

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

EVUSHELD 150 mg + 150 mg oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Két injekciós üveget tartalmaz minden doboz:

150 mg tixagevimabot tartalmaz 1,5 ml oldatban (100 mg/ml) tixagevimab-tartalmú injekciós üvegenként.

150 mg cilgavimabot tartalmaz 1,5 ml oldatban (100 mg/ml) cilgavimab-tartalmú injekciós üvegenként.

A tixagevimabot és a cilgavimabot rekombináns DNS-technológiával állítják elő kínaihörcsög-petefészek- (Chinese hamster ovary, CHO) sejtekben.

Ismert hatású segédanyag

0,6 mg poliszorbát 80-at tartalmaz tixagevimab-tartalmú injekciós üvegenként.

0,6 mg poliszorbát 80-at tartalmaz cilgavimab-tartalmú injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció

Tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványsárga, pH 6,0 kémhatású oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Virusexpozíció előtti profilaxis

Az EVUSHELD a COVID-19 profilaxisára javallott virusexpozíció előtti alkalmazással felnőtteknél, illetve 12. életévüket betöltött, legalább 40 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél (lásd a 4.2, 5.1 és 5.2 pontokat).

Kezelés

Az EVUSHELD a COVID-19 kezelésére javallott olyan felnőtteknél és 12. életévüket betöltött, legalább 40 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél, akik kiegészítő oxigén-terápiát nem igényelnek, és akiknél a súlyos COVID-19 kialakulásával járó progresszió fokozott kockázata áll fenn (lásd a 4.2, 5.1 és 5.2 pontokat).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az EVUSHELD-et egészségügyi szakembernek kell beadnia.

A beadásnak olyan helyszínen kell történnie, ahol a súlyos túlérzékenységi reakciók, például az anafilaxia kezelése lehetséges. A betegeket a beadást követően a helyi orvosi gyakorlatnak megfelelően kell megfigyelni.

Adagolás

Vírusexpozíció előtti profilaxis

Az ajánlott dózis felnőtteknek, illetve 12. életévüket betöltött és legalább 40 kg testtömegű gyermekeknek és serdülőknek 150 mg tixagevimab és 150 mg cilgavimab (1. táblázat) két, egymást követő intramuscularis injekcióként beadva.

Ismételt adagolás esetén biztonságossági és hatásossági adatok nem állnak rendelkezésre.

Az *in vitro* neutralizáló aktivitásban megfigyelhető csökkenés következtében az EVUSHELD által biztosított védelem időtartama egyes variánsok esetén bizonytalan (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Kezelés

Az ajánlott dózis felnőtteknek, illetve 12. életévüket betöltött és legalább 40 kg testtömegű gyermekeknek és serdülőknek 300 mg tixagevimab és 300 mg cilgavimab (1. táblázat) két, egymást követő intramuscularis injekcióként beadva.

Az EVUSHELD-et a pozitív SARS-CoV-2-víruseszteszt után a lehető leghamarabb, és a COVID-19 tüneteinek kialakulását követő 7 napon belül kell beadni (lásd 5.1 pont).

1. táblázat Ajánlott dózis

Terápiás javallat	EVUSHELD dózis tixagevimab+cilgavimab	Antitestdózis	A szükséges injekciós üvegek száma^a	Az injekciós üveg(ek)ből felszívandó térfogat
Vírusexpozíció előtti profilaxis	150 mg+150 mg (1 doboz EVUSHELD)	150 mg tixagevimab	1 injekciós üveg (sötétszürke kupak)	1,5 ml
		150 mg cilgavimab	1 injekciós üveg (fehér kupak)	1,5 ml
Kezelés	300 mg+300 mg (2 doboz EVUSHELD)	300 mg tixagevimab	2 injekciós üveg (sötétszürke kupak)	3,0 ml
		300 mg cilgavimab	2 injekciós üveg (fehér kupak)	3,0 ml

^a Minden injekciós üveg túltöltést tartalmaz, ami lehetővé teszi 150 mg (1,5 ml) felszívását.

