεια του θηλασμού μπορεί να εξεταστεί ως ενδεχόμενο όταν ενδείκνυται κλινικά.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για τις επιδράσεις της τιξαγκεβιμάμπης και της σιλγκαβιμάμπης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Οι επιδράσεις στη γονιμότητα αρσενικών και θηλυκών δεν έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες σε ζώα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το EVUSHELD δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Συνολικά 4.210 ενήλικες συμμετέχοντες έλαβαν 150 mg τιξαγκεβιμάμπης και 150 mg σιλγκαβιμάμπης, μέσω ενδομυϊκής ένεσης, σε μελέτες προφύλαξης Φάσης III. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 1\%$) ήταν αντιδράσεις της θέσης ένεσης (1,6%) και υπερευαισθησία (1,0%).

Συνολικά 452 μη νοσηλευόμενοι ενήλικες ασθενείς με ήπια έως μέτρια νόσο COVID-19 έλαβαν 300 mg τιξαγκεβιμάμπης και 300 mg σιλγκαβιμάμπης, μέσω ενδομυϊκής ένεσης, σε μια μελέτη θεραπείας Φάσης III. Το συνολικό προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο με αυτό που αναφέρθηκε σε συμμετέχοντες που έλαβαν 150 mg τιξαγκεβιμάμπης και 150 mg σιλγκαβιμάμπης στις μελέτες προφύλαξης. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια ($\geq 1\%$) ήταν αντίδραση της θέσης ένεσης (2,4%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό τη μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον Πίνακα 2 παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος MedDRA και συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως ακολούθως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1\ 000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10\ 000$ έως $< 1/1\ 000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10\ 000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 2

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών υπό τη μορφή πίνακα

Κατηγορία οργανικού συστήματος MedDRA	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα ^α
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία ^β	Συχνές
	Αναφυλαξία ^γ	Σπάνια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Αντίδραση σχετιζόμενη με την ένεση ^δ	Όχι συχνές
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Αντίδραση της θέσης ένεσης ^ε	Συχνές

^α Οι συχνότητες βασίζονται σε έκθεση σε 150 mg τιξαγκεβιμάμπης και 150 mg σιλγκαβιμάμπης στα συγκεντρωτικά δεδομένα από τις μελέτες προφύλαξης.

^β Συμπεριλαμβανομένων των προτιμώμενων όρων Εξανθήματος και Κνίδωσης.

^γ Προσδιορίστηκε από αναφορές μετά την κυκλοφορία/μετά την έγκριση (βλ. παράγραφο 4.4)

^δ Η περιγραφή των συμβάντων που αναφέρονται υπό τον προτιμώμενο όρο Αντίδραση σχετιζόμενη με την ένεση περιλαμβάνει κεφαλαλγία, ρίγη και ερυθρότητα, δυσφορία ή πόνο κοντά στο σημείο που χορηγήθηκε η ένεση.

^ε Συμπεριλαμβανομένων των προτιμώμενων όρων Άλγους της θέσης ένεσης, Ερυθήματος της θέσης ένεσης, Κνησμού της θέσης ένεσης, Αντίδρασης της θέσης ένεσης και Σκλήρυνσης της θέσης ένεσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς < 18 ετών (βλ. παράγραφο 4.2 και 5.2).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για την υπερδοσολογία με τιξαγκεβιμάμπη και σιλγκαβιμάμπη. Η θεραπεία της υπερδοσολογίας πρέπει να αποτελείται από γενικά υποστηρικτικά μέτρα, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης των ζωτικών σημείων και της παρατήρησης της κλινικής κατάστασης του ασθενή.

Σε κλινικές δοκιμές, έχουν χορηγηθεί ενδομυϊκές δόσεις έως και 300 mg για το καθένα από τα τιξαγκεβιμάμπη και σιλγκαβιμάμπη και ενδοφλέβιες δόσεις έως και 1.500 mg για το καθένα από τα τιξαγκεβιμάμπη και σιλγκαβιμάμπη χωρίς δοσοπεριοριστική τοξικότητα.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άνοσοι οροί και ανοσοσφαιρίνες, αντιικά μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: J06BD03

Μηχανισμός δράσης

Η τιξαγκεβιμάμψη και η σιλγκαβιμάμψη είναι δύο ανασυνδυασμένα ανθρώπινα μονοκλωνικά αντισώματα IgG1κ, με αντικαταστάσεις αμινοξέων στις Fc περιοχές για την παράταση του χρόνου ημίσειας ζωής των αντισωμάτων και για τη μείωση της λειτουργίας τελεστών αντισωμάτων και του πιθανού κινδύνου επαγόμενης από τα αντισώματα επίτασης της νόσου (βλ. παράγραφο 5.3). Η τιξαγκεβιμάμψη και η σιλγκαβιμάμψη μπορούν ταυτόχρονα να συνδεθούν σε μη επικαλυπτόμενες περιοχές του τομέα δέσμευσης του υποδοχέα της πρωτεΐνης ακίδας (RBD) του SARS-CoV-2. Η τιξαγκεβιμάμψη, η σιλγκαβιμάμψη και ο συνδυασμός τους συνδέονται με την ακίδα με σταθερές διάστασης ισορροπίας $K_D = 2,76 \text{ pM}$, $13,0 \text{ pM}$ και $13,7 \text{ pM}$, αντίστοιχα, αποκλείοντας την αλληλεπίδρασή της με τον ανθρώπινο υποδοχέα ACE2, με αποτέλεσμα τον αποκλεισμό της εισόδου του ιού. Η τιξαγκεβιμάμψη, η σιλγκαβιμάμψη και ο συνδυασμός τους απέκλεισαν τη δέσμευση του RBD στον ανθρώπινο υποδοχέα ACE2 με τιμές IC_{50} $0,32 \text{ nM}$ (48 ng/ml), $0,53 \text{ nM}$ (80 ng/ml) και $0,43 \text{ nM}$ (65 ng/ml), αντίστοιχα.

Αντιική δραστηριότητα

Σε μια δοκιμασία εξουδετέρωσης του ιού SARS-CoV-2 σε κύτταρα Vero E6, η τιξαγκεβιμάμψη, η σιλγκαβιμάμψη και ο συνδυασμός τους εξουδετέρωσαν τον SARS-CoV-2 (απομονωθέν USA-WA1/2020) με τιμές EC_{50} $60,7 \text{ pM}$ (9 ng/ml), $211,5 \text{ pM}$ (32 ng/ml) και $65,9 \text{ pM}$ (10 ng/ml), αντίστοιχα. Αυτές οι *in-vitro* τιμές συσχετίζονται με τις *in-vivo* κλινικά αποτελεσματικές συγκεντρώσεις ορού των $2,2 \text{ μg/ml}$ EVUSHELD.

Αντιική αντοχή

Ο SARS-CoV-2 ή ο ανασυνδυασμένος ιός φυσαλιδώδους στοματίτιδας που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη ακίδα του SARS-CoV-2 (ψευδοϊός) διαβιβάστηκαν σειριακά σε κυτταροκαλλιέργειες παρουσία τιξαγκεβιμάμψης ή σιλγκαβιμάμψης μεμονωμένα ή τιξαγκεβιμάμψης και σιλγκαβιμάμψης σε συνδυασμό. Ταυτοποιήθηκαν μεταλλάξεις διαφυγής μετά τη διαβίβαση με σιλγκαβιμάμψη, αλλά όχι με τιξαγκεβιμάμψη ή τιξαγκεβιμάμψη και σιλγκαβιμάμψη σε συνδυασμό.

Σε προσδιορισμούς εξουδετέρωσης με χρήση ανασυνδυασμένων ψευδοϊών SARS-CoV-2 που περιείχαν μεμονωμένες αντικαταστάσεις ακίδας που ταυτοποιήθηκαν σε κυκλοφορούντα SARS-CoV-2, οι μεταλλάξεις με μειωμένη ευαισθησία στην τιξαγκεβιμάμψη μόνο περιλάμβαναν εκείνες με F486S (> 600-φορές) και F486V (121- έως 149-φορές) και οι μεταλλάξεις με μειωμένη ευαισθησία στη σιλγκαβιμάμψη μόνο περιλάμβαναν εκείνες με R346I (> 200-φορές), K444E (> 200-φορές), K444Q (> 200-φορές) και K444R (> 200-φορές).

