

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

Indikacija	Odmerek zdravila EVUSHELD tiksagevimab + cilgavimab	Odmerek protiteles	Število potrebnih vial^a	Količina za odvzem iz vial
Predekspozicijska 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

^a 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 monoklonskih protiteles so opazili hude preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo. 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 so imeli udeleženci v kraku z zdravilom EVUSHELD resnejše kardiovaskularne neželene učinke (0,7 %) v primerjavi s tistimi v kraku s placebom (0,3 %), zlasti koronarne dogodke (npr. miokardni infarkt). Manjše neravnovesje je bilo opaženo pri resnih tromboemboličnih dogodkih (0,5 % v primerjavi z 0,2 %). Večina preiskovancev je imela dejavnike tveganja za kardiovaskularne dogodke ali pa so imeli kardiovaskularne dogodke v anamnezi, ki bi lahko pojasnili pojav takšnih dogodkov. Vzročna povezava med zdravilom EVUSHELD in temi dogodki pa 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, BA.1.1 (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 (1,3 %) 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 ^a
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost ^b	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcija, povezana z injiciranjem ^c	občasni
Poškodbe, zastrupitev in zapleti pri posegih	reakcija na mestu injiciranja ^d	pogosti

^a Pogostnosti temeljijo na izpostavljenosti 150 mg tiksagevimaba in 150 mg cilgavimaba iz kumulativnih podatkov študij profilakse.

^b Vključuje prednostne izraze izpuščaj in urtikarija.

^c Opis učinkov, o katerih so poročali v okviru prednostnega izraza reakcija, povezana z injiciranjem, obsega glavobol, mrzlico in pordelost, nelagodje ali bolečino v okolici mesta injiciranja.

^d 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 IgG1κ 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 µg/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 ₅₀ (ng/ml)	
		Psevdovirus ^b	Živi virus ^c	Psevdovirus ^b	Živi virus ^c
Zaskrbljujoče različice					
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 ₅₀ (ng/ml)	
		Psevdivirus ^b	Živi virus ^c	Psevdivirus ^b	Živi virus ^c
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
Pozornost vzbujajoče različice					
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
Različice z opozorilom za nadaljnje spremljanje					
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
Različice, za katere ni več potrebno nadaljnje spremljanje					
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 ₅₀ (ng/ml)	
		Psevdovirus ^b	Živi virus ^c	Psevdovirus ^b	Živi virus ^c
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

^a 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 (IC₅₀) monoklonskega protitelesa, potrebne za 50-odstotno zmanjšanje okužb v primerjavi z referenčnim sevom divjega tipa.

^b 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.

^c 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 z okužbo COVID-19 (6 udeležencev je prejelo tiksagevimab in cilgavimab ter 15 placebo). Pri frakciji alelov $\geq 25\%$ je bilo 14 udeležencev okuženih z zaskrbljujočimi različicami ali pozornost vzbujajočimi različicami, vključno z osmimi udeleženci s sevom alfa (B.1.1.7) (osem jih je prejelo placebo), enim udeležencem s sevom beta (B.1.351) (eden je prejel tiksagevimab in cilgavimab), trije udeleženci s sevom delta (B.1.617.2) (trije so prejeli placebo) in dva udeleženci s sevom epsilon (B.1.429) (dva sta prejela tiksagevimab in cilgavimab). Dodatne substitucije v RBD beljakovine bodice, zaznane pri frakciji alelov $\geq 3\%$, so vključevale V503F v skupini, ki je prejela tiksagevimab in cilgavimab.

