

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

KAVIGALE 300 mg otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 300 mg sipavibarta u 2 ml otopine (150 mg/ml).

Sipavibart je rekombinantno ljudsko protutijelo utemeljeno na imunoglobulinu G1 (IgG1) proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži 0,8 mg polisorbata 80.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju (injekcija/infuzija)

Bistra do opalescentna, bezbojna do žućkasta otopina pH vrijednosti 6,0.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

KAVIGALE je indiciran za predekspozicijsku profilaksu bolesti COVID-19 kod odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg koji su imunokompromitirani zbog medicinskog stanja ili primanja imunosupresivnih terapija.

KAVIGALE treba primijeniti u skladu sa službenim preporukama ako su one dostupne i na temelju podataka o aktivnosti sipavibarta protiv trenutno cirkulirajućih varijanti virusa (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

KAVIGALE 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

Preporučena doza za odrasle i adolescente u dobi od 12 ili više godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg iznosi 300 mg sipavibarta primijenjeno intramuskularnom injekcijom ili intravenskom infuzijom.

Posebne populacije

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 sipavibarta kod djece mlađe od 12 godina i djece u dobi od 12 ili više godina ali tjelesne težine manje od 40 kg nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za intramuskularnu injekciju ili intravensku infuziju.

Intramuskularna injekcija

Lijek treba primijeniti u obliku jedne intramuskularne injekcije u anterolateralni dio bedra.

Intravenska infuzija

Istom infuzijskom linijom ne smiju se primjenjivati drugi lijekovi.

Nakon infuzije set za primjenu treba isprati dovoljnom količinom otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopine dekstroze za injekciju od 50 mg/ml (5%) kako bi se osigurala primjena potrebne doze.

Infuzija putem infuzijske vrećice

Nakon razrjeđivanja otopinom natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom dekstroze za injekciju od 50 mg/ml (5%) lijek treba primijeniti infuzijom gravitacijskom metodom ili uz pomoć infuzijske pumpe tijekom približno 20 minuta, koristeći set za primjenu sa sterilnim, ugrađenim (engl. *in-line*) filtrom veličine pora od 0,2 ili 0,22 mikrona i male sposobnosti vezanja proteina.

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Nerazrijeđena infuzija putem pumpe sa štrcaljkom

Lijek treba primijeniti pumpom sa štrcaljkom u obliku nerazrijeđene intravenske infuzije volumena 2 ml (300 mg) tijekom najmanje 6 minuta.

Ako se pojave znakovi i simptomi reakcije povezane s infuzijom, infuziju treba privremeno prekinuti, usporiti ili trajno obustaviti te uvesti odgovarajuće lijekove i/ili potpurnu terapiju (vidjeti dio 4.4).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar 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.

Rezistencija na antivirusni lijek

Sipavibart je dizajniran da bude učinkovit protiv ranih varijanti soja omikron, čije se vrijednosti IC_{50} za neutralizaciju pseudovirusa kreću u rasponu od 3,6 ng/ml (varijanta XBB.1) do 25,0 ng/ml (varijanta BA.2.75). Opseg i trajanje zaštitne djelotvornosti protiv virusa s umjereno povećanim vrijednostima IC_{50} (npr. JN.1, IC_{50} : 83,1 ng/ml) smanjeni su pa je klinički značaj bilo kakvog profilaktičkog učinka nejasan. S obzirom na izostanak neutralizacijske aktivnosti *in vitro*, ne očekuje se da će sipavibart pružiti bilo kakvu zaštitu protiv simptomatske bolesti COVID-19 uzrokovane varijantama virusa koje sadrže mutaciju F456L u proteinu šiljka (vidjeti dio 5.1).

Pri donošenju odluke o primjeni sipavibarta za prevenciju bolesti COVID-19 treba uzeti u obzir saznanja o značajkama cirkulirajućih varijanti virusa SARS-CoV-2, uključujući njihovu prevalenciju na određenom geografskom području. Neutralizacijska aktivnost sipavibarta *in vitro* protiv različitih varijanti virusa SARS-CoV-2 prikazana je u Tablici 2 (vidjeti dio 5.1).

Osobe koje prime sipavibart treba upozoriti na mogućnost razvoja probojnih infekcija. Treba ih uputiti da odmah zatraže liječničku pomoć ako se pojave znakovi ili simptomi bolesti COVID-19 (najčešći simptomi uključuju vrućicu, zimicu, grlobolju, kašalj, umor i novi gubitak osjeta okusa ili mirisa; najozbiljniji simptomi uključuju otežano disanje ili nedostatak zraka, gubitak sposobnosti govora ili pokretljivosti ili konfuziju i bol u prsištu).

Preosjetljivost, uključujući anafilaksiju

Kod primjene ljudskih imunoglobulinskih G1 (IgG1) monoklonskih protutijela opažene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju. Ako se pojave znakovi i simptomi klinički značajne reakcije preosjetljivosti ili anafilaksije, potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka i uvesti odgovarajuće lijekove i/ili potpurnu terapiju.