Η τιξαγκεβιμάμψη και η σιλγκαβιμάμψη σε συνδυασμό διατήρησαν πλήρη έως σχεδόν πλήρη εξουδετερωτική δράση έναντι στελεχών μεταλλάξεων του ψευδοϊού και/ή του ζωντανού ιού SARS-CoV-2 που περιείχαν όλες τις αντικαταστάσεις της ακίδας που ταυτοποιήθηκαν στις μεταλλάξεις ανησυχίας Άλφα (B.1.1.7), Βήτα (B.1.351), Γάμμα (P.1) Δέλτα (B.1.617.2) και Δέλτα [+K417N] (AY.1/AY.2) και Όμικρον (BA.2). Οι ψευδότυποι σωματιδίων που προσομοιάζουν στον ιό (VLP) που εκφράζουν την πρωτεΐνη ακίδα και τη μετάλλαξη Όμικρον BA.1 (B.1.1.529) και Όμικρον BA.1.1 (B.1.1.529 [+R346K]) του αυθεντικού SARS-CoV-2 έδειξαν μειωμένη ευαισθησία στην τιξαγκεβιμάμψη και τη σιλγκαβιμάμψη σε συνδυασμό (Πίνακας 3).

Η συλλογή δεδομένων συνεχίζεται για να κατανοηθεί καλύτερα πώς οι μικρές μειώσεις στη δραστηριότητα που παρατηρούνται σε αναλύσεις αυθεντικού SARS-CoV-2 ή ψευδότυπου VLP μπορεί να συσχετίζονται με τις κλινικές εκβάσεις.

Πίνακας 3

Δεδομένα εξουδετέρωσης ψευδοϊού και αυθεντικού SARS-CoV-2 με τιξαγκεβιμάμπη και σιλγκαβιμάμπη μαζί για τις αντικαταστάσεις μετάλλαξης του SARS-CoV-2

Γένος Ραγο (Rango Lineage) με αντικαταστάσεις της πρωτεΐνης ακίδας	Χαρακτηριστικές αντικαταστάσεις του RBD που εξετάστηκαν	Πολλαπλάσια μείωση στην ευαισθησία ^α		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Ψευδοϊός ^β	Ζωντανός Ιός ^γ	Ψευδοϊός ^β	Ζωντανός Ιός ^γ
Μεταλλάξεις ανησυχίας					
B.1.1.7 (Άλφα, Ηνωμένο Βασίλειο)	N501Y	1,0 - 5,2	0,5 - 1,4	1,1 - 9,0	4 - 39,5
B.1.351 (Βήτα, Νότια Αφρική)	K417N:E484K:N501Y	2,5 - 5,5	0,9 - 3,8	5,6 - 11,4	6,5 - 256
P.1 (Γάμμα, Βραζιλία)	K417T:E484K:N501Y	0,8 - 1,7	0,4 - 2,0	1,8 - 2,7	3,2 - 8
B.1.617.2 (Δέλτα, Ινδία)	L452R:T478K	1 - 1,2	0,6 - 1,0	1,9 - 2,2	3 - 7,5
AY.1/AY.2 (Δέλτα [+K417N], Ινδία)	K417N:L452R:T478K	1,0	ND	1,9	ND
B.1.1.529 Όμικρον, BA.1 (Μποτσουάνα)	G339D:S371L:S373P: S375F:K417N:N440K: G446S:S477N:T478K: E484A:Q493R:G496S: Q489R:N501Y:Y505H	132 - 183	12 - 30	51 - 277	147 - 278
Όμικρον BA.1.1 (Πολλές χώρες)	G339D:R346K:S371L: S373P: S375F:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: G496S:Q489R:N501Y: Y505H	424	176	466	1.147
Όμικρον BA.2 (Πολλές χώρες)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K:S 477N: T478K:E484A: Q493R:Q498R:N501Y: Y505H:H655Y:N679K:P 681H:N764K	3,2	5,4	9,8	35
Όμικρον BA.2.12.1 (Ηνωμένες Πολιτείες)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452Q:S477N+T478K: E484A:Q493R:Q498R: N501Y: Y505H	5	ND	10,7	ND

Γένος Pango (Pango Lineage) με αντικαταστάσεις της πρωτεΐνης ακίδας	Χαρακτηριστικές αντικαταστάσεις του RBD που εξετάστηκαν	Πολλαπλάσια μείωση στην ευαισθησία ^α		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Ψευδοϊός ^β	Ζωντανός Ιός ^γ	Ψευδοϊός ^β	Ζωντανός Ιός ^γ
Όμικρον BA.3 (Πολλές χώρες)	G339D:S371F:S373P: S375F:D405N:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: Q498R:N501Y:Y505H	16	ND	34,5	ND
Όμικρον BA.4 (Πολλές χώρες)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452R:S477N:T478K: E484A:F486V:Q498R: N501Y:Y505H	33 - 65	ND	65 - 69,4	ND
Όμικρον BA.5 (Πολλές χώρες)	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
Μεταλλάξεις ενδιαφέροντος					
B.1.525 (Ητα, Πολλές Χώρες)	E484K	1,8 - 3,1	ND	5 - 9,5	ND
B.1.526 (Γιώτα, Ηνωμένες Πολιτείες)	E484K	0,8 - 3,4	0,3 - 1,8	1,9 - 5,2	1,0 - 7,0
B.1.617.1 (Κάππα, Ινδία)	L452R:E484Q	0,9 - 3,4	0,5 - 1,3	2,5 - 5,1	2,0 - 5,0
C.37 (Λάμδα, Περού)	L452Q:F490S	0,7	ND	1,1	ND
B.1.621 (Μυ, Κολομβία)	R346K:E484K:N501Y	7,5	ND	17,3	ND
Μεταλλάξεις επαγρύπνησης για περαιτέρω παρακολούθηση					
B.1.427 / B.1.429 (Εφιλον, Ηνωμένες Πολιτείες)	L452R	0,8 - 2,9	1,3 - 3,5	1,0 - 4,5	5,0 - 14,0
R.1 (Πολλές χώρες)	E484K	3,5	ND	4,6	ND
B.1.1.519 (Πολλές χώρες)	T478K	1,0 - 1,4	ND	2,0 - 2,3	ND
C.36.3 (Πολλές χώρες)	R346S:L452R	2,3	ND	3,9	ND
B.1.214.2 (Πολλές χώρες)	Q414K:N450K	0,8	ND	1,6	ND

Γένος Pango (Pango Lineage) με αντικαταστάσεις της πρωτεΐνης ακίδας	Χαρακτηριστικές αντικαταστάσεις του RBD που εξετάστηκαν	Πολλαπλάσια μείωση στην ευαισθησία ^α		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Ψευδοϊός ^β	Ζωντανός Ιός ^γ	Ψευδοϊός ^β	Ζωντανός Ιός ^γ
B.1.619.1 (Πολλές χώρες)	N440K:E484K	3,3	ND	7,6	ND
Μεταλλάξεις που αποκλιμακώθηκαν από περαιτέρω παρακολούθηση					
P.2 (Ζήτα, Βραζιλία)	E484K	2,9	ND	10,4	ND
B.1.616 (Γαλλία)	V483A	0,4 - 0,5	ND	1,1 -1,2	ND
A.23.1 (Ηνωμένο Βασίλειο)	V367F	0,4	ND	0,5	ND
A.27 (Πολλές χώρες)	L452R:N501Y	0,8	ND	1,8	ND
AV.1 (Πολλές χώρες)	N439K:E484K	5,9	ND	13,0	ND

^α Εύρος μειωμένης *in-vitro* δραστηριότητας σε πολλαπλά σύνολα με συνυπάρχουσες αντικαταστάσεις και/ή εργαστήρια δοκιμών που χρησιμοποιούν δοκιμές ερευνητικού βαθμού, μέση πολλαπλάσια μεταβολή στην ημίσημα μέγιστη ανασταλτική συγκέντρωση (IC₅₀) του μονοκλωνικού αντισώματος που απαιτείται για 50% μείωση της λοίμωξης σε σύγκριση με το στέλεχος αναφοράς αγρίου τύπου.

^β Ψευδοϊοί που εκφράζουν όλες τις μεταλλάξεις της πρωτεΐνης ακίδας του SARS-CoV-2 και μεμονωμένες χαρακτηριστικές αντικαταστάσεις ακίδας, εκτός από την L452Q, που δοκιμάστηκαν, συμπεριλαμβανομένων των Άλφα (+L455F, E484K, F490S, Q493R και/ή S494P) και Δέλτα (+K417N) που περιείχαν πρόσθετες ενδεικνυόμενες RBD αντικαταστάσεις που δεν ανιχνεύονται πλέον ή ανιχνεύονται σε εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα σε αυτά τα γένη.

