

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

EVUSHELD 150 mg + 150 mg otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kutija sadrži dvije bočice:

Jedna bočica tiksagevimaba sadrži 150 mg tiksagevimaba u 1,5 ml otopine (100 mg/ml).

Jedna bočica cilgavimaba sadrži 150 mg cilgavimaba u 1,5 ml otopine (100 mg/ml).

Tiksagevimab i cilgavimab proizvode se u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica tiksagevimaba sadrži 0,6 mg polisorbata 80.

Jedna bočica cilgavimaba sadrži 0,6 mg polisorbata 80.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Bistra do opalescentna, bezbojna do žućkasta otopina, čiji pH iznosi 6,0.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Predekspozicijska profilaksa

EVUSHELD je indiciran za predekspozicijsku profilaksu bolesti COVID-19 kod odraslih i adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg (vidjeti dijelove 4.2, 5.1 i 5.2).

Liječenje

EVUSHELD je indiciran za liječenje bolesti COVID-19 kod odraslih i adolescenata (u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg) kojima nije potrebna nadomjesna terapija kisikom i kod kojih postoji povećan rizik od progresije u teški oblik bolesti COVID-19 (vidjeti dijelove 4.2, 5.1 i 5.2).

4.2 Doziranje i način primjene

EVUSHELD mora primijeniti zdravstveni radnik.

Lijek se mora primjenjivati u uvjetima u kojima je moguće zbrinuti teške reakcije preosjetljivosti, poput anafilaksije. Nakon primjene lijeka osobe treba nadzirati u skladu s lokalnom medicinskom praksom.

Doziranje

Predekspozicijska profilaksa

Preporučena doza za odrasle i adolescente u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg iznosi 150 mg tiksagevimaba i 150 mg cilgavimaba (Tablica 1) u obliku dviju zasebnih intramuskularnih injekcija koje se daju jedna za drugom.

Nema dostupnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti lijeka nakon višekratne primjene.

S obzirom na opaženo smanjenje neutralizacijske aktivnosti *in vitro*, za neke virusne varijante nije poznata duljina trajanja zaštite koju pruža EVUSHELD (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Liječenje

Preporučena doza za odrasle i adolescente u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg iznosi 300 mg tiksagevimaba i 300 mg cilgavimaba (Tablica 1) u obliku dviju zasebnih intramuskularnih injekcija koje se daju jedna za drugom.

EVUSHELD treba primijeniti što je prije moguće nakon pozitivnog nalaza testa na virus SARS-CoV-2 i unutar 7 dana od pojave simptoma bolesti COVID-19 (vidjeti dio 5.1).

Tablica 1. Preporučena doza

Indikacija	Doza lijeka EVUSHELD tiksagevimab + cilgavimab	Doza protutijela	Potreban broj bočica ^a	Volumen koji treba izvući iz bočice
Predekspozicijska profilaksa	150 mg + 150 mg (1 kutija lijeka EVUSHELD)	tiksagevimab 150 mg	1 bočica (tamnosivi zatvarač)	1,5 ml
		cilgavimab 150 mg	1 bočica (bijeli zatvarač)	1,5 ml
Liječenje	300 mg + 300 mg (2 kutije lijeka EVUSHELD)	tiksagevimab 300 mg	2 bočice (tamnosivi zatvarač)	3,0 ml
		cilgavimab 300 mg	2 bočice (bijeli zatvarač)	3,0 ml

^a Svaka bočica sadrži suvišak lijeka koji omogućuje da se iz nje izvuče 150 mg (1,5 ml).

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nije potrebno prilagođavati dozu kod adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg (vidjeti dio 5.2). Sigurnost i djelotvornost lijeka EVUSHELD kod djece mlađe od 12 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za intramuskularnu injekciju.

Tiksagevimab i cilgavimab moraju se primijeniti u dvije zasebne intramuskularne injekcije koje se daju jedna za drugom na različitim mjestima injiciranja u dva različita mišića, po mogućnosti u glutealne mišiće.

Jedna kutija sadrži dvije bočice:

- tiksagevimab otopinu za injekciju (tamnosivi zatvarač)
- cilgavimab otopinu za injekciju (bijeli zatvarač)

Za upute o rukovanju lijekom prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost, uključujući anafilaksiju

Ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, prijavljene su nakon primjene lijeka EVUSHELD (vidjeti dio 4.8). Ako se pojave znakovi i simptomi klinički značajne reakcije preosjetljivosti ili anafilaksije, potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka i uvesti odgovarajuće lijekove i/ili potpornu terapiju.

Kardiovaskularni i/ili tromboembolijski događaji

U ispitivanju PROVENT više je sudionika koji su primili EVUSHELD nego onih koji su primili placebo doživjelo ozbiljne srčane ili tromboembolijske štetne događaje (1,6% naspram 0,9%). Većina sudionika imala je kardiovaskularne faktore rizika i/ili kardiovaskularnu bolest u anamnezi, koji bi mogli objasniti pojavu takvih događaja.

Nije utvrđena uzročna povezanost između lijeka EVUSHELD i tih događaja.

Kod osoba izloženih visokom riziku od kardiovaskularnih ili tromboembolijskih događaja treba razmotriti rizike i koristi liječenja prije uvođenja lijeka EVUSHELD. Bolesnike treba upozoriti na znakove ili simptome koji ukazuju na kardiovaskularni događaj (naročito bol u prsnoj koži, dispneju, malaksalost, ošamućenost ili nesvjesticu) te ih uputiti da odmah potraže liječničku pomoć u slučaju pojave tih simptoma.

Klinički značajni poremećaji krvarenja

Kao i sve druge intramuskularne injekcije, EVUSHELD treba primjenjivati uz oprez bolesnicima s trombocitopenijom ili bilo kakvim poremećajem koagulacije.

Rezistencija na antivirusni lijek

Klinička ispitivanja lijeka EVUSHELD provedena su u razdoblju kad su dominantne virusne varijante bile alfa, beta, gama i delta. Cirkulirajuće varijante virusa SARS-CoV-2 mogu biti povezane s rezistencijom na monoklonska protutijela poput tiksagevimaba i cilgavimaba. Neutralizacijska aktivnost lijeka EVUSHELD protiv varijanti virusa SARS-CoV-2 *in vitro* prikazana je u Tablici 3 (vidjeti dio 5.1).

Bolesnike koji su EVUSHELD primili profilaktički treba upozoriti na mogućnost razvoja probojnih infekcija.

Duljina trajanja zaštite protiv virusnih varijanti kod kojih je opaženo smanjenje neutralizacijske aktivnosti *in vitro* nije poznata.

Bolesnike treba uputiti da odmah zatraže liječnički savjet ako primijete znakove ili simptome bolesti COVID-19 (najčešći simptomi uključuju vrućicu, kašalj, umor i gubitak osjeta okusa ili mirisa; najozbiljniji simptomi uključuju otežano disanje ili nedostatak zraka, gubitak sposobnosti govora ili pokretljivosti, konfuziju i bol u prsištu).

Pri donošenju odluke o primjeni lijeka EVUSHELD za liječenje bolesti COVID-19 treba uzeti u obzir poznate značajke cirkulirajućih varijanti virusa SARS-CoV-2, uključujući njihovu prevalenciju na određenom geografskom području.

Cjepiva protiv bolesti COVID-19

Predekspozicijska profilaksa lijekom EVUSHELD nije zamjena za cijepljenje kod osoba kojima se preporučuje cijepljenje protiv bolesti COVID-19.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 0,6 mg polisorbata 80 u svakoj bočici tiksagevimaba i u svakoj bočici cilgavimaba. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Nisu provedena ispitivanja interakcija s drugim lijekovima kod ljudi.

Ne očekuje se da će se EVUSHELD metabolizirati putem jetrenih enzima ni eliminirati putem bubrega. Tiksagevimab i cilgavimab ne izlučuju se putem bubrega niti metaboliziraju posredstvom enzima citokroma P450 (CYP); stoga nisu izgledne interakcije s lijekovima koji se izlučuju putem bubrega ili koji su supstrati, induktori ili inhibitori CYP enzima.

Na temelju farmakokinetičkog modeliranja, cijepljenje protiv bolesti COVID-19 nakon primjene lijeka EVUSHELD nije imalo klinički značajnog utjecaja na klirens lijeka EVUSHELD.

