

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

EVUSHELD 150 mg + 150 mg soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kartuna fiha żewġ kunjetti:

Kull kunjett ta' tixagevimab fih 150 mg ta' tixagevimab f'1.5 mL (100 mg/mL).

Kull kunjett ta' cilgavimab fih 150 mg ta' cilgavimab f'1.5 mL (100 mg/mL).

Tixagevimab u cilgavimab huma prodotti f'ċelluli tal-ovarju tal-ħamster Ċiniż (CHO) permezz ta' teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni)

Soluzzjoni minn ċara sa opalexxenti, bla kulur sa ftit safra, b'pH ta' 6.0.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Profilassi ta' qabel l-esponiment

EVUSHELD huwa indikat għall-profilassi ta' qabel l-esponiment tal-COVID-19 fl-adulti u fl-adolexxenti li għandhom 12-il sena u aktar li jiżnu mill-inqas 40 kg (ara s-sezzjonijiet 4.2, 5.1 u 5.2).

Trattament

EVUSHELD huwa indikat għat-trattament ta' adulti u ta' adolessenti (li għandhom 12-il sena u aktar li jiżnu mill-inqas 40 kg) bil-COVID-19, li ma jehtigux ossiġnu supplimentari u li huma f'riskju akbar li javvanzaw għal COVID-19 severa (ara s-sezzjonijiet 4.2, 5.1 u 5.2).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jinghata

L-għoti għandu jsir f'kundizzjonijiet li fihom hija possibbli l-ġestjoni ta' reazzjonijiet severi ta' sensitività eċċessiva, bħall-anafilassi. L-individwi għandhom jiġu osservati wara l-għoti skont il-prattika medika lokali.

Pożoloġija

Profilassi ta' qabel l-esponiment

Id-doża rakkomandata fl-adulti u fl-adolessenti ta' 12-il sena u aktar li jiżnu mill-inqas 40 kg hija ta' 150 mg ta' tixagevimab u ta' 150 mg ta' cilgavimab (Tabella 1), mogħtija bħala żewġ injezzjonijiet sekwenzjali separati ġol-muskolu.

M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar is-sigurtà u l-effikaċja b' dożaġġ ripetut.

Trattament

Id-doża rakkomandata fl-adulti u fl-adolexxenti ta' 12-il sena u aktar li jiżnu mill-inqas 40 kg hija ta' 300 mg ta' tixagevimab u ta' 300 mg ta' cilgavimab (Tabella 1), mogħtija bħala żewġ injezzjonijiet sekwenzjali separati ġol-muskolu.

EVUSHIELD għandu jingħata mill-iktar fis possibbli wara test virali pożittiv għas-SARS-CoV-2 u fi żmien 7 ijiem mill-bidu tas-sintomi tal-COVID-19 (ara sezzjoni 5.1).

Tabella 1 Doża rakkomandata

Indikazzjoni	Doża ta' EVUSHELD tixagevimab + cilgavimab	Doża ta' antikorpi	Numru ta' kunjetti meħtieġa^a	Volum li għandu jingħibed mill-kunjett
Profilassi ta' qabel l-esponiment	150 mg + 150 mg (kartuna waħda ta' EVUSHELD)	tixagevimab 150 mg	1 kunjett (tapp griż skur)	1.5 mL
		cilgavimab 150 mg	1 kunjett (tapp abjad)	1.5 mL
Trattament	300 mg + 300 mg (żewġ kartuniet ta' EVUSHELD)	tixagevimab 300 mg	2 kunjetti (tapp griż skur)	3.0 mL
		cilgavimab 300 mg	2 kunjetti (tapp abjad)	3.0 mL

^a Kull kunjett jinkludi spazju li jista' jimtlea biex jippermetti l-ġbid ta' 150 mg (1.5 mL).

Anzjani

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Mhuwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża fl-adolexxenti ta' 12-il sena u aktar li jiżnu mill-inqas 40 kg (ara sezzjoni 5.2). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' EVUSHELD fit-tfal ta' inqas minn 12-il sena għadhom ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Għall-injezzjoni ġol-muskolu.

Tixagevimab u cilgavimab għandhom jingħataw bħala injezzjonijiet sekwenzjali separati ġol-muskolu f' siti differenti ta' injezzjoni f'żewġ muskoli differenti, preferibbilment ġol-muskoli gluteali.

Kull kartuna fiha żewġ kunjetti:

- soluzzjoni għall-injezzjoni ta' tixagevimab (tapp griż skur);
- soluzzjoni għall-injezzjoni ta' cilgavimab (tapp abjad).

Għal istruzzjonijiet fuq l-immaniġġar tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabbiltà

Sabiex tittejjeb it-traċċabbiltà tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Sensittività eċċessiva li tinkludi l-anafilassi

Ġew osservati reazzjonijiet serji ta' sensittività eċċessiva, inkluża anafilassi, b'antikorpi monoklonali. Jekk ikun hemm sinjali u sintomi ta' reazzjoni ta' sensittività eċċessiva jew ta' anafilassi klinikament sinifikanti, waqqaf l-għoti immedjatament u ibda prodotti mediċinali u/jew terapija ta' appoġġ xierqa.

Avvenimenti kardjovaskulari u/jew trombo-emboliċi

Fl-istudju PROVENT, il-partecipanti fil-fergħa EVUSHELD esperjenzaw avvenimenti avversi kardjovaskulari aktar serji meta mqabbla ma' dawk fil-fergħa placebo (0.7% kontra 0.3%), notevolment avvenimenti koronarji (eż. infart mijokardijaku). Ġie osservat żbilanċ iżgħar għal avvenimenti trombo-emboliċi serji (0.5% kontra 0.2%). Il-maġġoranza tas-suġġetti kellhom fatturi ta' riskju kardjovaskulari u/jew storja ta' mard kardjovaskulari li setgħu jispjegaw l-okkorrenza ta' avvenimenti bħal dawn. Relazzjoni każwali bejn EVUSHELD u dawn l-avvenimenti ma gietx stabbilita.

Għandhom jiġu kkunsidrati r-riskju u l-benefiċċji qabel ma tinbeda EVUSHELD fl-individwi f'riskju għoli għal avvenimenti kardjovaskulari jew tromboemboliċi. Il-pazjenti għandhom jiġu avzati dwar sinjali jew sintomi li jissuġġerixxu avveniment kardjovaskulari (notevolment uġiġħ fis-sider, dispneja, telqa, thossok stordut jew hażin) u biex ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk isehħu dawn is-sintomi.

Disturbi ta' fsada klinikament sinifikanti

Bħal fil-każ ta' kwalunkwe injezzjoni oħra ġol-muskolu, EVUSHELD għandu jingħata b'kawtela lill-pazjenti bi tromboċitopenija jew bi kwalunkwe disturb tal-koagulazzjoni.

Reżistenza antivirali

Il-provi kliniċi b'EVUSHELD saru meta l-varjanti Alpha, Beta, Gamma u Delta kienu predominanti. L-effikaċja ta' tixagevimab u cilgavimab kontra xi varjanti ta' SARS-CoV-2 li jiċċirkolaw b'suxxettibilità *in-vitro* mnaqqsa hija incerta (ara sezzjoni 5.1).

Ibbażat fuq data klinika minn PROVENT, it-tul ta' żmien tal-protezzjoni wara l-għoti ta' doża waħda ta' EVUSHELD (150 mg ta' tixagevimab u 150 mg ta' cilgavimab) huwa stmat li jdum mill-inqas 6 xhur. Minhabba t-tnaqqis osservat fl-attività ta' newtralizzazzjoni *F in-vitro* kontra s-subvarjanti Omicron BA.1, BA.1.1 (BA.1+R346K), BA.4 u BA.5 it-tul ta' żmien tal-protezzjoni ta' EVUSHELD għal dawn is-subvarjanti bħalissa mhux magħruf.

It-tilqim tal-COVID-19

Il-profilassi ta' qabel l-espożizzjoni b'EVUSHELD mhix sostitut għat-tilqim f'individwi li għalihom it-tilqim kontra l-COVID-19 huwa rakkomandat.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Interazzjonijiet farmakokinetiċi

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni tal-bniedem.

EVUSHELD mhuwiex mistenni li jgħaddi minn metabolizmu minn enzimi tal-fwied jew minn tneħħija mill-kliewi. Tixagevimab u cilgavimab ma jitneħħewx jew jiġu mmetabolizzati mill-kliewi permezz ta' enzimi taċ-ċitokromu P450 (CYP); għalhekk, l-interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali li jitneħħew mill-kliewi jew li huma sottostrati, indutturi, jew inibituri tal-enzimi ta' CYP mhumiex probabbli.