^γ Αυθεντικός SARS-CoV-2 που εκφράζει όλες τις μεταλλάξεις της πρωτεΐνης ακίδας που δοκιμάστηκαν, συμπεριλαμβανομένης της Άλφα (+E484K ή S494P) που περιείχε πρόσθετες ενδεικνυόμενες RBD αντικαταστάσεις που δεν ανιχνεύονται πλέον ή ανιχνεύονται σε εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα σε αυτά τα γένη.

ND, δεν καθορίστηκε; RBD, περιοχή δέσμευσης του υποδοχέα.

Δεν είναι γνωστό πώς συσχετίζονται τα δεδομένα ευαισθησίας για την εξουδετέρωση ψευδοϊού ή αυθεντικού SARS-CoV-2 με το κλινικό αποτέλεσμα.

Στη μελέτη PROVENT, τα δεδομένα αλληλούχισης που συλλέχθηκαν σε επισκέψεις ασθένειας ήταν διαθέσιμα για 21 συμμετέχοντες με συμπτωματική λοίμωξη COVID-19 (7 έλαβαν τιξαγκεβιμάμπη και σιλγκαβιμάμπη και 14 έλαβαν εικονικό φάρμακο). Σε ένα κλάσμα αλληλόμορφων $\geq 25\%$, οι πιο συχνά παρατηρούμενες μεταλλάξεις ανησυχίας ή μεταλλάξεις ενδιαφέροντος, ήταν οι Άλφα (συνολικά 5 συμβάντα, όλα στο εικονικό φάρμακο) και Δέλτα (συνολικά 7 συμβάντα, 6 στο εικονικό φάρμακο και 1 στο EVUSHELD), ενώ παρατηρήθηκαν επίσης αλληλουχίες 7 προγονικών στελεχών (3 στο εικονικό φάρμακο και 4 στο EVUSHELD).

Είναι πιθανό ότι οι μεταλλάξεις σχετιζόμενες με την αντίσταση στην τιξαγκεβιμάμπη και στη σιλγκαβιμάμπη μαζί θα μπορούσαν να έχουν διασταυρούμενη αντίσταση σε άλλα μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν τον RBD του SARS-CoV-2. Η τιξαγκεβιμάμπη και η σιλγκαβιμάμπη μαζί διατήρησαν τη δραστηριότητα έναντι ψευδοϊών που περιείχαν μεμονωμένες αντικαταστάσεις της ακίδας του SARS-CoV-2 (E484D/K/Q, F490S, Q493R, S494P, K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, F486V και Q493K) που ταυτοποιήθηκαν σε μεταλλάξεις διαφυγής της εξουδετέρωσης από άλλα μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν τον RBD της πρωτεΐνης ακίδας του SARS-CoV-2.

Στη μελέτη TACKLE, τα δεδομένα αλληλούχισης των επισκέψεων κατά την έναρξη ήταν διαθέσιμα για 748 συμμετέχοντες (382 έλαβαν τιξαγκεβιμάμπη και σιλγκαβιμάμπη και 367 έλαβαν εικονικό φάρμακο). Σε ένα κλάσμα αλληλόμορφων $\geq 25\%$, το ποσοστό των συμμετεχόντων που μολύνθηκε με μεταλλάξεις ανησυχίας ή μεταλλάξεις ενδιαφέροντος ήταν ισορροπημένο μεταξύ των ομάδων θεραπείας, συμπεριλαμβανομένων των συμμετεχόντων με Άλφα, Βήτα, Γάμμα, Δέλτα, Λάμδα και Μυ.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στη μελέτη PROVENT, μετά από μια ενδομυϊκή δόση 150 mg τιξαγκεβιμάμπης και 150 mg σιλγκαβιμάμπης, την Ημέρα 8, 29, 58, 92, 183 και 366, τα GMTs εξουδερωτικών αντισωμάτων ήταν 19, 23, 18, 14, 6, και 3 φορές υψηλότερα, αντίστοιχα, από τον GMT που μετρήθηκε στο πλάσμα αναρρωσάντων από COVID-19 ασθενών (GMT= 30,8).

Στη μελέτη TACKLE, μετά από μια ενδομυϊκή δόση 300 mg τιξαγκεβιμάμπης και 300 mg σιλγκαβιμάμπης, παρατηρήθηκε στην ομάδα του EVUSHELD μια αύξηση 5 φορές υψηλότερη των GMTs εξουδερωτικών αντισωμάτων έως την Ημέρα 169 σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου: 16-, 14-, 22-, 18- και 5,3- φορές υψηλότερη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Ημέρα 6, 15, 29, 85 και 169, αντίστοιχα.

Ανοσογονικότητα

Στη μελέτη PROVENT, έπειτα από μια εφάπαξ δόση EVUSHELD (150 mg τιξαγκεβιμάμπης και 150 mg σιλγκαβιμάμπης), ανιχνεύθηκαν αντισώματα κατά της τιξαγκεβιμάμπης, αντισώματα κατά της σιλγκαβιμάμπης και αντισώματα κατά του EVUSHELD στη θεραπεία στο 7,6% (234/3085), 11,3% (341/3024) και 13,1% (403/3086) των αξιολογήσιμων για ADA συμμετεχόντων που έλαβαν EVUSHELD..

Στη μελέτη TACKLE, έπειτα από μια εφάπαξ δόση EVUSHELD (300 mg τιξαγκεβιμάμπης και 300 mg σιλγκαβιμάμπης), ανιχνεύθηκαν αντισώματα κατά της τιξαγκεβιμάμπης, αντισώματα κατά της σιλγκαβιμάμπης και αντισώματα κατά του EVUSHELD στη θεραπεία στο 7,3% (27/372), 12,7% (46/363) και 14,5% (54/373) των αξιολογήσιμων για ADA συμμετεχόντων αντίστοιχα.

Δεν παρατηρήθηκε καμία ένδειξη συσχέτισης των ADA με οποιαδήποτε επίπτωση στην ΦΚ ή την ασφάλεια

Κλινική αποτελεσματικότητα

Προφύλαξη από COVID-19

Η μελέτη PROVENT ήταν μία Φάσης III, τυχαιοποιημένη (2:1), διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή μελέτη του EVUSHELD για την προφύλαξη από COVID-19 πριν από την έκθεση, σε ενήλικες ηλικίας ≥ 18 ετών. Όλοι οι εγγεγραμμένοι συμμετέχοντες ήταν άτομα που θεωρούνταν ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για ανεπαρκή ανταπόκριση στην ενεργό ανοσοποίηση (λόγω ηλικίας ≥ 60 ετών, συννοσηρότητας, προϋπάρχουσας χρόνιας νόσου, ανοσοκαταστολής ή δυσανεξίας στον εμβολιασμό) ή αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης από SARS-CoV-2 (λόγω της τοποθεσίας ή των συνθηκών κατά την ένταξή τους, για παράδειγμα εργαζόμενοι στον τομέα της υγείας, συμπεριλαμβανομένου του προσωπικού σε εγκαταστάσεις μακροχρόνιας περίθαλψης, των εργαζόμενων σε βιομηχανικά περιβάλλοντα υψηλού κινδύνου ή όσων ζουν σε κοντινή απόσταση με υψηλή πυκνότητα, συμπεριλαμβανομένων φοιτητών σε εστίες και στρατιωτικών κοιτώνων). Οι συμμετέχοντες έλαβαν είτε 150 mg τιξαγκεβιμάμπης και 150 mg σιλγκαβιμάμπης είτε εικονικό φάρμακο χορηγούμενα ως δύο χωριστές ενδομυϊκές ενέσεις. Η μελέτη απέκλεισε συμμετέχοντες με ιστορικό επιβεβαιωμένης εργαστηριακά λοίμωξης από SARS-CoV-2 ή θετικότητας αντισωμάτων SARS-CoV-2 κατά τη διαλογή.

Τα δημογραφικά στοιχεία κατά την έναρξη ήταν καλά ισορροπημένα στα σκέλη του EVUSHELD και του εικονικού φαρμάκου. Η διάμεση ηλικία ήταν 57 έτη (με το 24% των συμμετεχόντων να είναι ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι και το 4% των συμμετεχόντων να είναι ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτεροι), το 46% των συμμετεχόντων ήταν γυναίκες, το 73% ήταν Λευκοί, το 3% ήταν Ασιάτες, το 17% ήταν Μαύροι/Αφροαμερικανοί και το 15% ήταν Ισπανόφωνοι/Λατίνοι. Από τους 5.197 συμμετέχοντες, το 78% είχε κατά την έναρξη συννοσηρότητες ή χαρακτηριστικά που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για σοβαρή COVID-19, συμπεριλαμβανομένων παχυσαρκίας (42%), διαβήτη (14%), καρδιαγγειακής νόσου (8%), καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου ιστορικού καρκίνου (7%), χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (5%), χρόνιας νεφρικής νόσου (5%), χρόνιας ηπατικής νόσου (5%), ανοσοκατασταλτικών φαρμακευτικών αγωγών (3%) και ανοσοκατασταλτικής νόσου (< 1%).