Na temelju farmakokinetičkog modeliranja, imunokompromitiranost nije imala klinički značajnog utjecaja na klirens lijeka EVUSHELD.

Farmakodinamičke interakcije

Nisu provedena ispitivanja interakcija s drugim lijekovima kod ljudi.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni tiksagevimaba i cilgavimaba kod trudnica ograničeni.

Nisu provedena neklinička ispitivanja reproduktivne toksičnosti tiksagevimaba i cilgavimaba (vidjeti dio 5.3). U ispitivanjima tkivne križne reaktivnosti tiksagevimaba i cilgavimaba provedenima na tkivima ljudskih fetusa nije utvrđeno vezivanje od kliničkog značaja. Poznato je da ljudska imunoglobulinska G1 (IgG1) protutijela prolaze kroz posteljicu; dakle, može doći do prijenosa

tiksagevimaba i cilgavimaba s majke na plod u razvoju. Nije poznato predstavlja li placentalni prijenos tiksagevimaba i cilgavimaba bilo kakvu potencijalnu terapijsku korist ili rizik za plod u razvoju.

EVUSHELD se smije koristiti tijekom trudnoće samo ako moguća korist za majku opravdava mogući rizik za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se tiksagevimab i cilgavimab u majčino mlijeko, no poznato je da se majčin IgG izlučuje u mlijeko tijekom prvih nekoliko dana nakon poroda.

Budući da tiksagevimab i cilgavimab izravno ciljano djeluju na protein šiljka virusa SARS-CoV-2 te s obzirom na malu sistemsku apsorpciju nakon peroralne ingestije protutijela, može se razmotriti primjena lijeka EVUSHELD tijekom dojenja kad je to klinički indicirano.

Plodnost

Nema podataka o učincima tiksagevimaba i cilgavimaba na plodnost ljudi. U ispitivanjima na životinjama nisu se ocjenjivali učinci na plodnost mužjaka i ženki.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

EVUSHELD ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupno je 4210 odraslih sudionika primilo 150 mg tiksagevimaba i 150 mg cilgavimaba intramuskularnom injekcijom u sklopu razvojnog programa profilaktičke primjene faze III (uključujući ispitivanje PROVENT). Najčešće nuspojave ($\geq 1\%$) bile su reakcije na mjestu injiciranja (1,6%) i preosjetljivost (1,0%).

Ukupno su 452 nehospitalizirana odrasla bolesnika s blagim do umjerenim oblikom bolesti COVID-19 primila 300 mg tiksagevimaba i 300 mg cilgavimaba intramuskularnom injekcijom u sklopu ispitivanja TACKLE. Ukupan sigurnosni profil bio je sličan onom prijavljenom u sudionika koji su primili 150 mg tiksagevimaba i 150 mg cilgavimaba u sklopu ispitivanja profilaktičke primjene. Najčešća nuspojava ($\geq 1\%$) bila je reakcija na mjestu injiciranja (2,4%).

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave u Tablici 2 navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana kako slijedi: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2. Tablični prikaz nuspojava

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost ^a
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost ^b	često
	anafilaksija ^c	rijetko
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcija na injekciju ^d	manje često
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	reakcija na mjestu injiciranja ^e	često

^a Učestalosti se temelje na objedinjenim podacima o primjeni 150 mg tiksagevimaba i 150 mg cilgavimaba u sklopu ispitivanja profilaktičke primjene.

^b Uključuje preporučene pojmove: osip i urtikarija.

^c Utvrđeno iz prijava nakon stavljanja lijeka u promet / nakon odobrenja (vidjeti dio 4.4).

^d Opis događaja prijavljenih pod preporučenim pojmom „reakcija na injekciju“ uključuje: glavobolju, zimicu i crvenilo, nelagodu ili osjetljivost na dodir u blizini mjesta primjene injekcije.

^e Uključuje preporučene pojmove: bol na mjestu injiciranja, eritem na mjestu injiciranja, pruritus na mjestu injiciranja, reakcija na mjestu injiciranja i induracija na mjestu injiciranja.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka za pedijatrijske bolesnike mlađe od 18 godina (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema specifične terapije za predoziranje tiksagevimabom i cilgavimabom. Liječenje predoziranja treba obuhvatiti opće potporne mjere, uključujući praćenje vitalnih znakova i kliničkog statusa bolesnika.

U kliničkim su se ispitivanjima intramuskularne doze do 300 mg tiksagevimaba i 300 mg cilgavimaba te intravenske doze do 1500 mg tiksagevimaba i 1500 mg cilgavimaba primjenjivale bez nastupa toksičnosti koja bi ograničila dozu.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunološki serumi i imunoglobulini, antivirusna monoklonska protutijela, ATK oznaka: J06BD03

Mehanizam djelovanja

Tiksagevimab i cilgavimab dva su rekombinantna ljudska IgG1 κ monoklonska protutijela s aminokiselinskim supstitucijama u Fc regijama koje produljuju poluvijek protutijela te smanjuju izvršnu funkciju protutijela i potencijalan rizik od pojačanja bolesti ovisnog o protutijelima (vidjeti dio 5.3). Tiksagevimab i cilgavimab mogu se istodobno vezati za nepreklapajuće regije receptor-vezujuće domene (engl. *receptor-binding domain*, RBD) proteina šiljka virusa SARS-CoV-2. Tiksagevimab, cilgavimab i oba ta lijeka u kombinaciji vezuju se za šiljak uz konstantu ravnoteže disocijacije od $K_D = 2,76$ pM, 13,0 pM odnosno 13,7 pM, onemogućujući njegovu interakciju s ljudskim ACE2 receptorom i na taj način sprječavajući ulazak virusa u stanicu. Tiksagevimab,

cilgavimab i oba lijeka u kombinaciji onemogućili su vezivanje RBD-a za ljudski ACE2 receptor uz vrijednosti IC₅₀ od 0,32 nM (48 ng/ml), 0,53 nM (80 ng/ml) odnosno 0,43 nM (65 ng/ml).

Protuvirusna aktivnost

U testu neutralizacije virusa SARS-CoV-2 na Vero-E6 stanicama, tiksagevimab, cilgavimab i oba lijeka u kombinaciji neutralizirali su SARS-CoV-2 (izolat USA-WA1/2020) uz vrijednosti EC₅₀ od 60,7 pM (9 ng/ml), 211,5 pM (32 ng/ml) odnosno 65,9 pM (10 ng/ml). Te vrijednosti opažene *in vitro* u korelaciji su s klinički učinkovitim serumskim koncentracijama lijeka EVUSHELD *in vivo* od 2,2 µg/ml.

Rezistencija na antivirusni lijek

SARS-CoV-2 ili rekombinantni virus vezikularnog stomatitisa koji kodira protein šiljka virusa SARS-CoV-2 (pseudovirus) serijski su se uzgajali kroz nekoliko pasaža u staničnim kulturama u prisutnosti tiksagevimaba ili cilgavimaba pojedinačno, odnosno tiksagevimaba i cilgavimaba u kombinaciji. Varijante koje izbjegavaju učinak lijeka utvrđene su kroz pasaže u prisutnosti cilgavimaba, ali ne i u prisutnosti tiksagevimaba ili tiksagevimaba i cilgavimaba u kombinaciji.

U testovima neutralizacije u kojima su se koristili rekombinantni pseudovirusi SARS-CoV-2 s pojedinačnim supstitucijama u šiljku utvrđenima u cirkulirajućim varijantama virusa SARS-CoV-2, varijante koje su pokazivale smanjenu osjetljivost samo na tiksagevimab uključivale su one sa supstitucijama F486S (> 600 puta) i F486V (121 - 149 puta), dok su varijante koje su pokazivale smanjenu osjetljivost samo na cilgavimab uključivale one sa supstitucijama R346I (> 200 puta), K444E (> 200 puta), K444Q (> 200 puta) i K444R (> 200 puta).

Neutralizacijska aktivnost lijeka EVUSHELD protiv varijanti pseudovirusa i/ili živog virusa SARS-CoV-2 prikazana je u Tablici 3.

I dalje se prikupljaju podaci da bi se bolje razumjelo kako bi mala smanjenja aktivnosti opažena u testovima na autentičnim varijantama virusa SARS-CoV-2 ili pseudotipiziranim virusu sličnim česticama mogla korelirati s kliničkim ishodima.

