

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

KAVIGALE 300 mg инжекционен/инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 300 mg сипавибарт (sipavibart) в 2 ml (150 mg/ml).

Сипавибарт е рекомбинантно човешко антитяло на основата на имуноглобулин (Ig) G1, произведено в клетки от яйчници на китайски хамстер (СНО) чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон съдържа 0,8 mg полисорбат 80.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен/инфузионен разтвор (инжекция/инфузия)

Бистър до опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор с pH 6,0.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

KAVIGALE е показан за профилактика на COVID-19 преди експозиция при възрастни и юноши на възраст на и над 12 години с тегло най-малко 40 kg, които са имунокомпрометирани поради заболяване или прием на имunosупресивно лечение.

KAVIGALE трябва да се използва в съответствие с официалните препоръки, когато има такива, и въз основа на информацията за активността на сипавибарт срещу настоящите циркулиращи варианти на вируса (вж. точки 4.4 и 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

KAVIGALE трябва да се прилага от медицински специалист.

Приложението трябва да се извършва при условия, при които е възможно овладяване на тежки реакции на свръхчувствителност, като например анафилаксия. Лицата трябва да бъдат наблюдавани след приложението в съответствие с местната медицинска практика.

Дозировка

Препоръчителната доза при възрастни и юноши на възраст на и над 12 години с тегло най-малко 40 kg е 300 mg сипавибарт, прилагана като интрамускулна инжекция или интравенозна инфузия.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходима корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не е необходима корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходима корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Не е необходима корекция на дозата при юноши на възраст на и над 12 години с тегло най-малко 40 kg (вж. точка 5.2).

Безопасността и ефикасността на сипавибарт, при деца на възраст под 12 години и деца на и над 12 години, но с тегло под 40 kg, не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За интрамускулна инжекция или интравенозна инфузия.

Интрамускулна инжекция

Този лекарствен продукт трябва да се прилага като еднократна интрамускулна инжекция в предно-страничната част на бедрото.

Интравенозна инфузия

Не трябва да се прилагат други лекарствени продукти през същата инфузионна линия.

След инфузията комплектът за приложение трябва да се промие с достатъчно количество натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор, за да се осигури доставянето на необходимата доза.

Инфузия чрез инфузионен сак

След разреждане с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор този лекарствен продукт трябва да се прилага като гравитационна инфузия или с инфузионна помпа в продължение на приблизително 20 минути, като се използва комплект за приложение със стерилен, вграден филтър 0,2 или 0,22 микрона със слаб афинитет на свързване с протеините.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Инфузия на неразреден разтвор с помощта на инфузионна помпа

Този лекарствен продукт трябва да се прилага с инфузионна помпа като интравенозна инфузия на 2 ml (300 mg) неразреден разтвор в продължение на най-малко 6 минути.

Ако се появят признаци и симптоми на реакция, свързана с инфузия (РСИ), инфузията трябва да се прекъсне, забави или спре, и да се приложат подходящи лекарствени продукти и/или поддържаща терапия (вж. точка 4.4).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Вирусна резистентност

Sipavibart е разработен да бъде ефективен срещу ранни щамове Omicron със стойности на IC50 за неутрализация на псевдовирус, вариращи от 3,6 ng/ml (вариант XBB.1) до 25,0 ng/ml (вариант BA.2.75). Степента и продължителността на протективната ефикасност срещу вируси с умерено повишена IC50 (напр. JN.1, IC50 83,1 ng/ml) е намалена и клиничната значимост на профилактичния ефект е неясна. Поради липсата на *in vitro* неутрализираща активност не се очаква сипавибарт да осигури защита срещу симптоматичен COVID-19, причинен от вирусни варианти, съдържащи F456L мутация в шиповия протеин (вж. точка 5.1).

Решенията относно употребата на сипавибарт за профилактика на COVID-19 трябва да вземат предвид известните данни за характеристиките на циркулиращите вирусни варианти на SARS-CoV-2, включително географското разпространение. *In vitro* неутрализационната активност на сипавибарт срещу вирусните варианти на SARS-CoV-2 е показана в таблица 2 (вж. точка 5.1).

Пациентите, които получават сипавибарт, трябва да бъдат информирани за възможността от поява на пробивни инфекции. Ако се появят признаци или симптоми на COVID-19 (най-честите симптоми включват треска, втрисане, възпалено гърло, кашлица, умора и нова загуба на вкус или обоняние; най-сериозните симптоми включват затруднено дишане или задух, загуба на реч или подвижност, или обърканост и болка в гърдите). Посъветвайте лицата незабавно да потърсят медицинска помощ.

Свръхчувствителност, включително анафилаксия

Сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, са наблюдавани при човешки имуноглобулин G1 (IgG1) моноклонални антитела. Ако възникнат признаци и симптоми на клинично значима реакция на свръхчувствителност или анафилаксия, незабавно преустановете приложението и започнете прилагане на подходящи лекарствени продукти и/или поддържаща терапия.

Реакции, свързани с инфузията (РСИ)

В клинични изпитвания с интравенозно приложение на сипавибарт са наблюдавани РСИ, които са били леки по тежест (вж. точка 4.8). Ако се появят признаци и симптоми на РСИ, инфузията трябва да се прекъсне, забави или преустанови, и да се приложат подходящи лекарствени продукти и/или поддържаща терапия.

Нарушения с клинично значимо кървене

Както при всички други интрамускулни инжекции, сипавибарт трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тромбоцитопения или други нарушения на кръвосъсирването.