Η πρωτεύουσα ανάλυση περιλάμβανε 5.172 συμμετέχοντες που ήταν αρνητικοί για SARS-CoV-2 με RT-PCR κατά την έναρξη, εκ των οποίων 3.441 έλαβαν EVUSHELD και 1.731 έλαβαν εικονικό φάρμακο. Το EVUSHELD μείωσε σημαντικά (τιμή $p < 0,001$) τον κίνδυνο θετικής με RT-PCR συμπτωματικής νόσου από SARS-CoV-2 (COVID-19) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (Πίνακας 4). Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης μετά τη χορήγηση ήταν 83 ημέρες.

Πίνακας 4 Επίπτωση της COVID-19

	N	Αριθμός συμβάντων ^α , n (%)	Μείωση σχετικού κινδύνου, % (95% CI)
EVUSHELD 300 mg ^β	3.441	8 (0,2%)	77% (46, 90)
Εικονικό φάρμακο	1.731	17 (1,0%)	

CI = Διάστημα Εμπιστοσύνης, N = αριθμός των συμμετεχόντων στην ανάλυση.

^α Πρωτεύον καταληκτικό σημείο, ένας συμμετέχων ορίζονταν ως περιστατικό COVID-19, εάν η πρώτη περίπτωση του θετικής με RT-PCR συμπτωματικής νόσου SARS-CoV-2 εμφανιζόταν μετά τη χορήγηση και πριν από την Ημέρα 183.

^β 150 mg τιξακεβιμάμπης και 150 mg σιλγκαβιμάμπης.

Η αποτελεσματικότητα ήταν συνεπής στις προκαθορισμένες υποομάδες, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, του φύλου, της εθνικότητας και των συννοσηροτήτων ή των χαρακτηριστικών που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για σοβαρή COVID-19 κατά την έναρξη.

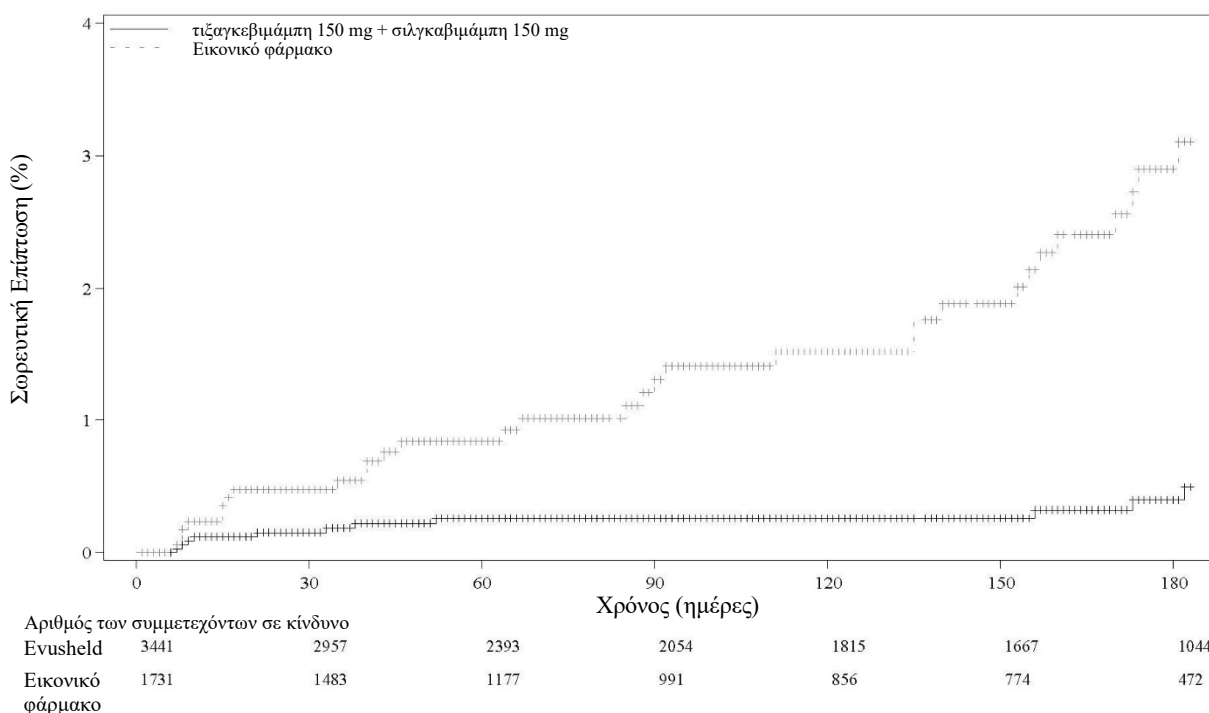
Μεταξύ των συμμετεχόντων που έλαβαν EVUSHELD δεν υπήρχαν σοβαρά/κρίσιμα συμβάντα COVID-19 (που ορίζονται ως θετική με RT-PCR συμπτωματική νόσος SARS-CoV-2 που χαρακτηρίζεται κατ' ελάχιστο είτε από πνευμονία [πυρετός, βήχας, ταχύπνοια ή δύσπνοια και διηθήσεις πνευμόνων] είτε από υποξαιμία [$SpO_2 < 90\%$ σε αέρα δωματίου και/ή σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια] και βαθμολογία της Κλίμακας Κλινικής Εξέλιξης του ΠΟΥ 5 ή υψηλότερη σε σύγκριση με ένα συμβάν (0,1%) μεταξύ των συμμετεχόντων που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Πραγματοποιήθηκε μια πρόσθετη αποκοπή δεδομένων για την παροχή εκ των υστέρων επικαιροποιημένων αναλύσεων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, η διάμεση παρακολούθηση ήταν 6,5 μήνες για τους συμμετέχοντες σε αμφοτέρωτα τα σκέλη του EVUSHELD και του εικονικού φαρμάκου. Η μείωση του σχετικού κινδύνου της θετικής με RT-PCR συμπτωματικής νόσου από SARS-CoV-2 ήταν 83% (95% CI 66, 91), με 11/3.441 (0,3%) συμβάντα στο σκέλος του EVUSHELD και 31/1.731 (1,8%) συμβάντα στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, βλ. Εικόνα 1). Μεταξύ των συμμετεχόντων που έλαβαν EVUSHELD δεν υπήρχαν σοβαρά/κρίσιμα συμβάντα COVID-19 σε σύγκριση με πέντε συμβάντα μεταξύ των συμμετεχόντων που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Σε διερευνητικές αναλύσεις όλων των συμμετεχόντων που έλαβαν EVUSHELD ή εικονικό φάρμακο, συμπεριλαμβανομένων 25 συμμετεχόντων που στη συνέχεια βρέθηκε ότι ήταν θετικοί με RT-PCR στον SARS-CoV-2 κατά την έναρξη, η μείωση σχετικού κινδύνου της θετικής με RT-PCR συμπτωματικής νόσου από SARS-CoV-2 ήταν 78% (95% CI 59, 88) με 14/3.460 (0,4%) συμβάντα στο σκέλος του EVUSHELD και 31/1.737 (1,8%) συμβάντα στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου σε διάμεση παρακολούθηση 6,5 μηνών.

Εικόνα 1

Kaplan Meier: Σωρευτική επίπτωση της συμπτωματικής COVID-19



Οι επικρατέστερες μεταλλάξεις SARS-CoV-2 που κυκλοφορούσαν την χρονική περίοδο που αναπαρίσταται στην Εικόνα 1 ήταν η Άλφα, η Βήτα, η Γάμα, η Έψιλον και η Δέλτα. Με βάση την εμφάνιση συμβάντων πρωτογενούς καταληκτικού σημείου, η διάρκεια της αποτελεσματικότητας ήταν 6 μήνες.