Tablica 3. Podaci o neutralizaciji pseudovirusa i autentičnih varijanti virusa SARS-CoV-2 koje sadrže određene supstitucije kod primjene tiksagevimaba i cilgavimaba u kombinaciji

Linije sa supstitucijama u proteinu šiljka prema Pango nomenklaturi	Karakteristične supstitucije u RBD-u koje su se ispitivale	Faktor smanjenja osjetljivosti ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Pseudovirus ^b	Živi virus ^c	Pseudovirus ^b	Živi virus ^c
Varijante koje izazivaju zabrinutost					
B.1.1.7 (alfa, UK)	N501Y	1,0 - 5,2	0,5 - 1,4	1,1 - 9,0	4 - 39,5
B.1.351 (beta, Južna Afrika)	K417N:E484K:N501Y	2,5 - 5,5	0,9 - 3,8	5,6 - 11,4	6,5 - 256
P.1 (gama, Brazil)	K417T:E484K:N501Y	0,8 - 1,7	0,4 - 2,0	1,8 - 2,7	3,2 - 8
B.1.617.2 (delta, Indija)	L452R:T478K	1 - 1,2	0,6 - 1,0	1,9 - 2,2	3 - 7,5
AY.1/AY.2 (delta [+K417N], Indija)	K417N:L452R:T478K	1,0	NP	1,9	NP

Linije sa supstitucijama u proteinu šiljka prema Pango nomenklaturi	Karakteristične supstitucije u RBD-u koje su se ispitivale	Faktor smanjenja osjetljivosti ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Pseudovirus ^b	Živi virus ^c	Pseudovirus ^b	Živi virus ^c
B.1.1.529 omikron, BA.1 (Bocvana)	G339D:S371L:S373P:S375F:K417N:N440K:G446S:S477N:T478K:E484A:Q493R:G496S:Q489R:N501Y:Y505H	132 - 183 ^d	12 - 30 ^d	51 - 277 ^d	147 - 278 ^d
omikron BA.1.1 (više zemalja)	G339D:R346K:S371L:S373P:S375F:K417N:N440K:G446S:S477N:T478K:E484A:Q493R:G496S:Q489R:N501Y:Y505H	424 ^d	176 ^d	466 ^d	1147 ^d
omikron BA.2 (više zemalja)	G339D:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:S477N:T478K:E484A:Q493R:Q498R:N501Y:Y505H:H655Y:N679K:P681H:N764K	3,2	5,4	9,8	35
omikron BA.2.12.1 (SAD)	G339D:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:L452Q:S477N:T478K:E484A:Q493R:Q498R:N501Y:Y505H	5	NP	10,7	NP
omikron BA.2.75 (Indija)	G339H:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:G446S:N460K:S477N:T478K:E484A:Q498R:N501Y:Y505H	2,4 - 15	NP	1,2 - 14	NP
omikron BA.2.75.2 (Indija)	BA.2.75:R346T:F486S	> 5000 ^e	NP	> 10 000 ^e	NP
omikron BA.3 (više zemalja)	G339D:S371F:S373P:S375F:D405N:K417N:N440K:G446S:S477N:T478K:E484A:Q493R:Q498R:N501Y:Y505H	16	NP	34,5	NP
omikron BA.4 (više zemalja)	G339D:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:L452R:S477N:T478K:E484A:F486V:Q498R:N501Y:Y505H	33 - 65 ^d	NP	65 - 69,4 ^d	NP
omikron BA.4.6 (SAD)	G339D:R346T:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:L452R:S477N:T478K:E484A:F486V:Q498R:N501Y:Y505H	> 1000 ^e	NP	> 1000 ^e	NP
omikron BA.5 (više zemalja)	G339D:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:L452R:S477N:T478K:E484A:F486V:Q498R:N501Y:Y505H	33 - 65 ^d	2,8 - 16 ^d	65 - 69,4 ^d	56,6 - 229 ^d

Linije sa supstitucijama u proteinu šiljka prema Pango nomenklaturi	Karakteristične supstitucije u RBD-u koje su se ispitivale	Faktor smanjenja osjetljivosti ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Pseudovirus ^b	Živi virus ^c	Pseudovirus ^b	Živi virus ^c
omikron BF.7 (SAD/Belgija)	BA.4:R346T	> 5000 ^e	NP	> 10 000 ^e	NP
omikron BJ.1 (više zemalja)	G339H:R346T:L368I:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:V445P:G446S:S477N:T478K:V483A:E484A:F490V:Q493R:Q498R:N501Y:Y505H	228 - 424	NP	228 - 848	NP
omikron BQ.1 (Nigerija)	BA.5:K444T:N460K	> 2000 ^e	NP	> 10 000 ^e	NP
omikron BQ.1.1 (više zemalja)	BA.5:R346T:K444T:N460K	> 2000 ^e	NP	> 10 000 ^e	NP
omikron BN.1 (više zemalja)	G339D:R346T:K356T:S371F:S373P:S375F:D405N:R408S:K417N:N440K:G446S:N460K:S477N:T478K:E484A:F490S:Q493R:Q498R:Y505H	68	NP	61 - 68	NP
omikron XBB (više zemalja)	G339H:R346T:L368I:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:V445P:G446S:N460K:S477N:T478K:E484A:F486S:F490S:Q498R:N501Y:Y505H	> 1400 ^e	NP	> 1600 ^e	NP
omikron XBB.1 (više zemalja)	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	> 5000 ^e	NP	> 10 000 ^e	NP
omikron XBB.1.5 (više zemalja)	G339H:R346T:L368I:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:V445P:G446S:N460K:S477N:T478K:E484A:F486S:F490S:Q498R:N501Y:Y505H	> 5000 ^e	NP	> 10 000 ^e	NP

Linije sa supstitucijama u proteinu šiljka prema Pango nomenklaturi	Karakteristične supstitucije u RBD-u koje su se ispitivale	Faktor smanjenja osjetljivosti ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Pseudovirus ^b	Živi virus ^c	Pseudovirus ^b	Živi virus ^c
omikron XBB.1.16 (Indija)	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:N969K	> 5000 ^e	NP	> 10 000 ^e	NP
omikron XBB.1.5.10/EG.5 (više zemalja)	XBB.1.5:F456L	> 5000 ^e	NP	10 000 ^e	NP
omikron EG.5.1 (više zemalja)	XBB.1.5:Q52H:F456L	> 5000 ^e	NP	10 000 ^e	NP
omikron BA.2.86 (više zemalja)	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	> 5000 ^e	NP	> 10 000 ^e	NP
omikron JN.1 (više zemalja)	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	> 5000 ^e	NP	> 10 000 ^e	NP

- ^a Raspon smanjenja neutralizacijske snage *in vitro* u više različitih skupova istodobnih supstitucija i/ili različitih laboratorija u kojima su se provodila ispitivanja primjenom testova namijenjenih za istraživanja; srednja vrijednost faktora promjene polovice maksimalne inhibicijske koncentracije (IC₅₀) monoklonskog protutijela koja je potrebna za smanjenje infekcije za 50% u odnosu na referentni soj divljeg tipa virusa.
 - ^b Ispitivani su pseudovirusi koji ekspimiraju cjeloviti protein šiljka pojedine varijante virusa SARS-CoV-2 i pojedinačne karakteristične supstitucije u šiljku (osim L452Q), uključujući varijante alfa (+L455F, E484K, F490S, Q493R i/ili S494P) i delta (+K417N) koje sadrže dodatne navedene supstitucije u RBD-u koje se više ne pronalaze u tim linijama ili se pronalaze u iznimno maloj mjeri.
 - ^c Ispitivan je autentični SARS-CoV-2 koji ekspimiraju cjeloviti protein šiljka pojedine varijante, uključujući varijante alfa (+E484K ili S494P) koje sadrže dodatne navedene supstitucije u RBD-u koje se više ne pronalaze u tim linijama ili se pronalaze u iznimno maloj mjeri.
 - ^d Duljina trajanja zaštite protiv ove varijante nije poznata.
 - ^e Tiksagevimab i cilgavimab u kombinaciji vjerojatno neće biti aktivni protiv ove varijante.
- NP, nema podataka; RBD, receptor-vezujuća domena.