Idősek

Dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Veseelégtelenség

Dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Májelégtelenség

Dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A 12. életévüket betöltött és legalább 40 kg testtömegű gyermekek és serdülők esetében dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont). Az EVUSHELD biztonságosságát és hatásosságát 12 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Intramuscularis injektlásra.

A tixagevimabot és a cilgavimabot két külön, egymást követő intramuscularis injekcióban, különböző beadási helyre, illetve két különböző izomba (lehetőleg a gluteusok valamelyikébe) kell beadni.

Minden doboz két injekciós üveget tartalmaz:

- tixagevimab oldatos injekció (sötétszürke kupak);
- cilgavimab oldatos injekció (fehér kupak).

A gyógyszer beadás előtti kezelésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6. pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenységi reakciók.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Túlérzékenységi reakciók, az anafilaxiát is beleértve

Az EVUSHELD beadását követően súlyos túlérzékenységi reakciókat jelentettek, beleértve az anafilaxiát is (lásd a 4.8 pontban). Ha klinikailag jelentős túlérzékenységi reakció vagy anafilaxia jelei és tünetei jelentkeznek, azonnal állítsa le a készítmény adását és kezdje meg a megfelelő gyógyszeres és/vagy támogató kezelést.

Cardiovascularis és/vagy thromboemboliás események

A PROVENT vizsgálatban az EVUSHELD kar több résztvevőjénél figyeltek meg súlyos, kardiális vagy thromboemboliás mellékhatást a placebkar résztvevőihez viszonyítva (1,6% vs. 0,9%). A résztvevők többségénél jelen voltak cardiovascularis kockázati tényezők és/vagy kórtörténetükben szerepelt cardiovascularis betegség, melyek ezen események előfordulását indokolhették.

Nem találtak ok-okozati összefüggést az EVUSHELD és ezen események között.

A cardiovascularis vagy thromboemboliás események szempontjából nagy kockázatú egyéneknél az EVUSHELD alkalmazása előtt a kockázatok és az előnyök mérlegelése szükséges. A betegeket tájékoztatni kell a cardiovascularis eseményre utaló jelekről vagy tünetekről (különösen mellkasi fájdalom, dyspnoe, rossz közérzet, szédülés vagy ájulás), valamint az azonnali orvosi ellátás szükségességéről, amennyiben ezen tünetek jelentkeznek.

Klinikailag jelentős vérzékenységi zavarok

Mint minden intramuscularis injekciónál, az EVUSHELD beadásakor a thrombocytopeniás vagy vérálvadási zavarban szenvedő betegeknél körültekintéssel kell eljárni.

Antivirális rezisztencia

Az EVUSHELD-del végzett klinikai vizsgálatok időtartama alatt a legelterjedtebb variánsok az Alpha, Beta, Gamma és Delta voltak. Az elterjedt SARS-CoV-2 vírusvariánsok a monoklonális antitestekre, mint amilyen a tixagevimab és cilgavimab, rezisztensek lehetnek. Az EVUSHELD SARS-CoV-2-vírusvariánsokkal szembeni *in vitro* neutralizáló képességét a 3. táblázat mutatja be (lásd 5.1 pont).

Az EVUSHELD-et profilaktikusan kapó betegeket tájékoztatni kell arról, hogy áttörésszerű fertőzések előfordulhatnak.

Azon variánsok esetén, amelyeknél az *in vitro* neutralizációs aktivitás csökkenését figyelték meg, a védelem időtartama bizonytalan.

A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy amennyiben a COVID-19 tünetei jelentkeznek (a leggyakoribb tünetek: láz, köhögés, fáradtság, valamint az ízlelés vagy szaglás elvesztése; a legsúlyosabb tünetek: légzési nehézség vagy légszomj, a beszéd vagy a mobilitás elvesztése, vagy zavartság és mellkasi fájdalom), azonnal forduljanak kezelőorvosukhoz.

