

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

KAVIGALE 300 mg injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektio- tai infuusiopullo sisältää 300 mg sipavibartia 2 ml:ssa liuosta (150 mg/ml).

Sipavibarti on ihmisen immunoglobuliini G1:een (IgG1) perustuva rekombinantti vasta-aine, joka on tuotettu kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO) yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi injektio- tai infuusiopullo sisältää 0,8 mg polysorbaatti 80:tä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos (injektio- tai infuusiopullo)

Kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai kellertävä liuos, jonka pH on 6,0.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

KAVIGALE on tarkoitettu altistumista edeltävään COVID-19-taudin ennaltaehkäisyyn aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, jotka painavat vähintään 40 kg ja joilla on sairaudesta tai immunosuppressiivisesta hoidosta johtuva immuunipuutos.

KAVIGALE-valmisteen käytössä on noudatettava virallisia suosituksia, jos sellaisia on saatavilla, ja valmisteen käytön on perustuttava tietoihin sipavibartin vaikutuksista parhaillaan kiertäviä virusvariantteja vastaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

KAVIGALE-valmisteen antaa aina terveydenhuollon ammattilainen.

Lääke on annettava olosuhteissa, joissa vaikeiden yliherkkyyssuhteiden, kuten anafylaksian, hoito on mahdollista. Valmistetta saanut henkilö on tarkkailtava lääkkeenannon jälkeen paikallisen hoitokäytännön mukaisesti.

Annostus

Suosittelun annos aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, jotka painavat vähintään 40 kg, on 300 mg sipavibartia, joka annetaan injektiona lihakseen tai infuusiona laskimoon.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa vähintään 12-vuotiailla nuorilla, jotka painavat vähintään 40 kg (ks. kohta 5.2).

Sipavibartin turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten ja vähintään 12-vuotiaiden mutta alle 40 kg painavien lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Injektiona lihakseen tai infuusiona laskimoon.

Injektio lihakseen

Tämä lääkevalmiste annetaan kertainjektiona reiden ulkosyrjän etuosan lihakseen.

Laskimoinfuusio

Saman infuusiolinjan kautta ei saa antaa muita lääkevalmisteita.

Infuusion jälkeen infuusiovälineet on huuhdeltava riittävällä määrällä natriumkloridi-injektioliuosta (9 mg/ml, 0,9 %) tai glukoosi-injektioliuosta (50 mg/ml, 5 %), jotta varmistetaan tarvittavan annoksen saaminen.

Infuusion antaminen infuusiopussia käyttämällä

Valmiste on laimennettava natriumkloridi-injektioliuoksella (9 mg/ml, 0,9 %) tai glukoosi-injektioliuoksella (50 mg/ml, 5 %), minkä jälkeen se annetaan infuusiona joko painovoiman avulla tai infuusiopumpulla noin 20 minuutin aikana käyttäen infuusiovälineitä, joissa on steriili, niukasti proteiineja sitova 0,2 tai 0,22 mikronin kiinteä (in-line) suodatin.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

Laimentamattoman lääkevalmisteen infuusio ruiskupumpulla

2 ml (300 mg) laimentamatonta lääkevalmistettä annetaan ruiskupumpulla infuusiona laskimoon vähintään 6 minuutin aikana.

Jos infuusioon liittyvän reaktion merkkejä ja oireita ilmenee, infuusio on keskeytettävä, sitä on hidastettava tai se on lopetettava ja asianmukaisia lääkevalmisteita ja/tai tukihoitoa on annettava (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Viruslääkeresistenssi

Sipavibarti on suunniteltu tehoamaan varhaisia omikronkantoja vastaan, ja pseudoviruksen neutralointia koskevat IC₅₀-arvot vaihtelevat pitoisuudesta 3,6 ng/ml (XBB.1-varianttia vastaan) pitoisuuteen 25,0 ng/ml (BA.2.75-varianttia vastaan). Suojatehon kattavuus ja kesto sellaisia viruksia vastaan, joiden kohdalla IC₅₀ on kohtalaisesti suurentunut (esim. JN.1, IC₅₀ 83,1 ng/ml), on heikentynyt. Mahdollisen ennaltaehkäisevän tehon kliininen merkitys on epäselvä.

In vitro -neutralointivaikutuksen puuttumisen vuoksi sipavibartin ei odoteta antavan suojaa sellaista oireista COVID-19-tautia vastaan, jonka aiheuttavan virusvariantin piikkiproteiinissa on F456L-mutaatioita (ks. kohta 5.1).

Päätettäessä sipavibartin käytöstä COVID-19-taudin ennaltaehkäisyyn on otettava huomioon, mitä tiedetään SARS-CoV-2-viruksen kiertävien varianttien ominaisuuksista, kuten maantieteellisestä vallitsevuudesta. Sipavibartin *in vitro* -neutralointivaikutus SARS-CoV-2-viruksen variantteja vastaan on esitetty taulukossa 2 (ks. kohta 5.1).

Potilaille, joille annetaan sipavibartia, on kerrottava läpilyönti-infektioiden mahdollisuudesta. Potilaita on kehoitettava hakeutumaan viipymättä lääkärin hoitoon, jos heillä ilmenee COVID-19-taudin merkkejä tai oireita (yleisimpiin oireisiin kuuluvat kuume, vilunväristykset, kurkkukipu, yskä, väsymys ja uutena oireena ilmenevä maku- tai hajuaistin menetys; vakavimpiin oireisiin kuuluvat hengitysvaikeudet tai hengenahdistus, puhe- tai liikuntakyvyn menetys tai sekavuus ja rintakipu).