Nije poznato kako podaci o osjetljivosti pseudovirusa ili autentičnog virusa SARS-CoV-2 na neutralizaciju koreliraju s kliničkim ishodima.

U ispitivanju PROVENT podaci o sekvenciranju prikupljeni pri posjetima radi praćenja bolesti bili su dostupni za 21 sudionika sa simptomatskom bolesti COVID-19 (7 ih je primilo tiksagevimab i cilgavimab, a 14 placebo). Uz udio alela od $\geq 25\%$, najčešće opažene varijante koje izazivaju zabrinutost ili varijante od interesa bile su alfa (ukupno 5 slučajeva, svi kod sudionika koji su primili placebo) i delta (ukupno 7 slučajeva; 6 kod sudionika koji su primili placebo i 1 kod sudionika koji je primio EVUSHELD), a opaženo je i 7 sekvenci ishodišnog soja (3 kod sudionika koji su primili placebo i 4 kod onih koji su primili EVUSHELD).

Varijante povezane s rezistencijom na tiksagevimab i cilgavimab u kombinaciji mogle bi pokazivati i križnu rezistenciju na druga monoklonska protutijela koja ciljano djeluju na RBD virusa SARS-CoV-2. Tiksagevimab i cilgavimab u kombinaciji zadržali su aktivnost protiv pseudovirusa s pojedinačnim supstitucijama u šiljku virusa SARS-CoV-2 (E484D/K/Q, F490S, Q493R, S494P, K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, F486V i Q493K) koje su utvrđene u varijantama koje izbjegavaju neutralizirajući učinak drugih monoklonskih protutijela s ciljanim djelovanjem na RBD proteina šiljka virusa SARS-CoV-2.

U ispitivanju TACKLE podaci o sekvenciranju prikupljeni pri posjetu na početku ispitivanja bili su dostupni za 749 sudionika (382 sudionika koja su primila tiksagevimab i cilgavimab i 367 onih koji su primili placebo). Liječene skupine bile su ujednačene s obzirom na udio sudionika zaraženih varijantama koje izazivaju zabrinutost ili varijantama od interesa uz udio alela od $\geq 25\%$, uključujući sudionike zaražene varijantama alfa, beta, gama, delta, lambda i mi.

Farmakodinamički učinci

Nakon intramuskularne primjene doze od 150 mg tiksagevimaba i 150 mg cilgavimaba u ispitivanju PROVENT geometrijska srednja vrijednost titra (engl. *geometric mean titer*, GMT) neutralizirajućih protutijela 8., 29., 58., 92., 183. i 366. dana bila je 19, 23, 18, 14, 6 odnosno 3 puta veća od GMT-a izmjereno u plazmi rekonvalescenata koji su preboljeli COVID-19 (GMT=30,8).

Nakon jedne intramuskularne doze od 300 mg tiksagevimaba i 300 mg cilgavimaba u ispitivanju TACKLE, u skupini koja je primila EVUSHELD opažen je 5 puta veći porast GMT-a neutralizirajućih protutijela do 169. dana nego u skupini koja je primila placebo: 6., 15., 29., 85. i 169. dana taj je titar bio 16, 14, 22, 18 odnosno 5,3 puta veći nego uz placebo.

Imunogenost

Nakon što su sudionici ispitivanja PROVENT primili jednu dozu lijeka EVUSHELD (150 mg tiksagevimaba i 150 mg cilgavimaba), protutijela na tiksagevimab, cilgavimab i EVUSHELD koja su se razvila tijekom liječenja utvrđena su kod 7,6% (234/3085), 11,3% (341/3024) odnosno 13,1% (403/3086) sudionika pogodnih za ocjenu protutijela na lijek koji su primili EVUSHELD.

Nakon što su sudionici ispitivanja TACKLE primili jednu dozu lijeka EVUSHELD (300 mg tixagevimaba i 300 mg cilgavimaba), protutijela na tixagevimab, cilgavimab i EVUSHELD koja su se razvila tijekom liječenja utvrđena su kod 7,3% (27/372), 12,7% (46/363) odnosno 14,5% (54/373) sudionika pogodnih za ocjenu protutijela na lijek.

Nije opažena povezanost između protutijela na lijek i bilo kakvih učinaka na farmakokinetiku ili sigurnost lijeka.

Klinička djelotvornost

Profilaksa bolesti COVID-19

PROVENT je bilo randomizirano (2:1), dvostruko slijepo, placebom kontrolirano kliničko ispitivanje faze III u kojem se EVUSHELD ispitivao kao predekspozicijska profilaksa za COVID-19 kod odraslih osoba u dobi od ≥ 18 godina. Sudionici uključeni u ispitivanje bile su osobe za koje se smatralo da imaju povećan rizik od nedovoljno dobrog odgovora na aktivnu imunizaciju (zbog dobi od ≥ 60 godina, komorbiditeta, otprije postojećih kroničnih bolesti, imunokompromitiranosti ili nepodnošenja cijepljenja) ili povećan rizik od infekcije virusom SARS-CoV-2 (zbog mjesta ili okolnosti u trenutku uključivanja u ispitivanje, primjerice zdravstveni radnici, uključujući osoblje u ustanovama za dugoročnu skrb, osobe koje rade u visokorizičnim industrijskim uvjetima ili osobe koje borave s velikim brojem drugih osoba, uključujući one u studentskim domovima i vojarnama). Sudionici su primili ili 150 mg tixagevimaba i 150 mg cilgavimaba ili placebo u obliku dviju zasebnih intramuskularnih injekcija. U ispitivanju nisu sudjelovale osobe koje su imale laboratorijski potvrđenu infekciju virusom SARS-CoV-2 u anamnezi ili pozitivan nalaz protutijela na SARS-CoV-2 pri probiru.

Početne demografske značajke bile su dobro ujednačene u skupini koja je primila EVUSHELD i onoj koja je primila placebo. Medijan dobi iznosio je 57 godina (pri čemu je 24% sudionika imalo 65 ili više godina, a 4% njih 75 ili više godina), 46% sudionika činile su žene, njih 73% bili su bijelci, 3% Azijci, 17% crnci/Afroamerikanci i 15% Hispanoamerikanci/Latinoamerikanci. Od 5197 sudionika, njih 78% je na početku ispitivanja imalo komorbiditete ili značajke povezane s povećanim rizikom od teškog oblika bolesti COVID-19, uključujući pretilost (42%), šećernu bolest (14%), kardiovaskularnu bolest (8%), rak, uključujući rak u anamnezi (7%), kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (5%), kroničnu bubrežnu bolest (5%), kroničnu jetrenu bolest (5%), imunosupresivnu terapiju (3%) i imunosupresivnu bolest ($< 1\%$).

Primarna analiza obuhvatila je 5172 sudionika koja su na početku ispitivanja imala negativan nalaz testa na SARS-CoV-2 utemeljenog na lančanoj reakciji polimerazom uz reverznu transkripciju (engl. *reverse transcription polymerase chain reaction*, RT-PCR), od kojih je 3441 sudionik primio EVUSHELD, a 1731 placebo. EVUSHELD je značajno (p -vrijednost $< 0,001$) smanjio rizik od simptomatske bolesti COVID-19 potvrđene pozitivnim nalazom RT-PCR testa na SARS-CoV-2 u odnosu na placebo (Tablica 4). Medijan trajanja praćenja nakon primjene lijeka iznosio je 83 dana.

Tablica 4. Incidencija bolesti COVID-19

	N	Broj događaja ^a , n (%)	Smanjenje relativnog rizika, % (95% CI)
EVUSHELD ^b	3441	8 (0,2%)	77% (46, 90)
Placebo	1731	17 (1,0%)	

CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti, N = broj sudionika obuhvaćenih analizom.

^a Primarna mjera ishoda; sudionik se definirao kao slučaj bolesti COVID-19 ako je prvi slučaj simptomatske bolesti potvrđene pozitivnim nalazom RT-PCR testa na SARS-CoV-2 imao nakon primjene lijeka, a prije 183. dana.

^b 150 mg tixagevimaba i 150 mg cilgavimaba.