Reakcije povezane s infuzijom

U kliničkim ispitivanjima kod intravenske primjene sipavibarta opažene su reakcije povezane s infuzijom, koje su bile blage težine (vidjeti dio 4.8). Ako se pojave znakovi i simptomi reakcije povezane s infuzijom, infuziju treba privremeno prekinuti, usporiti ili trajno obustaviti te uvesti odgovarajuće lijekove i/ili potpurnu terapiju.

Klinički značajni poremećaji krvarenja

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

Cjepiva protiv bolesti COVID-19

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 0,8 mg polisorbata 80 u svakoj bočici. Polisorbati mogu izazvati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Ne očekuje se da će se sipavibart izlučiti putem bubrega niti metabolizirati posredstvom enzima citokroma P450 (vidjeti dio 5.2). Stoga nisu izgledne interakcije s istodobno primijenjenim lijekovima koji se izlučuju putem bubrega ili koji su supstrati, induktori ili inhibitori enzima citokroma P450.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni sipavibarta kod trudnica.

Nisu provedena neklinička ispitivanja reproduktivne toksičnosti sipavibarta. U ispitivanju tkivne križne reaktivnosti sipavibarta nije utvrđeno vezivanje za tkiva ljudskih fetusa ni reproduktivna tkiva.

Poznato je da ljudska IgG1 protutijela prolaze kroz placentalnu barijeru; dakle, može doći do prijenosa sipavibarta s majke na plod u razvoju. Nije poznato predstavlja li potencijalni placentalni prijenos sipavibarta bilo kakvu terapijsku korist ili rizik za plod u razvoju.

Sipavibart se smije koristiti tijekom trudnoće samo ako moguća korist za majku premašuje mogući rizik za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se sipavibart u majčino mlijeko. Kod ljudi se IgG protutijela izlučuju u mlijeko tijekom prvih nekoliko dana nakon poroda, a njihove se koncentracije ubrzo nakon toga smanjuju na niske razine. Stoga se ne može isključiti rizik za dojenče tijekom tog kratkog razdoblja. Sipavibart se nakon toga može primijeniti tijekom dojenja ako je to klinički potrebno.

Plodnost

Nema podataka o učincima sipavibarta na plodnost ljudi.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Kod bolesnika koji primaju sipavibart intramuskularnom injekcijom najčešće nuspojave su reakcije na mjestu injiciranja (5,6%) i preosjetljivost (1,9%). Kod bolesnika koji primaju sipavibart intravenskom infuzijom najčešće nuspojave su reakcije na mjestu infuzije (1,9%) i reakcije povezane s infuzijom (1,9%).

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 prikazane su nuspojave utvrđene u kliničkim ispitivanjima.

Nuspojave u Tablici 1 navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svakog organskog sustava preporučeni pojmovi navedeni su u padajućem nizu prema učestalosti, a zatim u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Učestalost nuspojava definirana je 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 1 Tablični popis nuspojava

MedDRA klasifikacija organskih sustava	MedDRA preporučeni pojam	Učestalost
Intramuskularna primjena		
Poremećaji imunološkog sustava	preosjetljivost ^a	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcija na mjestu injiciranja ^b	često
Intravenska primjena		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcija na mjestu infuzije ^c	često
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	reakcija povezana s infuzijom ^d	često

^a Uključuje sljedeće preporučene pojmove: pruritus, eritem, preosjetljivost, urtikarija, alergijski dermatitis, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, osip i hipotenzija.

^b Uključuje sljedeće preporučene pojmove: bol na mjestu injiciranja, modrice na mjestu injiciranja, eritem na mjestu injiciranja, krvarenje na mjestu injiciranja, oticanje na mjestu injiciranja, hematom na mjestu injiciranja, pruritus na mjestu injiciranja, parestezija na mjestu injiciranja, reakcija na mjestu injiciranja, osip na mjestu injiciranja, promjena boje kože na mjestu injiciranja, toplina na mjestu injiciranja, nelagoda na mjestu injiciranja i upala na mjestu injiciranja.

^c Uključuje sljedeće preporučene pojmove: modrice na mjestu infuzije, bol na mjestu infuzije, pruritus na mjestu infuzije, eritem na mjestu infuzije, ektravazacija na mjestu infuzije i oticanje na mjestu infuzije.

^d Uključuje sljedeće simptome: mučnina, artralgiya, glavobolja, pireksija, zimica, dispepsija, bol, hipotenzija, crvenilo lica, kašalj, nelagoda u prsištu, omaglica i nedostatak zraka.

Opis odabranih nuspojava

Preosjetljivost

Reakcije preosjetljivosti javile su se unutar 14 dana od primjene doze, bile su blage do umjerene težine, a većina ih se povukla unutar nekoliko dana.

Reakcije na mjestu injiciranja

Reakcije na mjestu injiciranja javile su se unutar 7 dana od primjene doze, bile su blage težine, a većina ih se povukla unutar nekoliko dana.

Reakcije na mjestu infuzije

Reakcije na mjestu infuzije javile su se unutar 7 dana od primjene doze, bile su blage do umjerene težine te su se povukle unutar nekoliko dana.