Az EVUSHELD COVID-19 kezelésére történő alkalmazását a SARS-CoV-2 vírus elterjedt variánsainak jellemzőiről rendelkezésre álló ismeretek alapján kell megkezdni, a földrajzi elterjedés figyelembevételével.

COVID-19 elleni vakcinák

Az expozíció előtti EVUSHELD-profilaxis nem helyettesíti az oltást azon egyénknél, akinek a COVID-19-vakcina alkalmazása javallott.

Ismert hatású segédanyag

Ez a gyógyszer 0,6 mg poliszorbát 80-at tartalmaz tixagevimab-tartalmú injekciós üvegenként és cilgavimab-tartalmú injekciós üvegenként. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Farmakokinetikai interakciók

Humán interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Az EVUSHELD várhatóan nem megy át metabolizációs folyamaton a májban és nem a vesén keresztül választódik ki. A tixagevimab és cilgavimab nem választódik ki a vesén keresztül és nem metabolizálódik a citokróm P450 enzimek által; ezért a vesén keresztül kiválasztott gyógyszerekkel, vagy a citokróm P450 enzimek által metabolizált, azokat indukáló vagy gátló gyógyszerekkel való kölcsönhatások nem valószínűek.

Populációs farmakokinetikai (PK) modellezés alapján az EVUSHELD beadása után alkalmazott COVID-19 oltás nem befolyásolta klinikailag releváns mértékben az EVUSHELD clearance-ét.

PK modellezés alapján az immunhiányos állapot nem befolyásolta klinikailag releváns mértékben az EVUSHELD clearance-ét.

Farmakodinámiai interakciók

Humán interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A tixagevimab és cilgavimab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

A tixagevimabbal és cilgavimabbal preklinikai reprodukciós toxicitási vizsgálatokat nem végeztek (lásd 5.3 pont). Humán magzati szövetekben végzett szöveti keresztreaktivitás vizsgálatokban kötődést nem mutattak ki. A humán immunglobulin G1 (IgG1) antitestek átjutnak a placentán, ezért a tixagevimab és cilgavimab átjuthat az anyából a fejlődő magzatba. A tixagevimab és a cilgavimab placentán való átjutásának a fejlődő magzatra gyakorolt lehetséges előnye vagy kockázata nem ismert.

Az EVUSHELD terhesség alatt csak akkor alkalmazható, ha az anya esetében várható előny indokolja a lehetséges magzati kockázatot.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a tixagevimab és a cilgavimab kiválasztódik-e az anyatejbe, de az anyai eredetű IgG antitestek a születést követő első néhány napban bejutnak az anyatejbe.

Mivel a tixagevimab és a cilgavimab célzottan a SARS-CoV-2-tüskefehérjéhez kötődnek, továbbá az antitestek lenyelést követő szisztémás abszorpciója csekély, a klinikailag indokolt esetekben az EVUSHELD beadása szoptatás alatt megfontolható.

Termékenység

A tixagevimab és cilgavimab humán fertilitásra kifejtett hatására vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. A férfi és női fertilitásra gyakorolt hatást állatkísérletekben nem vizsgálták.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az EVUSHELD nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A III. fázisú profilaxifejlesztési programban (beleértve a PROVENT vizsgálatot) összesen 4210 felnőtt résztvevő kapott 150 mg tixagevimab és 150 mg cilgavimab intramuscularis injekciót. A leggyakrabban jelentett mellékhatások ($\geq 1\%$) az injekció beadásának helyén fellépő reakciók (1,6%) és a túlérzékenység (1,0%) voltak.