Θεραπεία της ήπιας έως μέτριας νόσου COVID-19

Η μελέτη TACKLE ήταν μια Φάσης III, τυχαιοποιημένη (1:1), διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή μελέτης του EVUSHELD για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ήπια έως μέτρια νόσο COVID-19. Στη μελέτη εντάχθηκαν άτομα, τα οποία δεν είχαν λάβει εμβόλιο κατά της COVID-19, τα οποία δεν νοσηλεύτηκαν για θεραπεία της COVID-19 και τα οποία είχαν τουλάχιστον 1 ή περισσότερα συμπτώματα της COVID-19 που ήταν τουλάχιστον ήπιας βαρύτητας. Η θεραπεία ξεκινούσε εντός 3 ημερών από τη λήψη του δείγματος για θετική ιογενή λοίμωξη SARS-CoV-2 και εντός ≤ 7 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων της COVID-19. Οι ασθενείς λάμβαναν τυπική θεραπεία φροντίδας και είτε 300 mg τιξαγκεβιμάμπης και 300 mg σιλγκαβιμάμπης (N= 413) είτε εικονικό φάρμακο (N= 421), χορηγούμενα ως δύο ξεχωριστές ενδομυϊκές ενέσεις. Οι συμμετέχοντες στρωματοποιήθηκαν με βάση τον χρόνο από την έναρξη των συμπτωμάτων (≤ 5 ημέρες έναντι >5 ημέρες) και τον κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή νόσο COVID-19 (υψηλός κίνδυνος έναντι χαμηλού κινδύνου).

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου ήταν καλά ισορροπημένα στις ομάδες θεραπείας και εικονικού φαρμάκου. Κατά την έναρξη, η διάμεση ηλικία ήταν 46 έτη (με το 13% των ατόμων να είναι ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι), το 50% των συμμετεχόντων ήταν γυναίκες, το 62% ήταν Λευκοί, το 5,6% ήταν Ασιάτες, το 4,0% ήταν Μαύροι και το 52% ήταν Ισπανόφωνοι/ Λατίνοι. Η πλειονότητα των συμμετεχόντων (84%) ήταν οροαρνητικοί κατά την έναρξη και το 90% θεωρήθηκε ότι διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή νόσο COVID-19, που ορίστηκε είτε ως άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω στην τυχαιοποίηση είτε ως άτομα ηλικίας < 65 ετών και με τουλάχιστον μία ιατρική κατάσταση ή άλλο παράγοντα που τα έθετε σε υψηλότερο κίνδυνο για εξέλιξη σε σοβαρή νόσο COVID-19. Οι συννοσηρότητες υψηλού κινδύνου περιλάμβαναν: παχυσαρκία ($\Delta\text{ΜΣ} \geq 30$) (43%), κάπνισμα (τρέχον ή προηγούμενο) (40%), υπέρταση (28%), χρόνια πνευμονοπάθεια ή μέτριο έως σοβαρό άσθμα (12%), διαβήτη (12%), καρδιαγγειακή νόσο (συμπεριλαμβανομένου ιστορικού εγκεφαλικού επεισοδίου) (9%), ανοσοκατεσταλμένη κατάσταση (από μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου, μεταμόσχευση αίματος ή μυελού των οστών,

ανοσοανεπάρκειες, HIV, χρήση κορτικοστεροειδών ή χρήση άλλων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων) (5%), καρκίνο (4%), χρόνια νεφρική νόσο (2%) ή χρόνια ηπατική νόσο (2%).

Κατά την έναρξη, το 88% των ασθενών είχε βαθμολογία κλινικής εξέλιξης του ΠΟΥ 2 και το 12% είχε βαθμολογία κλινικής εξέλιξης του ΠΟΥ 3 COVID-19, η διάμεση διάρκεια των συμπτωμάτων πριν από τη θεραπεία ήταν 5 ημέρες.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν ένα σύνθετο σημείο είτε σοβαρής νόσου COVID-19 είτε θανάτου από οποιαδήποτε αιτία έως την Ημέρα 29 σε συμμετέχοντες, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία εντός 7 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων και δεν νοσηλεύτηκαν κατά την έναρξη. Η σοβαρή νόσος COVID-19 ορίστηκε ως χαρακτηριζόμενη είτε από πνευμονία (πυρετός, βήχας, ταχύπνοια ή δύσπνοια και διηθήσεις των πνευμόνων που παρατηρήθηκαν σε ακτινογραφία θώρακα ή αξονική τομογραφία πνεύμονα) είτε από υποξαιμία ($SpO_2 < 90\%$ σε αέρα δωματίου και/ή σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια) και βαθμολογία της κλίμακας κλινικής εξέλιξης του ΠΟΥ 5 ή υψηλότερη. Το EVUSHELD κατέδειξε στατιστικά σημαντική μείωση της σοβαρής νόσου COVID-19 ή του θανάτου από οποιαδήποτε αιτία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 5). Δεδομένου του μικρού μεγέθους δείγματος, δεν μπορεί να εξαχθεί συμπέρασμα σχετικά με την αποτελεσματικότητα σε οροθετικούς ασθενείς.

Πίνακας 5 Επίπτωση της σοβαρής νόσου COVID-19 ή του θανάτου από οποιαδήποτε αιτία έως την Ημέρα 29

Πληθυσμός	Θεραπεία	N	Αριθμός συμβάντων, n (%)	Μείωση σχετικού κινδύνου, % (95% CI)	p-τιμή ^a
Μη νοσηλευόμενοι ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε δόση ≤ 7 ημέρες από την έναρξη των συμπτωμάτων (mFAS)	EVUSHELD ^β	407	18 (4,4%)	50% (15, 71)	p= 0,010
	Εικονικό φάρμακο	415	37 (8,9%)		
Όλοι οι τυχαιοποιημένοι συμμετέχοντες, συμπεριλαμβανομένων των νοσηλευόμενων και μη νοσηλευόμενων ασθενών (FAS)	EVUSHELD ^β	446	24 (5,4%)	42% (5, 64)	p= 0,028
	Εικονικό φάρμακο	444	44 (9,2%)		

CI = Διάστημα Εμπιστοσύνης, N= Αριθμός των συμμετεχόντων που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση, mFAS = Τροποποιημένο σύνολο πλήρους ανάλυσης, FAS = Σύνολο πλήρους ανάλυσης

α. Αποτελέσματα από μια δοκιμή CMH στρωματοποιημένη με βάση τον χρόνο από την έναρξη των συμπτωμάτων (≤ 5 έναντι > 5 ημέρες) και τον κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή νόσο COVID-19 (υψηλός έναντι χαμηλού).

β. 300 mg τιξαγεβιμάμπης και 300 mg σιλγκαβιμάμπης

Δεν καταλογίστηκαν ελλείποντα δεδομένα ανταπόκρισης.

Η μείωση του σχετικού κινδύνου ήταν 67% (95% CI από 31, 84) σε μη νοσηλευόμενους ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε δόση εντός 5 ημερών από την έναρξη των συμπτωμάτων (p= 0,002).

Τα αποτελέσματα του πρωτεύοντος σύνθετου καταληκτικού σημείου βασίστηκαν στην επίπτωση της σοβαρής νόσου COVID-19. Έως την Ημέρα 29, είχαν αναφερθεί 7 θάνατοι, 3 στο σκέλος EVUSHELD και 4 στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Από τους 7 θανάτους, οι 2 δεν σχετίζονται με τη νόσο COVID-19. Και οι δύο αυτοί ήταν στο σκέλος του EVUSHELD και συνέβαλαν στο πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το EVUSHELD σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην προφύλαξη και τη θεραπεία της νόσου COVID-19 (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της τιξαγκεβιμάμπης και της σιλγκαβιμάμπης είναι συγκρίσιμη, γραμμική και ανάλογη με τη δόση μεταξύ των 150 mg τιξαγκεβιμάμπης και 150 mg σιλγκαβιμάμπης και των 1.500 mg τιξαγκεβιμάμπης και 1.500 mg σιλγκαβιμάμπης μετά από μία εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση. Η πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση δεδομένων από υγιείς εθελοντές και ασθενείς που εντάχθηκαν σε τρεις μελέτες Φάσης III για τη τιξαγκεβιμάμπη και τη σιλγκαβιμάμπη σε προφύλαξη πριν την έκθεση (PROVENT), σε προφύλαξη μετά την έκθεση (STORMCHASER) και σε θεραπεία ήπιας έως μέτριας COVID-19 (TACKLE), καθώς και δεδομένα από επιπλέον πέντε μελέτες Φάσης I και II, με δόσεις που κυμαίνονταν από 300 mg (150 mg τιξαγκεβιμάμπης και 150 mg σιλγκαβιμάμπης) έως 600 mg (300 mg τιξαγκεβιμάμπης και 300 mg σιλγκαβιμάμπης) μέσω ενδομυϊκής χορήγησης και 300 mg (150 mg τιξαγκεβιμάμπης και 150 mg σιλγκαβιμάμπης) έως 3000 mg (1500 mg τιξαγκεβιμάμπης και 1500 mg σιλγκαβιμάμπης) μέσω ενδοφλέβιας χορήγησης, τεμκηριώνει την αναλογικότητα της δόσης της τιξαγκεβιμάμπης, της σιλγκαβιμάμπης και του EVUSHELD.