Ваксини срещу COVID-19

Профилактиката със сипавибарт преди експозиция не е заместител на ваксинацията при лица, за които се препоръчва ваксинация срещу COVID-19.

Помощно вещество с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 0,8 mg полисорбат 80 във всеки флакон. Полисорбатите могат да предизвикат алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Не се очаква сипавибарт да се екскретира чрез бъбреците или да се метаболизира чрез цитохром P450 ензимите (вж. точка 5.2). Поради това няма вероятност от взаимодействия със съпътстващи лекарствени продукти, които се екскретират чрез бъбреците или са субстрати, индуктори или инхибитори на цитохром P450 ензимите.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на сипавибарт при бременни жени.

Не са провеждани неклинични проучвания за репродуктивна токсичност със сипавибарт. В проучвания за тъканна кръстосана реактивност със сипавибарт не е установено свързване с човешка фетална тъкан или репродуктивни тъкани.

Известно е, че човешките IgG1 антитела преминават през плацентарната бариера, поради което сипавибарт има потенциал да се пренася от майката към развиващия се фетус. Не е известно дали потенциалният плацентарен трансфер на сипавибарт осигурява някаква полза от лечението или риск за развиващия се фетус.

Сипавибарт трябва да се използва по време на бременност само ако потенциалната полза за майката надхвърля потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Не е известно дали сипавибарт се екскретира в кърмата при хора. Екскрецията на IgG антитела в кърмата при хора става през първите няколко дни след раждането, като скоро след това те намаляват до ниски концентрации. Следователно, не може да се изключи риск за кърмачето през този кратък период. След това сипавибарт може да се използва по време на кърмене, ако това е клинично необходимо.

Фертилитет

Липсват данни за ефектите на сипавибарт върху фертилитета при хора.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

KAVIGALE не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции при пациенти, получаващи сипавибарт чрез интрамускулна инжекция, са реакции на мястото на инжектиране (5,6%) и свръхчувствителност (1,9%). При пациенти, получаващи сипавибарт чрез интравенозна инфузия, най-честите нежелани реакции са реакции на мястото на инфузията (1,9%) и реакции, свързани с инфузията (1,9%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

В Таблица 1 са представени нежеланите реакции, установени в клиничните проучвания.

Нежеланите реакции в Таблица 1 са изброени по системно-органен клас (SOC) по MedDRA. В рамките на всеки SOC предпочитаните термини са подредени по намаляваща честота, а след това по намаляваща сериозност. Честотата на поява на нежеланите реакции се определя като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1 Списък на нежеланите реакции в табличен вид

SOC по MedDRA	Предпочитан термин по MedDRA	Честота
Интрамускулно приложение		
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност ^а	Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакция на мястото на инжектиране ^б	Чести
Интравенозно приложение		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакция на мястото на инфузията ^в	Чести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Реакции, свързани с инфузията ^г	Чести

а Включва следните предпочитани термини: сърбеж, еритем, свръхчувствителност, уртикария, алергичен дерматит, лекарствен обрив, обрив и хипотония.

б Включва следните предпочитани термини: болка на мястото на инжектиране, синина на мястото на инжектиране, еритем на мястото на инжектиране, кръвоизлив на мястото на инжектиране, оток на мястото на инжектиране, хематом на мястото на инжектиране, сърбеж на мястото на инжектиране, парестезия на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране, обрив на мястото на инжектиране, промяна на цвета на мястото на инжектиране, затопляне на мястото на инжектиране, дискомфорт на мястото на инжектиране и възпаление на мястото на инжектиране.

в Включва следните предпочитани термини: синина на мястото на инфузията, болка на мястото на инфузията, сърбеж на мястото на инфузията, еритем на мястото на инфузията, екстравазация на мястото на инфузията и оток на мястото на инфузията.

г Включва следните симптоми: гадене, артралгия, главоболие, пирексия, втрисане, диспепсия, болка, хипотония, зачервяване на лицето, кашлица, дискомфорт в гърдите, замаяност и задух.

Описание на избрани нежелани реакции

Свръхчувствителност

Реакциите на свръхчувствителност се появяват в рамките на 14 дни след прилагането на дозата, като са леки до умерени по тежест и повечето от тях отзвучават в рамките на няколко дни.

Реакции на мястото на инжектиране

Реакциите на мястото на инжектиране се появяват в рамките на 7 дни след прилагането на дозата, като са леки по тежест и повечето от тях отзвучават в рамките на няколко дни.

Реакции на мястото на инфузията

Реакциите на мястото на инфузията се появяват в рамките на 7 дни след прилагането на дозата, като са леки до умерени по тежест и отзвучават в рамките на няколко дни.

Реакции, свързани с инфузията

Реакциите, свързани с инфузията, възникват по време на инфузията или в същия ден, като са леки до умерени по тежест и отзвучават в рамките на няколко дни.

Педиатрична популация

Наличните данни за безопасност при педиатрични пациенти на възраст ≥ 12 години до < 18 години ($n=8$) са ограничени. Липсват данни при педиатрични пациенти на възраст < 12 години. Профилът на безопасност при педиатрични участници на възраст ≥ 12 години е подобен на профила на безопасност при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма специфично лечение за предозиране на сипавибарт.