Yliherkkyys (myös anafylaksia)

Humaanien monoklonaalisten immunoglobuliini G1 -vasta-aineiden (IgG1-vasta-aineiden) käytön yhteydessä on havaittu vakavia yliherkkyysreaktioita, myös anafylaksiaa. Jos kliinisesti merkittävän yliherkkyysreaktion tai anafylaksian merkkejä ja oireita ilmenee, on välittömästi keskeytettävä lääkkeen anto ja aloitettava asianmukaiset lääkehoidot ja/tai tukihoidot.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa sipavibartia annettiin laskimoon, havaittiin infuusioon liittyviä reaktioita, jotka olivat vaikeusasteeltaan lieviä (ks. kohta 4.8). Jos infuusioon liittyvän reaktion merkkejä ja oireita ilmenee, infuusio on keskeytettävä, sitä on hidastettava tai se on lopetettava ja asianmukaisia lääkevalmisteita ja/tai tukihoitoa on annettava.

Kliinisesti merkittävät verenvuotohäiriöt

Kuten muitakin lihakseen annettavia injektioita annettaessa, sipavibartin antamisessa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on trombosytopenia tai jokin hyttymishäiriö.

COVID-19-rokotteet

Altistumista edeltävä ennaltaehkäisy sipavibartilla ei korvaa rokotusta henkilöillä, joille COVID-19-rokotusta suositellaan.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,8 mg polysorbaatti 80:tä per injektiopullo. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Sipavibartin ei odoteta erittyvän munuaisten kautta tai metaboloituvan sytokromi P450 (CYP) -entsyymien välityksellä (ks. kohta 5.2). Siksi yhteisvaikutukset sellaisten samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden kanssa, jotka erittyvät munuaisten kautta tai ovat CYP-entsyymien substraatteja, indusoreja tai estäjiä, ovat epätodennäköisiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Sipavibartin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tietoja.

Sipavibartilla ei ole tehty ei-kliinisiä lisääntymistoksisuustutkimuksia. Sipavibartilla tehdyssä kudosten ristireaktiivisuutta selvittäneessä tutkimuksessa ei todettu sitoutumista ihmisen sikiökudokseen tai lisääntymiskudoksiin.

Ihmisen IgG1-vasta-aineiden tiedetään läpäisevän istukan, joten sipavibarti saattaa siirtyä äidistä kehittyvään sikiöön. Ei tiedetä, koituuko sipavibartin mahdollisesta siirtymisestä istukan läpi mitään hoidollista hyötyä tai riskiä kehittyvälle sikiölle.

Sipavibartia saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoidosta äidille mahdollisesti koituvat hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset sikiölle aiheutuvat riskit.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö sipavibarti ihmisillä äidinmaitoon. IgG-vasta-aineita erittyy ihmisillä äidinmaitoon muutamien päivien ajan synnytyksen jälkeen, minkä jälkeen niiden pitoisuus pienenee nopeasti. Imetettävään vauvaan tällä lyhyellä ajanjaksolla kohdistuvia riskejä ei siis voida sulkea pois. Tämän ajanjakson jälkeen sipavibartia voidaan käyttää imetyksen aikana, jos se on kliinisesti tarpeen.

Hedelmällisyys

Sipavibartin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

KAVIGALE-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Potilailla, jotka saavat sipavibartia injektiona lihakseen, yleisimmät haittavaikutukset ovat pistoskohdan reaktiot (5,6 %:lla tutkittavista) ja yliherkkyys (1,9 %:lla tutkittavista). Potilailla, jotka saavat sipavibartia infuusiona laskimoon, yleisimmät haittavaikutukset ovat infuusiokohdan reaktiot (1,9 %:lla tutkittavista) ja infuusioon liittyvät reaktiot (1,9 %:lla tutkittavista).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 on esitetty kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset.

Taulukossa 1 mainitut haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaan. Suositellut termit on esitetty kussakin elinjärjestelmässä ensin esiintymistiheyden mukaan alenevassa järjestyksessä ja sitten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1 / 1\,000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1 / 10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinainen ($< 1 / 10\,000$); ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1 Haittavaikutustaulukko

MedDRA:n elinjärjestelmäluokka	MedDRA:n suositeltu termi	Esiintymistiheys
Anto lihakseen		
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys ^a	Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan reaktio ^b	Yleinen
Anto laskimoon		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Infuusiokohdan reaktio ^c	Yleinen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Infuusioon liittyvä reaktio ^d	Yleinen

^a Sisältää seuraavat suositellut termit: kutina, punoitus, yliherkkyys, nokkosihottuma, allerginen ihottuma, lääkeaineihottuma, ihottuma ja hypotensio.

^b Sisältää seuraavat suositellut termit: injektiokohdan kipu, injektiokohdan mustelma, injektiokohdan punoitus, injektiokohdan verenvuoto, injektiokohdan turvotus, injektiokohdan hematooma, injektiokohdan kutina, injektiokohdan parestesia, injektiokohdan reaktio, injektiokohdan ihottuma, injektiokohdan värimuutos, injektiokohdan kuumotus, epämiellyttävä tunne injektiokohdassa ja injektiokohdan inflammaatio.

^c Sisältää seuraavat suositellut termit: infuusiokohdan mustelma, infuusiokohdan kipu, infuusiokohdan kutina, infuusiokohdan punoitus, infuusiokohdan ekstravasaatio ja infuusiokohdan turvotus.

^d Sisältää seuraavat oireet: pahoinvointi, nivelkipu, päänsärky, kuume, vilunväristykset, dyspepsia, kipu, hypotensio, kasvojen punoitus, yskä, epämiellyttävä tunne rinnassa, huimaus ja hengenahdistus.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktiot ilmenivät 14 päivän kuluessa annoksen saamisesta, ne olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita, ja suurin osa niistä hävisi muutamassa päivässä.

Injektiokohdan reaktiot

Injektiokohdan reaktiot ilmenivät 7 päivän kuluessa annoksen saamisesta, ne olivat vaikeusasteeltaan lieviä, ja suurin osa niistä hävisi muutamassa päivässä.

Infuusiokohdan reaktiot

Infuusiokohdan reaktiot ilmenivät 7 päivän kuluessa annoksen saamisesta, olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita ja hävisivät muutamassa päivässä.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyvät reaktiot ilmenivät infuusion aikana tai infuusiopäivänä, olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita ja hävisivät muutamassa päivässä.