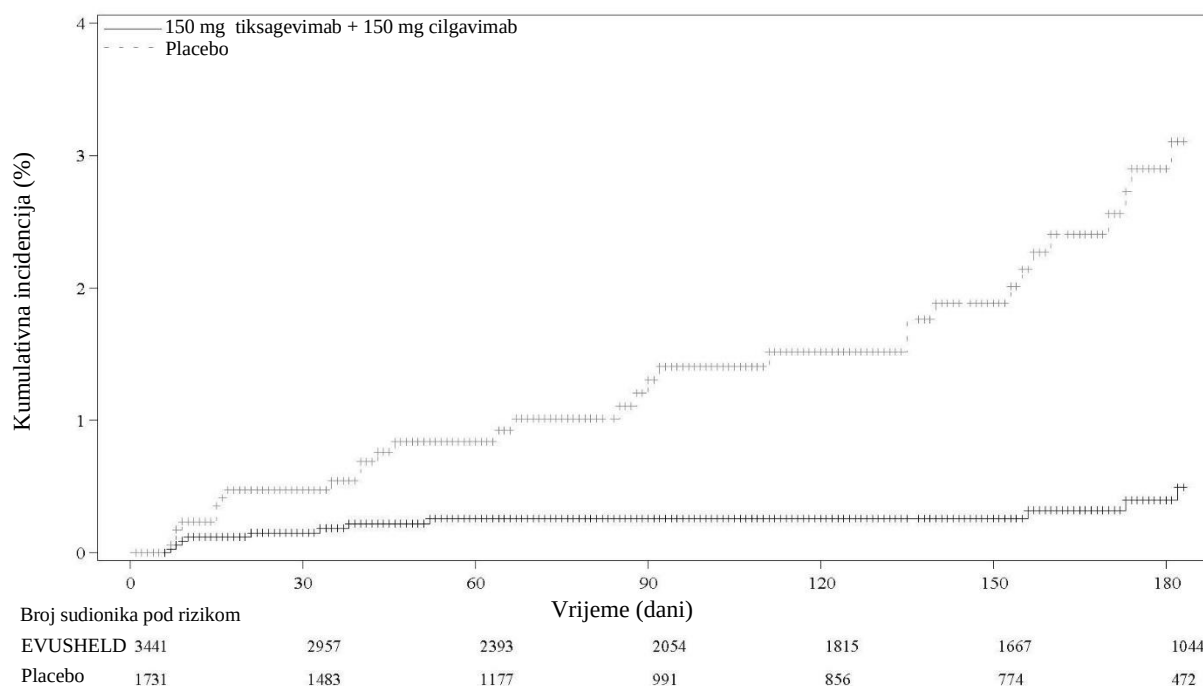
Djelotvornost je bila dosljedna u svim unaprijed definiranim podskupinama, uključujući podskupine prema dobi, spolu, etničkom porijeklu i početnim komorbiditetima ili značajkama povezanim s povećanim rizikom od razvoja teškog oblika bolesti COVID-19.

Među sudionicima koji su primili EVUSHELD nije zabilježen nijedan slučaj teške/kritične bolesti COVID-19 (koja se definirala kao simptomatska bolest potvrđena pozitivnim nalazom RT-PCR testa na SARS-CoV-2 koju su minimalno karakterizirali ili pneumonija [vrućica, kašalj, tahipneja ili dispneja i plućni infiltrati] ili hipoksemija [$\text{SpO}_2 < 90\%$ na sobnom zraku i/ili težak respiratorni distres] i rezultat ≥ 5 na Ljestvici za ocjenu kliničke progresije bolesti SZO-a), dok je među sudionicima koji su primili placebo zabilježen jedan takav slučaj (0,1%).

Određen je dodatan završni datum prikupljanja podataka radi provedbe *post hoc* analiza ažuriranih podataka o sigurnosti i djelotvornosti; medijan praćenja iznosio je 6,5 mjeseci i u skupini koja je primili EVUSHELD i u onoj koja je primila placebo. Smanjenje relativnog rizika od razvoja simptomatske bolesti potvrđene pozitivnim nalazom RT-PCR testa na SARS-CoV-2 iznosilo je 83% (95% CI: 66, 91), uz 11/3441 (0,3%) događaja u skupini koja je primila EVUSHELD i 31/1731 (1,8%) događaj u onoj koja je primila placebo (vidjeti Sliku 1). Među sudionicima koji su primili EVUSHELD nije zabilježen nijedan slučaj teške/kritične bolesti COVID-19, dok je među onima koji su primili placebo zabilježeno 5 takvih slučajeva.

U eksploracijskim analizama koje su obuhvatile sve sudionike koji su primili EVUSHELD ili placebo, uključujući 25 sudionika za koje je naknadno utvrđeno da su imali pozitivan nalaz RT-PCR testa na SARS-CoV-2 na početku ispitivanja, smanjenje relativnog rizika od razvoja simptomatske bolesti potvrđene pozitivnim nalazom RT-PCR testa na SARS-CoV-2 iznosilo je 78% (95% CI: 59, 88), uz 14/3460 (0,4%) događaja u skupini koja je primila EVUSHELD i 31/1737 (1,8%) događaj u skupini koja je primila placebo nakon medijana praćenja od 6,5 mjeseci.

Slika 1. Kaplan Meierova krivulja kumulativne incidencije simptomatske bolesti COVID-19



Dominantne cirkulirajuće varijante virusa SARS-CoV-2 u razdoblju prikazanom na Slici 1 bile su alfa, beta, gama, epsilon i delta. S obzirom na incidenciju događaja iz primarne mjere ishoda, učinak je trajao 6 mjeseci.

Liječenje blagog do umjerenog oblika bolesti COVID-19

TACKLE je bilo randomizirano (1:1), dvostruko slijepo, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje faze III u kojem se EVUSHELD ispitivao za liječenje odraslih bolesnika s blagim do umjerenim oblikom bolesti COVID-19. U ispitivanje su uključene osobe koje se nisu cijepile protiv bolesti COVID-19, koje nisu bile hospitalizirane radi liječenja bolesti COVID-19 i koje su imale najmanje 1

ili više simptoma bolesti COVID-19 barem blage težine. Liječenje je uvedeno unutar 3 dana od uzimanja uzorka na temelju kojeg je utvrđen pozitivan status infekcije virusom SARS-CoV-2 i unutar ≤ 7 dana od pojave simptoma bolesti COVID-19. Bolesnici su primili standardno liječenje te ili 300 mg tiksagevimaba i 300 mg cilgavimaba (N=413) ili placebo (N=421) u obliku dviju zasebnih intramuskularnih injekcija. Sudionici su bili stratificirani prema vremenu od pojave simptoma (≤ 5 dana naspram > 5 dana) i riziku od progresije u teški oblik bolesti COVID-19 (visok rizik naspram niskog rizika).

Demografske značajke i značajke bolesti bile su dobro ujednačene u liječenoj skupini i skupini koja je primila placebo. Na početku ispitivanja medijan dobi iznosio je 46 godina (pri čemu je 13% ispitanika imalo 65 ili više godina), 50% sudionika činile su žene, njih 62% bili su bijelci, 5,6% Azijci, 4,0% crnci i 52% Hispanoamerikanci/Latinoamerikanci. Većina je sudionika (84%) bila seronegativna na početku ispitivanja, a za 90% njih smatralo se da imaju povećan rizik od progresije u teški oblik bolesti COVID-19, koji se definirao kao dob od 65 ili više godina pri randomizaciji ili dob od < 65 godina i najmanje jedno medicinsko stanje ili neki drugi faktor koji povećava rizik od progresije u teški oblik bolesti COVID-19. Visokorizični komorbiditeti uključivali su: pretilost (ITM ≥ 30) (43%), pušenje (aktivni ili bivši pušači) (40%), hipertenziju (28%), kroničnu plućnu bolest ili umjerenu do tešku astmu (12%), šećernu bolest (12%), kardiovaskularnu bolest (uključujući moždani udar u anamnezi) (9%), imunokompromitiranost (zbog presađivanja solidnog organa, krvi ili koštane srži, te imunodeficijencije, HIV-a, primjene kortikosteroida ili primjene drugih imunosupresiva) (5%), rak (4%), kroničnu bubrežnu bolest (2%) ili kroničnu jetrenu bolest (2%).