A TACKLE vizsgálatban összesen 452, nem hospitalizált, enyhe vagy közepesen súlyos COVID-19-ben szenvedő felnőtt beteg kapott 300 mg tixagevimab és 300 mg cilgavimab intramuscularis injekciót. A biztonságossági profil összességében hasonló volt a profilaxist elemző vizsgálatokban 150 mg tixagevimabot és 150 mg cilgavimabot kapott résztvevőknél tapasztaltakhoz. A leggyakrabban jelentett mellékhatás ($\geq 1\%$) az injekció beadásának helyén fellépő reakció (2,4%) volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások (2. táblázat) MedDRA szervrendszeri kategóriáinként vannak rendszerezve. A mellékhatások előfordulási gyakoriságának meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

2. táblázat A mellékhatások táblázatos felsorolása

MedDRA szervrendszeri kategória	Mellékhatás	Gyakoriság ^a
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység ^b	Gyakori
	Anafilaxia ^c	Ritka
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Injekcióval összefüggő reakció ^d	Nem gyakori
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Injekció beadásának helyén fellépő reakció ^e	Gyakori

^a A gyakorisági értékeket 150 mg tixagevimab- és 150 mg cilgavimab-expozícióra vetítve a profilaxist elemző vizsgálatok összesített adatai alapján határozták meg.

^b Beleértve a kiütést és urticariát.

^c A forgalomba hozatal/engedélyezést követően jelentett esetek alapján azonosították (lásd 4.4 pont).

^d Összevonva tartalmazza az injekcióval összefüggő reakciókat, a fejfájást, hidegrázást és erythemát, az injekció beadási helyének közelében jelentkező kellemetlen érzést vagy fájdalmat.

^e Beleértve az injekció beadásának helyén fellépő fájdalmat, injekció beadásának helyén fellépő erythemát, injekció beadásának helyén fellépő pruritust, injekció beadásának helyén fellépő reakciót és injekció beadásának helyén fellépő induratiót.

Gyermekek és serdülők

18 évesnél fiatalabb gyermekekre és serdülőkre vonatkozóan nincsenek adatok (lásd 4.2 és 5.2 pontok).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A tixagevimab és a cilgavimab túladagolása esetén nem áll rendelkezésre specifikus kezelés. Túladagolás esetén a beteget általános szupportív kezelésben kell részesíteni, beleértve az életjelek monitorozását és a klinikai státusz megfigyelését.

A klinikai vizsgálatok során a tixagevimabot és cilgavimabot intramuscularisan legfeljebb 300 mg és intravénásan legfeljebb 1500 mg dózisban alkalmazták dóziscsökkentést indokló toxicitás nélkül.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszérumok és immunglobulinok, vírusellenes monoclonalis antitestek, ATC-kód: J06BD03

Hatásmechanizmus

A tixagevimab és a cilgavimab két rekombináns humán IgG1 κ monoklonális antitest, melyek az FC-régióban a biológiai féléletidejük meghosszabbítására, az effektor funkcióik, valamint a betegség antitestfüggő fokozódása lehetséges kockázatának csökkentése céljából szubsztituált aminosavakat tartalmaznak (lásd 5.3 pont). A tixagevimab és cilgavimab képesek egyidejűleg kötődni a SARS-CoV-2 tüskefehérjereceptor-kötő domén (RBD) nem átfedő régióihoz. A tixagevimab, a cilgavimab, valamint kombinációjuk $K_D=2,76$ pM, 13,0 pM, illetve 13,7 pM egyensúlyi disszociációs állandóval jellemezhetően kötődik a tüskefehérjéhez, blokkolva ennek a humán ACE2-receptorral való kölcsönhatását, amely a vírusbehatolás blokkolását eredményezi. A tixagevimab, a cilgavimab, valamint kombinációjuk az RBD humán ACE2-receptorhoz történő kötődését 0,32 nM (48 ng/ml), 0,53 nM (80 ng/ml), illetve 0,43 nM (65 ng/ml) IC_{50} -értékek mellett blokkolta.

Antivirális aktivitás

A Vero E6 sejteken végzett SARS-CoV-2 vírusneutralizációs tesztben a tixagevimab, a cilgavimab, valamint kombinációjuk 60,7 pM (9 ng/ml), 211,5 pM (32 ng/ml) és 65,9 pM (10 ng/ml) EC_{50} -értékek mellett semlegesítette a SARS-CoV-2-vírust (USA-WA1/2020 izolátum). Ezen *in vitro* adatok korrelálnak az EVUSHELD *in vivo* klinikailag hatásos 2,2 μ g/ml szérumszintjével.