Pediatriset potilaat

Saatavilla on vain vähän turvallisuustietoja $\geq 12 - < 18$ -vuotiaista pediatrisista potilaista ($n = 8$). Tietoja ei ole saatavilla alle 12-vuotiaista pediatrisista potilaista. Vähintään 12-vuotiailla pediatrisilla potilailla havaittu turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin aikuisilla havaittu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Sipavibartin yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa.

Kliinisissä tutkimuksissa on annettu enintään 1 200 mg:n sipavibartiannoksia laskimoon, eivätkä ne ole aiheuttaneet annosta rajoittavaa toksisuutta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunoseerumit ja immunoglobuliinit, antiviraaliset monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: J06BD09

Vaikutusmekanismi

Sipavibarti on rekombinantti humaanin monoklonaalinen IgG1-vasta-aine, joka saa aikaan passiivisen immunisaation sitoutumalla SARS-CoV-2-viruksen piikkiproteiinin reseptoria sitovaan domeeniin (RBD). Sipavibarti on pitkävaikutteinen. Siinä on aminohapposubstituutioita, jotka pidentävät vasta-aineen puoliintumisaikaa (YTE-substituutiot) sekä vähentävät vasta-aineen efektoritoimintaa ja pienentävät vasta-aineesta riippuvaisen taudin vaikeutumisen mahdollista riskiä (TM-substituutiot). Sipavibarti sitoutuu SARS-CoV-2-viruksen (BA.2-variantin) piikkiproteiinin reseptoria sitovaan domeeniin siten, että sitoutumisen K_D (tasapainodissosiaatiovakio) on 20,95 pM. Tämä estää reseptoria sitovaa domeenia sitoutumasta ihmisen ACE2-reseptoriin, jolloin viruksen pääsy soluun estyy.

Antiviraalinen vaikutus

SARS-CoV-2-pseudoviruksen neutralointitestissä todettiin suoran neutraloinnin perusteella, että sipavibartilla oli antiviraalinen vaikutus.

Virusräjäkeresistenssi

Maailmanlaajuisen seurannan kautta tunnistettujen sekä sipavibartia saaneilta tutkittavilta tunnistettujen varianttien neutraloitumisherkkyden arviointi on kesken.

Neutralointivaikutus SARS-CoV-2-varianttien pseudoviruksia vastaan on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2 Tiedot sipavibartin kyvystä neutraloida SARS-CoV-2-varianttien pseudovirusia

Kehityslinja ja piikkiproteiinin substituuot		Testatut tyypilliset reseptoria sitovan domeenin substituuot	Herkkyuden heikentymisen kerrannaismuutos ^a	IC ₅₀ (ng/ml)
Pango-kehityslinja (alkuperä)	WHO:n antama nimi		Pseudovirus ^b	
BA.2 (useita maita)	Omikron 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 (useita maita)	Omikron 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 (Nigeria)	Omikron 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 (useita maita)	Omikron 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

Kehityslinja ja piikkiproteiinin substituutiot		Testatut tyypilliset reseptoria sitovan domeenin substituutiot	Herkkyiden heikentymisen kerrannaismuutos ^a	IC ₅₀ (ng/ml)
Pango-kehityslinja (alkuperä)	WHO:n antama nimi		Pseudovirus ^b	
XBB (useita maita)	Omikron XBB	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
XBB.1 (useita maita)	Omikron XBB.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
XBB.1.5/XB B.1.9 (useita maita)	Omikron XBB.1.5/XBB.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

Kehityslinja ja piikkiproteiinin substituutiot		Testatut tyypilliset reseptoria sitovan domeenin substituutiot	Herkkyiden heikentymisen kerrannaismuutos ^a	IC ₅₀ (ng/ml)
Pango-kehityslinja (alkuperä)	WHO:n antama nimi		Pseudovirus ^b	
XBB.1.16 (Intia)	Omikron XBB.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: Y505H:D614G:H655Y: N679K:P681H:N764K: D796Y:Q954H:N969	0,1	1,3
XBB.2.3 (useita maita)	Omikron XBB.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
XBB.1.5.10/ EG.5 (useita maita)	Omikron XBB.1.5. 10/EG.5	XBB.1.5 + F456L	> 50-kertainen	> 1 000 ^c
EG.5.1 (useita maita)	Omikron EG.5.1	XBB.1.5 + Q52H + F456L	> 50-kertainen	> 1 000 ^c

Kehityslinja ja piikkiproteiinin substituutiot		Testatut tyypilliset reseptoria sitovan domeenin substituutiot	Herkkyuden heikentymisen kerrannaismuutos ^a	IC ₅₀ (ng/ml)
Pango-kehityslinja (alkuperä)	WHO:n antama nimi		Pseudovirus ^b	
BA.2.86 ^d (useita maita)	Omikron BA.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 (useita maita)	Omikron 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
KP.2, KP.3, LB.1, KP.3.1.1 (useita maita)	Useita	Määrittävä mutaatio: F456L	> 50-kertainen ^c	> 1 000 ^{c, e}

- ^a Heikentyneen *in vitro* -voimakkuuden vaihteluväli useissa samanaikaisten substituutoiden sarjoissa ja/tai tutkimuslaboratorioissa, joissa käytetään tutkimuskäyttöön soveltuvan taseoisia määrityksiä; monoklonaalisen vasta-aineen IC50-arvon (pitoisuus, joka vaaditaan infektioiden vähentämiseen 50 %:lla) keskimääräinen kerrannaismuutos alkuperäiseen vertailukantaan (Wuhan D614G) nähden.
- ^b Pseudovirukset ilmensivät SARS-CoV-2-viruksen koko muuntunutta piikkiproteiinia ja yksittäisiä tyypillisiä piikkiproteiinin substituutioita.
- ^c Sipavibartin ei katsota olevan tehokas tätä varianttia vastaan.
- ^d BA.2.86 sisältää variantit BA.2.86, BA.2.86.1, JN.2 ja JN.3, joilla on sama SARS-CoV-2-viruksen piikkiproteiinia koodaava sekvenssi.
- ^e Oletettu IC50 perustuu siihen, että variantissa on F456L-mutaatio.