В клинични изпитвания дози до 1 200 mg сипавибарт са прилагани интравенозно без дозолимитираща токсичност.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Иmunни серуми и имуноглобулини, противовирусни моноклонални антитела, АТС код: J06BD09

Механизъм на действие

Сипавибарт е рекомбинантно човешко IgG1 моноклонално антитяло, което осигурява пасивна имунизация чрез свързване с рецептор-свързващия домейн (RBD) на шиповия протеин на SARS-CoV-2. Сипавибарт е с продължително действие, с аминокиселинни субституции за удължаване на полуживота на антитялото (YTE) и за намаляване на ефекторната му функция и потенциалния риск от антитяло-зависимо утежняване на заболяването (TM). Сипавибарт се свързва с RBD на шиповия протеин на SARS-CoV-2 (BA.2) с равновесна дисоциационна константа $KD = 20,95$ pM, като блокира свързването на RBD с човешкия рецептор ACE2. Това води до блокиране на навлизането на вируса.

Противовирусна активност

При тест за неутрализация на SARS-CoV-2 псевдовирус сипавибарт има противовирусна активност чрез директна неутрализация.

Вирусна резистентност

Оценката на чувствителността към неутрализация на вариантите, идентифицирани по време на глобалното наблюдение, и на участниците, които са получавали сипавибарт, продължава.

Неутрализиращата активност на сипавибарт срещу псевдовирусните варианти на SARS-CoV-2 е показана в Таблица 2.

Таблица 2 Данни за псевдовирусна неутрализация със сипавибарт срещу варианти на SARS-CoV-2

Линия със субституции в шиповия протеин		Изследвани характерни RBD субституции	Намаление на чувствителността в пъти ^a	IC ₅₀ (ng/ml)
Линия Rango (произход)	Етикет на C3O		Псевдовирус ^b	
BA.2 (голям брой държави)	Omicron BA.2	T19I:del24-26:A27S:G142D:V213G:G339D:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:S477N:T478K:E484A:Q493R:Q498R:N501Y:Y505H:D614G:H655Y:N679K:P681H:N764K:D796Y:Q954H:N969K	0,8	10,7
BA.4/5 (голям брой държави)	Omicron BA.4/5	T19I:del24-26:A27S:del69-70:G142D:V213G:G339D:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:L452R:S477N:T478K:E484A:F486V:Q498R:N501Y:Y505H:D614G:H655Y:N679K:P681H:N764K:D796Y:Q954H:N969K	0,4	4,7
BQ.1 (Нигерия)	Omicron BQ.1	T19I:del24-26:A27S:del69-70:G142D:V213G:G339D:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:K444T:L452R:N460K:S477N:T478K:E484A:F486V:Q498R:N501Y:Y505H:D614G:H655Y:N679K:P681H:N764K:D796Y:Q954H:N969K	0,9	11,6
BQ.1.1 (голям брой държави)	Omicron BQ.1.1	T19I:del24-26:A27S:del69-70:G142D:V213G:G339D:R346T:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:K444T:L452R:N460K:S477N:T478K:E484A:F486V:Q498R:N501Y:Y505H:D614G:H655Y:N679K:P681H:N764K:D796Y:Q954H:N969K	0,7	9,2

Линия със субституции в шиповия протеин		Изследвани характерни RBD субституции	Намаление на чувствителност та в пъти ^a	IC ₅₀ (ng/ml)
Линия Rango (произход)	Етикет на СЗО		Псевдовирус ^b	
ХВВ (голям брой държави)	Omicron ХВВ	T19I:del24-26:A27S:V83A: G142D: Y144-:H146Q:Q183E: V213E:G339H:R346T:L368I: S371F:S373P:S375F:T376A: D405N:R408S:K417N:N440K: V445P:G446S:N460K:S477N: T478K:E484A:F486S:F490S: Q498R:N501Y:Y505H:D614G: H655Y:N679K:P681H:N764K: D796Y:Q954H:N969K	0,3	3,8
ХВВ.1 (голям брой държави)	Omicron ХВВ.1	T19I:del24-26:A27S:V83A: G142D: Y144-:H146Q:Q183E: V213E:G252V:G339H:R346T: L368I:S371F:S373P:S375F: T376A:D405N:R408S:K417N: N440K:V445P:G446S:N460K: S477N:T478K:E484A:F486S: F490S:Q498R:N501Y:Y505H: D614G:H655Y:N679K:P681H: N764K:D796Y:Q954H:N969K	0,3	3,6
ХВВ.1.5/ХВВ. 1.9 (голям брой държави)	Omicron ХВВ.1.5/ ХВВ.1.9	T19I:L24S:del25-27:V83A: G142D:del144:H146Q:Q183E: V213E:G252V:G339H:R346T: L368I:S371F:S373P:S375F: T376A:D405N:R408S:K417N: N440K:V445P:G446S:N460K: S477N:T478K:E484A:S486P: F490S:Q498R:N501Y:Y505H: D614G:H655Y:N679K:P681H: N764K:D796Y:Q954H:N969K	0,4	5,8
ХВВ.1.16 (Индия)	Omicron ХВВ.1.16	T19I:del24-26:A27S:V83A: G142D: Y144-:H146Q:E180V: Q183E:V213E:G252V:G339H: R346T:L368I:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N:R408S: K417N:N440K:V445P:G446S: N460K:S477N:T478R,E484A: F486P:F490S:Q498R:N501Y:Y 505H:D614G:H655Y:N679K:P 681H:N764K:D796Y:Q954H:N 969	0,1	1,3