Απορρόφηση

Με βάση τη μοντελοποίηση της PK του πληθυσμού, μετά από μία εφάπαξ ενδομυϊκή δόση 150 mg τιξαγκεβιμάμπης και 150 mg σιλγκαβιμάμπης η προβλεπόμενη διάμεση (90% προβλεπόμενο διάστημα [PI]) μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) στον ορό του EVUSHELD ήταν 26,9 $\mu\text{g/mL}$ (90% PI: 12,6, 53,7), ο διάμεσος χρόνος για την επίτευξη της C_{max} ήταν 19 μέρες (90% PI: 5, 45).

Μετά από μια ενδομυϊκή δόση 300 mg τιξαγκεβιμάμπης και 300 mg σιλγκαβιμάμπης η προβλεπόμενη C_{max} του EVUSHELD ήταν 53,9 $\mu\text{g/mL}$ (90% PI: 25,2, 107,3), η οποία επιτεύχθηκε σε διάμεσο T_{max} 19 ημερών (90% PI: 5, 46).

Η εκτιμώμενη απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ήταν 67,1% για το EVUSHELD, 61,5% για τη τιξαγκεβιμάμπη και 65,8% για τη σιλγκαβιμάμπη.

Κατανομή

Με βάση τη PK μοντελοποίηση, ο κεντρικός όγκος κατανομής ήταν 3,17 l για την τιξαγκεβιμάμπη και 3,52 l για τη σιλγκαβιμάμπη. Ο περιφερικός όγκος κατανομής ήταν 1,77 l για την τιξαγκεβιμάμπη και 1,82 l για τη σιλγκαβιμάμπη.

Βιομετασχηματισμός

Η τιξαγκεβιμάμπη και η σιλγκαβιμάμπη αναμένεται να αποικοδομηθούν σε μικρά πεπτίδια και συστατικά αμινοξέα μέσω των καταβολικών οδών με τον ίδιο τρόπο όπως τα ενδογενή αντισώματα IgG.

Αποβολή

Η διάμεση (95% CI) κάθαρση (CL) ήταν 0,050 (0,049, 0,052) l/ημέρα για το EVUSHELD, 0,046 (0,044, 0,047) l/ημέρα για την τιξαγκεβιμάμπη και 0,052 (0,049, 0,054) l/ημέρα για τη σιλγκαβιμάμπη με διατομική μεταβλητότητα 43%, 41% και 44% αντίστοιχα. Ο εκτιμώμενος διάμεσος (5^ο και 95^ο εκατοστημόριο) τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής του φαρμάκου στον πληθυσμό ήταν 79 (46, 101) ημέρες για το EVUSHELD, 81 (49, 106) ημέρες για τη τιξαγκεβιμάμπη και 78 (49, 97) ημέρες για τη σιλγκαβιμάμπη.

Μετά από μια εφάπαξ ενδομυϊκή δόση 150 mg τιξαγκεβιμάμπης και 150 mg σιλγκαβιμάμπης, η προβλεπόμενη διάμεση συγκέντρωση στον ορό του EVUSHELD ήταν 24,5 µg/mL (90% PI: 11,8, 44,8) την Ημέρα 29 και 6,2 µg/mL (90% PI: 1,8, 14,7) την Ημέρα 183.

Μετά από μια εφάπαξ ενδομυϊκή δόση 300 mg τιξαγκεβιμάμπης και 300 mg σιλγκαβιμάμπης, η προβλεπόμενη διάμεση συγκέντρωση στον ορό του EVUSHELD ήταν 49,1 µg/mL (90% PI: 23,6, 89,5) την Ημέρα 29 και 12,5 µg/mL (90% PI: 3,6, 29,3) την Ημέρα 183.

Δεν υπήρχε κλινικά σημαντική διαφορά στην κάθαρση της τιξαγκεβιμάμπης ή της σιλγκαβιμάμπης μεταξύ των συμμετεχόντων με COVID-9 που εντάχθηκαν στη μελέτη TACKLE και εκείνων που εντάχθηκαν στις μελέτες προφύλαξης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες για την εξέταση των επιδράσεων της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της τιξαγκεβιμάμπης και της σιλγκαβιμάμπης.

Η τιξαγκεβιμάμπη και η σιλγκαβιμάμπη δεν αποβάλλονται αναλλοίωτα στα ούρα, επομένως, η νεφρική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει σημαντικά την έκθεση στην τιξαγκεβιμάμπη και τη σιλγκαβιμάμπη. Ομοίως, η διύλιση δεν αναμένεται να επηρεάσει τη PK της τιξαγκεβιμάμπης και της σιλγκαβιμάμπης.

Με βάση τη PK ανάλυση πληθυσμού, δεν υπάρχει διαφορά στην κάθαρση της τιξαγκεβιμάμπης και της σιλγκαβιμάμπης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (αξιολογήθηκε με βάση τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) και την κάθαρση κρεατινίνης) σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Στο PK μοντέλο πληθυσμού δεν υπήρχαν αρκετοί συμμετέχοντες με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία για την εξαγωγή συμπερασμάτων.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες για την εξέταση των επιδράσεων της ηπατικής δυσλειτουργίας στη PK της τιξαγκεβιμάμπης και της σιλγκαβιμάμπης. Η επίπτωση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη PK της τιξαγκεβιμάμπης και της σιλγκαβιμάμπης αναμένεται να είναι χαμηλή.

Η τιξαγκεβιμάμπη και η σιλγκαβιμάμπη αναμένεται να καταβολίζονται από πολλαπλούς ιστούς μέσω πρωτεολυτικής αποικοδόμησης σε αμινοξέα και ανακύκλωσης σε άλλες πρωτεΐνες, επομένως, η ηπατική δυσλειτουργία δεν αναμένεται να επηρεάσει την έκθεση στην τιξαγκεβιμάμπη και τη σιλγκαβιμάμπη.

Ηλικιωμένοι

Από τους συμμετέχοντες στη συγκεντρωτική PK ανάλυση, το 17,6% (N= 871) ήταν 65 ετών ή μεγαλύτεροι και το 3,2% (N= 156) ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Δεν υπάρχει κλινικά σημαντική διαφορά στη PK της τιξαγκεβιμάμπης και της σιλγκαβιμάμπης σε γηριατρικά άτομα (≥65 ετών) σε σύγκριση με νεότερα άτομα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η PK της τιξαγκεβιμάμπης και της σιλγκαβιμάμπης σε άτομα <18 ετών δεν έχει αξιολογηθεί.

Χρησιμοποιώντας τη PK μοντελοποίηση και προσομοίωση πληθυσμού, το συνιστώμενο δοσολογικό σχήμα αναμένεται να οδηγήσει σε συγκρίσιμες εκθέσεις ορού σε τιξαγκεβιμάμπη και σιλγκαβιμάμπη σε εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω που ζυγίζουν τουλάχιστον 40 kg, όπως παρατηρήθηκε σε ενήλικες, καθώς ενήλικες με παρόμοιο σωματικό βάρος συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές δοκιμές προφύλαξης και θεραπείας.

Υψηλό σωματικό βάρος

Με βάση τη PK ανάλυση πληθυσμού, παρατηρήθηκε μείωση των μέγιστων συγκεντρώσεων στον ορό και των συγκεντρώσεων στους 6 μήνες του EVUSHELD με αυξανόμενο σωματικό βάρος. Η μέγιστη συγκέντρωση στον ορό και η συγκέντρωση στους 6 μήνες σε ενήλικες με βάρος >108 kg (87,5 εκατοστημόριο) προβλέφθηκε ότι ήταν και στις δύο περιπτώσεις περίπου 24% χαμηλότερη από ό,τι σε έναν ενήλικα βάρους 81 kg (διάμεσος).

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Με βάση μια PK ανάλυση πληθυσμού, το φύλο, η ηλικία, η φυλή, η εθνικότητα, η καρδιαγγειακή νόσος, ο διαβήτης και η ανοσοκαταστολή δεν είχαν κλινικά σχετική επίδραση στη PK της τιξαγκεβιμάμπης και της σιλγκαβιμάμπης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης, μεταλλαξιογένεσης και τοξικολογίας αναπαραγωγικής ικανότητας με την τιξαγκεβιμάμπη και τη σιλγκαβιμάμπη.