Immunogeenisuus

Hoidon aikana ilmeneviä vasta-aineita havaittiin harvoin (0,8 %:lla tutkittavista [5/611]) niillä tutkittavilla, joista oli saatavilla lääkevasta-aineita koskevaa arvioitavissa olevaa tietoa. Lääkevasta-aineiden vaikutuksista farmakokinetiikkaan, tehoon tai turvallisuuteen ei havaittu näyttöä. Tietoja on kuitenkin vasta vähän.

Kliininen teho

SUPERNOVA-päätutkimus, pääkohortti

SUPERNOVA-päätutkimuksen pääkohortti on vaiheen III satunnaistettu (1:1), kaksoissokkoutettu kliininen tutkimus, jossa käytetään vertailuvalmistetta. Tutkimuksessa arvioidaan sipavibartin käyttöä altistumista edeltävään COVID-19-taudin ennaltaehkäisyyn aikuisilla ja vähintään 12-vuotiailla nuorilla, joilla on immuunipuutos. Tutkimus alkoi maaliskuussa 2023, ja ensisijainen analyysi on päivätty huhtikuulle 2024. Tällöin oli liikkeellä erilaisia variantteja, joista osa oli herkkiä valmistelle ja osa ei. Lopullinen analyysi on päivätty kesäkuulle 2025, jolloin kaikkien tutkittavien kaikki tutkimuskäynnit oli suoritettu.

Yhteensä 1 669 aikuista ja vähintään 12-vuotiaista, vähintään 40 kg painavaa nuorta satunnaistettiin saamaan 300 mg:n kerta-annos sipavibartia injektiona lihakseen, ja 1 666 satunnaistettiin saamaan vertailuvalmistetta (300 mg tiksagevimabia + 300 mg silgavimabia tai lumelääkettä). Tutkittavat saivat toisen 300 mg:n annoksen sipavibartia tai lumelääkettä 6 kuukauden kuluttua ensimmäisen annoksen saamisesta. Tutkimuksesta suljettiin pois henkilöt, jotka olivat saaneet COVID-19-rokotteen tai joilla oli ollut laboratoriokokeella tai pikatestillä vahvistettu SARS-CoV-2-infektio ensimmäistä käyntiä edeltäneiden 3 kuukauden aikana. Välianalyysin kohdalla toisen annoksen antamisen jälkeisen seuranta-ajan mediaani oli 61 päivää (vaihteluväli 1–180 päivää).

Lähtötilanteen demografiset tiedot olivat samankaltaiset sipavibartia saaneiden ryhmässä ja vertailuvalmistetta saaneiden ryhmässä. Tutkittavien mediaani-ikä oli 60 vuotta (36,3 % tutkittavista oli vähintään 65-vuotiaita ja 15 tutkittavaa [joista 8 sai sipavibartia] oli 12 – < 18-vuotiaita); 56,8 % tutkittavista oli naisia; ja 74,1 % tutkittavista oli valkoihoisia, 6,5 % aasialaisia, 12,1 % mustaihoisia/afrikkalaisamerikkalaisia ja 21,5 % taustaltaan espanjankielisistä maista tai latinalaisamerikkalaisia. Kaikilla tutkittavilla oli vähintään yksi immuunivastetta heikentävä tila. Tällaisia tiloja olivat muun muassa:

- immunosuppressiivinen lääkitys (74,3 %)
- hematologinen syöpä (15,3 %)
- keskivaikea tai vaikea sekundaarinen immuunipuutos (pääasiassa hemodialyysi) (15,1 %)
- kiinteän elimen siirto (14,2 %)
- vuoden sisällä annettu B-soluja vähentävä hoito (13,3 %)
- kiinteä syöpäkasvain, jonka hoito on meneillään (3,4 %)
- hematopoieettisten kantasolujen siirto (2,0 %)
- keskivaikea tai vaikea primaarinen immuunipuutos (1,6 %)
- pitkälle edennyt tai hoitamaton HIV-infektio (1,1 %)
- aiemmin annettu CAR-T-soluhoido (0,3 %).

Tutkimuksessa oli kaksi tehoa koskevaa ensisijaista päätetapahtumaa: sipavibartin tehoa vertailuvalmisteeseen verrattuna arvioitiin (1) minkä tahansa SARS-CoV-2-variantin aiheuttaman RT-PCR-testillä vahvistetun oireisen COVID-19-taudin ennaltaehkäisyssä enintään 181 päivän aikana viimeisen annoksen saamisesta ja (2) valikoitujen varianttien (sellaisten varianttien, joissa ei virussekvensointitietojen perusteella ole F456L-mutaatiota ja joiden odotetaan olevan alttiita sipavibartille) aiheuttaman RT-PCR-testillä vahvistetun oireisen COVID-19-taudin ennaltaehkäisyssä enintään 181 päivän aikana viimeisen annoksen saamisesta. Kummankin ensisijaisen päätetapahtuman osalta tehtiin paremmuustesti, jossa verrattiin oireisen COVID-19-taudin saamisen suhteellista riskiä hoitoryhmien välillä.

Suhteellinen riskin vähenemä, kun tapahtumat laskettiin riippumatta siitä, olivatko tutkittavat saaneet COVID-19-rokotteen tai -lääkettä ja oliko sokkoutus purettu, on esitetty taulukossa 3.