Abbażi tal-immudellar farmakokinetiku (PK), it-tilqim kontra l-COVID-19 wara l-għoti ta' EVUSHELD ma kellu l-ebda impatt klinikament rilevanti fuq it-tneħħija ta' EVUSHELD.

Abbażi tal-immudellar PK, il-kundizzjoni immunokompromessa ma kellha l-ebda impatt klinikament rilevanti fuq it-tneħħija ta' EVUSHELD.

Interazzjonijiet farmakodinamiċi

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni tal-bniedem.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' tixagevimab u cilgavimab f'nisa tqal.

Ma sarux studji mhux kliniċi dwar it-tossiċità riproduttiva b'tixagevimab u cilgavimab (ara sezzjoni 5.3). Fi studji ta' reattività inkroċjata tat-tessut b'tixagevimab u cilgavimab bl-użu ta' tessuti tal-fetu uman, ma nstab l-ebda rbit ta' tħassib kliniku. L-antikorpi tal-immunoglobulina G1 umana (IgG1) huma magħrufa li jaqsmu l-plaċenta u għalhekk tixagevimab u cilgavimab għandhom il-potenzjal li jgħaddu mill-omm għall-fetu li qed jiżviluppa. Il-benefiċċju jew ir-riskju potenzjali tat-trattament ta' trasferiment mill-plaċenta ta' tixagevimab u cilgavimab għall-fetu li qed jiżviluppa mhumiex magħrufa.

EVUSHELD għandu jintuża waqt it-tqala biss jekk il-benefiċċju potenzjali għall-omm jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk tixagevimab u cilgavimab humiex eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem iżda huwa magħruf li l-IgG tal-omm tgħaddi fil-ħalib matul l-ewwel jiem wara t-twelid.

Peress li tixagevimab u cilgavimab jimmiraw direttament il-proteina spika tas-SARS-CoV-2, u fid-dawl ta' assorbiment sistemiku baxx wara t-tehid orali tal-antikorpi, l-għoti ta' EVUSHELD waqt it-treddigh jista' jiġi kkunsidrat meta jkun indikat klinikament.

Fertilità

M'hemmx dejta dwar l-effetti ta' tixagevimab u cilgavimab fuq il-fertilità tal-bniedem. L-effetti fuq il-fertilità tal-irġiel u tan-nisa ma ġewx evalwati fi studji f'animali.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

EVUSHELD m'ghandu l-ebda effett jew ftit li xejn ghandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Total ta' 4 210 parteċipanti adulti ngħataw 150 mg tixagevimab u 150 mg cilgavimab, permezz ta' injezzjoni ġol-muskolu, fi studji ta' profilassi ta' Fażi III. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni (> 1%) kienu reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (1.3%) u sensitività eċċessiva (1.0%).

Total ta' 452 pazjent adult mhux rikoverati l-isptar b'COVID-19 ħafifa sa moderata ngħataw 300 mg tixagevimab u 300 mg cilgavimab, permezz ta' injezzjoni ġol-muskolu, fi studju ta' trattament ta' Fażi III. Il-profil ta' sigurtà ġenerali kien simili għal dak irrapportat f'parteċipanti li ngħataw 150 mg tixagevimab u 150 mg cilgavimab fi studji ta' profilassi. L-aktar reazzjoni avversa komuni (> 1%) kienet reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (2.4%).

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi fit-Tabella 2 huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u l-frekwenza MedDRA. Il-frekwenzi huma ddefiniti kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$); rari ħafna ($< 1/10000$) u mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 2 Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Reazzjoni avversa	Frekwenza ^a
Disturbi fis-sistema immuni	Sensittività eċċessiva ^b	Komuni
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Reazzjoni relatata mal-injezzjoni ^c	Mhux komuni
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni ^d	Komuni

^a Il-frekwenzi huma bbażati fuq esponiment għal 150 mg tixagevimab u 150 mg cilgavimab fid-*data* miġbura mill-istudji ta' profilassi.

^b Tinkludi t-termini ppreferuti Raxx u Urtikarja.

^c Deskrizzjoni tal-avvenimenti rrapportati taħt it-terminu ppreferut Reazzjoni relatata ma' injezzjoni tinkludi uġiġh ta' ras, sirdat u ħmura, skumdità jew uġiġh qrib is-sit fejn ingħatat l-injezzjoni.

^d Tinkludi t-termini ppreferuti Uġiġh fis-sit tal-injezzjoni, Eritema fis-sit tal-injezzjoni, Prurite fis-sit tal-injezzjoni, Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni u Ebusija fis-sit tal-injezzjoni.

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda *data* disponibbli għal pazjenti pedjatriċi ta' < 18-il sena (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda trattament speċifiku għal doża eċċessiva b'tixagevimab u cilgavimab. It-trattament ta' doża eċċessiva għandu jikkonsisti f'miżuri ġenerali ta' appoġġ inkluż il-monitoraġġ ta' sinjali vitali u l-osservazzjoni tal-istat kliniku tal-pazjent.

Fi provi kliniċi, ingħataw doži ġol-muskolu sa 300 mg kull waħda ta' tixagevimab u cilgavimab u doži ġol-vini sa 1 500 mg kull waħda ta' tixagevimab u cilgavimab mingħajr tossiċità li tillimita d-doża.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Serum li fih antikorpi u immunoglobulini, antikorpi monoklonali, Kodiċi ATC: J06BD03

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Tixagevimab u cilgavimab huma żewġ antikorpi monoklonali tal-IgG1 κ umani rikombinanti, b'sostituti ta' aċidi amminiċi fir-reġjuni Fc, biex tiġi estiża n-nofs haġja tal-antikorpi u biex titnaqqas il-funzjoni tal-effettur tal-antikorpi u r-riskju potenzjali ta' aggravar tal-marda dipendenti mill-antikorpi (ara sezzjoni 5.3). Tixagevimab u cilgavimab jistgħu fl-istess hin jingħaqdu ma' reġjuni li ma jirrbux fuq xulxin tad-dominju li jgħaqqad ir-riċettur tal-proteina spika (RBD) tas-SARS-CoV-2. Tixagevimab, cilgavimab u l-kombinazzjoni tagħhom jingħaqdu ma' spika b'kostanti ta' dissoċjazzjoni tal-ekwilibriju ta' $K_D = 2.76$ pM, 13.0 pM u 13.7 pM, rispettivament, li jimblukkaw l-interazzjoni tagħha mar-riċettur uman ACE2, u dan jirriżulta f'imblukkar tad-dħul tal-virus. Tixagevimab, cilgavimab u l-kombinazzjoni tagħhom imblukkaw RBD li jingħaqad mar-riċettur uman ACE2 b'valuri IC_{50} ta' 0.32 nM (48 ng/mL), 0.53 nM (80 ng/mL) u 0.43 nM (65 ng/mL), rispettivament.

Attività antivirali

F'assaġġ tan-newtralizzazzjoni tal-virus tas-SARS-CoV-2 fuq iċ-ċelluli Vero E6, tixagevimab, cilgavimab u l-kombinazzjoni tagħhom innnewtralizzaw is-SAR-CoV-2 (iżolat USA-WA1/2020) b'valuri EC_{50} ta' 60.7 pM (9 ng/mL), 211.5 pM (32 ng/mL) u 65.9 pM (10 ng/mL), rispettivament. Dawn il-valuri *in-vitro* huma korrelatati mal-konċentrazzjonijiet tas-serum effettivi klinikament *in vivo* ta' 2.2 μ g/mL ta' EVUSHELD.

Reżistenza għall-virus

Is-SARS-CoV-2 jew il-virus tal-istomatite vexxikulari rikombinanti li jikkodifika l-proteina spika tas-SARS-CoV-2 (pseudovirus) ingħaddew f'serje f'kolturi taċ-ċelluli fil-preżenza ta' tixagevimab jew cilgavimab individwalment, jew tixagevimab u cilgavimab f'daqqa. Il-varjanti ta' hruġ ġew identifikati wara l-passaġġ b'cilgavimab, iżda mhux b'tixagevimab jew tixagevimab u cilgavimab f'kombinazzjoni.

F'assaġġi ta' newtralizzazzjoni bl-użu ta' pseudovirus tas-SARS-CoV-2 rikombinanti li jkollhom sostituzzjonijiet ta' spika individwali identifikati fis-SARS-CoV-2 li jiċċirkola, il-varjanti b'suxxettibbiltà mnaqqa għal tixagevimab waħdu kienu jinkludu dawk b'F486S (> 600 darba) u F486V (121 sa 149 darba) u l-varjanti b'suxxettibbiltà mnaqqa għal cilgavimab waħdu kienu jinkludu dawk b'R346I (> 200 darba), K444E (> 200 darba), K444Q (> 200 darba) u K444R (> 200 darba).