Antivirális rezisztencia

A SARS-CoV-2-vírust vagy a SARS-CoV-2-tüskefehérjét kódoló rekombináns vesicularis stomatitis vírust (pszeudovírus) sejt kultúrában sorozatosan átvoltották tixagevimab, cilgavimab és kombinációjuk jelenlétében. A cilgavimab jelenlétében történő átvoltásokat követően azonosítottak menekülő („escape”) variánsokat, míg a tixagevimab és a tixagevimab és cilgavimab kombinációjának jelenlétében történő átvoltásokat követően nem.

Az elterjedt SARS-CoV-2-vírusokban azonosított egyedi tüskefehérje-szubsztitúciókat tartalmazó rekombináns SARS-CoV-2-pszeudovírusokkal végzett neutralizációs vizsgálatok során, a tixagevimabbal szemben csökkent érzékenységet mutató variánsok az F486S (>600-szorosan) és F486V (121–149-szeresen) szubsztitúciókat és a cilgavimabbal szemben csökkent érzékenységet mutató variánsok pedig az R346I (>200-szorosan), K444E (>200-szorosan), K444Q (>200-szorosan) és K444R (>200-szorosan) szubsztitúciót hordozták.

Az EVUSHELD egyes pszeudovírus és/vagy élő SARS-CoV-2 vírusvariáns törzsekkel szembeni neutralizáló képességét a 3. táblázat mutatja be.

Az autentikus SARS-CoV-2-vel vagy pszeidotipizált VLP-kkel végzett tesztekben tapasztalt kis mértékű aktivitáscsökkenés és a klinikai hatás közötti esetleges összefüggés jobb megértése céljából az adatgyűjtés továbbra is zajlik.

3. táblázat Pszeudovírus és autentikus SARS-CoV-2 neutralizációs adatok tixagevimab és cilgavimab együttes alkalmazása esetén az egyes SARS-CoV-2-variáns szubsztitúciókra

Pango vírusvonal tüskefehérje- szubsztitúcióval	Jellegzetes, vizsgált RBD-szubsztitúciók	Érzékenységsökkenés ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Pszudovírus ^b	Élő vírus ^c	Pszudovírus ^b	Élő vírus ^c
Aggodalomra okot adó variánsok					
B.1.1.7 (Alpha, Egyesült Királyság)	N501Y	1,0–5,2	0,5–1,4	1,1–9,0	4–39,5
B.1.351 (Beta, Dél- Afrika)	K417N:E484K:N501Y	2,5–5,5	0,9–3,8	5,6–11,4	6,5–256

Pango vírusvonal tüskefehérje-	Jellegzetes, vizsgált RBD-szubsztitúciók	Érzékenységsökkenés ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
P.1 (Gamma, Brazília)	K417T:E484K:N501Y	0,8–1,7	0,4–2,0	1,8–2,7	3,2–8
B.1.617.2 (Delta, India)	L452R:T478K	1–1,2	0,6–1,0	1,9–2,2	3–7,5
AY.1/AY.2 (Delta [+K417N], India)	K417N:L452R:T478K	1,0	ND	1,9	ND
B.1.1.529 Omicron, BA.1 (Botswana)	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
Omicron, BA.1.1 (Több ország)	G339D:R346K:S371L: S373P: S375F:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: G496S:Q489R:N501Y: Y505H	424 ^d	176 ^e	466 ^d	1147 ^d
Omicron BA.2 (Több ország)	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
Omicron BA.2.12.1 (Egyesült Államok)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452Q:S477N:T478K: E484A:Q493R:Q498R: N501Y: Y505H	5	ND	10,7	ND
Omicron BA.2.75 (India)	G339H:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: G446S:N460K:S477N: T478K:E484A:Q498R: N501Y:Y505H	2,4–15	ND	1,2–14	ND
Omicron BA.2.75.2 (India)	BA.2.75: R346T:F486S	>5000 ^e	ND	>10 000 ^e	ND
Omicron BA.3 (Több ország)	G339D:S371F:S373P: S375F:D405N:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: Q498R:N501Y:Y505H	16	ND	34,5	ND