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες δέσμευσης στους ιστούς και μια μελέτη τοξικότητας εφάπαξ δόσης σε κυνομολόγους πιθήκους συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης της φαρμακολογικής ασφάλειας και της τοπικής ανοχής.

Εξαρτώμενη από το αντίσωμα ενίσχυση (ADE) της λοίμωξης

Το δυναμικό της τιξαγκεβιμάμπης και της σιλγκαβιμάμπης να διαμεσολαβήσει σε εξαρτώμενη από το αντίσωμα είσοδο ιού αξιολογήθηκε σε κύτταρα Raji που εκφράζουν τον υποδοχέα FcγRII που επώαστηκαν ταυτόχρονα με ανασυνδυασμένο ιό ψευδοτύπου με πρωτεΐνη ακίδας SARS-CoV-2, με συγκεντρώσεις αντισωμάτων σε εύρος 6,6 nM (1 µg/ml). έως 824 pM (125 ng/ml). Η τιξαγκεβιμάμπη, η σιλγκαβιμάμπη και ο συνδυασμός τους δεν διαμεσολάβησαν στην είσοδο του ψευδοϊού σε αυτά τα κύτταρα.

Το δυναμικό για ADE αξιολογήθηκε επίσης σε ένα μη ανθρώπινο πρωτεύον μοντέλο του SARS-CoV-2 χρησιμοποιώντας EVUSHELD. Η ενδοαγγειακή χορήγηση πριν από την επιμόλυνση του ιού είχε ως αποτέλεσμα δοσοεξαρτώμενη βελτίωση σε όλες τις μετρούμενες εκβάσεις (ολικό RNA ιού στους πνεύμονες ή στους ρινικούς βλεννογόνους, επίπεδα μολυσματικού ιού στους πνεύμονες με βάση τις μετρήσεις TCID₅₀ και κάκωση πνεύμονα και παθολογία βάσει ιστολογικών μετρήσεων). Δεν παρατηρήθηκε ένδειξη ενίσχυσης της νόσου σε οποιαδήποτε δόση που αξιολογήθηκε, συμπεριλαμβανομένων των υπο-εξουδετερωτικών δόσεων έως 0,04 mg/kg.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ιστιδίνη
Ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική
Σακχαρόζη
Πολυσορβικό 80
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστό φιαλίδιο

2 χρόνια

Προετοιμασμένες σύριγγες

Οι προετοιμασμένες σύριγγες πρέπει να χορηγούνται αμέσως. Εάν δεν είναι δυνατή η άμεση χορήγηση, οι χρόνοι αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα έπρεπε να είναι περισσότερο από 4 ώρες στους 2°C έως 25°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μην καταψύχετε.

Μην ανακινείτε.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αρχική διάτρηση του φιαλιδίου και την προετοιμασία των συρίγγων, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδιο τιξαγκεβιμάμπης

1,5 ml ενέσιμου διαλύματος σε ένα διαφανές γυάλινο φιαλίδιο που κλείνει με ελαστομερές πώμα εισχώρησης από χλωροβουτύλιο σφραγισμένο με σκούρο γκρι αποσπώμενο κάλυμμα από αλουμίνιο.

Φιαλίδιο σιλγκαβιμάμπης

1,5 ml ενέσιμου διαλύματος σε ένα διαφανές γυάλινο φιαλίδιο που κλείνει με ελαστομερές πώμα εισχώρησης από χλωροβουτύλιο σφραγισμένο με λευκό αποσπώμενο κάλυμμα από αλουμίνιο.

Μέγεθος συσκευασίας: Κάθε κουτί περιέχει 2 φιαλίδια: 1 φιαλίδιο τιξαγκεβιμάμπης και 1 φιαλίδιο σιλγκαβιμάμπης.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Οδηγίες χειρισμού

Ο χειρισμός αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να γίνεται από επαγγελματία υγείας χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική για να διασφαλίζεται η στειρότητα κάθε δόσης.

Επιθεωρήστε τα φιαλίδια οπτικά για σωματιδιακό υλικό και αποχρωματισμό. Τόσο η τιξαγκεβιμάμπη όσο και η σιλγκαβιμάμπη είναι διαυγή έως ιριδίζοντα, άχρωμα έως ελαφρώς κίτρινα διαλύματα. Απορρίψτε τα φιαλίδια, εάν το διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή παρατηρηθούν ορατά σωματίδια. Μην ανακινείτε τα φιαλίδια.

Κάθε δόση τιξαγκεβιμάμπης και σιλγκαβιμάμπης αποσύρεται σε δύο ξεχωριστές σύριγγες για ένεση που θα χορηγηθούν ενδομυϊκά σε δύο διαφορετικούς μύες, κατά προτίμηση στους γλουτιαίους μύες.

Για τις συνθήκες διατήρησης των προετοιμασμένων συρίγγων, βλ. παράγραφο 6.3.

Κάθε αχρησιμοποίητο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1651/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Μαρτίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ)
ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Samsung Biologics
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon 21987,
Δημοκρατία της Κορέας

Lonza Biologics
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801,
ΗΠΑ

WuXi Biologics Co., Ltd.
108 Meiliang Road,
Mashan, Binhu District, Wuxi, Jiangsu 214092,
People's Republic of China

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

AstraZeneca AB
Gärtnavägen,
SE-152 57 Södertälje,
Σουηδία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που

παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

Χάρτινο κουτί

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

EVUSHELD 150 mg + 150 mg ενέσιμο διάλυμα
τιξακεβιμάμπη + σιλγκαβιμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο τιξακεβιμάμπης περιέχει 150 mg τιξακεβιμάμπης σε 1,5 ml (100 mg/ml).
Κάθε φιαλίδιο σιλγκαβιμάμπης περιέχει 150 mg σιλγκαβιμάμπης σε 1,5 ml (100 mg/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, σακχαρόζη, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 φιαλίδιο τιξακεβιμάμπης
1 φιαλίδιο σιλγκαβιμάμπης
τιξακεβιμάμπη 150 mg/1,5 ml
σιλγκαβιμάμπη 150 mg/1,5 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδομυϊκή χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μην καταψύχετε.

Μην ανακινείτε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1651/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

EVUSHELD 150 mg ένεση
τιξαγκεβιμάμπη

IM

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

150 mg/1,5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

AstraZeneca

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

EVUSHELD 150 mg ένεση
συλγκαβιμάμπη

IM

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

150 mg/1,5 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

AstraZeneca

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

EVUSHELD 150 mg + 150 mg ενέσιμο διάλυμα τιξαγκεβιμάμπη + σιλγκαβιμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως να εμφανίσετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το EVUSHELD και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το EVUSHELD
3. Πώς χορηγείται το EVUSHELD
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το EVUSHELD
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το EVUSHELD και ποια είναι η χρήση του

Το EVUSHELD αποτελείται από δύο δραστικές ουσίες, την τιξαγκεβιμάμπη και τη σιλγκαβιμάμπη. Και οι δύο είναι φάρμακα που ονομάζονται *μονοκλωνικά αντισώματα*. Αυτά τα αντισώματα είναι πρωτεΐνες που προσδένονται σε μια ειδική πρωτεΐνη του SARS-CoV-2, του ιού που προκαλεί τη νόσο COVID-19. Με την πρόσδεση σε αυτή την πρωτεΐνη, αποτρέπουν την είσοδο του ιού στα ανθρώπινα κύτταρα.

Το EVUSHELD χρησιμοποιείται για την προφύλαξη πριν την έκθεση (πρόληψη) από τη λοίμωξη COVID-19 σε ενήλικες και εφήβους ηλικίας 12 ετών και άνω με βάρος τουλάχιστον 40 kg.

Το EVUSHELD χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενήλικων και εφήβων ηλικίας από 12 ετών και με βάρος τουλάχιστον 40 kg με COVID-19, οι οποίοι:

- δεν χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο για τη θεραπεία της COVID-19 και
- διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης της ασθένειας σε σοβαρή με βάση την εκτίμηση του γιατρού σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το EVUSHELD

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στην τιξαγκεβιμάμπη, τη σιλγκαβιμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν σας χορηγηθεί το EVUSHELD

- Εάν έχετε χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων (που βοηθούν στην πήξη του αίματος), τυχόν προβλήματα πήξης του αίματος ή παίρνετε φάρμακο για την πρόληψη θρόμβων αίματος (ένα αντιπηκτικό).