Taulukko 3 Oireisen COVID-19-taudin suhteellisen riskin vähenemä ensisijaisen analyysin perusteella

	N	Tapahtumien määrä, n (%)	Suhteellisen riskin vähenemä, % (luottamusväli) ^b
Ensisijainen tehoa koskeva päätetapahtuma annoksen saamisen jälkeisten 6 kuukauden aikana			29,9 % (95 %:n luottamusväli 13,4; 43,3)
Sipavibarti	1 649	151 (9,2 %)	
Vertailuvalmiste ^a	1 631	207 (12,7 %)	
Valikoitujen varianttien vastaista tehoa koskeva ensisijainen päätetapahtuma annoksen saamisen jälkeisten 6 kuukauden aikana			35,3 % (95 %:n luottamusväli 12,7; 52,0)
Sipavibarti	1 649	72 (4,4 %)	
Vertailuvalmiste ^a	1 631	108 (6,6 %)	

N = analyysiin otettujen tutkittavien määrä.

^a Vertailuvalmisteena oli joko tiksagevimabin ja silgavimabin yhdistelmä tai lumelääke.

^b Ei monivertailukorjausta.

Kun tarkasteltiin kaikkia variantteja, lopullisessa analyysissä osoitettiin, että 300 mg:n annoksella lihakseen annettu sipavibarti oli pienentänyt kokonaisriskiä 22,1 % (95 %:n luottamusväli 7,1; 34,7) kuuden kuukauden ajanjaksolla (229 / 1 649 [13,9 %] tapahtumaa sipavibartia saaneiden ryhmässä vs. 281 / 1 631 [17,2 %] tapahtumaa vertailuvalmistetta saaneiden ryhmässä). Valikoitujen, muiden kuin F456L-mutaation sisältävien varianttien analyysissä osoitettiin, että 300 mg:n annoksella lihakseen annettu sipavibarti oli pienentänyt kokonaisriskiä 32,4 % (95 %:n luottamusväli 9,4; 49,5) kuuden kuukauden ajanjaksolla (78 / 1 649 [4,7 %] tapahtumaa sipavibartia saaneiden ryhmässä vs. 112 / 1 631 [6,9 %] tapahtumaa vertailuvalmistetta saaneiden ryhmässä). Toisen annoksen antamisen jälkeisen seuranta-ajan mediaani oli 267 päivää (vaihteluväli 5–358 päivää).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset sipavibartin käytöstä altistumista edeltävään COVID-19-taudin ennaltaehkäisyyn yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Sipavibartialistuksen seerumissa osoitettiin suurenevan kerta-annoksen antamisen jälkeen suunnilleen suhteessa annokseen, kun tutkittaville annettiin 300–600 mg:n annoksia injektiona lihakseen tai 300 – 1 200 mg:n annoksia infuusiona laskimoon.

Imeytyminen

Kun sipavibartia annettiin 300 mg:n kerta-annoksena reiden ulkosyrjän etuosan lihakseen, geometrinen keskiarvo (geometrinen variaatiokerroin [CV%]) sipavibartin huippupitoisuudelle seerumissa ($C_{\max}$) oli 49,7 mikrog/ml (26,8 %). $C_{\max}$ -arvon saavuttamiseen kuluneen ajan mediaani oli 7,1 vuorokautta (vaihteluväli 3,0–53 vuorokautta).

Sipavibartin absoluuttinen hyötyosuus oli 61,6 %, kun 300 mg:n annos annettiin reiden ulkosyrjän etuosan lihakseen.

Kun sipavibartia annettiin 300 mg:n annos reiden ulkosyrjän etuosan lihakseen, seerumin sipavibartipitoisuuden geometrinen keskiarvo (CV%) oli 30,1 mikrog/ml (35,9 %) kuukauden kuluttua ensimmäisen annoksen antamisesta ja 33,0 mikrog/ml (50,8 %) kuukauden kuluttua toisen annoksen antamisesta. Annokset annettiin 6 kuukauden välein.

Kun sipavibartia annettiin kertainfuusiona (infuusionopeus 50 mg/min), seerumin sipavibartipitoisuuden geometrinen keskiarvo (CV%) 20 minuuttia infuusion jälkeen oli 300 mg:n annoksen saaneilla 101,6 mikrog/ml (11,5 %) ja 1 200 mg:n annoksen saaneilla 452,1 mikrog/ml (40,0 %).

Jakautuminen

Kun sipavibartia annettiin 300 mg:n kerta-annos reiden ulkosyrjän etuosan lihakseen, sipavibartin näennäisen jakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo (CV%) oli 5,8 l (16,8 %).

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella laskimoon annetun sipavibartin arvioitu sentraalinen jakautumistilavuus (suhteellinen keskivirhe, %) oli 4,6 l (1,3 %) ja perifeerinen jakautumistilavuus 0,4 l (19,6 %).

Biotransformaatio

Sipavibartin odotetaan hajoavan endogeenisten IgG-vasta-aineiden tavoin pieniksi peptideiksi ja niiden aminohappokomponenteiksi katabolisten reittien kautta.

Eliminaatio

Kun sipavibartia annettiin 300 mg:n kerta-annos reiden ulkosyrjän etuosan lihakseen, sipavibartin puhdistuman geometrinen keskiarvo (CV%) oli 0,052 l/vrk (43,3 %) ja arvioitu terminaalisen eliminaation puoliintumisajan keskiarvo (keskihajonta) oli 81,5 (23,6) vuorokautta.

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella laskimoon annetun sipavibartin arvioitu puhdistuma (suhteellinen keskivirhe, %) oli 0,044 l/vrk (0,9 %).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Ei ole tehty erityisiä tutkimuksia, joilla olisi arvioitu munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksia sipavibartin farmakokinetiikkaan.

Sipavibartin molekyylipaino on noin 148 kDa. Sipavibartin ei odoteta erittyvän muuttumattomana virtsaan. Munuaisten vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan merkittävästi sipavibartialtistukseen. Myöskään dialyysin ei odoteta vaikuttavan farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Ei ole tehty erityisiä tutkimuksia, joilla olisi arvioitu maksan vajaatoiminnan vaikutuksia sipavibartin farmakokinetiikkaan.