Na početku ispitivanja 88% bolesnika s bolešću COVID-19 imalo je ocjenu 2, a njih 12% ocjenu 3 na Ljestvici za ocjenu kliničke progresije bolesti SZO-a, a medijan trajanja simptoma prije uvođenja liječenja iznosio je 5 dana.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je kompozitna mjera koja je uključivala ili težak oblik bolesti COVID-19 ili smrt zbog bilo kojeg uzroka do 29. dana među sudionicima koji su primili liječenje unutar 7 dana od pojave simptoma i koji na početku ispitivanja nisu bili hospitalizirani. Težak COVID-19 definirao se kao bolest koju su karakterizirali ili pneumonija (vrućica, kašalj, tahipneja ili dispneja i plućni infiltrati opaženi na rendgenskim snimkama prsišta ili CT snimkama pluća) ili hipoksemija ($SpO_2 < 90\%$ na sobnom zraku i/ili težak respiratorni distres) te rezultat ≥ 5 na Ljestvici za ocjenu kliničke progresije bolesti SZO-a. EVUSHELD je ostvario statistički značajno smanjenje stope teškog oblika bolesti COVID-19 ili smrti zbog bilo kojeg uzroka u odnosu na placebo (Tablica 5). Zbog male veličine uzorka ne mogu se donijeti zaključci o djelotvornosti kod seropozitivnih bolesnika.

Tablica 5. Incidencija teškog oblika bolesti COVID-19 ili smrti zbog bilo kojeg uzroka do 29. dana

Populacija	Liječenje	N	Broj događaja, n (%)	Smanjenje relativnog rizika, % (95% CI)	p-vrijednost ^a
Nehospitalizirani bolesnici liječeni unutar ≤ 7 dana od pojave simptoma (mFAS)	EVUSHELD ^b	407	18 (4,4%)	50% (15, 71)	p = 0,010
	Placebo	415	37 (8,9%)		
Svi randomizirani sudionici, uključujući hospitalizirane i nehospitalizirane bolesnike (FAS)	EVUSHELD ^b	446	24 (5,4%)	42% (5, 64)	p = 0,028
	Placebo	444	41 (9,2%)		

CI = interval pouzdanosti; N = broj sudionika uključenih u analizu; mFAS (engl. *modified full analysis set*) = modificiran potpuni skup podataka za analizu; FAS (engl. *full analysis set*) = potpuni skup podataka za analizu.

- a. Rezultati Cochran-Mantel-Haenszelovog (CMH) testa stratificiranog prema vremenu od pojave simptoma (≤ 5 naspram > 5 dana) i riziku od progresije u teški oblik bolesti COVID-19 (visok naspram niskog).
 - b. 300 mg tiksagevimaba i 300 mg cilgavimaba.
- Nedostajući podaci o odgovoru nisu se imputirali.

U nehospitaliziranih bolesnika liječenih unutar 5 dana od pojave simptoma smanjenje relativnog rizika iznosilo je 67% (95% CI: 31, 84; $p=0,002$).

Rezultati za primarnu kompozitnu mjeru ishoda temeljili su se na incidenciji teškog oblika bolesti COVID-19. Do 29. dana prijavljeno je 7 smrtnih slučajeva, od kojih su 3 zabilježena u skupini liječenoj lijekom EVUSHELD, a 4 u onoj koja je primila placebo. Od 7 smrtnih slučajeva, 2 nisu bila povezana s bolešću COVID-19. Oba su slučaja zabilježena u skupini koja je primila EVUSHELD i pridonijela su primarnoj kompozitnoj mjeri ishoda.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka EVUSHELD u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za profilaksu i liječenje bolesti COVID-19 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon jednokratne intravenske primjene tiksagevimab i cilgavimab pokazuju usporedivu, linearnu i dozi proporcionalnu farmakokinetiku u rasponu od 150 mg tiksagevimaba i 150 mg cilgavimaba do 1500 mg tiksagevimaba i 1500 mg cilgavimaba. Populacijska farmakokinetička analiza podataka prikupljenih od zdravih dobrovoljaca i bolesnika uključenih u tri ispitivanja tiksagevimaba i cilgavimaba faze III u kojima su se ocjenjivale predekspozicijska profilaksa (PROVENT), postekspozicijska profilaksa (STORMCHASER) i liječenje blagog do umjerenog oblika bolesti COVID-19 (TACKLE), kao i podataka iz pet dodatnih ispitivanja faze I i II, u kojima su se intramuskularne doze kretale od 300 mg (150 mg tiksagevimaba i 150 mg cilgavimaba) do 600 mg (300 mg tiksagevimaba i 300 mg cilgavimaba), a intravenske od 300 mg (150 mg tiksagevimaba i 150 mg cilgavimaba) do 3000 mg (1500 mg tiksagevimaba i 1500 mg cilgavimaba), govori u prilog proporcionalnosti doze tiksagevimaba, cilgavimaba i lijeka EVUSHELD.

Apsorpcija

Na temelju populacijskog farmakokinetičkog modeliranja, nakon jedne intramuskularne doze od 150 mg tiksagevimaba i 150 mg cilgavimaba predviđeni medijan (90%-tni interval predviđanja [engl. *prediction interval*, PI]) maksimalne serumske koncentracije ($C_{\max}$) lijeka EVUSHELD iznosio je 26,9 $\mu\text{g/ml}$ (90% PI: 12,6; 53,7), dok je medijan vremena potrebnog da se dosegne $C_{\max}$ ($T_{\max}$) iznosio 19 dana (90% PI: 5; 45).

Nakon jedne intramuskularne doze od 300 mg tiksagevimaba i 300 mg cilgavimaba predviđeni $C_{\max}$ lijeka EVUSHELD iznosio je 53,9 $\mu\text{g/ml}$ (90% PI: 25,2; 107,3), a dosegnut je nakon medijana $T_{\max}$ od 19 dana (90% PI: 5; 46).

Procijenjena apsolutna bioraspoloživost iznosila je 67,1% za EVUSHELD, 61,5% za tiksagevimab te 65,8% za cilgavimab.

Distribucija

Na temelju farmakokinetičkog modeliranja, centralni volumen distribucije iznosio je 3,17 l za tiksagevimab i 3,52 l za cilgavimab. Periferni volumen distribucije iznosio je 1,77 l za tiksagevimab i 1,82 l za cilgavimab.

Biotransformacija

Očekuje se da će se tiksagevimab i cilgavimab kataboličkim putevima razgraditi na male peptide i sastavne aminokiseline na isti način kao i endogena IgG protutijela.

Eliminacija

Medijan klirensa (CL) (95% CI) iznosio je 0,050 (0,049; 0,052) l na dan za EVUSHELD, 0,046 (0,044; 0,047) l na dan za tiksagevimab i 0,052 (0,049; 0,054) l na dan za cilgavimab, uz interindividualnu varijabilnost od 43%, 41% odnosno 44%. Procijenjeni populacijski medijan (5. i 95. percentil) terminalnog poluvremena eliminacije iznosio je 79 (46, 101) dana za EVUSHELD, 81 (49, 106) dan za tiksagevimab i 78 (49, 97) dana za cilgavimab.

Nakon jedne intramuskularne doze od 150 mg tiksagevimaba i 150 mg cilgavimaba predviđeni medijan serumske koncentracije lijeka EVUSHELD iznosio je 24,5 µg/ml (90% PI: 11,8; 44,8) 29. dana te 6,2 µg/ml (90% PI: 1,8; 14,7) 183. dana.

Nakon jedne intramuskularne doze od 300 mg tiksagevimaba i 300 mg cilgavimaba predviđeni medijan serumske koncentracije lijeka EVUSHELD iznosio je 49,1 µg/ml (90% PI: 23,6; 89,5) 29. dana te 12,5 µg/ml (90% PI: 3,6; 29,3) 183. dana.

Nije bilo klinički važne razlike u klirensu tiksagevimaba ili cilgavimaba između sudionika s bolešću COVID-19 uključenih u ispitivanje TACKLE i onih uključenih u ispitivanja profilaktičke primjene.

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

Nisu provedena posebna ispitivanja kojima bi se ocijenio učinak oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku tiksagevimaba i cilgavimaba.

Budući da se tiksagevimab i cilgavimab ne izlučuju mokraćom u nepromijenjenom obliku, ne očekuje se da će oštećenje bubrežne funkcije u značajnoj mjeri utjecati na izloženost tiksagevimabu i cilgavimabu. Slično tome, ne očekuje se da će dijaliza utjecati na farmakokinetiku tiksagevimaba i cilgavimaba.