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 834 udeležencev (413 jih je prejelo tiksagevimab in cilgavimab, 421 pa placebo). Pri alelni frakciji $\geq 25\%$ je bil delež udeležencev, okuženih z zaskrbljujočimi različicami ali zanimivimi različicami, uravnotežen med terapevtskima skupinama, vključno z udeleženci z različico alfa (139 prejemnikov tiksagevimaba in cilgavimaba, 119 placebo), beta (0 prejemnikov tiksagevimaba in cilgavimaba, 1 prejemnik placebo), gama (37 prejemnikov tiksagevimaba in cilgavimaba, 46 placebo), delta (33 prejemnikov tiksagevimaba in cilgavimaba, 33 placebo), lambda (11 prejemnikov tiksagevimaba in cilgavimaba, 9 placebo) in mi (0 prejemnikov tiksagevimaba in cilgavimaba, 2 prejemnika placebo).

Farmakodinamični učinki

V študiji PROVENT so po intramuskularnem odmerku 150 mg tiksagevimaba in 150 mg cilgavimaba bile geometrične sredine titrov (GMT – geographic mean titres) nevtralizacijskih protiteles po 7 (n = 891), 28 (n = 954) in 57 (n = 43) dneh po odmerku podobne tistim, zaznamim v študiji I. faze z zdravimi prostovoljci, in so bile 16-, 22- in 17-krat večje od GMT, izmerjenih v plazmi bolnikov, ki so preboleli COVID-19 (GMT = 30,8).

Imunogenost

V preskušanju PROVENT so do 183. dne po enkratnem odmerku zdravila EVUSHELD (150 mg tiksagevimaba in 150 mg cilgavimaba) med zdravljenjem nastala protitelesa proti tiksagevimabu, cilgavimabu in zdravilu EVUSHELD, zaznali pri 0,8 % (6/716), 1,1 % (7/644) in 1,3 % (10/743) udeležencev, pri katerih je bilo mogoče oceniti protitelesa proti zdravilu (ADA - anti-drug antibodies), ki so prejeli zdravilo EVUSHELD. Ni dokazov o povezavi ADA s kakršnim koli vplivom na učinkovitost ali varnost.

V preskušanju TACKLE so do 169. dne po enkratnem odmerku zdravila EVUSHELD (300 mg tiksagevimaba in 300 mg cilgavimab) med zdravljenjem nastala protitelesa proti tiksagevimabu zaznali pri 5,2 % (14/271), proti cilgavimabu pri 10,7 % (33/307) in proti zdravilu EVUSHELD pri 10,7 % (37/346) udeležencev, pri katerih je bilo mogoče oceniti ADA.

Klinična učinkovitost

Profilaksa bolezni COVID-19

PROVENT je randomizirano (2 : 1), dvojno slepo, s placebom nadzorovano klinično preskušanje III. faze v teku, v katerem preučujejo zdravilo EVUSHELD za predekspozicijsko profilakso bolezni COVID-19 pri odraslih, starih ≥ 18 let. Vključeni udeleženci so posamezniki, za katere velja, da imajo povečano tveganje za nezadosten odziv na aktivno imunizacijo (zaradi starosti ≥ 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 placebom (preglednica 4). Mediani čas spremljanja po prejetju odmerka je znašal 83 dni.

Preglednica 4: Pojavnost bolezn COVID-19

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

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

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

^b 150 mg tixagevimaba in 150 mg cilgavimaba.