Sipavibartin odotetaan kataboloituvan monissa kudoksissa hajoamalla proteolyttisesti aminohapoiksi ja muuntumalla kierrätysmekanismilla muiksi proteiineiksi. Maksan vajaatoiminnan ei siis odoteta vaikuttavan sipavibartin farmakokinetiikkaan.

Iäkkäät

Iäkkäillä (≥ 65 -vuotiailla) aikuisilla ($n = 225$) sipavibartialtistus oli samankaltainen kuin nuoremmilla ($18 - < 65$ -vuotiailla) aikuisilla ($n = 333$).

Pediatriset potilaat

Suosittelun annostusohjelman odotetaan aikaansaavan vähintään 12-vuotiailla ja vähintään 40 kg painavilla nuorilla vastaavanlaisia sipavibartialtistuksia seerumissa kuin on havaittu aikuisilla, koska sipavibartia koskeneisiin kliinisiin tutkimuksiin on osallistunut samanpainoisia aikuisia.

Muut erityisryhmät

Sukupuoleen, ikään (12–85 vuotta), rotuun tai etnisyyteen ei liittynyt kliinisesti merkittäviä eroja seerumin sipavibartialtistuksissa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Sipavibartilla ei ole tehty karsinogeenisuutta, mutageenisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevia tutkimuksia.

Ei-kliiniset tulokset, jotka perustuvat kudokseen sitoutumista koskeviin tutkimuksiin ja jaavanmakakeilla toteutettuun toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevaan tutkimukseen, jossa arvioitiin myös farmakologista turvallisuutta ja paikallista siedettävyyttä, eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Histidiini
Histidiinimonohydrokloridi
Arginiinihydrokloridi
Polysorbaatti 80 (E433)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

3 vuotta

Valmisteltujen ruiskujen ja valmisteltujen infuusiopussien käytönaikainen säilyvyys

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 2–8 °C:ssa ja 4 tuntia enintään 25 °C:ssa.

Mikrobiologisista syistä valmiste on käytettävä välittömästi, ellei valmistelutapa estä mikrobikontaminaation riskiä.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saa ylittää 24:ää tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa tai 4:ää tuntia enintään 25 °C:n lämpötilassa, ellei laimennusta ole tehty valvotuissa, validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä. Älä ravista.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Valmisteltujen ruiskujen ja valmisteltujen infuusiopussien säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

2 ml injektio-/infuusionestettä, liuosta, kirkkaassa lasisessa injektiopullossa, jossa on klooributyylilastomeeritulppa ja joka on suljettu vaaleanvihreällä alumiinisella repäisykorkilla.

Pakkaus sisältää 1 injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

KAVIGALE toimitetaan kerta-annosinjektiopullossa. KAVIGALE voidaan antaa injektiona lihakseen tai infuusiona laskimoon käyttämällä infuusiopussia, jossa on natriumkloridi-injektioliuosta (9 mg/ml, 0,9 %) tai glukoosi-injektioliuosta (50 mg/ml, 5 %), tai käyttämällä ruiskupumppua.

Terveystenhuollon ammattilaisen on valmistettava ja annettava injektio-/infuusioneste, liuos, käyttäen aseptista tekniikkaa seuraavasti:

Liuoksen valmistelu ennen antoa

1. Ota injektiopullo jääkaapista.
2. Tarkasta silmämääräisesti, ettei injektiopullossa näy hiukkasia eikä värimuutoksia. Liuos on kirkasta tai opaalinhoitoista ja väritöntä tai kellertävää. Hävitä injektiopullo, jos liuos on sameaa tai siinä näkyy värimuutoksia tai hiukkasia. Älä ravista injektiopulloa.

Valmistellun ruiskun tai valmistellun infuusiopussin säilytys, ks. kohta 6.3.

Injektio lihakseen

1. Vedä injektiopullosta 2 ml ruiskuun.

2. Anna injektio reiden ulkosyrjän etuosan lihakseen.

Laskimoinfuusio – infuusiopussi tai ruiskupumppu

Liuoksen valmistelu

1. Vedä injektiopullosta 2 ml valmistetta ja valmistelet infuusiioseos siirtämällä valmiste 50 ml:n tai 100 ml:n infuusiopussiin, jossa on natriumkloridi-injektioliuosta (9 mg/ml, 0,9 %) tai glukoosi-injektioliuosta (50 mg/ml, 5 %), tai anna valmiste ruiskupumpulla (ks. jäljempänä).
2. Älä anna liuoksen jäätyä äläkä ravista liuosta.

Lääkkeenanto – infuusiopussi

1. Älä anna muita lääkevalmisteita saman infuusiolinjan kautta.
2. Anna infuusioliuos laskimoon 20 minuutin aikana infuusiopumpulla tai painovoiman avulla käyttäen laskimolinjaa, jossa on steriili, niukasti proteiineja sitova 0,2 tai 0,22 mikronin kiinteä (in-line) suodatin.
3. Kun infuusio on päättynyt, huuhtelet infuusiiovälineet riittävällä määrällä natriumkloridi-injektioliuosta (9 mg/ml, 0,9 %) tai glukoosi-injektioliuosta (50 mg/ml, 5 %), jotta varmistetaan tarvittavan annoksen saaminen.