Tixagevimab u cilgavimab f'kombinazzjoni żammew attività sħiħa sa kwazi sħiħa ta' newtralizzazzjoni kontra l-pseudovirus u/jew razez tal-varjanti tas-SARS-CoV-2 ta' virus haġ li

jkollhom is-sostituzzjonijiet spika kollha identifikati fil-varjanti ta' thassib Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1) Delta (B.1.617.2) u Delta [+K417N] (AY.1/AY.2), u Omicron (BA.2). L-VLPs psewdotipazzati li jesprimu proteina spika u l-varjant Omicron BA.1 (B.1.1.529) u Omicron BA.1.1 (B.1.1.529 [+R346K]) tas-SARS-CoV-2 awtentiku wrew suxxettibbiltà mnaqqsa għal tixagevimab u cilgavimab f'kombinazzjoni (Tabella 3).

Il-gbir tad-data għadu għaddej biex jiġi mifhum ahjar kif tnaqqis żgħir fl-attività osservat fl-assaġġi tas-SARS-CoV-2 jew tal-VLP psewdotipazzat jista' jikkorrelata mal-eżiti kliniċi.

Table 3 *Data ta' newtralizzazzjoni tal-psewdovirus u tas- SARS-CoV-2 awtentiku għas-sostituti tal-varjanti tas-SARS-CoV-2 b'tixagevimab u cilgavimab flimkien*

Linja ta' pango b'sostuti tal-proteina spika	Ittestjar tas-sostituti RBD tipiċi	Rata ta' tnaqqis fi suxxettibbiltà ^a		IC ₅₀ (ng/mL)	
		Psewdovirus ^b	Virus Haj ^c	Psewdovirus ^b	Virus Haj ^c
Varjanti ta' thassib					
B.1.1.7 (Alfa, ir-Renju Unit)	N501Y	1.0 - 5.2	0.5 - 1.4	1.1 - 9.0	4 - 39.5
B.1.351 (Beta, l-Afrika t'Isfel)	K417N:E484K:N501Y	2.5 - 5.5	0.9 - 3.8	5.6 - 11.4	6.5 - 256
P.1 (Gamma, il-Brazil)	K417T:E484K:N501Y	0.8 - 1.7	0.4 - 2.0	1.8 - 2.7	3.2 - 8
B.1.617.2 (Delta, l-Indja)	L452R:T478K	1 - 1.2	0.6 - 1.0	1.9 - 2.2	3 - 7.5
AY.1/AY.2 (Delta [+K417N], l-Indja)	K417N:L452R:T478K	1.0	ND	1.9	ND
B.1.1.529 Omicron, BA.1 (il-Botswana)	G339D:S371L:S373P: S375F:K417N:N440K: G446S:S477N:T478K: E484A:Q493R:G496S: Q489R:N501Y:Y505H	132 - 183	12 - 30	51 - 277	147 - 278
Omicron BA.1.1 (Pajjiżi multipli)	G339D:R346K:S371L: S373P: S375F:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: G496S:Q489R:N501Y: Y505H	424	176	466	1147
Omicron BA.2 (Pajjiżi multipli)	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

Linja ta' pango b'sostuti tal-proteina spika	Ittestjar tas-sostituti RBD tipiċi	Rata ta' tnaqqis fi suxxettibbiltà ^a		IC ₅₀ (ng/mL)	
		Pseudovirus ^b	Virus Haj ^c	Pseudovirus ^b	Virus Haj ^c
Omicron BA.2.12.1 (l-Istati Uniti)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452Q:S477N+T478K: E484A:Q493R:Q498R: N501Y: Y505H	5	ND	10.7	ND
Omicron BA.3 (Pajjiżi multipli)	G339D:S371F:S373P: S375F:D405N:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: Q498R:N501Y:Y505H	16	ND	34.5	ND
Omicron BA.4 (Pajjiżi multipli)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452R:S477N:T478K: E484A:F486V:Q498R: N501Y:Y505H	33 - 65	ND	65 – 69.4	ND
Omicron BA.5 (Pajjiżi multipli)	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
Varjanti ta' interess					
B.1.525 (Eta, Pajjiżi multipli)	E484K	1.8 - 3.1	ND	5 - 9.5	ND
B.1.526 (Iota, l-Istati Uniti)	E484K	0.8 - 3.4	0.3 - 1.8	1.9 - 5.2	1.0 - 7.0
B.1.617.1 (Kappa, l-Indja)	L452R:E484Q	0.9 - 3.4	0.5 - 1.3	2.5 - 5.1	2.0 - 5.0
C.37 (Lambda, il-Perù)	L452Q:F490S	0.7	ND	1.1	ND
B.1.621 (Mu, il-Kolombja)	R346K:E484K:N501Y	7.5	ND	17.3	ND
Twissijiet dwar varjanti għal aktar monitoraġġ					
B.1.427 / B.1.429 (Epsilon, l-Istati Uniti)	L452R	0.8 - 2.9	1.3 - 3.5	1.0 - 4.5	5.0 - 14.0
R.1 (Pajjiżi multipli)	E484K	3.5	ND	4.6	ND
B.1.1.519 (Pajjiżi multipli)	T478K	1.0 – 1.4	ND	2.0 - 2.3	ND
C.36.3 (Pajjiżi multipli)	R346S:L452R	2.3	ND	3.9	ND

Linja ta' pango b'sostuti tal-proteina spika	Ittestjar tas-sostituti RBD tipiċi	Rata ta' tnaqqis fi suxxettibbiltà ^a		IC ₅₀ (ng/mL)	
		Pseudovirus ^b	Virus Haj ^c	Pseudovirus ^b	Virus Haj ^c
B.1.214.2 (Pajjiżi multipli)	Q414K:N450K	0.8	ND	1.6	ND
B.1.619.1 (Pajjiżi multipli)	N440K:E484K	3.3	ND	7.6	ND
Varjanti deeskalati minn aktar monitoraġġ					
P.2 (Zeta, il-Brażil)	E484K	2.9	ND	10.4	ND
B.1.616 (Franza)	V483A	0.4 - 0.5	ND	1.1 - 1.2	ND
A.23.1 (ir-Renju Unit)	V367F	0.4	ND	0.5	ND
A.27 (Pajjiżi multipli)	L452R:N501Y	0.8	ND	1.8	ND
AV.1 (Pajjiżi multipli)	N439K:E484K	5.9	ND	13.0	ND

^a Firxa ta' potenza *in vitro* mnaqqsa f' settijiet multipli ta' sostituti li jinstabu flimkien u/jew laboratorji tal-ittestjar li jużaw assaġġi tal-grad tar-riċerka; bidla ta' drabi medja f'nofs il-koncentrazzjoni inibitorja massima (IC₅₀) ta' antikorp monoklonali meħtieġa għal tnaqqis ta' 50 % fl-infezzjoni meta mqabbla mar-razza ta' referenza tat-tip selvaġġ.

^b Pseudovirusis li jesprimu l-proteina spika tal-varjanti kollha tas-SARS-CoV-2 u s-sostituti tal-proteina spika tipika individwali hlief L452Q ġew ittestjati inklużi sostituti ta' RBD indikati addizzjonali li jinkludu Alfa (+L455F, E484K, F490S, Q493R, u/jew S494P), u Delta (+K417N) li ma għadhomx jiġu identifikati jew li jiġu identifikati f'livelli tassew baxxi f'dawn il-linji ta' parentela.

^c Is-SARS-CoV-2 awtentiku li jesprimi l-proteina spika tal-varjanti kollha ġie ttestjat inklużi sostituti ta' RBD indikati addizzjonali li jinkludu Alfa (+E484K jew S494P) li ma għadhomx jiġu identifikati jew li jiġu identifikati f'livelli tassew baxxi f'dawn il-linji ta' parentela.

ND, mhux iddeterminat; RBD, dominju tal-irbit tar-riċetturi.

Mhux magħruf kif id-*data* dwar is-suxxettibbiltà għan-newtralizzazzjoni għall-pseudovirus jew għas-SARS-CoV-2 awtentiku tikkorrelata mal-eżitu kliniku.

Fi PROVENT, id-*data* dwar is-sekwenzjar miġbura fil-viżti minhabba mard kienet disponibbli għal 21 parteċipant b'infezzjoni bil-COVID-19 (6 li ngħataw tixagevimab u cilgavimab u 15 li ngħataw il-plaċebo). Fi frazzjoni tal-allel ta' $\geq 25\%$, 14-il parteċipant kienu infettati b'varjanti ta' tħassib jew b'varjanti ta' interess, inklużi 8 parteċipanti b'Alfa (B.1.1.7) (8 li ngħataw il-plaċebo), parteċipant wiehed b'Beta (B.1.351) (wiehed li ngħataw tixagevimab u cilgavimab), 3 parteċipanti b'Delta (B.1.617.2) (3 li ngħataw il-plaċebo), u 2 parteċipanti b'Epsilon (B.1.429) (2 li ngħataw tixagevimab u cilgavimab). Is-sostituti addizzjonali tal-proteina spika ta' RBD identifikati fi frazzjoni tal-allel $\geq 3\%$ kienu jinkludu V503F fil-grupp tixagevimab u cilgavimab.