Линия със субституции в шиповия протеин		Изследвани характерни RBD субституции	Намаление на чувствителност та в пъти ^а	IC ₅₀ (ng/ml)
Линия Rango (произход)	Етикет на СЗО		Псевдовирус ^б	
ХВВ.2.3 (голям брой държави)	Omicron ХВВ.2.3	T19I:L24-:P25-:P26-:A27S: V83A:G142D:Y144-:H146Q: Q183E:V213E:D253G:G339H: R346T:L368I:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N:R408S: K417N:N440K:V445P:G446S: N460K:S477N:T478K:E484A: F486P:F490S:Q498R:N501Y: Y505H:P521S:D614G:H655Y: N679K:P681H:N764K:D796Y: Q954H:N969K	0,3	3,4
ХВВ.1.5.10/Е G.5 (голям брой държави)	Omicron ХВВ.1.5. 10/EG.5	ХВВ.1.5 + F456L	>50-пъти	>1000 ^в
EG.5.1 (голям брой държави)	Omicron EG.5.1	ХВВ.1.5 + Q52H + F456L	>50-пъти	>1000 ^в
ВА.2.86 ^г (голям брой държави)	Omicron ВА.2.86	T19I:R21T:L24-:P25-:P26-: A27S:S50L:H69-:V70-: V127F:G142D:Y144-:F157S: R158G:N211-:L212I:V213G: L216F:H245N:A264D:I332V: G339H: K356T:S371F:S373P: S375F:T376A:R403K:D405N: R408S:K417N:N440K:V445H: G446S:N450D:L452W:N460K: S477N:T478K:N481K:V483-: E484K:F486P:Q498R:N501Y: Y505H:E554K:A570V:D614G: P621S:H655Y:I670V:N679K: P681R:N764K:D796Y:S939F: Q954H:N969K:P1143L	0,3	3,8
JN.1 (голям брой държави)	Omicron JN.1	T19I:R21T:L24-:P25-:P26-: A27S:S50L:H69-:V70-:V127F: G142D:Y144-:F157S:R158G: N211-:L212I:V213G: L216F: H245N:A264D:I332V:G339H: K356T:S371F:S373P:S375F: T376A:R403K:D405N:R408S: K417N:N440K:V445H:G446S: N450D:L452W:L455S:N460K: S477N:T478K:N481K:V483-: E484K:F486P:Q498R: N501Y:Y505H:E554K:A570V: D614G:P621S:H655Y:I670V: N679K:P681R:N764K:D796Y: S939F:Q954H:N969K:P1143L	6,2	83,1

Линия със субституции в шиповия протеин		Изследвани характерни RBD субституции	Намаление на чувствителността в пъти ^а	IC ₅₀ (ng/ml)
Линия Pango (произход)	Етикет на СЗО		Псевдовирус ^б	
КР.2, КР.3, LB.1, КР.3.1.1 (голям брой държави)	Различни	Определяне на мутация: F456L	>50-пъти ^в	>1000 ^{в,д}
BA.3.2 ^е (голям брой държави)	Omicron BA.3	G339Y:A348P:K356T:S371F:S373P:S375F:R403K:D405N:R408S:K417N: A435S:N440R:V445A:G446D:L452W:N460K:S477N:T478N:E484K:G496S:Q498R:N501Y:K529N	6,9	93,2

- а. Диапазон на намалена активност *in vitro* при множество групи на възникващи едновременно субституции и/или при използване на предназначени за целите на изпитването лабораторни тестове (research-grade assays); средна промяна в пъти на половината максимална инхибиторна концентрация (IC₅₀) на моноклонално антитяло, необходима за 50% намаление на инфекцията в сравнение с референтния щам на предшественика (Wuhan D614G).
- б. Изследвани са псевдовируси, експресиращи целия SARS-CoV-2 шипов протеин на варианта и индивидуални характерни субституции в шиповия протеин.
- в. Сипавибарт не се счита за активен срещу този вариант.
- г. BA.2.86 включва BA.2.86, BA.2.86.1, JN.2 и JN.3, които имат същата секвенция на шиповия протеин на SARS-CoV-2.
- д. Прогнозната IC₅₀ въз основа на наличието на F456L мутация във варианта.
- е. BA.3.2 включва семейство от варианти, които имат същата секвенция на шиповия протеин на SARS-CoV-2.

Имуногенност

Нечесто (0,8% (5/611)) са откривани антилекарствени антитела (ADA), възникващи в хода на лечението, при участници с измерими данни за ADA. Не са наблюдавани доказателства за въздействие на ADA върху фармакокинетиката, ефикасността или безопасността. Данните обаче все още са ограничени.

Клинична ефикасност

Основно проучване SUPERNOVA, главна кохорта

Основното проучване SUPERNOVA, главна кохорта, е фаза III, рандомизирано (1:1), двойносляпо, контролирано с компаратор клинично изпитване, в което се проучва сипавибарт за профилактика на COVID-19 преди експозиция при имунокомпрометирани възрастни и юноши на възраст ≥12 години. Това проучване започва през март 2023 г. и първичният анализ е с дата април 2024 г. по време на период, в който циркулират смесени варианти, включително чувствителни и нечувствителни варианти. Окончателният анализ е с дата юни 2025 г., след приключването на всички визити на участниците в проучването.

Общо 1 669 възрастни и юноши на възраст ≥ 12 години и с тегло най-малко 40 kg са рандомизирани да получат единична доза 300 mg сипавибарт чрез интрамускулна инжекция, а 1 666 са рандомизирани да получат компаратор (300 mg тиксагевимаб + 300 mg цилгавимаб или плацебо). Участниците получават втора доза 300 mg сипавибарт или плацебо 6 месеца след началната доза. От проучването са изключени участници, които са получили ваксина срещу COVID-19, или такива с анамнеза за лабораторно потвърдена или потвърдена с бърз тест инфекция SARS-CoV-2 в рамките на 3 месеца преди първата визита. При междинния анализ медианата на продължителността на проследяването след втората доза е 61 дни (диапазон от 1 до 180 дни).