Reakcije povezane s infuzijom

Reakcije povezane s infuzijom javile su se tijekom primjene ili na sam dan infuzije, bile su blage do umjerene težine te su se povukle unutar nekoliko dana.

Pedijatrijska populacija

Dostupni su ograničeni podaci o sigurnosti kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od ≥ 12 do < 18 godina ($n=8$). Nema dostupnih podataka za pedijatrijske bolesnike u dobi od < 12 godina. Sigurnosni profil kod pedijatrijskih sudionika u dobi od ≥ 12 godina bio je sličan sigurnosnom profilu kod odraslih.

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 sipavibartom.

U kliničkim su se ispitivanjima intravenske doze sipavibarta do 1200 mg 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: J06BD09

Mehanizam djelovanja

Sipavibart je rekombinantno ljudsko IgG1 monoklonsko protutijelo koje pruža pasivnu imunizaciju vezanjem za receptor-vezujuću domenu (engl. *receptor-binding domain*, RBD) proteina šiljka virusa SARS-CoV-2. Sipavibart je dugodjelujući lijek s aminokiselinskim supstitucijama koje produljuju poluvijek protutijela (YTE mutacija) te smanjuju izvršnu funkciju protutijela i potencijalan rizik od pojačanja bolesti ovisnog o protutijelima (TM mutacija). Sipavibart se veže za RBD proteina šiljka virusa SARS-CoV-2 (BA.2) uz konstantu ravnoteže disocijacije od $KD = 20,95 \text{ pM}$, onemogućujući vezivanje RBD-a za ljudski ACE2 receptor. Na taj način sprječava ulazak virusa u stanicu.

Protuvirusna aktivnost

U testu neutralizacije pseudovirusa SARS-CoV-2 sipavibart je ostvario protuvirusnu aktivnost izravnom neutralizacijom.

Rezistencija na antivirusni lijek

Ocjena osjetljivosti na neutralizaciju varijanti utvrđenih globalnim praćenjem i kod sudionika koji su primili sipavibart još je u tijeku.

Neutralizacijska aktivnost sipavibarta protiv pseudovirusa varijanti SARS-CoV-2 prikazana je u Tablici 2.

Tablica 2 Podaci o neutralizacijskoj aktivnosti sipavibarta protiv pseudovirusa varijanti SARS-CoV-2

Linije sa supstitucijama u proteinu šiljka		Karakteristične supstitucije u RBD-u koje su se ispitivale	Faktor smanjenja osjetljivosti ^a	IC ₅₀ (ng/ml)
Linija prema Pango nomenklaturi (porijeklo)	SZO oznaka		Pseudovirus ^b	
BA.2 (više zemalja)	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 (više zemalja)	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 (Nigerija)	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 (više zemalja)	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

Linije sa supstitucijama u proteinu šiljka		Karakteristične supstitucije u RBD-u koje su se ispitivale	Faktor smanjenja osjetljivosti ^a	IC ₅₀ (ng/ml)
Linija prema Pango nomenklaturi (porijeklo)	SZO oznaka		Pseudovirus ^b	
XBB (više zemalja)	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 (više zemalja)	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/XBB. 1.9 (više zemalja)	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
XBB.1.16 (Indija)	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

Linije sa supstitucijama u proteinu šiljka		Karakteristične supstitucije u RBD-u koje su se ispitivale	Faktor smanjenja osjetljivosti ^a	IC ₅₀ (ng/ml)
Linija prema Pango nomenklaturi (porijeklo)	SZO oznaka		Pseudovirus ^b	
XBB.2.3 (više zemalja)	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/E G.5 (više zemalja)	omikron XBB.1.5. 10/EG.5	XBB.1.5 + F456L	> 50 puta	> 1000 ^c
EG.5.1 (više zemalja)	omikron EG.5.1	XBB.1.5 + Q52H + F456L	> 50 puta	> 1000 ^c
BA.2.86 ^d (više zemalja)	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 (više zemalja)	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

Linije sa supstitucijama u proteinu šiljka		Karakteristične supstitucije u RBD-u koje su se ispitivale	Faktor smanjenja osjetljivosti ^a	IC ₅₀ (ng/ml)
Linija prema Pango nomenklaturi (porijeklo)	SZO oznaka		Pseudovirus ^b	
KP.2, KP.3, LB.1, KP.3.1.1 (više zemalja)	više oznaka	definirajuća mutacija: F456L	> 50 puta ^c	> 1000 ^{c,e}

^a Raspon smanjenja potencije *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 ishodišni soj (Wuhan D614G).

^b Pseudovirusi koji eksprimiraju cjeloviti protein šiljka pojedine varijante virusa SARS-CoV-2 i pojedinačne karakteristične supstitucije u šiljku.

^c Smatra se da sipavibart nije aktivan protiv ove varijante.

^d BA.2.86 uključuje varijante BA.2.86, BA.2.86.1, JN.2 i JN.3, koje imaju istu sekvencu proteina šiljka virusa SARS-CoV-2.