Huwa possibbli li l-varjanti assoċjati mar-reżistenza għal tixagevimab u cilgavimab flimkien jista' jkollhom kontroreżistenza għal antikorpi monoklonali oħra mmirati lejn l-RBD tas-SARS-CoV-2. Tixagevimab u cilgavimab flimkien żammew l-attività kontra l-pseudovirusis li jkollhom sostituti tal-proteina spika tas-SARS-CoV-2 individwali (E484D/K/Q, F490S, Q493R, S494P, K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, F486V u Q493K) identifikati fil-varjanti tal-ħruġ għan-newtralizzazzjoni ta' antikorpi monoklonali oħra mmirati lejn l-RBD tal-proteina spika tas-SARS-CoV-2.

F'TACKLE, id-*data* dwar is-sekwenzjar tal-viżti fil-linja bażi kienet disponibbli għal 834 parteċipant (413 li ngħataw tixagevimab u cilgavimab u 421 li ngħataw il-plaċebo). Fi frazzjoni tal-allel ta' $\geq 25\%$, il-proporzjon ta' parteċipanti infettati b'varjanti ta' tħassib jew b'varjanti ta' interess kien

ibbilanċjat bejn il-grupp ta' trattament, inklużi parteċipanti b'Alfa (139 li ngħataw tixagevimab u cilgavimab u 119 li ngħataw il-plaċebo), b'Beta (l-ebda li ngħataw tixagevimab u cilgavimab u wiehed li ngħataw l-plaċebo), b'Gamma (37 li ngħataw tixagevimab u cilgavimab u 46 li ngħataw il-plaċebo), b'Delta (33 li ngħataw tixagevimab u cilgavimab u 33 li ngħataw plaċebo), b'Lambda (11 li ngħataw tixagevimab u cilgavimab u 9 li ngħataw il-plaċebo), u b'Mu (l-ebda li ngħataw tixagevimab u cilgavimab u 2 li ngħataw il-plaċebo).

Effetti farmakodinamiċi

Fi PROVENT, wara doża ġol-muskolu ta' 150 mg tixagevimab u 150 mg cilgavimab, il-GMT tal-antikorpi newtralizzanti f'7 (n= 891), 28 (n= 954) u 57 (n= 43) jum wara d-doża kienu simili għal dawk osservati fl-istudju ta' voluntiera b'saħħithom f'Fażi I u kienu 16, 22-, u 17-il darba oġhla, rispettivament, mill-GMT imkejje fil-plażma konvalesxenti minn pazjenti bil-COVID-19 (GMT= 30.8).

Immunogeniċità

Fi PROVENT sa Jum 183, wara doża waħda ta' EVUSHELD (150 mg tixagevimab u 150 mg cilgavimab) ġew identifikati antikorpi kontra tixagevimab, kontra cilgavimab u kontra EVUSHELD li rriżultaw mit-trattament f'0.8 % (6/716), 1.1 % (7/644) u 1.3 % (10/743) tal-parteeċipanti li setgħu jiġu evalwati mill-ADA li ngħataw EVUSHELD. L-ebda evidenza ta' assoċjazzjoni ta' ADA ma' kwalunkwe impatt fuq l-effikaċja jew is-sigurtà.

F'TACKLE sa Jum 169, wara doża waħda ta' EVUSHELD (300 mg tixagevimab u 300 mg cilgavimab) ġew identifikati antikorpi kontra tixagevimab, kontra cilgavimab u kontra EVUSHELD li rriżultaw mit-trattament f'5.2 % (14/271), f'10.7 % (33/307), u f'10.7 % (37/346) tal-parteeċipanti li setgħu jiġu evalwati mill-ADA, rispettivament.

Effikaċja klinika

Profilassi tal-COVID-19

PROVENT hija prova klinika li għaddejja tal-Faży III, randomizzata (2:1), double-blind, ikkontrollata bil-plaċebo li tistudja EVUSHELD għall-profilassi ta' qabel l-esponiment tal-COVID-19 fl-adulti ta' età ta' ≥ 18 -il sena. Il-parteeċipanti rreġistrati kienu individwi meqjusa li huma f'riskju miżjud ta' rispons inadegwat għall-immunizzazzjoni attiva (minhabba l-età ta' ≥ 60 sena, komorbidità, mard kroniku diġà eżistenti, immunokompromess, jew intolleranza għat-tilqim) jew f'riskju miżjud ta' infezzjoni bis-SARS-CoV-2 (minhabba l-post jew iċ-ċirkostanzi tagħhom fiż-żmien tar-reġistrazzjoni, pereżempju, il-haddiema tal-kura tas-saħħa inkluż il-persunal għal faċilitajiet tal-kura fit-tul, li jaħdmu f'ambjenti industrijali ta' riskju għoli jew li jgħixu fi prossimità ta' densità għolja, inklużi studenti f'dormitorji u kwartieri militari). Il-parteeċipanti ngħataw jew 150 mg ta' tixagevimab u 150 mg ta' cilgavimab jew plaċebo, mogħtija bħala żewġ injezzjonijiet separati ġol-muskolu. L-istudju ħalla barra l-parteeċipanti bi storja ta' infezzjoni bis-SARS-CoV-2 ikkonfermata fil-laboratorju jew b'reazzjoni pożittiva għall-antikorpi tas-SARS-CoV-2 waqt l-iskrinjar.

Id-demografija fil-linja baży kienet ibbilanċjata sew fil-fergħat ta' EVUSHELD u dawk tal-plaċebo. L-età medjana kienet ta' 57 sena (b'24% tal-parteeċipanti li kellhom 65 sena jew aktar u 4% tal-parteeċipanti li kellhom 75 sena jew aktar), 46 % tal-parteeċipanti kienu nisa, 73 % kienu Bojod, 3 % kienu Asjatiċi, 17 % kienu Suwed/Amerikani Afrikani, u 15 % kienu ta' nisel Ispaniku/Latino. Mill-5 197 parteeċipant, 78 % kellhom komorbiditajiet jew karatteristiċi fil-linja baży assoċjati ma' riskju miżjud ta' COVID-19 sever-, inkluż obeziżà (42%), dijabete (14%), mard kardjovaskulari (8%), kanċer, inkluż storja ta' kanċer (7%), mard pulmonari ostruttiv kroniku (5%), mard kroniku tal-kliewi (5%), mard kroniku tal-fwied (5%), medikazzjonijiet immunosoppressivi (3%) u mard immunosoppressiv (< 1%).

L-analizi primarja kienet tinkludi 5 172 parteċipant li kienu negattivi għall-RT-PCR tas-SARS-CoV-2 fil-linja bażi, li minnhom 3 441 ingħataw EVUSHELD u 1 731 ingħataw il-plaċebo. EVUSHELD naqqas b'mod sinifikanti (valur p ta' < 0.001) ir-riskju ta' mard sintomatiku pożittiv għall-RT-PCR tas-SARS-CoV-2 (COVID-19) meta mqabbel mal-plaċebo (Tabella 4). Iż-żmien medjan ta' segwitu wara l-ghoti kien ta' 83 jum.

Tabella 4 Incidenza tal-COVID-19

	N	Numru ta' avvenimenti ^a , n (%)	Tnaqqis relattiv tar-riskju, % (CI ta' 95%)
EVUSHELD ^b	3 441	8 (0.2%)	77 % (46, 90)
Plaċebo	1 731	17 (1.0%)	

CI = Intervall ta' Kunfidenza, N = numru ta' parteċipanti fl-analizi.

^a Punt ta' tmiem primarju, parteċipant gie ddefinit bhala każ tal-COVID-19 jekk l-ewwel każ tiegħu ta' mard sintomatiku pożittiv għall-RT-PCR tas-SARS-CoV-2 seħh wara l-ghoti u qabel Jum 183.

^b 150 mg tixagevimab u 150 mg cilgavimab.

L-effikaċja kienet konsistenti fis-sottogruppi ddefiniti minn qabel li jinkludu l-età, is-sess, l-etniċità u l-komorbidityiet jew il-karatteristiċi fil-linja bażi assoċjati ma' riskju miżjud ta' COVID-19 sever.