Lääkkeenanto – ruiskupumppu

1. Anna 2 ml (300 mg) laimentamatonta valmistetta infuusiona laskimoon ruiskupumpulla vähintään 6 minuutin aikana.
2. Kun ruiskun koko sisältö on annettu, huuhtelet infuusiiovälineet riittävällä määrällä natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml, 0,9 %) tai glukoosi-injektionestettä (50 mg/ml, 5 %), jotta voidaan varmistaa, että koko annos on annettu.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/24/1900/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. tammikuuta 2025

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Ruotsi

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

KAVIGALE 300 mg injektio-/infuusioneste, liuos
sipavibarti

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi injektiopullo sisältää 300 mg sipavibartia 2 ml:ssa liuosta (150 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: histidiini, histidiinimonohydrokloridi, arginiinihydrokloridi, polysorbaatti 80 (E433),
injektiionesteisiin käytettävä vesi.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio-/infuusioneste, liuos
1 injektiopullo
300 mg / 2 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen tai laskimoon
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Yhtä käyttökertaa varten

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä jääkaapissa.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Ei saa jäätyä.
Älä ravista.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/24/1900/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITIT

KAVIGALE 300 mg injektio-/infuusioneste
sipavibarti

i.m./i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

300 mg / 2 ml

6. MUUTA

AstraZeneca

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

KAVIGALE 300 mg injektio-/infuusioneste, liuos sipavibarti

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä KAVIGALE on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan KAVIGALE-valmistetta
3. Miten KAVIGALE annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. KAVIGALE-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä KAVIGALE on ja mihin sitä käytetään

KAVIGALE kuuluu monoklonaalisten vasta-aineiden lääkeryhmään. Sen vaikuttava aine on sipavibarti.

KAVIGALE on tarkoitettu COVID-19-taudin (altistumista edeltävään) ennaltaehkäisyyn. Sitä käytetään aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, jotka painavat vähintään 40 kg ja joilla on suurentunut tartuntariski, koska heidän immuunijärjestelmänsä on heikentynyt sairauden tai hoidon takia.

KAVIGALE-valmisteen vaikuttava aine (sipavibarti) on suunniteltu tunnistamaan tietty SARS-CoV-2-viruksen proteiini ja kiinnittymään siihen. SARS-CoV-2 on koronavirustaudin (COVID-19-taudin) aiheuttaja. Kiinnittymällä tähän proteiiniin KAVIGALE estää virusta pääsemästä sisään soluun ja leviämistä solusta toiseen. Tämä saattaa auttaa elimistöä puolustautumaan infektiota vastaan.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan KAVIGALE-valmistetta

Sinulle ei saa antaa tätä lääkettä

- jos olet allerginen sipavibartille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan KAVIGALE-valmistetta

- jos sinulla on liian vähän verihiutaleita (soluja, jotka edistävät veren hyytymistä) tai jos sinulla on mitä tahansa veren hyytymisongelmia tai jos käytät jotakin veritulppeiden muodostumista estävää lääkettä (verenohennuslääkettä).

Tämä lääke saattaa aiheuttaa allergisen reaktion, joka voi olla vaikea tai henkeä uhkaava. **Jos havaitset allergisen reaktion merkkejä tai oireita, hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon.**

Allergisen reaktion merkkejä ja oireita voivat olla

- hengitys- tai nielemisvaikeudet
- kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turvotus
- ihon voimakas kutina, johon liittyy punoittavaa ihottumaa tai paukamia.

KAVIGALE saattaa aiheuttaa infuusioon (tiputukseen) liittyvän reaktion. Tämä voi tapahtua välittömästi tai muutaman tunnin kuluessa infuusion saamisesta. Oireita voivat olla muun muassa

- pahoinvointi
- nivelkipu
- päänsärky
- kuume ja vilunväristykset
- vatsavaivat
- kipu
- heikotus tai pyörrytys
- kasvojen punoitus ja kuumotus
- yskiminen
- epämukava tunne rinnassa
- huimaus
- hengenahdistus.

Ota heti yhteys lääkäriin tai sairaanhoitajaan, jos havaitset jonkin näistä oireista.

Saatat saada COVID-19-taudin, vaikka olet saanut KAVIGALE-hoitoa. COVID-19-taudin aiheuttaja, SARS-CoV-2-virus, muuttuu ajan mittaan. KAVIGALE ei välttämättä anna suojaa kaikkia viruksen kiertäviä variantteja vastaan. COVID-19-tauti vaikuttaa eri ihmisiin eri tavoin, mutta yleisimpiin oireisiin kuuluvat

- kuume
- vilunväristykset
- kurkkukipu
- yskä
- väsymys
- uutena oireena ilmenevä maku- tai hajuaistin menetys.

COVID-19-taudin vakavimpiin oireisiin kuuluvat

- hengitysvaikeudet tai hengenahdistus
- puhe- tai liikuntakyvyn menetys
- sekavuus
- rintakipu.

Ota heti yhteys lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu COVID-19-taudin oireita.

Lapset ja nuoret

KAVIGALE-valmistetta ei saa antaa alle 12-vuotiaille lapsille eikä vähintään 12-vuotiaille, alle 40 kg painaville lapsille. Sitä ei ole tutkittu näissä potilasryhmissä.

Muut lääkevalmisteet ja KAVIGALE

Ei tiedetä, vaikuttaako tämä lääke muihin lääkkeisiin tai vaikuttavatko muut lääkkeet tähän lääkkeeseen. Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista.

Tämän lääkkeen käyttöä raskaana oleville naisille ei ole tutkittu. Ei tiedetä, voiko se vaikuttaa syntymättömään lapseen. Lääkäri antaa tätä lääkettä vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt äidille ovat suuremmat kuin syntymättömälle lapselle koituvat mahdolliset riskit.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos imetät. Ei vielä tiedetä, erittykö tämä lääke äidinmaitoon tai miten se mahdollisesti vaikuttaa vauvaan. Lääkäri auttaa sinua päättämään, voitko imettää.

Ajaminen ja koneiden käyttö

On epätodennäköistä, että KAVIGALE vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

KAVIGALE sisältää polysorbaatti 80:tä

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,8 mg polysorbaatti 80:tä per injektio-pullo. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten KAVIGALE annetaan

Suosittelun annos on 300 milligrammaa (mg).

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa KAVIGALE-valmisteen pistoksena reisilihakseen tai infuusiona (tiputuksena) laskimoon. Riippuen siitä, miten infuusio annetaan, toimenpide kestää 6 minuutista noin 20 minuuttiin.