^e Pretpostavljeni IC₅₀ na temelju prisutnosti mutacije F456L u toj varijanti.

Imunogenost

Protutijela na lijek koja su se razvila tijekom liječenja bila su manje česta (0,8% (5/611)) kod sudionika koji su imali podatke o protutijelima na lijek pogodne za ocjenu. Nisu primijećeni dokazi utjecaja protutijela na lijek na farmakokinetiku, djelotvornost ni sigurnost. Ipak, podaci su i dalje ograničeni.

Klinička djelotvornost

Osnovno ispitivanje SUPERNOVA, glavna kohorta

Osnovno ispitivanje SUPERNOVA, glavna kohorta, randomizirano je (1:1), dvostruko slijepo, usporednom terapijom kontrolirano kliničko ispitivanje faze III, u kojem se sipavibart ispitivao za predekspozicijsku profilaksu bolesti COVID-19 kod imunokompromitiranih odraslih osoba i adolescenata u dobi od ≥ 12 godina. Ovo je ispitivanje započelo u ožujku 2023., a primarna je analiza provedena u travnju 2024., u razdoblju u kojem su cirkulirale razne varijante, uključujući i osjetljive i neosjetljive varijante. Završna analiza provedena je u lipnju 2025., nakon što su sudionici dovršili sve posjete u sklopu ispitivanja.

Ukupno je 1669 odraslih osoba i adolescenata u dobi od ≥ 12 godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg randomizirano za primanje jednokratne doze sipavibarta od 300 mg intramuskularnom injekcijom, dok je njih 1666 randomizirano za primanje usporedne terapije (300 mg tixagevimaba + 300 mg cilgavimaba ili placebo). Sudionici su primili drugu dozu sipavibarta od 300 mg ili placebo 6 mjeseci nakon prve doze. U ispitivanju nisu sudjelovale osobe koje su primile cjepivo protiv bolesti COVID-19 ili koje su u anamnezi imale laboratorijski ili brzim testom potvrđenu infekciju virusom SARS-CoV-2 unutar 3 mjeseca prije prvog posjeta. U trenutku provedbe interim analize medijan praćenja nakon primjene druge doze iznosio je 61 dan (raspon: 1 - 180 dana).

Početne demografske značajke bile su ujednačene u liječenim skupinama koje su primile sipavibart i usporednu terapiju. Medijan dobi iznosio je 60 godina (pri čemu je 36,3% sudionika imalo 65 ili više godina, 15 sudionika imalo je od 12 do < 18 godina [uključujući njih 8 koji su primili sipavibart]), 56,8% sudionika činile su žene, njih 74,1% bili su bijelci, 6,5% Azijci, 12,1% crnci/Afroamerikanci i 21,5% Hispanoamerikanci/Latinoamerikanci. Svi su sudionici imali najmanje jedno imunokompromitirajuće kliničko stanje, uključujući, između ostaloga:

- uzimanje imunosupresivnih lijekova (74,3%)
- hematološku zloćudnu bolest (15,3%)
- umjerene/teške sekundarne imunodeficijencije (prvenstveno hemodijalizu) (15,1%)
- presađak solidnog organa (14,2%)
- primjenu terapija koje dovode do deplecije B-stanica unutar godine dana (13,3%)
- zloćudni solidni tumor za koji je liječenje u tijeku (3,4%)
- presađivanje krvotvornih matičnih stanica (2,0%)
- umjerene/teške primarne imunodeficijencije (1,6%)
- uznapredovalu ili neliječenu HIV infekciju (1,1%) i
- primjenu terapije T-stanicama s kimeričnim antigenskim receptorima (0,3%)

Ispitivanje je imalo dvije primarne mjere ishoda za djelotvornost, uspoređujući djelotvornost sipavibarta i usporedne terapije u prevenciji simptomatske bolesti COVID-19: (1) uzrokovane bilo kojom varijantom virusa SARS-CoV-2 do 181. dana nakon primjene posljednje doze i potvrđene testom utemeljenim na lančanoj reakciji polimerazom uz reverznu transkripciju (engl. *reverse transcription polymerase chain reaction*, RT-PCR) te (2) koja se mogla pripisati uparenim varijantama (varijantama koje na temelju podataka o sekvenciranju virusa ne sadrže mutaciju F456L i za koje se očekuje da su osjetljive na sipavibart) do 181. dana nakon primjene posljednje doze i potvrđene RT-PCR testom. Za obje je primarne mjere ishoda proveden test superiornosti radi usporedbe relativnog rizika od simptomatske bolesti COVID-19 između liječenih skupina.

Smanjenje relativnog rizika, pri čemu su se događaji računali neovisno o primitku cjepiva/lijekova protiv bolesti COVID-19 ili otkrivanju slijepe šifre terapije, prikazano je u Tablici 3.