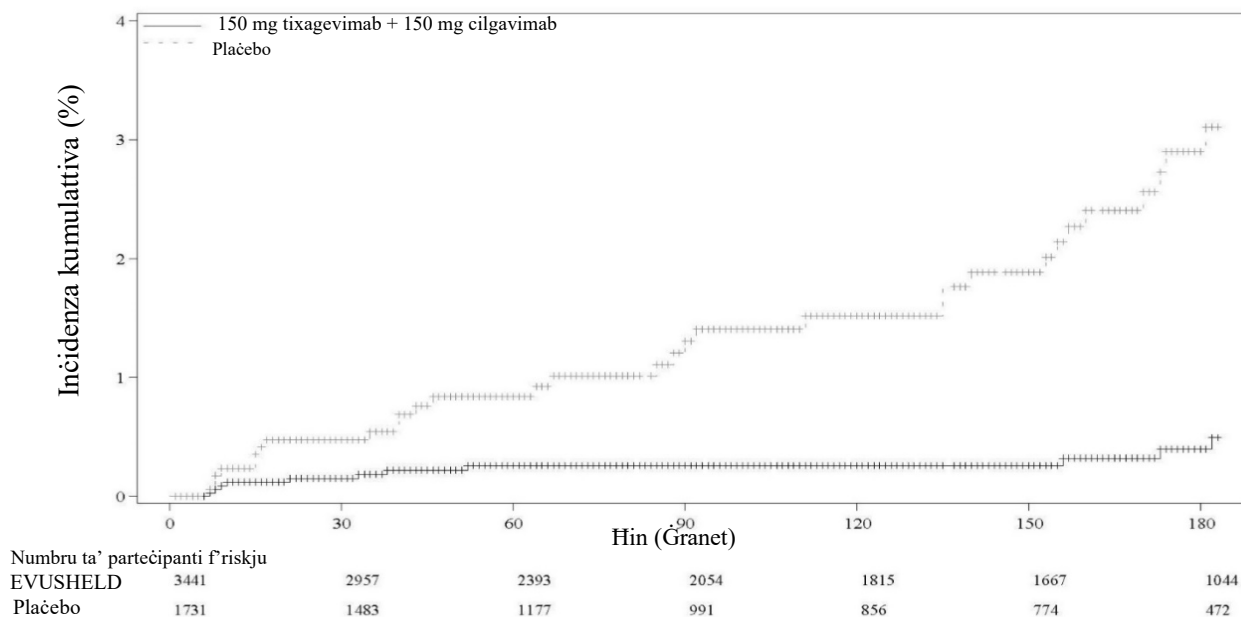
Fost il-partiċipanti li ngħataw EVUSHELD ma kien hemm l-ebda avveniment sever/kritiku ta' COVID-19 (iddefinit bhala marda sintomatika pożittiva għall-RT-PCR tas-SARS-CoV-2 ikkaratterizzata tal-inqas minn pulmonite [deni, sogħla, takipnea jew dispnea, u infiltrati fil-pulmun] jew ipoksemija [$SPO_2 < 90\%$ fl-arja tal-kamra u/jew f' diffikultà respiratorja severa] u punteġġ tal-Iskala tal-Progressjoni Klinika tad-WHO ta' 5 jew ogħla) meta mqabbla ma' avveniment wieħed (0.1%) fost il-partiċipanti li ngħataw il-plaċebo.

Kien hemm limitu addizzjonali tad-*data* biex tiġi pprovduta analiżi aġġornata *post-hoc* dwar is-sigurtà u l-effikaċja; is-segwitu medjan kien ta' 6.5 xhur għall-partiċipanti kemm fil-fergħa ta' EVUSHELD kif ukoll fil-fergħa tal-plaċebo. It-tnaqqis relattiv tar-riskju ta' mard sintomatiku pożittiv għall-RT-PCR tas-SARS-CoV-2 kien ta' 83 % (95% CI 66, 91), bi 11/3 441 (0.3%) avveniment fil-fergħa ta' EVUSHELD u 31/1 731 (1.8%) avveniment fil-fergħa tal-plaċebo, ara Figura 1). Fost il-partiċipanti li ngħataw EVUSHELD ma kien hemm l-ebda avveniment serju/kritiku tal-COVID-19 meta mqabbel ma' hames avvenimenti fost il-partiċipanti li ngħataw il-plaċebo.

F'analizi esploratorja tal-partiċipanti kollha li rċevew EVUSHELD jew plaċebo, inkluż 25 partiċipant li sussegwentement instabu li kienu pożittivi għal SARS-CoV-2 RT-PCR fil-linja bażi, it-tnaqqis tar-riskju relattiv ta' mard sintomatiku pożittiv ta' SARS-CoV-2 RT-PCR kien ta' 78% (95% CI 59 - 88), b'14/3 460 (0.4%) avveniment fil-fergħa ta' EVUSHELD u 31/1 737 (1.8%) avveniment fil-fergħa tal-plaċebo f' segwitu medjan ta' 6.5 xhur.

Figura 1

Kaplan Meier: Inċidenza kumulattiva ta' COVID-19 sintomatiku



Trattament ta' COVID-19 hafif sa moderat

TACKLE hija prova klinika li għadha għaddeja tal-Fażi III, randomizzata (1:1), double-blind, ikkontrollata bi plaċebo li tistudja EVUSHELD għat-trattament ta' pazjenti adulti b'COVID-19 hafifa sa moderata. L-istudju rreġistra individwi li ma ngħatawx it-tilqima kontra l-COVID-19, li ma kinux rikoverati l-isptar għat-trattament tal-COVID-19, u li kellhom mill-inqas sintomu wiehed jew aktar tal-COVID-19 li kien tal-inqas hafif fis-severità. It-trattament inbeda fi żmien 3 ijiem mill-kisba tal-kampjun għal infezzjoni virali tas-SARS-CoV-2 pożittiva u fi żmien ≤ 7 ijiem mill-bidu tas-sintomi tal-COVID-19. Il-pazjenti ngħataw standard għat-trattament tal-kura u jew 300 mg ta' tixagevimab u 300 mg ta' cilgavimab (N= 413) jew plaċebo (N= 421), mogħtija bhala żewġ injezzjonijiet separati ġol-muskoli. Il-parteċipanti ġew stratifikati skont iż-żmien mill-bidu tas-sintomi (≤ 5 ijiem kontra >5 ijiem) u r-riskju ta' progressjoni għal COVID-19 sever (riskju għoli kontra riskju baxx).

Id-demografiji u l-karatteristiċi tal-marda kienu bbilancjati sew fi gruppi ta' trattament u dawk tal-plaċebo. Fil-linja bażi, l-età medjana kienet ta' 46 sena (bi 13 % tal-individwi li kellhom 65 sena jew aktar), 50 % tal-parteċipanti kienu nisa, 62 % kienu Bojod, 5.6 % kienu Asjatiċi, 4.0 % kienu Suwed u 52 % kienu ta' nisel Ispaniku/Latino. Il-biċċa l-kbira tal-parteċipanti (84 %) kienu seronegattivi fil-linja bażi, u 90 % kienu kkunsidrati li huma f'riskju oġhla ta' progressjoni ta' COVID 19 sever, definiti bhala jew individwi li kellhom 65 sena jew aktar b'randomizzazzjoni jew individwi li kellhom < 65 sena u li kellhom mill-inqas kundizzjoni medika wahda jew fattur ieħor li poġġihom f'riskju oġhla għal progressjoni ta' COVID-19 severa. Komorbidityjiet ta' riskju għoli kienu jinkludu: obeżità (BMI ≥ 30) (43 %), tipjip (kurrenti jew preċedenti) (40 %), pressjoni għolja (28 %), mard kroniku tal-pulmun jew azzma moderata sa severa (12 %), dijabete (12 %), mard kardjovaskulari (inkluż storja ta' puplesija) (9 %), stat immunokompromess (minn trapjant ta' organu solidu, trapjant tad-demem jew tal-mudullun, defiċjenzi immuni, HIV, użu ta' kortikosteroidi, jew użu ta' mediċini immunosoppressivi oħra) (5 %), kanċer (4 %), mard kroniku tal-kliewi (2 %), jew mard kroniku tal-fwied (2 %).

Fil-linja bażi, 88 % tal-pazjenti kellhom skala tal-progressjoni klinika tad-WHO ta' 2 u 12 % kellhom skala tal-progressjoni klinika tad-WHO ta' 3 COVID-19, it-tul medjan tas-sintomi qabel it-trattament kien ta' 5 ijiem.