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, nema razlike u klirensu tiksagevimaba i cilgavimaba između bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (utvrđenim na temelju početnog eGFR-a i klirensa kreatinina) i onih s normalnom bubrežnom funkcijom. Populacijski farmakokinetički model nije obuhvatio dovoljno sudionika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije da bi se mogli donijeti zaključci.

Oštećenje jetrene funkcije

Nisu provedena posebna ispitivanja kojima bi se ocijenio učinak oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku tiksagevimaba i cilgavimaba. Očekuje se da će oštećenje jetrene funkcije u malo mjeri utjecati na farmakokinetiku tiksagevimaba i cilgavimaba.

Očekuje se da će se tiksagevimab i cilgavimab katabolizirati u više različitih tkiva proteolitičkom razgradnjom do aminokiselina i recikliranjem u druge proteine. Stoga se ne očekuje da će oštećenje jetrene funkcije utjecati na izloženost tiksagevimabu i cilgavimabu.

Starije osobe

Među sudionicima obuhvaćenima objedinjenom farmakokinetičkom analizom, njih 17,6% (N=871) imalo je 65 ili više godina, dok je njih 3,2% (N=156) imalo 75 ili više godina. Nije opažena klinički važna razlika u farmakokinetici tiksagevimaba i cilgavimaba između gerijatrijskih ispitanika (≥ 65 godina) i mlađih osoba.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika tiksagevimaba i cilgavimaba nije se ispitivala kod osoba mlađih od 18 godina.

Na temelju populacijskog farmakokinetičkog modeliranja i simulacija, očekuje se da će se preporučenim režimom doziranja kod adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg postići serumske razine izloženosti tiksagevimabu i cilgavimabu usporedive s onima opaženima kod odraslih jer su odrasli slične tjelesne težine bili uključeni u klinička ispitivanja profilaktičke i terapijske primjene.

Velika tjelesna težina

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi opaženo je da s povećanjem tjelesne težine dolazi do smanjenja maksimalne serumske koncentracije lijeka EVUSHELD i njegove koncentracije nakon 6 mjeseci. Predviđa se da će kod odrasle osobe koja teži 108 kg (87,5. percentil) i maksimalna serumska koncentracija i koncentracija nakon 6 mjeseci biti približno 24% niža nego kod odrasle osobe koja teži 81 kg (medijan).

Druge posebne populacije

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, spol, dob, rasa, etničko podrijetlo, kardiovaskularna bolest, šećerna bolest i imunokompromitiranost nisu imale klinički važnog učinka na farmakokinetiku tiksagevimaba i cilgavimaba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti, mutageneze ni reproduktivne toksičnosti tiksagevimaba i cilgavimaba.

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja vezivanja za tkivo i ispitivanja toksičnosti nakon primjene jedne doze kod makaki majmuna, uključujući ocjenu sigurnosne farmakologije i lokalne podnošljivosti.

Pojačanje infekcije ovisno o protutijelima

Potencijal tiksagevimaba i cilgavimaba da posreduju u ulasku virusa u stanice ovisnom o protutijelima ocjenjivao se u Raji stanicama koje eksprimiraju FcγRII koinkubiranim s rekombinantnim virusom pseudotipiziranim s proteinom šiljka virusa SARS-CoV-2 pri koncentracijama protutijela koje su se kretale u rasponu od 6,6 nM (1 μg/ml) do 824 pM (125 ng/ml). Tiksagevimab, cilgavimab i oba ta lijeka u kombinaciji nisu posredovali u ulasku pseudovirusa u te stanice.

Potencijal za pojačanje infekcije ovisno o protutijelima ocjenjivao se i u modelu virusa SARS-CoV-2 kod neljudskih primata uz primjenu lijeka EVUSHELD. Intravaskularna primjena prije inokulacije virusa dovela je do o dozi ovisnog poboljšanja svih mjerenih ishoda (ukupne razine virusne RNA u plućima ili sluznici nosa, infektivnih razina virusa u plućima na temelju vrijednosti TCID₅₀ te oštećenja i patologije pluća na temelju histoloških mjera). Ni uz jednu ispitivanu dozu nisu utvrđeni dokazi pojačanja infekcije ovisnog o protutijelima, uključujući subneutralizacijske doze do 0,04 mg/kg.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

histidin
histidinklorid hidrat
saharoza
polisorbat 80 (E 433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine

Pripremljene štrcaljke

Pripremljene štrcaljke treba odmah upotrijebiti. Ako ih nije moguće odmah upotrijebiti, trajanje i uvjeti čuvanja u primjeni do uporabe odgovornost su korisnika. Pripremljene štrcaljke ne bi se smjele čuvati dulje od 4 sata na temperaturi od 2°C do 25°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ne zamrzavati.

Ne tresti.

Uvjete čuvanja nakon prvog uvođenja igle u bočicu i pripreme štrcaljki vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica tiksagevimaba

1,5 ml otopine za injekciju u prozirnoj staklenoj bočici zatvorenoj čepom od klorobutilnog elastomera i aluminijskim prstenom s tamnosivim *flip-off* zatvaračem.

Bočica cilgavimaba

1,5 ml otopine za injekciju u prozirnoj staklenoj bočici zatvorenoj čepom od klorobutilnog elastomera i aluminijskim prstenom s bijelim *flip-off* zatvaračem.

Veličina pakiranja: Jedna kutija sadrži 2 bočice: 1 bočicu tiksagevimaba i 1 bočicu cilgavimaba.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i rukovanja lijekom

Upute za rukovanje

Lijek mora pripremiti zdravstveni radnik koristeći aseptičnu tehniku kako bi se osigurala sterilnost svake doze.

Bočice treba vizualno pregledati da bi se utvrdilo sadrže li vidljive čestice i je li otopina promijenila boju. I tiksagevimab i cilgavimab bistre su do opalescentne, bezbojne do žućkaste otopine. Bočice treba baciti ako je otopina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži vidljive čestice. Bočice se ne smiju tresti.

Po jednu dozu tiksagevimaba i cilgavimaba treba uvući u dvije zasebne štrcaljke i primijeniti intramuskularno u dva različita mišića, po mogućnosti u glutealne mišiće.

Uvjete čuvanja pripremljenih štrcaljki vidjeti u dijelu 6.3.

Sva neupotrijebljena otopina mora se baciti.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1651/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. ožujka 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I
PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE
SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke djelatne tvari

Samsung Biologics
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon 21987,
Republika Koreja

Lonza Biologics
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801,
SAD

WuXi Biologics Co., Ltd.
108 Meiliang Road
Mashan, Binhu District, Wuxi, Jiangsu 214092
Narodna Republika Kina

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

AstraZeneca AB
Gärtnavägen,
SE-152 57 Södertälje,
Švedska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavlja će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;

- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

EVUSHELD 150 mg + 150 mg otopina za injekciju
tiksagevimab + cilgavimab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica tiksagevimaba sadrži 150 mg tiksagevimaba u 1,5 ml (100 mg/ml).
Jedna bočica cilgavimaba sadrži 150 mg cilgavimaba u 1,5 ml (100 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, histidinklorid hidrat, saharoza, polisorbit 80 (E 433), voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**Otopina za injekciju**

1 bočica tiksagevimaba
1 bočica cilgavimaba
tiksagevimab 150 mg/1,5 ml
cilgavimab 150 mg/1,5 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularno
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ne zamrzavati.

Ne tresti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1651/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

EVUSHELD 150 mg injekcija
tiksagevimab
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

150 mg/1,5 ml

6. DRUGO

AstraZeneca

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

EVUSHELD 150 mg injekcija
cilgavimab
i.m.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

150 mg/1,5 ml

6. DRUGO

AstraZeneca

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

EVUSHELD 150 mg + 150 mg otopina za injekciju tiksagevimab + cilgavimab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je EVUSHELD i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego primite EVUSHELD
3. Kako se EVUSHELD primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati EVUSHELD
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je EVUSHELD i za što se koristi

EVUSHELD se sastoji od dviju djelatnih tvari: tiksagevimaba i cilgavimaba. Oba ta lijeka su *monoklonska protutijela*. Ta su protutijela proteini koji se vezuju za specifičan protein virusa SARS-CoV-2 koji uzrokuje COVID-19. Vezanjem za taj protein oni sprječavaju ulazak virusa u ljudske stanice.