Tablica 3 Smanjenje relativnog rizika od simptomatske bolesti COVID-19 na temelju primarne analize

	N	Broj događaja, n (%)	Smanjenje relativnog rizika, % (CI) ^b
Primarna mjera ishoda za djelotvornost tijekom 6 mjeseci nakon primjene doze – sve varijante			29,9% (95% CI: 13,4; 43,3)
Sipavibart	1649	151 (9,2%)	
Usporedna terapija ^a	1631	207 (12,7%)	
Primarna mjera ishoda za djelotvornost tijekom 6 mjeseci nakon primjene doze - uparene varijante			35,3% (95% CI: 12,7; 52,0)
Sipavibart	1649	72 (4,4%)	
Usporedna terapija ^a	1631	108 (6,6%)	

CI = interval pouzdanosti, N = broj sudionika u analizi.

^a Usporedna terapija bila je ili tixsagevimab + cilgavimab ili placebo.

^b Nije kontrolirano za višestrukost.

U završnoj je analizi sipavibart pokazao smanjenje ukupnog rizika za 22,1% (95% CI: 7,1; 34,7) tijekom šestomjesečnog razdoblja nakon primjene intramuskularne doze od 300 mg za sve varijante (229/1649 [13,9%] događaja u skupini koja je primila sipavibart naspram 281/1631 [17,2%] događaja u onoj koja je primila usporednu terapiju). U analizi podudarnih varijanti bez mutacije F456L sipavibart je pokazao smanjenje ukupnog rizika za 32,4% (95% CI: 9,4; 49,5) tijekom šestomjesečnog razdoblja nakon primjene intramuskularne doze od 300 mg (78/1649 [4,7%] događaja u skupini koja

je primila sipavibart naspram 112/1631 [6,9%] događaja u onoj koja je primila usporednu terapiju). Medijan praćenja nakon primjene druge doze iznosio je 267 dana (raspon: 5 - 358 dana).

Pedijatrijska populacija

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon primjene jedne doze sipavibart je pokazao povećanje serumske izloženosti približno proporcionalno dozi uz povećanja doze u rasponu od 300 mg do 600 mg za intramuskularnu injekciju odnosno od 300 mg do 1200 mg za intravensku infuziju.

Apsorpcija

Nakon primjene jedne intramuskularne doze sipavibarta od 300 mg u anterolateralni dio bedra geometrijska srednja vrijednost (geometrijski koeficijent varijacije (CV%)) maksimalne serumske koncentracije (C_{max}) sipavibarta iznosila je 49,7 (26,8%) $\mu\text{g/ml}$. Medijan vremena (raspon) do postizanja C_{max} iznosio je 7,1 (3,0; 53) dana.

Apsolutna bioraspoloživost sipavibarta nakon intramuskularne primjene doze od 300 mg u anterolateralni dio bedra iznosila je 61,6%.

Geometrijska srednja vrijednost serumskih koncentracija sipavibarta (CV%) mjesec dana nakon primjene intramuskularne doze od 300 mg sipavibarta u anterolateralni dio bedra iznosila je 30,1 (35,9%) $\mu\text{g/ml}$ nakon prve doze, odnosno 33,0 (50,8%) $\mu\text{g/ml}$ nakon druge doze. Doze su primijenjene u razmaku od 6 mjeseci.

Geometrijska srednja vrijednost serumske koncentracije sipavibarta (CV%) 20 minuta nakon primjene jedne infuzije sipavibarta u dozi od 300 mg odnosno 1200 mg (brzina infuzije: 50 mg/min) iznosila je 101,6 (11,5%) $\mu\text{g/ml}$ odnosno 452,1 (40,0%) $\mu\text{g/ml}$.

Distribucija

Geometrijska srednja vrijednost (CV%) prividnog volumena distribucije sipavibarta iznosila je 5,8 (16,8%) l nakon primjene jedne intramuskularne doze od 300 mg u anterolateralni dio bedra.

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, procijenjeni centralni i periferni volumen distribucije sipavibarta (i relativna standardna pogreška, RSE%) nakon intravenske primjene iznosio je 4,6 (1,3%) l odnosno 0,4 (19,6%) l.

Biotransformacija

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

Eliminacija

Nakon primjene jedne intramuskularne doze od 300 mg u anterolateralni dio bedra geometrijska srednja vrijednost (CV%) klirensa sipavibarta iznosila je 0,052 (43,3%) l/dan, a procijenjena srednja vrijednost terminalnog poluvremena eliminacije sipavibarta (i standardno odstupanje) iznosila je 81,5 (23,6) dana.

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize, procijenjeni klirens (RSE%) sipavibarta nakon intravenske primjene iznosio je 0,044 (0,9%) l/dan.

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

Nisu provedena posebna ispitivanja kojima bi se ocijenio učinak oštećenja bubrežne funkcije na farmakokinetiku sipavibarta.

Molekulska masa sipavibarta iznosi približno 148 kDa pa se ne očekuje da će se izlučiti mokraćom u nepromijenjenom obliku. Ne očekuje se da će oštećenje bubrežne funkcije značajno utjecati na izloženost sipavibartu. Isto tako, ne očekuje se da će dijaliza utjecati na farmakokinetiku.

Oštećenje jetrene funkcije

Nisu provedena posebna ispitivanja kojima bi se ocijenio učinak oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku sipavibarta.

Očekuje se da će se sipavibart 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 farmakokinetiku sipavibarta.