Il-punt ta' tmiem primarju tal-effikaċja kien kompost jew minn COVID-19 severa jew minn mewt minn kwalunkwe kawża sa Jum 29, f'parteċipanti li ngħataw trattament fi żmien 7 ijiem mill-bidu tas-sintomi u li ma kinux rikoverati l-isptar fil-linja bażi. COVID-19 severa ġiet definita bhala

kkaratterizzata jew minn pulmonite (deni, soghla, takipnea jew dispnea, u infiltrati fil-pulmun osservati b'raġġi-X tas-sider jew bi skenn ta' tomografija kompjuterizzata tal-pulmun) jew ipoksemija ($SpO_2 < 90\%$ fl-arja tal-kamra u/jew diffikultà respiratorja severa) u punteġġ tal-iskala tal-progressjoni klinika tad-WHO ta' 5 jew oghla. EVUSHELD wera tnaqqis statistikament sinifikanti f'COVID-19 severa jew f'mewt minn kwalunkwe kawża meta mqabbla mal-plaċebo (Tabella 5). Minhabba d-daqs żgħir tal-kampjun, ma tista' tinstab l-ebda konklużjoni dwar l-effikaċja f'pazjenti seropożittivi.

Tabella 5 Incidenza tal-COVID-19 severa jew mewta minn kwalunkwe kawża sa Jum 29^a

Popolazzjoni	Trattament	N	Numru ta' avvenimenti n (%)	Tnaqqis relattiv tar-riskju % (CI ta' 95 % CI)	Valur-p ^a
Pazjenti mhux rikoverati fl-isptar iddożaw ≤ 7 ijiem mill-bidu tas-sintomi (mFAS)	EVUSHELD ^b	407	18 (4.4%)	50% (15, 71)	p= 0.010
	Plaċebo	415	37 (8.9%)		
Il-parteciċpanti kollha randomizzati, inklużi pazjenti rikoverati u mhux rikoverati l-isptar (FAS)	EVUSHELD ^b	446	24 (5.4%)	42% (5, 64)	p= 0.028
	Plaċebo	444	44 (9.2%)		

CI = Intervall ta' Kunfidenza, N = Numru ta' parteciċpanti fl-analiżi, mFAS=Sett ta' analiżi shiħ modifikat, FAS=Sett ta' analiżi shiħ.

a. Riżultati minn test CMH imqassam skont il-hin mill-bidu tas-sintomi (≤ 5 kontra > 5 ijiem), u riskju ta' progressjoni għal COVID-19 severa (għoli vs baxx)

b. 300 mg tixagevimab u 300 mg cilgavimab

Id-*data* ta' rispons nieqsa ma ġietx imputata.

It-tnaqqis relattiv fir-riskju kien ta' 67 % (95 % CI ta' 31, 84) f'pazjenti mhux rikoverati l-isptar li ngħataw doża fi żmien 5 ijiem mill-bidu tas-sintomi (p= 0.002).

Ir-riżultati tal-punt ta' tmiem primarju kompost kienu xprunati mill-incidenza tal-COVID-19 severa. Sa Jum 29, ġew irrappurtati 7 imwiet, 3 fil-fergħa ta' EVUSHELD u 4 fil-fergħa ta' plaċebo. Mis-7 imwiet, 2 ma kinux relatati mal-COVID 19. Dawn it-tnejn kienu fil-fergħa ta' EVUSHELD u kkontribwew għall-punt ta' tmiem primarju kompost.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'EVUSHELD f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fil-profilassi u fit-trattament tal-COVID-19 (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' tixagevimab u cilgavimab hija komparabbli, lineari u proporzjonali għad-doża bejn 150 mg tixagevimab u 150 mg cilgavimab u 1 500 mg ta' tixagevimab u 1 500 mg ta' cilgavimab wara għoti ta' darba għol-vini. L-analiżi PK tal-popolazzjoni tad-*data* minn voluntiera b'saħħithom u pazjenti rreġistrati f'TACKLE li rċewew tixagevimab u cilgavimab permezz ta' amministrazzjoni għol-muskoli tappoġġja l-proporzjonalità tad-doża.

Assorbiment

Wara doża ġol-muskolu ta' 150 mg tixagevimab u 150 mg cilgavimab f'voluntiera b'saħħithom, il-konċentrazzjoni massima (C_{max}) medja (% CV) kienet ta' 16.5 (35.6%) u 15.3 (38.5%) $\mu\text{g/mL}$ għal tixagevimab u cilgavimab, rispettivament, li ntlahqet f' T_{max} medjan ta' 14-il jum. Il-bijodisponibbiltà assoluta stmata wara doża waħda ġol-muskolu ta' 150 mg kienet ta' 68.5 % għal tixagevimab u ta' 65.8 % għal cilgavimab.

Wara doża ġol-muskolu ta' 300 mg tixagevimab u 300 mg cilgavimab f'parteċipanti b'COVID-19 ħafifa sa moderata f'Tackle, il-konċentrazzjoni massima (C_{max}) medja (% CV) kienet ta' 21.9 (61.7 %) u 20.3 (63.6 %) $\mu\text{g/mL}$ għal tixagevimab u cilgavimab, rispettivament, li ntlahqet f' T_{max} medjan ta' 15-il jum.

Distribuzzjoni

Abbażi tal-immudellar PK, il-volum ċentrali tad-distribuzzjoni kien ta' 2.72 L għal tixagevimab u ta' 2.48 L għal cilgavimab. Il-volum periferali tad-distribuzzjoni kien ta' 2.64 L għal tixagevimab u 2.57 L għal cilgavimab.

Bijottransformazzjoni

Tixagevimab u cilgavimab huma mistennija li jiġu ddegradati f'peptidi żgħar u f'aċidi amminici komponenti permezz ta' mogħdijiet katabolici bl-istess mod bħal antikorpi endoġeni tal-IgG.

Eliminazzjoni

It-tneħħija (CL) kienet ta' 0.041 L/jum għal tixagevimab u 0.041 L/jum għal cilgavimab b'varjabbiltà ta' 21 % u 29 % bejn individwu u ieħor, rispettivament. In-nofs ħajja ta' eliminazzjoni terminali medjana tal-popolazzjoni stmata kienet ta' 89 jum għal tixagevimab u ta' 84 jum għal cilgavimab.

Fi PROVENT, wara doża waħda ġol-muskolu ta' 150 mg tixagevimab u 150 mg cilgavimab, il-konċentrazzjoni medjana fis-serum ta' EVUSHELD kienet ta' 8.3 $\mu\text{g/mL}$ (medda ta' 1.3 sa 19.5 $\mu\text{g/mL}$) f'Jum 183.

F'TACKLE, wara doża waħda ġol-muskolu ta' 300 mg tixagevimab u 300 mg cilgavimab, il-konċentrazzjoni medja ġeometrika fis-serum kienet ta' 37.2 $\mu\text{g/mL}$ f'Jum 29. Abbażi tal-immudellar PK tal-popolazzjoni, il-konċentrazzjonijiet minimi fis-serum 9 xhur wara doża waħda ġol-muskoli ta' 300 mg tixagevimab u 300 mg cilgavimab, huma mistennija li jkunu ugwali għal konċentrazzjonijiet fis-serum f'6 xhur wara doża waħda ġol-muskolu ta' 150 mg tixagevimab u 150 mg cilgavimab. L-infezzjoni bil-COVID-19 ma affettwatx it-tneħħija ta' tixagevimab u cilgavimab. Ma kien hemm l-ebda differenza klinikament rilevanti dwar it-tneħħija ta' tixagevimab u cilgavimab bejn il-parteċipanti b'COVID-19 irregistrati f'Tackle u dawk irregistrati fl-istudji tal-profilassi.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

Ma sar l-ebda studju speċifiku biex jiġu eżaminati l-effetti tal-indeboliment tal-kliwi fuq il-farmakokinetika ta' tixagevimab u cilgavimab.

Tixagevimab u cilgavimab ma jiġux eliminati intatti fl-awrina, u għalhekk l-indeboliment tal-kliwi mhux mistenni li jaffettwa b'mod sinifikanti l-esponiment ta' tixagevimab u cilgavimab. Bl-istess mod, id-dijalizi mhijjex mistennija li taffettwa l-PK ta' tixagevimab u cilgavimab.

Abbażi ta' analiżi PK tal-popolazzjoni, m'hemm l-ebda differenza fit-tneħħija ta' tixagevimab u cilgavimab f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi ħafif (N= 978) jew moderat (N= 174) meta mqabbla

ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali. Fil-mudell PK tal-popolazzjoni ma kienx hemm biżżejjed parteċipanti b'indeboliment tal-kliewi sever (N= 21) biex wiehed jasal għal konklużjonijiet.

Indeboliment tal-fwied

Ma sar l-ebda studju speċifiku biex jiġu eżaminati l-effetti tal-indeboliment tal-fwied fuq il-PK ta' tixagevimab u cilgavimab. L-impatt tal-indeboliment tal-fwied fuq il-PK ta' tixagevimab u cilgavimab huwa mistenni li jkun żgħir.