Исходните демографски характеристики са балансирани в рамената на лечение със сипавибарт и с компаратор. Медианата на възрастта е 60 години [36,3% на възраст 65 години или повече, 15 участници от 12 години до под 18 години (включително 8, които са получили сипавибарт)], 56,8% от участниците са жени, 74,1% са от европейската раса, 6,5% са азиатци, 12,1% са чернокожи/афроамериканци и 21,5% са от испански/латиноамерикански произход. Всички участници са имали поне едно имунокомпрометиращо заболяване, което включва, но не се ограничава до:

- прием на имunosупресивно лекарство (74,3%)
- хематологично злокачествено заболяване (15,3%)
- умерени/тежки вторични имунодефицити (предимно хемодиализа) (15,1%)
- трансплантация на солиден орган (14,2%)
- в рамките на една година от получаването на терапии за изчерпване на В-клетките (13,3%)
- злокачествен солиден тумор и на лечение (3,4%)
- трансплантация на хемопоестични стволови клетки (2,0%)
- умерени/тежки първични имунодефицити (1,6%)
- напреднала или нелекувана HIV инфекция (1,1%) и
- получили терапия с Т-клетки с химерен антигенен рецептор (0,3%)

Проучването включва двойни първични крайни точки за ефикасност, сравняващи ефикасността на сипавибарт с компаратор за предотвратяване на симптоматичен COVID-19, (1) причинен от който и да е вариант на SARS-CoV-2 до 181 дни след последната доза, потвърден чрез RT-PCR, и (2) причинен от съответстващи варианти (варианти, които не съдържат F456L мутацията въз основа на данните от вирусното секвениране и се очаква да бъдат чувствителни към сипавибарт) до 181 дни след последната доза, потвърден чрез RT-PCR. За всяка от двойните първични крайни точки е извършен тест за превъзходство, за да се сравни относителният риск от симптоматичен COVID-19 между рамената в лечението.

Намалението на относителния риск, като събитията са преброени независимо от получаването на ваксина срещу COVID-19/лекарствени продукти или разслепяване, е представено в Таблица 3.

Таблица 3 Намаление на относителния риск от симптоматичен COVID-19 на база първичния анализ

	N	Брой събития, n (%)	Намаление на относителния риск, % (CI) ^b
Обща първична крайна точка за ефикасност 6 месеца след прилагане на дозата			29,9% (95% CI: 13,4; 43,3)
Сипавибарт	1 649	151 (9,2%)	
Компаратор ^a	1 631	207 (12,7%)	
Първичната крайна точка за ефикасност при съответстващи варианти 6 месеца след прилагане на дозата			35,3% (95% CI: 12,7; 52,0)
Сипавибарт	1 649	72 (4,4%)	
Компаратор ^a	1 631	108 (6,6%)	

CI = доверителен интервал, N = брой участници в анализа.

^a Компаратор е или тиксагевимаб + цилгавимаб, или плацебо.

^b Не е контролирано за множественост.

При окончателния анализ сипавибарт демонстрира общо намаление на риска от 22,1% (95% CI: 7,1, 34,7) в шестмесечния период след интрамускулна доза 300 mg при всички варианти (229/1 649 [13,9%] събития в рамото на сипавибарт спрямо 281/1 631 [17,2%] в рамото на компаратора). При анализ със съответствие без F456L, сипавибарт демонстрира общо намаление на риска от 32,4% (95% CI: 9,4, 49,5) в шестмесечния период след интрамускулна доза 300 mg (78/1 649 [4,7%] събития в рамото на сипавибарт спрямо 112/1 631 [6,9%] в рамото на компаратора). Медианата на продължителността на проследяването след втората доза е 267 дни (диапазон от 5 до 358 дни).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията със сипавибарт в една или повече подгрупи на педиатричната популация при профилактика на COVID-19 преди експозиция (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

След еднократна доза сипавибарт демонстрира приблизително пропорционално на дозата увеличение на серумната експозиция при повишаване на дозите в диапазона от 300 mg до 600 mg за интрамускулна инжекция или от 300 mg до 1 200 mg за интравенозна инфузия.

Абсорбция

След еднократна интрамускулна доза от 300 mg сипавибарт в предно-страничната част на бедрото, средната геометрична стойност (геометричен коефициент на вариация (CV%)) на максималната серумна концентрация (C_{max}) на сипавибарт е 49,7 (26,8%) µg/ml. Медианата на времето (диапазон) до C_{max} е 7,1 (3,0, 53) дни.

Абсолютната бионаличност на сипавибарт 300 mg след интрамускулно приложение в предно-страничната част на бедрото е 61,6%.

След първата и втората доза от 300 mg сипавибарт, приложени интрамускулно в предно-страничната част на бедрото, средните геометрични серумни концентрации на сипавибарт (CV%) на първия месец след прилагане на дозата са съответно 30,1 (35,9%) µg/ml и 33,0 (50,8%) µg/ml. Дозите са приложени с интервал от 6 месеца.

След еднократна инфузия на 300 mg и 1 200 mg сипавибарт (скорост на инфузия: 50 mg/min), средната геометрична стойност (CV%) на серумната концентрация на сипавибарт на 20-та минута след инфузията е съответно 101,6 (11,5%) µg/ml и 452,1 (40,0%) µg/ml.