EVUSHELD se koristi za prevenciju bolesti COVID-19 prije izlaganja virusu (predekspozicijsku profilaksu) kod odraslih i adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg.

EVUSHELD se koristi za liječenje bolesti COVID-19 kod odraslih i adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg:

- kojima nije potrebna nadomjesna terapija kisikom za liječenje bolesti COVID-19 i
- kod kojih prema ocjeni liječnika postoji povećan rizik od razvoja teškog oblika bolesti.

2. Što morate znati prije nego primite EVUSHELD

Ne smijete primiti ovaj lijek

- ako ste **alergični** na tiksagevimab, cilgavimab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primite EVUSHELD

- ako imate malen broj krvnih pločica (koje sudjeluju u zgrušavanju krvi) ili bilo kakav poremećaj zgrušavanja krvi ili ako uzimate lijek za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka (antikoagulans)
- ako ste ikada imali tešku alergijsku reakciju ili probleme s disanjem nakon što ste primili EVUSHELD u prošlosti

Bolest COVID-19 uzrokuju različite varijante virusa SARS-CoV-2, koje se s vremenom mijenjaju. EVUSHELD će možda biti manje učinkovit u sprječavanju bolesti COVID-19 uzrokovane nekima od tih varijanti.

Odmah se obratite liječniku ako primijetite simptome bolesti COVID-19. COVID-19 na svakoga djeluje drugačije:

- najčešći simptomi uključuju vrućicu, kašalj, umor i gubitak osjeta okusa ili mirisa;
- najozbiljniji simptomi uključuju otežano disanje ili nedostatak zraka, gubitak sposobnosti govora ili pokretljivosti, smetenost i bol u prsnoj koži.

Odmah obavijestite liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ili potražite liječničku pomoć:

- ako primijetite bilo koje simptome **srčanog događaja**, kao što su:
 - bol u prsnoj koži
 - nedostatak zraka
 - općenit osjećaj nelagode ili bolesti, ili loše osjećanje
 - ošamućenost ili nesvjestica
- ako primijetite bilo koje znakove **teške alergijske reakcije**, kao što su:
 - otežano disanje ili gutanje
 - oticanje lica, usana, jezika ili grla
 - jak svrbež kože praćen crvenim osipom ili izdignutim kvržicama

Djeca i adolescenti

EVUSHELD se ne smije davati djeci mlađoj od 12 godina ili tjelesne težine manje od 40 kg.

Drugi lijekovi i EVUSHELD

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Naime, još nije poznato utječe li ovaj lijek na druge lijekove ni utječu li oni na njega.

Trudnoća i dojenje

Obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako ste trudni ili biste mogli biti trudni.

- To je zato što nema dovoljno informacija da bi se moglo potvrditi da je primjena ovog lijeka tijekom trudnoće sigurna.
- Ovaj će se lijek primijeniti samo ako moguće koristi liječenja nadmašuju moguće rizike za majku i nerođeno dijete.

Recite liječniku ili medicinskoj sestri ako dojite.

- To je zato što još uvijek nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko ni kako bi mogao utjecati na dojenčce ili stvaranje mlijeka.
- Liječnik će Vam pomoći da odlučite hoćete li nastaviti dojit i započeti liječenje ovim lijekom.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će EVUSHELD utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

EVUSHELD sadrži polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži 0,6 mg polisorbata 80 u svakoj bočici tixagevimaba i u svakoj bočici cilgavimaba. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Recite svom liječniku ako imate bilo kakve poznate alergije.

3. Kako se EVUSHELD primjenjuje

Preporučena doza za prevenciju bolesti prije izlaganja virusu (predekspozicijsku profilaksu) je 300 miligrama (mg), a primjenjuje se u obliku dviju injekcija:

- 150 mg tixagevimaba
- 150 mg cilgavimaba

Preporučena doza za liječenje blagog do umjerenog oblika bolesti COVID-19 je 600 miligrama (mg), a primjenjuje se u obliku dviju injekcija:

- 300 mg tixsagevimaba
- 300 mg cilgavimaba

EVUSHELD se sastoji od dviju zasebnih otopina, od kojih jedna sadrži tixsagevimab, a druga cilgavimab. Dat će Vam ih liječnik ili medicinska sestra, koji će **svaku od njih injicirati u zaseban mišić**, obično po jednu na svakoj strani stražnjice. Injekcije ćete primiti jednu za drugom.

Liječnik ili medicinska sestra odlučit će koliko će Vas dugo nadzirati nakon što primite lijek, za slučaj da se pojave bilo koje nuspojave.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Nuspojave

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- reakcija preosjetljivosti (osip ili crven osip koji svrbi ili izdignute kvržice)
- reakcija na mjestu injiciranja (bol, crvenilo, svrbež, oticanje blizu mjesta primjene injekcije)

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- reakcija na injekciju (primjerice glavobolja, zimica i crvenilo, nelagoda ili osjetljivost na dodir blizu mjesta primjene injekcije).

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- iznenadna, teška alergijska reakcija s otežanim disanjem, oticanjem, ošamućenošću, ubrzanim otkucajima srca, znojenjem i gubitkom svijesti (anafilaksija)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, **potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru**. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati EVUSHELD

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Za čuvanje ovog lijeka i pravilno zbrinjavanje neiskorištenog lijeka odgovorni su liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Sljedeće informacije namijenjene su zdravstvenim radnicima:

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočica iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neotvorene bočice:

- Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).
- Ne zamrzavati.
- Ne tresti.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Pripremljene štrcaljke treba odmah upotrijebiti. Ako je to potrebno, pripremljene se štrcaljke mogu čuvati najviše 4 sata na temperaturi od 2°C do 25°C.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što EVUSHELD sadrži

Djelatne tvari su:

- tixagevimab – 150 mg u 1,5 ml otopine
- cilgavimab – 150 mg u 1,5 ml otopine

Drugi sastojci su histidin, histidinklorid hidrat, saharoza, polisorbit 80 (E 433) i voda za injekcije.

Kako EVUSHELD izgleda i sadržaj pakiranja

EVUSHELD sadrži dvije prozirne staklene bočice s otopinom za injekciju:

- Tixagevimab otopina za injekciju (tamnosivi zatvarač) bistra je do opalescentna, bezbojna do žućkasta otopina.
- Cilgavimab otopina za injekciju (bijeli zatvarač) bistra je do opalescentna, bezbojna do žućkasta otopina.

Jedna kutija sadrži 2 bočice: 1 bočicu tixagevimaba i 1 bočicu cilgavimaba.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvođač

AstraZeneca AB
Gärtnavägen,
SE-152 57 Södertälje,
Švedska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<https://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Primjena

- Lijekom mora rukovati zdravstveni radnik koristeći aseptičnu tehniku kako bi se osigurala sterilnost svake doze.

- Tiksagevimab i cilgavimab treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo da ne sadrže vidljive čestice i da nisu promijenili boju. I tiksagevimab i cilgavimab bistre su do opalescentne, bezbojne do žućkaste otopine. Bočice treba baciti ako je otopina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži vidljive čestice.
- Bočice se ne smiju tresti.
- Ako se ne upotrijebi odmah nakon prvog uvođenja igle u bočicu, lijek se može čuvati u bočici tijekom 4 sata na temperaturi od 2°C do 25°C. Trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika.
- Potrebnu dozu tiksagevimaba uvucite u jednu štrcaljku, a potrebnu dozu cilgavimaba uvucite u drugu, zasebnu štrcaljku. Dvije zasebne štrcaljke treba primijeniti intramuskularno u dva različita mišića, po mogućnosti u glutealne mišiće.
- Svaka bočica sadrži suvišak lijeka koji omogućuje da se iz nje izvuče 1,5 ml. Bacite sav neupotrijebljen lijek koji je preostao u bočici.
- Pripremljene štrcaljke treba odmah upotrijebiti.
- Ako ih nije moguće odmah upotrijebiti, trajanje i uvjeti čuvanja do uporabe odgovornost su korisnika. Pripremljene štrcaljke ne bi se smjele čuvati dulje od 4 sata na temperaturi od 2°C do 25°C.

Neiskorištenu otopinu ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.