Starije osobe

Izloženost sipavibartu u starijih odraslih osoba u dobi od ≥ 65 godina (n=225) bila je usporediva s onom u mlađih odraslih osoba u dobi od 18 do < 65 godina (n=333).

Pedijatrijska populacija

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 sipavibartu usporedive s onima opaženima kod odraslih jer su odrasle osobe slične tjelesne težine bile uključene u klinička ispitivanja sipavibarta.

Druge posebne populacije

Nisu zabilježene klinički značajne razlike u serumskoj izloženosti sipavibartu na temelju spola, dobi (od 12 do 85 godina), rase ili etničkog porijekla.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti, mutageneze ni reproduktivne toksičnosti sipavibarta.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

histidin
histidinklorid
argininklorid
polisorbat 80 (E 433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

3 godine

Stabilnost pripremljenih štrcaljki i pripremljenih infuzijskih vrećica u uporabi

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u uporabi tijekom 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C te tijekom 4 sata na temperaturi od 25°C.

S mikrobiološkog stajališta, ako metoda pripreme ne isključuje rizik od mikrobnog onečišćenja, lijek se mora primijeniti odmah.

Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja lijeka u uporabi odgovornost su korisnika te obično ne bi smjeli premašiti 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C odnosno 4 sata na temperaturi do 25°C, osim ako priprema nije provedena u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati. Ne tresti.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja pripremljenih štrcaljki i pripremljenih infuzijskih vrećica vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

2 ml otopine za injekciju/infuziju u prozirnoj staklenoj bočici zatvorenoj čepom od klorobutilnog elastomera i aluminijskim prstenom sa svjetlozelenim *flip-off* zatvaračem.

Veličina pakiranja: 1 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

KAVIGALE dolazi u jednodoznoj bočici. KAVIGALE se može primijeniti intramuskularnom injekcijom ili intravenskom infuzijom koristeći infuzijsku vrećicu koja sadrži otopinu natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinu dekstroze za injekciju od 50 mg/ml (5%) ili pumpu sa štrcaljkom. Otopinu za injekciju/infuziju mora pripremiti i primijeniti zdravstveni radnik primjenom aseptične tehnike, kako slijedi:

Priprema otopine prije primjene

1. Izvadite bočicu iz hladnjaka.
2. Vizualno pregledajte bočicu kako biste utvrdili sadrži li čestice i je li otopina promijenila boju. Otopina je bistra do opalescentna te bezbojna do žućkasta. Bacite bočicu ako je otopina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži vidljive čestice. Nemojte tresti bočicu.

Uvjete čuvanja pripremljenih štrcaljki ili pripremljenih infuzijskih vrećica vidjeti u dijelu 6.3.

Intramuskularna injekcija

1. Izvucite 2 ml otopine iz bočice u štrcaljku.
2. Primijenite intramuskularnu injekciju u anterolateralni dio bedra.

Intravenska infuzija – infuzijska vrećica ili pumpa sa štrcaljkom

Priprema otopine

1. Izvucite 2 ml otopine iz bočice i pripremite mješavinu za infuziju tako da otopinu prenesete u infuzijsku vrećicu volumena 50 ml ili 100 ml koja sadrži otopinu natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinu dekstroze za injekciju od 50 mg/ml (5%), ili primijenite lijek pumpom sa štrcaljkom (vidjeti u nastavku).
2. Nemojte zamrzavati ni tresti otopinu.

Primjena - infuzijska vrećica

1. Nemojte primjenjivati druge lijekove istom infuzijskom linijom.
2. Otopinu za infuziju primijenite intravenski uz pomoć infuzijske pumpe ili gravitacijskom metodom tijekom približno 20 minuta kroz intravensku liniju s ugrađenim (engl. *in-line*) sterilnim filtrom veličine pora od 0,2 ili 0,22 mikrona i male sposobnosti vezanja proteina.
3. Nakon infuzije isperite set za primjenu dovoljnom količinom otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom dekstroze za injekciju od 50 mg/ml (5%) kako bi se osigurala primjena potrebne doze.

Primjena - pumpa sa štrcaljkom

1. Primijenite 2 ml (300 mg) lijeka u obliku nerazrijeđene intravenske infuzije koristeći pumpu sa štrcaljkom tijekom najmanje 6 minuta.
2. Nakon primjene cijelog sadržaja štrcaljke, isperite set za primjenu dovoljnim volumenom otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopine dekstroze za injekciju od 50 mg/ml (5%) kako bi se osigurala primjena cijele doze.

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 ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1900/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. siječnja 2025.

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 BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN 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 BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
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 obavljat 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

KAVIGALE 300 mg otopina za injekciju/infuziju
sipavibart

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 300 mg sipavibarta u 2 ml (150 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, histidinklorid, argininklorid, polisorbit 80 (E 433), voda za injekcije.
Za dodatne informacije pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju/infuziju
1 bočica
300 mg/2 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intramuskularno ili intravenski
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za jednokratnu uporabu

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.