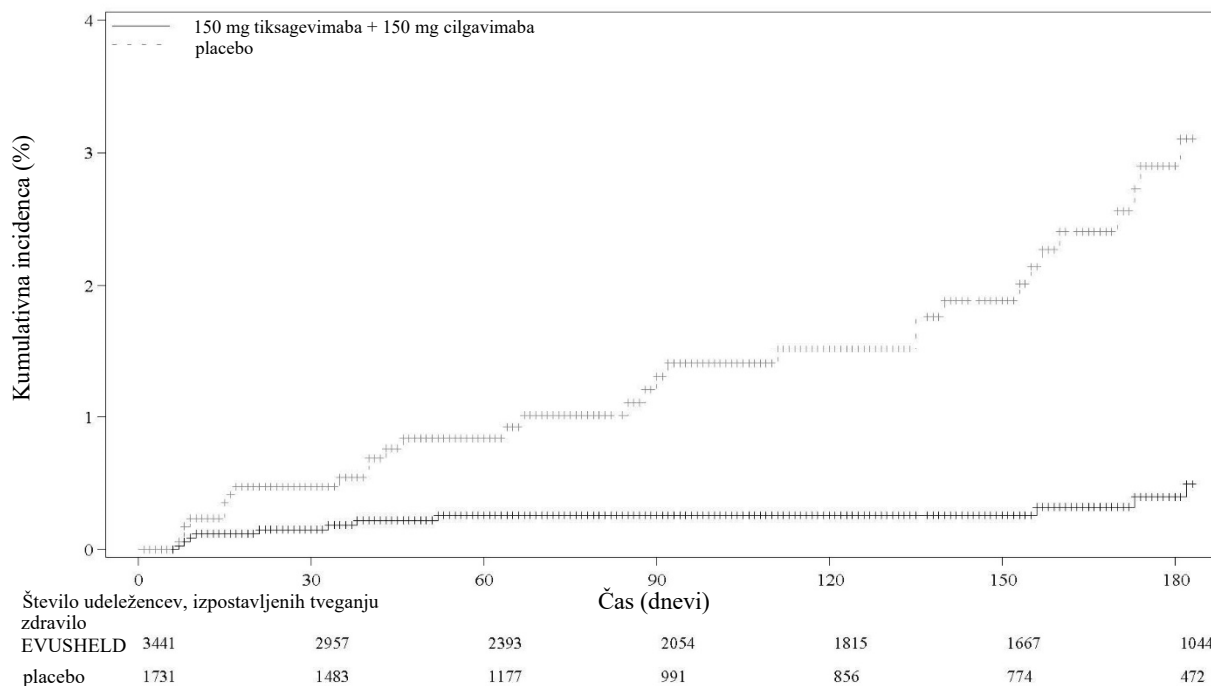
Učinkovitost je bila dosledna v vseh vnaprej določenih podskupinah, vključno s skupinami po starosti, spolu, etnični pripadnosti in z izhodiščnimi sočasnimi boleznimi ali značilnostmi, povezanimi s povečanim tveganjem za hudo obliko bolezn COVID-19.

Med udeleženci, ki so prejeli zdravilo EVUSHELD, ni bilo hudih/kritičnih dogodkov bolezn 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 bolezn 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 bolezn 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



Zdravljenje blage do zmerne bolezni COVID-19

Preskušanje TACKLE je potekajoče, randomizirano (1:1), dvojno slepo, s placebom nadzorovano klinično preskušanje III. faze, ki proučuje 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 ≤ 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 (≤ 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 ≥ 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 oslabeledost (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 ^a
Nehospitalizirani bolniki, ki so prejeli zdravilo ≤ 7 dni od pojava simptomov (mFAS)	Zdravilo EVUSHELD ^b	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 ^b	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.

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

^b 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 preskušanje TACKLE, ki so prejeli tiksagevimab in cilgavimab intramuskularno, podpira sorazmernost odmerku.

Absorpcija

Po intramuskularnem odmerku 150 mg tiksagevimaba in 150 mg cilgavimaba pri zdravih prostovoljcih je povprečna (% CV) največja koncentracija (C_{max}) znašala 16,5 µg/ml (35,6 %) za tiksagevimab in 15,3 µg/ml (38,5 %) cilgavimab, kar je bilo doseženo pri mediani T_{max} 14 dni. Ocenjena absolutna biološka uporabnost po enkratnem intramuskularnem odmerku 150 mg je bila 68,5 % za tiksagevimab in 65,8 % za cilgavimab.

Po intramuskularnem odmerku 300 mg tiksagevimaba in 300 mg cilgavimaba pri udeležencih z blago do zmerno boleznijo COVID-19 v preskušanju TACKLE je bila povprečna (% KV) največja koncentracija (C_{max}) tiksagevimaba 21,9 (61,7 %) in cilgavimaba 20,3 (63,6 %) µg/ml, dosežena pa je bila v mediano T_{max} 15 dneh.