Tixagevimab u cilgavimab huma mistennija li jiġu kkatabolizzati minn tessuti multipli permezz ta' degradazzjoni proteolitika f'acidi amminici u riċiklagġ fi proteini oħra, għalhekk l-indeboliment tal-fwied mhuwiex mistenni li jaffettwa l-esponiment ta' tixagevimab u cilgavimab.

Anzjani

Mill-2 560 parteċipant fl-analiżi PK miġbura, 21 % (N= 534) kellhom età ta' 65 sena jew aktar u 4.2 % (N= 107) kellhom età ta' 75 sena jew aktar. M'hemm l-ebda differenza klinikament sinifikattiva fil-PK ta' tixagevimab u cilgavimab f'individwi ġerjatriċi (≥ 65 sena) meta mqabbla ma' individwi iżgħar fl-età.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-PK ta' tixagevimab u cilgavimab f'individwi ta' <18-il sena ma ġietx evalwata.

Permezz tal-immudellar u s-simulazzjoni tal-PK tal-popolazzjoni, ir-reġimen ta' dożaġġ rakkomandat huwa mistenni li jirriżulta f'esponiment komparabbli fis-serum ta' tixagevimab u cilgavimab f'adolesxenti ta' 12-il sena jew aktar li jiżnu mill-inqas 40 kg kif ġie osservat fl-adulti, peress li l-adulti b'piż tal-ġisem simili ġew inklużi fil-provi kliniċi ta' profilassi u ta' trattament.

Persuni b'piż għoli

Abbażi ta' analiżi tal-PK tal-popolazzjoni, kien osservat tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' EVUSHELD fis-serum b'żieda fil-piż tal-ġisem. Il-konċentrazzjoni medja fis-serum f'adult li jiżen >95 kg wara għoti ġol-muskoli ta' 150 mg ta' tixagevimab u 150 mg ta' cilgavimab kienet imbassra li tkun bejn wiehed u ieħor 37 % inqas minn f'adult li jiżen 65 kg.

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

Abbażi ta' analiżi PK tal-popolazzjoni, is-sess, l-età, ir-razza, l-etnicità, il-mard kardjovaskulari, id-dijabete u l-immunokompromess ma kellhom l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-PK ta' tixagevimab u cilgavimab.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma sarux studji dwar il-karċinogenezi, il-mutagenezi, u t-tossikoloġija riproduttiva b'tixagevimab u cilgavimab.

Tagħrif mhux kliniku bbażat fuq studji dwar l-irbit mat-tessuti u studju dwar l-effett tossiku minn doża waħda fix-xadini cynomolgus inkluża valutazzjoni tal-farmakoloġija tas-sigurtà u tat-tolleranza lokali ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Titjib dipendenti mill-antikorpi- (ADE) tal-infezzjoni

Il-potenzjal ta' tixagevimab u cilgavimab li jimmedja d-dhul virali dipendenti mill-antikorpi ġie vvalutat f'ċelluli Raji b'espressjoni FcγRII li ġew inkubati b'mod kongunt flimkien ma' virus rikombinanti psewdotipizzat bi proteina spika tas-SARS-CoV-2, b'konċentrazzjonijiet tal-antikorpi f'medda ta' 6.6 nM (1 µg/mL) sa 824 pM (125 ng/mL). Tixagevimab, cilgavimab u l-kombinazzjoni tagħhom ma mmedjawx dhul ta' psewdovirus f'dawn iċ-ċelluli.

Il-potenzjal għall-ADE għe evalwat ukoll f' mudell ta' primat mhux uman tas-SARS-CoV-2 bl-użu ta' EVUSHELD. L-għoti intravaskulari qabel l-inokulazzjoni tal-virus irriżulta f' titjib dipendenti mid-doża fl-eżiti kollha mkejla (RNA virali totali fil-pulmun jew fil-mukuża tal-immieher, livelli ta' virus infettiv fil-pulmun abbażi tal-kejl tat-TCID₅₀, u korrimment fil-pulmun u patoloġija abbażi ta' kejl tal-istoloġija). Ma għet osservata l-ebda evidenza ta' titjib tal-marda bi kwalunkwe doża evalwata, inklużi dozi sottoneutralizzanti sa 0.04 mg/kg.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Histidine
Histidine hydrochloride monohydrate
Sucrose
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

18-il xahar

Siringi preparati

Is-siringi ppreparati għandhom jingħataw immedjatament. Jekk ma jkunux jistgħu jingħataw immedjatament, il-ħinijiet tal-ħażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 4 sigħat f' 2°C sa 25°C.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigg (2°C - 8°C).
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
Tagħmlux fil-friza.
Thawdux.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara t-titqib inizjali tal-kunjett u l-preparazzjoni tas-siringi, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Kunjett ta' tixagevimab

1.5 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni f' kunjett tal-ħgieg ċar magħluq b'tapp elastomeriku tal-klorobutil issiġillat b'tapp tal-aluminju griż skur li jinqala'.

Kunjett ta' cilgavimab

1.5 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni f' kunjett tal-ħgieg ċar magħluq b'tapp elastomeriku tal-klorobutil issiġillat b'tapp tal-aluminju abjad li jinqala'.

Daqs tal-pakkett: Kull kartuna fiha 2 kunjetti: Kunjett wiehed ta' tixagevimab u kunjett wiehed ta' cilgavimab.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Struzzjonijiet dwar l-immaniġġar

Dan il-prodott mediċinali għandu jiġi mmaniġġat minn professjonist tal-kura tas-saħħa bl-użu ta' teknika aseptika biex tiġi żgurata l-isterilità ta' kull doża.

Spezzjona l-kunjetti b'mod viżwali biex tara jekk fihomx frak jew għandhomx tibdil fil-kulur. Kemm tixagevimab kif ukoll cilgavimab huma soluzzjonijiet minn ċari sa opalexxenti, bla kulur sa f'it sofor. Armi l-kunjetti jekk is-soluzzjoni tkun imdardra, tkun bidlet il-kulur tagħha jew fiha xi frak. Thawwadx il-kunjetti.

Kull doża ta' tixagevimab u ta' cilgavimab tingħbed f'żewġ siringi separati li għandha tingħata għol-muskolu f'żewġ muskoli differenti, preferibbilment fil-muskoli gluteali.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna tas-siringi ppreparati, ara sezzjoni 6.3.

Kwalunkwe soluzzjoni mhux użata għandha tintrema.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1651/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25 ta' Marzu 2022

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI
ATTIVA/I U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-
HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

**A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI ATTIVA/I U
MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza bijoloġika attiva

Samsung Biologics
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon 21987,
Ir-Repubblika tal-Korea

Lonza Biologics
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801,
L-Istati Uniti tal-Amerka

WuXi Biologics Co., Ltd.
108 Meiliang Road,
Mashan, Binhu District, Wuxi, Jiangsu 214092,
Repubblika Popolari taċ-Ċina

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

AstraZeneca AB
Gärtunavägen,
Södertälje, 151 85,
L-Iżvezja

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-
UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-
TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSUR)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U
EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2

tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

EVUSHELD 150 mg + 150 mg soluzzjoni għall-injezzjoni
tixagevimab + cilgavimab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett ta' tixagevimab fih 150 mg ta' tixagevimab f'1.5 mL (100 mg/mL).
Kull kunjett ta' cilgavimab fih 150 mg ta' cilgavimab f'1.5 mL (100 mg/mL).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: histidine, histidine hydrochloride monohydrate, sucrose, polysorbate 80, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni
Kunjett wiehed ta' tixagevimab
Kunjett wiehed ta' cilgavimab
tixagevimab 150 mg/1.5 mL
cilgavimab 150 mg/1.5 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-muskolu
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ.
Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
Tagħmlux fil-friza.
Thawdux.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1651/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

EVUSHELD 150 mg injezzjoni
tixagevimab

IM

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

150 mg/1.5 mL

6. OHRAJN

AstraZeneca

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

EVUSHELD 150 mg injezzjoni
cilgavimab

IM

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

150 mg/1.5 mL

6. OHRAJN

AstraZeneca

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

EVUSHELD 150 mg + 150 mg soluzzjoni għall-injezzjoni tixagevimab + cilgavimab

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tinghata l-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu EVUSHELD u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata EVUSHELD
3. Kif jinghata EVUSHELD
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen EVUSHELD
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu EVUSHELD u għalxiex jintuża

EVUSHELD huwa magħmul minn żewġ sustanzi attivi: tixagevimab u cilgavimab. Dawn it-tnejn huma mediċini msejja *antikorpi monoklonali*. Dawn l-antikorpi huma proteini li jehlu ma' proteina speċifika tas-SARS-CoV-2, il-virus li jikkawża l-COVID-19. Billi jehlu ma' din il-proteina, dawn jipprevjenu li l-virus jidhol fiċ-ċelluli tal-bniedem.