Разпределение

Средната геометрична стойност (CV%) на привидния обем на разпределение на сипавибарт е 5,8 (16,8%) l след еднократно интрамускулно приложение на 300 mg в предно-страничната част на бедрото.

Въз основа на популационен ФК анализ изчисленият централен и периферен обем на разпределение (относителна стандартна грешка, RSE%) на сипавибарт е съответно 4,6 (1,3%) l и 0,4 (19,6%) l след интравенозно приложение.

Биотрансформация

Очаква се сипавибарт да се разгради до малки пептиди и съставни аминокиселини чрез катаболитни пътища по същия начин като ендегенните IgG антитела.

Елиминиране

След еднократна интрамускулна доза от 300 mg в предно-страничната част на бедрото, средният геометричен (CV%) клирънс на сипавибарт е 0,052 (43,3%) l/ден, а изчисленият среден терминален елиминационен полуживот (стандартно отклонение) на сипавибарт е 81,5 (23,6) дни.

Въз основа на популационен ФК анализ изчисленият клирънс (RSE%) на сипавибарт след интравенозно приложение е 0,044 (0,9%) l/ден.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не са провеждани конкретни проучвания за изследване на ефектите на бъбречно увреждане върху ФК на сипавибарт.

Сипавибарт има молекулно тегло (MT) приблизително 148 kDa и не се очаква да се екскретира непроменен в урината. Не се очаква бъбречното увреждане да повлияе значително върху експозицията на сипавибарт. По подобен начин не се очаква диализата да повлияе на ФК.

Чернодробно увреждане

Не са провеждани конкретни проучвания за изследване на ефектите на чернодробно увреждане върху ФК на сипавибарт.

Очаква се сипавибарт да се катаболизира в много тъкани чрез протеолитично разграждане до аминокиселини и ресинтез до други протеини, поради което не се очаква чернодробното увреждане да повлияе на ФК на сипавибарт.

Старческа възраст

Експозицията на сипавибарт при по-възрастни хора на възраст ≥ 65 години (n=225) е сравнима с тази при по-млади възрастни на възраст от 18 до < 65 години (n=333).

Педиатрична популация

Очаква се препоръчителната схема на прилагане да доведе до серумни експозиции на сипавибарт при юноши на 12 и повече години, които тежат най-малко 40 kg, сравними с тези, наблюдавани при възрастни, тъй като в клиничните проучвания със сипавибарт са включени възрастни с подобно телесно тегло.

Други специални популации

Не са наблюдавани клинично значими разлики в серумните експозиции на сипавибарт в зависимост от пола, възрастта (12 до 85 години), расата или етническата принадлежност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани проучвания за канцерогенност, мутагенност и репродуктивна токсичност със сипавибарт.

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на проучвания за тъканно свързване и проучване за токсичност при многократно прилагане при дългопашати макаци, включващи оценка на фармакологичната безопасност и локалната поносимост.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хистидин
Хистидинов монохидрохлорид
Аргининов хидрохлорид
Полисорбат 80 (Е 433)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон

3 години

Стабилност при употреба на приготвени спринцовки и приготвени инфузионни сакове

Доказана е химична и физична стабилност при употреба за 24 часа при температура от 2°C до 8°C и за 4 часа при температура до 25°C.

От микробиологична гледна точка, освен ако методът на приготвяне не изключва риска от микробно замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно.

Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение в процеса на употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да надвишават 24 часа при температура от 2°C до 8°C и 4 часа до 25°C, освен ако приготвянето не е извършено в контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява. Да не се разклаща.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на приготвените спринцовки и приготвените инфузионни сакове вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

2 ml инжекционен/инфузионен разтвор в прозрачен стъклен флакон, затворен със запушалка от хлоробутилов еластомер, запечатана със светложелта алуминиева отчупваща се обкатка.

Опаковка по 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

KAVIGALE се доставя като еднороден флакон. KAVIGALE може да се прилага чрез интрамускулна инжекция или чрез интравенозна инфузия, като се използва инфузионен сак, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор, или чрез инфузионна помпа. Инжекционният/инфузионният разтвор трябва да бъде приготвен и приложен от медицински специалист, като се използва асептична техника, както следва:

Приготвяне на разтвора преди приложение

1. Извадете флакона от хладилника.
2. Визуално проверете флакона за наличие на видими частици и промяна на цвета. Разтворът е бистър до опалесцентен, безцветен до бледожълт. Изхвърлете флакона, ако разтворът е мътен, с променен цвят или се наблюдават видими частици. Не разклащайте флакона.

За условията на съхранение на приготвената спринцовка или приготвения инфузионен сак вижте точка 6.3.

Интрамускулна инжекция

1. Изтеглете 2 ml от флакона в спринцовка.
2. Приложете интрамускулната инжекция в предно-страничната част на бедрото.

Интравенозна инфузия — инфузионен сак или инфузионна помпа

Приготвяне на разтвора

1. Изтеглете 2 ml от флакона и пригответе разреден инфузионен разтвор, като ги прехвърлите в 50 ml или 100 ml инфузионен сак, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор, или приложете с помощта на инфузионна помпа (вж. по-долу).
2. Не замразявайте и не разклащайте разтвора.

Приложение — инфузионен сак

1. Не прилагайте едновременно други лекарствени продукти през същата инфузионна линия.
2. Прилагайте инфузионния разтвор интравенозно чрез инфузионна помпа или гравитационно в продължение на приблизително 20 минути през интравенозна линия, съдържаща стерил вграден филтър 0,2 или 0,22 микрона с ниско свързване на протеини.