Lääkäri tai sairaanhoitaja päättää, kuinka pitkään sinua seurataan haittavaikutusten varalta lääkkeen antamisen jälkeen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Potilailla, jotka ovat saaneet KAVIGALE-valmisteen kaltaisia lääkkeitä, on ilmennyt vakavia allergisia reaktioita. Jos sinulla ilmenee vakavan allergisen reaktion oireita, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai hakeudu päivystykseen. Allergisen reaktion merkkejä ja oireita ovat muun muassa

- hengitys- tai nielemisvaikeudet
- kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turvotus
- ihon voimakas kutina, johon liittyy punoittavaa ihottumaa tai paukamia.

Muut haittavaikutukset:

Yleiset (saattavat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- Pistoskohdan reaktiot (reaktiot lähellä kohtaa, jossa lääke pistettiin lihakseen, kuten kipu, mustelma, punoitus, verenvuoto, turvotus, ihonalainen verenvuoto, kutina, tunnottomuus ja pistely, ihottuma, värimuutos, ihon kuumotus, epämukava tunne tai tulehdusreaktio).
- Allergiset reaktiot (yliherkkyysoireet), kuten kutina, punoitus, nokkosihottuma, ihottuma, huterat olo tai heikotus.
- Infuusiokohdan reaktiot (reaktiot lähellä kohtaa, jossa lääke annettiin infuusiona laskimoon, kuten mustelma, kipu, kutina, punoitus tai turvotus).
- Infuusioon liittyvät reaktiot (koko elimistöön vaikuttavat reaktiot, kuten pahoinvointi, nivelkipu, päänsärky tai kuume).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, **kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle**. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. KAVIGALE-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on vastuussa tämän lääkkeen säilyttämisestä ja mahdollisesti käyttämättä jääneen valmisteen asianmukaisesta hävittämisestä. Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektiopullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Avaamattomat injektiopullot:

- Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).
- Ei saa jäätyä.
- Älä ravista.
- Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Valmistellut ruiskut tai valmistellut infuusiopussit on käytettävä välittömästi. Valmisteltuja ruiskuja tai valmisteltuja infuusiopusseja voi tarvittaessa säilyttää enintään

- 24 tuntia 2–8 °C:ssa
- 4 tuntia huoneenlämmössä, enintään 25 °C:ssa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä KAVIGALE sisältää

- Vaikuttava aine on sipavibarti. Yksi injektiopullo sisältää 300 mg sipavibartia 2 ml:ssa liuosta.

Muut aineet ovat histidiini, histidiinimonohydrokloridi, arginiinihydrokloridi, polysorbaatti 80 (E433) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

KAVIGALE on kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai kellertävä injektio-/infuusioneste, liuos (injektioneste/infuusioneste), joka toimitetaan kirkkaassa lasisessa injektiopullossa, jossa on vaaleanvihreä korkki.

Yksi kotelo sisältää yhden injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

Valmistaja

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Ruotsi

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla:

<https://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

KAVIGALE toimitetaan kerta-annosinjektiopullossa. KAVIGALE voidaan antaa injektiona lihakseen tai infuusiona laskimoon käyttämällä infuusiopussia, jossa on natriumkloridi-injektioliuosta (9 mg/ml, 0,9 %) tai glukoosi-injektioliuosta (50 mg/ml, 5 %), tai käyttämällä ruiskupumppua.

Terveydenhuollon ammattilaisen on valmistettava ja annettava injektio-/infuusioneste, liuos, käyttäen aseptista tekniikkaa seuraavasti:

Liuoksen valmistelu ennen antoa

1. Ota injektiopullo jääkaapista.
2. Tarkasta silmämääräisesti, ettei injektiopullossa näy hiukkasia eikä värimuutoksia. Liuos on kirkasta tai opaalinhoitoista ja väritöntä tai kellertävää. Hävitä injektiopullo, jos liuos on sameaa tai siinä näkyy värimuutoksia tai hiukkasia. Älä ravista injektiopulloa.

Valmistellun ruiskun tai valmistellun infuusiopussin säilytys, ks. valmisteyhteenvedon kohta 6.3.

Injektio lihakseen

1. Vedä injektiopullostasi 2 ml ruiskuun.
2. Anna injektio reiden ulkosyrjän etuosan lihakseen.

Laskimoinfuusio – infuusiopussi tai ruiskupumppu

Liuoksen valmistelu

1. Vedä injektiopullosta 2 ml valmistetta ja valmistelet infuusioseos siirtämällä valmiste 50 ml:n tai 100 ml:n infuusiopussiin, jossa on natriumkloridi-injektio-
liuosta (9 mg/ml, 0,9 %) tai glukoosi-injektio-
liuosta (50 mg/ml, 5 %), tai anna valmiste ruiskupumpulla (ks. jäljempänä).
2. Älä anna liuoksen jäätyä äläkä ravista liuosta.

Lääkkeenanto – infuusiopussi

1. Älä anna muita lääkevalmisteita saman infuusiolinjan kautta.
2. Anna infuusioliuos laskimoon 20 minuutin aikana infuusiopumpulla tai painovoiman avulla käyttäen laskimolinjaa, jossa on steriili, niukasti proteiineja sitova 0,2 tai 0,22 mikronin kiinteä (in-line) suodatin.
3. Kun infuusio on päättynyt, huuhtelet infuusiovälineet riittävällä määrällä natriumkloridi-injektio-
liuosta (9 mg/ml, 0,9 %) tai glukoosi-injektio-
liuosta (50 mg/ml, 5 %), jotta varmistetaan tarvittavan annoksen saaminen.

Lääkkeenanto – ruiskupumppu

1. Anna 2 ml (300 mg) laimentamatonta valmistetta infuusiona laskimoon ruiskupumpulla vähintään 6 minuutin aikana.
2. Kun ruiskun koko sisältö on annettu, huuhtelet infuusiovälineet riittävällä määrällä natriumkloridi-injektionestettä (9 mg/ml, 0,9 %) tai glukoosi-injektionestettä (50 mg/ml, 5 %), jotta voidaan varmistaa, että koko annos on annettu.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.