- Εάν είχατε κάποια στιγμή μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση ή προβλήματα στην αναπνοή αφότου σας είχε δοθεί Evusheld στο παρελθόν.

Ενημερώστε έναν γιατρό, φαρμακοποιό ή νοσοκόμο ή ζητήστε ιατρική βοήθεια αμέσως:

- εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε συμπτώματα **καρδιακού συμβάντος**, όπως:
 - θωρακικό άλγος,
 - δύσπνοια,
 - γενικό αίσθημα δυσφορίας, ασθένειας ή έλλειψη ευεξίας,
 - αίσθημα ζάλης ή λιποθυμίας.
- εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε σημεία **σοβαρής αλλεργικής αντίδρασης**, όπως:
 - δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση,
 - πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του λαιμού,
 - σοβαρός κνησμός του δέρματος, με κόκκινο εξάνθημα ή ανυψωμένα εξογκώματα.

Παιδιά και έφηβοι

Το EVUSHELD δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών ή που ζυγίζουν λιγότερο από 40 kg.

Άλλα φάρμακα και EVUSHELD

Ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό συμβαίνει επειδή δεν είναι ακόμη γνωστό εάν αυτό το φάρμακο επηρεάζει άλλα φάρμακα ή εάν επηρεάζεται από αυτά.

Κύηση και θηλασμός

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν είστε έγκυος ή μπορεί να είστε έγκυος.

- Αυτό συμβαίνει επειδή δεν υπάρχουν αρκετές πληροφορίες για να βεβαιωθείτε ότι αυτό το φάρμακο είναι ασφαλές για χρήση στην εγκυμοσύνη.
- Αυτό το φάρμακο θα χορηγηθεί μόνο εάν τα πιθανά οφέλη της θεραπείας υπερτερούν των πιθανών κινδύνων για τη μητέρα και το αγέννητο παιδί.

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν θηλάζετε.

- Αυτό συμβαίνει επειδή δεν είναι ακόμη γνωστό εάν αυτό το φάρμακο περνά στο ανθρώπινο μητρικό γάλα, ή ποιες μπορεί να είναι οι επιπτώσεις στο μωρό ή στην παραγωγή γάλακτος.
- Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν θα συνεχίσετε να θηλάζετε ή θα ξεκινήσετε τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Δεν είναι πιθανό το EVUSHELD να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

3. Πώς χορηγείται το EVUSHELD

Η συνιστώμενη δόση για την προφύλαξη πριν την έκθεση (πρόληψη) είναι 300 χιλιοστόγραμμα (mg), χορηγούμενη ως δύο ενέσεις:

- 150 mg τιξαγκεβιμάμπης
- 150 mg σιλγκαβιμάμπης

Η συνιστώμενη δόση για τη θεραπεία της ήπιας έως μέτριας νόσου COVID-19 είναι 600 mg, χορηγούμενη ως δύο ενέσεις:

- 300 mg τιξαγκεβιμάμπης
- 300 mg σιλγκαβιμάμπης

Το EVUSHELD αποτελείται από δύο ξεχωριστά διαλύματα, ένα που περιέχει τιξαγκεβιμάμπη και ένα που περιέχει σιλγκαβιμάμπη. Αυτά θα σας χορηγηθούν από τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, οι **οποίοι**

Θα χορηγήσουν με ένεση το κάθε ένα σε ξεχωριστό μυ, συνήθως μία στον μυ κάθε γλουτού. Οι 2 ενέσεις θα χορηγηθούν η μία μετά την άλλη.

Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα αποφασίσουν πόσο καιρό θα παρακολουθείτε αφού σας χορηγηθεί το φάρμακο. Αυτό γίνεται για την περίπτωση που εμφανίσετε τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους)

- αντίδραση υπερευαισθησίας (εξάνθημα ή κνησμώδες κόκκινο εξάνθημα ή ανυψωμένα εξογκώματα)
- αντίδραση της θέσης ένεσης (πόνος, ερυθρότητα, κνησμός, πρήξιμο κοντά στο σημείο όπου χορηγήθηκε η ένεση)

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στους 100 ανθρώπους)

- αντίδραση σχετιζόμενη με την ένεση (παραδείγματα αυτής περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, ρίγη και ερυθρότητα, δυσφορία ή πόνο κοντά στο σημείο που χορηγήθηκε η ένεση)

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στους 1.000 ανθρώπους)

- αιφνίδια, σοβαρή αλλεργική αντίδραση με δυσκολία στην αναπνοή, οίδημα, αίσθημα ζάλης, γρήγοροι καρδιακοί παλμοί, εφίδρωση και απώλεια συνείδησης (αναφυλαξία)

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, **ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας**. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το EVUSHELD

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσοκόμος σας είναι υπεύθυνοι για τη σωστή φύλαξη αυτού του φαρμάκου και τη σωστή απόρριψη κάθε αχρησιμοποίητου προϊόντος. Οι ακόλουθες πληροφορίες προορίζονται για επαγγελματίες υγείας.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση του φιαλιδίου μετά τη ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Κλειστά φιαλίδια:

- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).
- Μην καταψύχετε.
- Μην ανακινείτε.
- Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύονται από το φως.

Οι προετοιμασμένες σύριγγες πρέπει να χορηγούνται αμέσως. Εάν είναι απαραίτητο, φυλάξτε τις προετοιμασμένες σύριγγες για όχι περισσότερο από 4 ώρες στους 2°C έως 25°C.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το EVUSHELD

Οι δραστικές ουσίες είναι:

- τιξαγκεβιμάμπη – 150 mg σε 1,5 ml διαλύματος.
- σιλγκαβιμάμπη – 150 mg σε 1,5 ml διαλύματος.

Τα άλλα συστατικά είναι ιστιδίνη, ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική, σακχαρόζη, πολυσορβικό 80, ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του EVUSHELD και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το EVUSHELD περιέχει δύο διαφανή γυάλινα φιαλίδια ενέσιμου διαλύματος:

- Το ενέσιμο διάλυμα τιξαγκεβιμάμπης (σκούρο γκρι πάμα) είναι ένα διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα.
- Το ενέσιμο διάλυμα σιλγκαβιμάμπης (λευκό πάμα) είναι ένα διαυγές έως ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο διάλυμα.

Κάθε κουτί περιέχει 2 φιαλίδια: 1 φιαλίδιο τιξαγκεβιμάμπης και 1 φιαλίδιο σιλγκαβιμάμπης.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Σουηδία

Παρασκευαστής

AstraZeneca AB
Gärtunavägen,
SE-152 57 Södertälje,
Σουηδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον .

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Χορήγηση

- Ο χειρισμός αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να γίνεται από επαγγελματία υγείας χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική για να διασφαλίζεται η στειρότητα κάθε δόσης.
- Η τιξαγκεβιμάμπη και η σιλγκαβιμάμπη πρέπει να επιθεωρούνται οπτικά για σωματιδιακό υλικό και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Τόσο η τιξαγκεβιμάμπη όσο και η σιλγκαβιμάμπη είναι διαυγή έως ιριδίζοντα, άχρωμα έως ελαφρώς κίτρινα διαλύματα. Απορρίψτε τα φιαλίδια, εάν το διάλυμα είναι θολό, αποχρωματισμένο ή παρατηρηθούν ορατά σωματίδια.
- Μην ανακινείτε τα φιαλίδια.
- Μετά την αρχική διάτρηση των φιαλιδίων, εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το φαρμακευτικό προϊόν στο φιαλίδιο μπορεί να φυλαχθεί για 4 ώρες στους 2°C έως 25°C. Οι χρόνοι και οι συνθήκες αποθήκευσης κατά τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη.
- Κάθε δόση τιξαγκεβιμάμπης και σιλγκαβιμάμπης αποσύρεται σε δύο ξεχωριστές σύριγγες που θα χορηγηθούν ενδομυϊκά σε δύο διαφορετικούς μύες, κατά προτίμηση στους γλουτιαίους μύες.
- Μια πρόθετη υπερπλήρωση περιέχεται σε κάθε φιαλίδιο ώστε να επιτρέπει την απόσυρση 1,5 ml. Απορρίψτε κάθε αχρησιμοποίητο μέρος που έχει απομείνει στο φιαλίδιο.
- Οι προετοιμασμένες σύριγγες πρέπει να χορηγούνται αμέσως.
- Εάν δεν είναι δυνατή η άμεση χορήγηση, οι χρόνοι αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση είναι ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν θα πρέπει να είναι περισσότερο από 4 ώρες στους 2°C έως 25°C.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.