3. След като инфузията приключи, промийте линията с достатъчно количество натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор, за да осигурите доставянето на необходимата доза.

Приложение — инфузионна помпа

1. Приложете 2 ml (300 mg) неразреден разтвор като интравенозна инфузия с помощта на инфузионна помпа в продължение на най-малко 6 минути.
2. След като бъде приложено цялото съдържание на спринцовката, промийте комплекта за приложение с достатъчен обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор, за да осигурите прилагането на цялата доза.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1900/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 януари 2025 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И
ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Wuxi Biologics Co. Ltd.
108 Meiliang Road,
Binhu, Wuxi, Jiangsu 214092,
Китай

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Швеция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА
НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

KAVIGALE 300 mg инжекционен/инфузионен разтвор
сипавибарт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всеки флакон съдържа 300 mg сипавибарт в 2 ml (150 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: хистидин, хистидинов монохидрохлорид, аргининов хидрохлорид, полисорбат 80 (Е 433), вода за инжекции.

За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен/инфузионен разтвор
1 флакон
300 mg/2 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно или интравенозно приложение
Преди употреба прочетете листовката.
За еднократна употреба

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Да не се замразява.

Да не се разклаща.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1900/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

KAVIGALE 300 mg инжекция/инфузия
сипавибарт

i.m./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

300 mg/2 ml

6. ДРУГО

AstraZeneca

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

KAVIGALE 300 mg инжекционен/инфузионен разтвор сипавибарт (sipavibart)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да приемете това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява KAVIGALE и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Ви се приложи KAVIGALE
3. Как се прилага KAVIGALE
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява KAVIGALE
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява KAVIGALE и за какво се използва

KAVIGALE е лекарство, наречено моноклонално антитяло. То съдържа активното вещество сипавибарт.

KAVIGALE се използва за предотвратяване на COVID-19 (профилактика, преди излагане на вируса). Използва се при възрастни и юноши на възраст над 12 години с тегло най-малко 40 kg, които са изложени на повишен риск от инфекция, тъй като имат отслабена имунна система, причинено от заболяване или от лечение.

Активното вещество в KAVIGALE (сипавибарт) е предназначено да разпознава и да се свързва със специфичен протеин на вируса SARS-CoV-2, който причинява COVID-19. Това предотвратява навлизането на вируса във Вашите клетки и разпространението му между клетките. Това може да помогне на Вашия организъм да устои на инфекцията.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи KAVIGALE

Това лекарство не трябва да Ви се прилага

- ако сте алергични към сипавибарт или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи KAVIGALE

- ако имате нисък брой тромбоцити (клетки, които помагат за съсирването на кръвта), някакви проблеми със съсирването на кръвта или ако приемате лекарство за предотвратяване на образуването на тромби (антикоагулант).

Това лекарство може да причини алергична реакция, която може да бъде тежка или животозастрашаваща. **Ако забележите признаци или симптоми на алергична реакция, незабавно потърсете медицинска помощ.** Признаците и симптомите на алергична реакция включват:

- затруднено дишане или преглъщане
- подуване на лицето, устните, езика или гърлото
- силен сърбеж на кожата, с червен обрив или надигнати грапавини.

KAVIGALE може да предизвика реакция към инфузията (капково вливане). Това може да се случи веднага или в рамките на няколко часа след инфузията. Симптомите могат да включват:

- гадене
- болка в ставите
- главоболие
- треска и втрисане
- лошо храносмилане
- болка
- световъртеж или прималяване
- зачервено, топло лице
- кашлица
- дискомфорт в гърдите
- замаяност
- задух.

Говорете с лекар или медицинска сестра, ако забележите някой от тези симптоми.

Все още може да се заразите с COVID-19, след като получите KAVIGALE. Вирусът SARS-CoV-2, който причинява COVID-19, се променя с течение на времето и KAVIGALE може да не Ви предпази от всеки циркулиращ вариант на вируса. COVID-19 засяга различните хора по различен начин, но най-често срещаните симптоми включват:

- треска
- втрисане
- възпалено гърло
- кашлица
- умора
- нова загуба на вкус или обоняние.

Най-сериозните симптоми на COVID-19 включват:

- затруднено дишане или задух
- загуба на реч или подвижност
- обърканост
- болка в гърдите.

Говорете с лекар незабавно, ако получите симптоми на COVID-19.

Деца и юноши

KAVIGALE не трябва да се прилага при деца под 12-годишна възраст и деца на 12-годишна възраст или повече с тегло под 40 kg. Не е проучван при тези популации.

Други лекарства и KAVIGALE

Не е известно дали това лекарство влияе на други лекарства или дали се влияе от тях. Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност и кърмене

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.

Това лекарство не е проучвано при бременни жени. Не е известно дали може да засегне нероденото дете. Вашият лекар ще приложи това лекарство само ако потенциалните ползи от лечението за майката надвишават потенциалните рискове за нероденото дете.

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако кърмите. Все още не е известно дали това лекарство преминава в кърмата при хора и какъв може да бъде ефектът върху бебето. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали можете да кърмите или не.

Шофиране и работа с машини

Няма вероятност KAVIGALE да повлияе на способността Ви за шофиране или работа с машини.

KAVIGALE съдържа полисорбат 80

Това лекарство съдържа 0,8 mg полисорбат 80 във всеки флакон. Полисорбатите могат да предизвикат алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате известни алергии.