Bočicu čuvati u vanjskom 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 ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1900/001

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 PUTEVI PRIMJENE LIJEKA

KAVIGALE 300 mg injekcija/infuzija
sipavibart

i.m./i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

300 mg/2 ml

6. DRUGO

AstraZeneca

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

KAVIGALE 300 mg otopina za injekciju/infuziju sipavibart

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

1. Što je KAVIGALE i za što se koristi

KAVIGALE je vrsta lijeka koja se naziva monoklonsko protutijelo. Sadrži djelatnu tvar sipavibart.

KAVIGALE se koristi kako bi pomogao spriječiti bolest COVID-19 (za predekspozicijsku profilaksu). Koristi se kod odraslih i adolescenata od navršених 12 godina i tjelesne težine od najmanje 40 kg koji su izloženi povećanom riziku od infekcije jer im je imunosni sustav oslabljen zbog medicinskog stanja ili terapija.

Djelatna tvar u lijeku KAVIGALE (sipavibart) dizajnirana je tako da prepozna i veže se za specifičan protein virusa SARS-CoV-2 koji uzrokuje COVID-19. Time se sprječava ulazak virusa u stanice i njegovo širenje među stanicama. To može pomoći tijelu da se obrani od infekcije.

2. Što morate znati prije nego primite KAVIGALE

Ne smijete primiti ovaj lijek

- ako ste alergični na sipavibart ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego primite KAVIGALE

- ako imate malen broj krvnih pločica (sastavnica koje sudjeluju u zgrušavanju krvi) ili bilo kakav poremećaj zgrušavanja krvi ili ako uzimate lijek za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka (antikoagulans)

Ovaj lijek može uzrokovati alergijsku reakciju, koja može biti teška ili opasna po život. **Ako primijetite bilo koje znakove ili simptome alergijske reakcije, odmah potražite liječničku pomoć.** Znakovi i simptomi alergijske reakcije uključuju:

- otežano disanje ili gutanje
- oticanje lica, usana, jezika ili grla

- jak svrbež kože praćen crvenim osipom ili izdignutim kvržicama

KAVIGALE može uzrokovati reakciju na infuziju (ukapavanje lijeka u venu). Ona se može javiti odmah ili unutar nekoliko sati od primjene infuzije. Simptomi mogu uključivati:

- mučninu
- bol u zglobovima
- glavobolju
- vrućicu i zimicu
- želučane tegobe
- bol
- ošamućenost ili nesvjesticu
- crvenilo i toplinu lica
- kašalj
- nelagodu u prsnom košu
- omaglicu
- nedostatak zraka.

Obratite se liječniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koji od tih simptoma.

Nakon što primite KAVIGALE, ipak možete dobiti COVID-19. Virus SARS-CoV-2 koji uzrokuje bolest COVID-19 s vremenom se mijenja pa Vas KAVIGALE možda neće zaštititi od svake cirkulirajuće varijante virusa. COVID-19 na svakoga djeluje drugačije, ali najčešći simptomi uključuju:

- vrućicu
- zimicu
- grlobolju
- kašalj
- umor
- novi gubitak osjeta okusa ili mirisa.

Najozbiljniji simptomi bolesti COVID-19 uključuju:

- otežano disanje ili nedostatak zraka
- gubitak sposobnosti govora ili pokretljivosti
- smetenost
- bol u prsnom košu.

Odmah se obratite liječniku ako primijetite simptome bolesti COVID-19.

Djeca i adolescenti

KAVIGALE se ne smije davati djeci mlađoj od 12 godina i djeci u dobi od 12 ili više godina čija je tjelesna težina manja od 40 kg. Nije se ispitivao u tim populacijama.

Drugi lijekovi i KAVIGALE

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

Trudnoća i dojenje

Obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete.

Ovaj se lijek nije ispitivao kod trudnica. Nije poznato može li utjecati na nerođeno dijete. Liječnik će Vam dati ovaj lijek samo ako moguće koristi liječenja za majku nadmašuju moguće rizike za nerođeno dijete.

Recite liječniku ili medicinskoj sestri ako dojite. Još nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko ni kako bi mogao utjecati na dojenče. Liječnik će Vam pomoći da odlučite možete li dojiti ili ne.

Upravljanje vozilima i strojevima

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

KAVIGALE sadrži polisorbat 80

Ovaj lijek sadrži 0,8 mg polisorbata 80 u svakoj bočici. Polisorbati mogu izazvati alergijske reakcije. Obavijestite liječnika ako imate bilo kakve poznate alergije.

3. Kako se KAVIGALE primjenjuje

Preporučena doza je 300 miligrama (mg).

KAVIGALE će primijeniti liječnik ili medicinska sestra injekcijom u bedreni mišić ili infuzijom u venu. Ovisno o tome kako primete infuziju, postupak traje od 6 do približno 20 minuta.

Liječnik ili medicinska sestra odlučit će koliko će Vas dugo nadzirati zbog moguće pojave nuspojava nakon što primite lijek.