EVUSHELD jintuża għall-profilassi (prevenzjoni) ta' qabel l-esponiment tal-infezzjoni bil-COVID-19 fl-adulti u fl-adolexxenti ta' 12-il sena u aktar li jiżnu mill-inqas 40 kg.

EVUSHELD jintuża għat-trattament ta' adulti u adolexxenti, li għandhom minn 12-il sena 'il fuq u li jiżnu mill-inqas 40 kg, bil-COVID-19 li:

- ma jehtigux ossiġnu supplimentari għat-trattament tal-COVID-19, u
- huma f'riskju akbar li l-marda ssir severa abbażi tal-evalwazzjoni tat-tabib tiegħek

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata EVUSHELD

M'għandekx tinghata din il-mediċina

- jekk inti **allergiku** għal tixagevimab, cilgavimab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tinghata EVUSHELD

- jekk għandek għadd baxx ta' pjastrini tad-demmm (li jgħinu lid-demmm jagħqad), kwalunkwe problema ta' koagulazzjoni tad-demmm jew jekk qed tiehu mediċina biex tipprevjeni l-formazzjoni ta' emboli tad-demmm (antikoagulant).

Ghid lil tabib, lil spizjar jew lil infermier jew fittex ghajnuna medika immedjatament jekk:

- tinnota kwalunkwe sinjal ta' **avveniment kardijaku** serju, bhal:
 - ugiġh fis-sider;
 - qtugħ ta' nifs;
 - sensazzjoni generali ta' skumdità, mard, jew nuqqas ta' benesseri;
 - thossok sturdut jew hażin.
- tinnota kwalunkwe sinjal ta' **reazzjoni allergika** serja, bhal:
 - diffikultà biex tiehu n-nifs jew biex tibra';
 - nefha fil-wieċ, fix-xufftejn, fl-ilsien jew fil-grizmejn;
 - ħakk qawwi fil-ġilda, b'raxx aħmar jew b'ponot imqabbza.

Tfal u adolexxenti

EVUSHELD ma għandux jingħata lil tfal taħt l-età ta' 12-il sena jew li jiżnu inqas minn 40 kg.

Mediċini oħra u EVUSHELD

Ghid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Dan għaliex għadu mhux magħruf jekk din il-mediċina taffettwax mediċini oħra, jew jekk tiġix affettwata minnhom.

Tqala u treddiġh

Ghid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk inti tqila, jew jekk tista' tkun tqila.

- Dan minhabba li m'hemmx biżżejjed informazzjoni biex ikun żgurat li din il-mediċina tkun sikura għall-użu waqt it-tqala.
- Din il-mediċina tingħata biss jekk il-benefiċċji potenzjali tat-ttrattament jisbqu r-riskji potenzjali għall-omm u għat-tarbija fil-ġuf.

Ghid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tredda'.

- Dan għaliex għadu mhux magħruf jekk din il-mediċina tgħaddix fil-halib tas-sider tal-bniedem, jew x'jistgħu jkunu l-effetti fuq it-tarbija jew il-produzzjoni tal-halib.
- It-tabib tiegħek se jgħinek tiddeċiedi jekk tibqax tredda' jew tibdiex it-ttrattament b'din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Mhuwiex probabbli li EVUSHELD jaffettwa l-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni.

3. Kif jingħata EVUSHELD

Id-doża rakkomandata għall-profilassi (prevenzjoni) ta' qabel l-esponiment hija ta' 300 milligramma (mg), mogħtija bhala żewġ injezzjonijiet:

- 150 mg ta' tixagevimab
- 150 mg ta' cilagavimab

Id-doża rakkomandata għat-ttrattament ta' COVID-19 ħafif sa moderat hija ta' 600 mg, mogħtija bhala żewġ injezzjonijiet:

- 300 mg ta' tixagevimab
- 300 mg ta' cilagavimab

EVUSHELD jikkonsisti f'żewġ soluzzjonijiet separati, waħda li fiha tixagevimab u oħra li fiha cilgavimab. Dawn se jingħatawlek mit-tabib jew mill-infermier tiegħek li se **jinjetta kull waħda minnhom f'muskolu separat**, normalment waħda fil-muskolu ta' kull naħa tal-warrani. Iż-żewġ injezzjonijiet se jingħataw waħda wara l-oħra.

It-tabib jew l-infermier tiegħek se jiddeċiedi għal kemm hin se tiġi mmonitorjat wara li tingħata l-mediċina. Dan huwa f'każ li jkollok xi effetti sekondarji.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- reazzjoni ta' sensittività eċċessiva (raxx jew raxx aħmar bil-ħakk jew ponot imqabbża)
- reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (uġiġħ, ħmura, ħakk, nefha qrib fejn ingħatat l-injezzjoni)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- reazzjoni relatata mal-injezzjoni (eżempji ta' dawn jinkludu uġiġħ ta' ras, sirdat u ħmura, skumdità jew uġiġħ qrib fejn ingħatat l-injezzjoni)

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, **kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermiera tiegħek**. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rapportar nazzjonali mniżżlafl-[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen EVUSHELD

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

It-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek huma responsabbli għall-ħażna ta' din il-mediċina u għar-rimi ta' kwalunkwe prodott mhux użat kif suppost. It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Kunjetti mhux miftuħa:

- Aħžen fi frigiġ (2°C sa 8°C).
- Tagħmlux fil-friza.
- Thawdux.
- Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Is-siringi ppreparati għandhom jintużaw immedjatament. Jekk ikun meħtieġ, aħžen is-siringi ppreparati għal mhux aktar minn 4 sigħat f'temperatura ta' 2°C sa 25°C.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih EVUSHELD

Is-sustanzi attivi huma:

- tixagevimab – 150 mg f'1.5 mL ta' soluzzjoni.
- cilagavimab – 150 mg f'1.5 mL ta' soluzzjoni.

Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma histidine, histidine hydrochloride monohydrate, sucrose, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher EVUSHELD u l-kontenut tal-pakkett

EVUSHELD fih żewġ kunjetti tal-ħgieġ ċar ta' soluzzjoni għall-injezzjoni:

- Is-soluzzjoni għall-injezzjoni ta' tixagevimab (tapp griż skur) hija soluzzjoni minn ċara sa opalixxenti, bla kulur sa ffit safra.
- Is-soluzzjoni għall-injezzjoni ta' cigavimab (tapp abjad) hija soluzzjoni minn ċara sa opalixxenti, bla kulur sa ffit safra.

Kull kartuna fiha 2 kunjetti: kunjett wiehed ta' tixagevimab u kunjett wiehed ta' cilgavimab.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
L-Iżvezja

Manifattur

AstraZeneca AB
Gärtunavägen,
Södertälje, 151 85,
L-Iżvezja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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 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
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

It-taghrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħha biss:**Għoti**

- Dan il-prodott medicinali għandu jiġi mmanigġat minn professjonist tal-kura tas-saħha bl-użu ta' teknika asettika biex tiġi żgurata l-isterilità ta' kull doża.
- Tixagevimab u cilgavimab għandhom jiġu spezzjonati viżwalment għal frak u għal tibdil fil-kulur qabel l-għoti. Kemm tixagevimab kif ukoll cilgavimab huma soluzzjonijiet minn ċari sa opalexenti, bla kulur sa ftit sofor. Armi l-kunjetti jekk is-soluzzjoni tkun imdardra, tkun bidlet il-kulur tagħha jew fiha xi frak.
- Thawwad il-kunjetti.
- Wara l-ewwel titqib bil-kunjetti, jekk ma jintużawx immedjatament, il-prodott medicinali fil-kunjett jista' jinħażen għal 4 sigħat f'2°C sa 25°C. Il-hinijiet u l-kondizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.
- Kull doża ta' tixagevimab u ta' cilgavimab tingħbed f'żewġ siringi separati biex għandha tingħata għol-muskolu f'żewġ muskoli differenti, preferibbilment fil-muskoli gluteali.

- Kull kunjett jinkludi spazju żejjed li jista' jimtela biex jippermetti l-ġbid ta' 1.5 mL. Armi kwalunkwe porzjon mhux użat li jkun fadal fil-kunjett.
- Is-siringi ppreparati għandhom jingħataw immedjatament.
- Jekk amministrazzjoni immedjata ma tkunx possibbli, il-ħinijiet tal-ħażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent u normalment ma jkunux itwal minn 4 sigħat f'2°C sa 25°C.

Kull soluzzjoni mhux użata jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.