Porazdelitev

Na podlagi farmakokinetičnega modeliranja je osrednja količina porazdelitev znašala 2,72 l za tiksagevimab in 2,48 l za cilgavimab. Periferni volumen porazdelitve je znašal 2,64 l za tiksagevimab in 2,57 l za cilgavimab.

Biotransformacija

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

Izločanje

Očistek je znašal 0,041 l/dan za tiksagevimab in 0,041 l/dan za cilgavimab, individualna variabilnost pa je znašala 21 % oziroma 29 %. Ocenjena mediana končnega razpolovnega časa izločanja v populaciji je bila 89 dni za tiksagevimab in 84 dni za cilgavimab.

V preskušanju PROVENT po enkratnem intramuskularnem odmerku 150 mg tiksagevimaba in 150 mg cilgavimaba je mediana koncentracije zdravila EVUSHELD v serumu znašala 8,3 µg/mL (razpon od 1,3 µg/ml do 19,5 µg/ml) na 183. dan.

V preskušanju TACKLE je bila 29. dan po enkratnem intramuskularnem odmerku 300 mg tiksagevimaba in 300 mg cilgavimaba geometrična srednja koncentracija v serumu 37,2 µg/ml. Na podlagi populacijskega farmakokinetičnega modeliranja je pričakovati, da je najnižja koncentracija v serumu 9 mesecev po enkratnem intramuskularnem odmerku 300 mg tiksagevimaba in 300 mg cilgavimaba enaka koncentraciji v serumu 6 mesecev po enkratnem odmerku 150 mg tiksagevimaba in 150 mg cilgavimaba. Okužba s COVID-19 ni vplivala na očistek tiksagevimaba in cilgavimaba. Očistek tiksagevimaba 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

Posebni 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 blago ($N = 978$) ali zmerno ($N = 174$) okvaro ledvic v primerjavi z bolniki z normalnim

delovanjem ledvic. V vzorcu populacije za farmakokinetično modeliranje ni bilo dovolj udeležencev s hudo okvaro ledvic (N = 21), 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 aminokisliline in reciklirata v druge beljakovine, zato ni pričakovati, da bi okvara jeter vplivala na izpostavljenost tiksagevimabu in cilgavimabu.

Starejši

Od 2560 udeležencev v združeni farmakokinetični analizi jih je bilo 21 % (N = 534) starih 65 let ali več in 4,2 % (N = 107) 75 let ali več. Pri geriatričnih preiskovancih (≥ 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 serumskih koncentracij zdravila EVUSHELD v povezavi s povečano telesno maso. Povprečna serumska koncentracija pri odrasli osebi s telesno maso > 95 kg, po intramuskularni uporabi 150 mg tiksagevimaba in 150 mg cilgavimaba, je bila predvideno za približno 37 % nižja kot pri odrasli osebi, ki tehta 65 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 Fc γ RII, inkubiranimi z rekombinantnimi virusi, psevdotipiziranimi z beljakovino bodice virusa SARS-CoV-2, s koncentracijo protiteles od 6,6 nM (1 μ g/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 TCID₅₀ 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
polisorbat 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

18 mesecev

Pripravljene injekcijske brizge

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 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,
Södertälje, 151 85,
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, polisorbitat 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 boleznih COVID-19 pri odraslih in mladostnikih, starih od 12 let naprej in s telesno maso vsaj 40 kg, ki:

- za zdravljenje boleznih 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).

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 omotice ali omedlevice.
- če opazite kakršne koli znake **resne 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)

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:

- tixsagevimab – 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
Gärtunavägen,
Södertälje, 151 85,
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
Tel: +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 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tél: +33 1 41 29 40 00

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.

Neuporabljeni raztopini ali odpadni material zavrzite skladno z lokalnimi predpisi.