4. Moguće nuspojave

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

Kod bolesnika koji su primali lijekove slične lijeku KAVIGALE zabilježene su ozbiljne alergijske reakcije. Ako primijetite simptome ozbiljne alergijske reakcije, odmah obavijestite liječnika ili otidite u hitnu službu. Znakovi i simptomi alergijske reakcije uključuju:

- otežano disanje ili gutanje
- oticanje lica, usana, jezika ili grla
- jak svrbež kože praćen crvenim osipom ili izdignutim kvržicama.

Ostale nuspojave:

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

- reakcije na mjestu injiciranja (reakcije blizu mjesta primjene injekcije u mišić, kao što su bol, nastanak modrica, crvenilo, krvarenje, oticanje, krv ispod kože, svrbež, utrnulost i trnci, osip, promjena boje kože, osjećaj topline na koži, nelagoda i upala).
- alergijske reakcije (reakcije preosjetljivosti), uključujući svrbež, crvenilo kože, koprivnjaču, osip, ošamućenost ili nesvjesticu.
- reakcije na mjestu infuzije (reakcije blizu mjesta primjene infuzije u venu, kao što su nastanak modrica, bol, svrbež, crvenilo i oticanje).
- reakcije povezane s infuzijom (reakcije koje zahvaćaju tijelo, kao što su mučnina, bol u zglobovima, glavobolja i vrućica).

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 KAVIGALE

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 bočice 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.
- Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Pripremljene štrcaljke ili pripremljene infuzijske vrećice treba odmah upotrijebiti. Ako je to potrebno, pripremljene štrcaljke ili pripremljene infuzijske vrećice mogu se čuvati najviše:

- 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C i
- 4 sata na sobnoj temperaturi do 25°C.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što KAVIGALE sadrži

- Djelatna tvar je sipavibart. Jedna bočica sadrži 300 mg sipavibarta u 2 ml otopine.

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

Kako KAVIGALE izgleda i sadržaj pakiranja

KAVIGALE je bistra do opalescentna, bezbojna do žućkasta otopina za injekciju/infuziju (injekcija/infuzija) u prozirnoj staklenoj bočici sa svjetlozelenim zatvaračem.

Jedna kutija sadrži 1 bočicu.

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

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.

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

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

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

Detaljnije 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:

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

KAVIGALE dolazi u jednodoznoj bočici. KAVIGALE se može primijeniti intramuskularnom injekcijom ili intravenskom infuzijom koristeći infuzijsku vrećicu koja sadrži otopinu natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinu dekstroze za injekciju od 50 mg/ml (5%) ili pumpu sa štrcaljkom. Otopinu za injekciju/infuziju mora pripremiti i primijeniti zdravstveni radnik primjenom aseptične tehnike, kako slijedi:

Priprema otopine prije primjene

1. Izvadite bočicu iz hladnjaka.
2. Vizualno pregledajte bočicu kako biste utvrdili sadrži li čestice i je li otopina promijenila boju. Otopina je bistra do opalescentna te bezbojna do žućkasta. Bacite bočicu ako je otopina mutna, ako je promijenila boju ili ako sadrži vidljive čestice. Nemojte tresti bočicu.

Uvjete čuvanja pripremljenih štrcaljki ili pripremljenih infuzijskih vrećica vidjeti u dijelu 6.3 sažetka opisa svojstava lijeka.

Intramuskularna injekcija

1. Izvucite 2 ml otopine iz bočice u štrcaljku.
2. Primijenite intramuskularnu injekciju u anterolateralni dio bedra.

Intravenska infuzija – infuzijska vrećica ili pumpa sa štrcaljkom

Priprema otopine

1. Izvucite 2 ml otopine iz bočice i pripremite mješavinu za infuziju tako da otopinu prenesete u infuzijsku vrećicu volumena 50 ml ili 100 ml koja sadrži otopinu natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinu dekstroze za injekciju od 50 mg/ml (5%), ili primijenite lijek pumpom sa štrcaljkom (vidjeti u nastavku).
2. Nemojte zamrzavati ni tresti otopinu.

Primjena - infuzijska vrećica

1. Nemojte primjenjivati druge lijekove istom infuzijskom linijom.
2. Otopinu za infuziju primijenite intravenski uz pomoć infuzijske pumpe ili gravitacijskom metodom tijekom približno 20 minuta kroz intravensku liniju s ugrađenim (engl. *in-line*) sterilnim filtrom veličine pora od 0,2 ili 0,22 mikrona i male sposobnosti vezanja proteina.
3. Nakon infuzije isperite set za primjenu dovoljnom količinom otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopinom dekstroze za injekciju od 50 mg/ml (5%) kako bi se osigurala primjena potrebne doze.

Primjena - pumpa sa štrcaljkom

1. Primijenite 2 ml (300 mg) lijeka u obliku nerazrijeđene intravenske infuzije koristeći pumpu sa štrcaljkom tijekom najmanje 6 minuta.
2. Nakon primjene cijelog sadržaja štrcaljke, isperite set za primjenu dovoljnim volumenom otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) ili otopine dekstroze za injekciju od 50 mg/ml (5%) kako bi se osigurala primjena cijele doze.

Zbrinjavanje

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