3. Как се прилага KAVIGALE

Препоръчителната доза е 300 милиграма (mg).

KAVIGALE се прилага от Вашия лекар или медицинска сестра под формата на инжекция в мускула на бедрото Ви или като инфузия във вената Ви. В зависимост от това как Ви се прилага инфузията, процедурата продължава от 6 до около 20 минути.

Вашият лекар или медицинска сестра ще решат колко време ще Ви наблюдават за нежелани реакции, след като Ви се приложи лекарството.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

При пациенти, получаващи лекарства, подобни на KAVIGALE, са наблюдавани сериозни алергични реакции. Ако получите симптоми на сериозна алергична реакция, незабавно се свържете с лекар или отидете в спешния център. Признаците и симптомите на алергична реакция включват:

- затруднено дишане или преглъщане
- подуване на лицето, устните, езика или гърлото
- силен сърбеж на кожата, с червен обрив или надигнати грапавини.

Други нежелани реакции:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Реакции на мястото на инжектиране (реакции близо до мястото, където е поставена инжекцията в мускула, като болка, посиняване, зачервяване, кървене, подуване, кръв под кожата, сърбеж, изтръпване и мравучкане, обрив, промяна на цвета, усещане за топлина върху кожата, дискомфорт и възпаление).
- Алергични реакции (свръхчувствителност), включващи сърбеж, зачервяване на кожата, уртикария, обрив, чувство на замаяност или припадане.

- Реакции на мястото на инфузията (реакции близо до мястото, където инфузията е приложена във вена, като посиняване, болка, сърбеж, зачервяване и подуване).
- Реакции, свързани с инфузията (реакции, които засягат целия организъм, като гадене, болка в ставите, главоболие и треска).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, **уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра**. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява KAVIGALE

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра отговарят за съхранението на това лекарство и правилното изхвърляне на неизползвания продукт. Следната информация е предназначена за медицински специалисти.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Неотворени флакони:

- Съхранявайте в хладилник (2°C – 8°C).
- Да не се замразява.
- Да не се разклаща.
- Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Приготвените спринцовки или приготвените инфузионни сакове трябва да се използват незабавно. Ако е необходимо, съхранявайте приготвените спринцовки или приготвените инфузионни сакове за не повече от:

- 24 часа при 2°C до 8°C и
- 4 часа при стайна температура до 25°C.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа KAVIGALE

- Активното вещество е сипавибарт. Всеки флакон съдържа 300 mg сипавибарт в 2 ml разтвор.

Другите съставки са хистидин, хистидинов монохидрохлорид, аргининов хидрохлорид, полисорбат 80 (E 433) и вода за инжекции.

Как изглежда KAVIGALE и какво съдържа опаковката

KAVIGALE представлява бистър до опалесцентен, безцветен до бледожълт инжекционен/инфузионен разтвор (инжекция/инфузия), доставен във флакон от прозрачно стъкло със светлозелена капачка.

Всяка картонена опаковка съдържа 1 флакон.

Притежател на разрешението за употреба

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Швеция

Производител

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Швеция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC

Slovenija

AstraZeneca UK Limited

Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor

Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ

Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

KAVIGALE се доставя като еднодозов флакон. KAVIGALE може да се прилага чрез интрамускулна инжекция или чрез интравенозна инфузия, като се използва инфузионен сак, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор, или чрез инфузионна помпа. Инжекционният/инфузионният разтвор трябва да бъде приготвен и приложен от медицински специалист, като се използва асептична техника, както следва:

Приготвяне на разтвора преди приложение

1. Извадете флакона от хладилника.
2. Визуално проверете флакона за наличие на видими частици и промяна на цвета. Разтворът е бистър до опалесцентен, безцветен до бледожълт. Изхвърлете флакона, ако разтворът е мътен, с променен цвят или се наблюдават видими частици. Не разклащайте флакона.

За условията на съхранение на приготвената спринцовка или приготвения инфузионен сак вижте кратката характеристика на продукта (КХП), точка 6.3.

Интрамускулна инжекция

1. Изтеглете 2 ml от флакона в спринцовка.
2. Приложете интрамускулната инжекция в предно-страничната част на бедрото.

Интравенозна инфузия — инфузионен сак или инфузионна помпа

Приготвяне на разтвора

1. Изтеглете 2 ml от флакона и пригответе разреден инфузионен разтвор, като ги прехвърлите в 50 ml или 100 ml инфузионен сак, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор, или приложете с помощта на инфузионна помпа (вж. по-долу).
2. Не замразявайте и не разклащайте разтвора.

Приложение — инфузионен сак

1. Не прилагайте едновременно други лекарствени продукти през същата инфузионна линия.
2. Прилагайте инфузионния разтвор интравенозно чрез инфузионна помпа или гравитационно в продължение на приблизително 20 минути през интравенозна линия, съдържаща стерил вграден филтър 0,2 или 0,22 микрона с ниско свързване на протеини.
3. След като инфузията приключи, промийте линията с достатъчно количество натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор, за да осигурите доставянето на необходимата доза.

Приложение — инфузионна помпа

1. Приложете 2 ml (300 mg) неразреден разтвор като интравенозна инфузия с помощта на инфузионна помпа в продължение на най-малко 6 минути.
2. След като бъде приложено цялото съдържание на спринцовката, промийте комплекта за приложение с достатъчен обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор или декстроза 50 mg/ml (5%) инжекционен разтвор, за да осигурите прилагането на цялата доза.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.