Pango vírusvonal tüskefehérje-	Jellegzetes, vizsgált RBD-szubsztitúciók	Érzékenységsökkenés ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
Omicron BA.4 (Több ország)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452R:S477N:T478K: E484A:F486V:Q498R: N501Y:Y505H	33-65 ^d	ND	65-69,4 ^d	ND
Omicron BA.4.6 (Egyesült Államok)	G339D:R346T:S371F: S373P:S375F:T376A: D405N:R408S:K417N: N440K:L452R:S477N: T478K:E484A:F486V: Q498R:N501Y:Y505H	>1000 ^e	ND	>1000 ^e	ND
Omicron BA.5 (Több ország)	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
Omicron BF.7 (Egyesült Államok/Belgium)	BA.4: R346T	>5000 ^e	ND	>10 000 ^e	ND
Omicron BJ.1 (Több ország)	G339H:R346T:L368I: S371F:S373P:S375F: T376A:D405N:R408S: K417N:N440K:V445P: G446S:S477N:T478K: V483A:E484A:F490V: Q493R:Q498R:N501Y: Y505H	228-424	ND	228-848	ND
Omicron BQ.1 (Nigéria)	BA.5: K444T:N460K	>2000 ^e	ND	>10 000 ^e	ND
Omicron BQ.1.1 (Több ország)	BA.5: R346T:K444T:N460K	>2000 ^e	ND	>10 000 ^e	ND
Omicron BN.1 (Több ország)	G339D:R346T:K356T: S371F:S373P:S375F: D405N:R408S:K417N: N440K:G446S:N460K: S477N:T478K:E484A: F490S:Q493R:Q498R: Y505H	68	ND	61-68	ND
Omicron XBB (Több ország)	G339H:R346T:L368I: S371F:S373P:S375F: T376A:D405N:R408S: K417N:N440K:V445P: G446S:N460K:S477N: T478K:E484A:F486S: F490S:Q498R:N501Y: Y505H	>1400 ^e	ND	>1600	ND

Pango vírusvonal tüskefehérje-	Jellegzetes, vizsgált RBD-szubsztitúciók	Érzékenységsökkenés ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
XBB.1 (Több ország)	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 ^c	ND	>10 000 ^c	ND
Omicron XBB.1.5 (Több ország)	G339H:R346T:L368I:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:V445P: G446S:N460K:S477N:T478K:E484A:F486S:F490S:Q498R:N501Y:Y505H	>5000 ^c	ND	>10 000 ^c	ND
Omicron XBB.1.16 (India)	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 ^c	ND	>10 000 ^c	ND
Omicron XBB.1.5.10/EG.5 (Több ország)	XBB.1.5:F456L	>5000 ^c	ND	10 000 ^c	ND
Omicron EG.5.1 (Több ország)	XBB.1.5:Q52H:F456L	>5000 ^c	ND	10 000 ^c	ND

Pango vírusvonal tüskefehérje-	Jellegzetes, vizsgált RBD-szubsztitúciók	Érzékenységsökkenés ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
Omicron BA.2.86 (Több ország)	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:S 375F:T376A:R403K:D4 05N: R408S:K417N:N440K: V445H:G446S:N450D: L452W:N460K:S477N: T478K:N481K:V483-:E 484K:F486P:Q498R:N5 01Y: Y505H:E554K:A570V: D614G:P621S:H655Y:I 670V:N679K:P681R:N 764K: D796Y:S939F:Q954H: N969K:P1143L	>5000 ^e	ND	>10 000 ^e	ND
Omicron JN.1 (Több ország)	T19I:R21T:L24-:P25-:P 26-: A27S:S50L:H69-:V70-: V127F:G142D:Y144-:F 157S:R158G:N211-:L2 12I:V213G:L216F:H24 5N:A264D:I332V:G339 H:K356T:S371F:S373P :S375F:T376A:R403K: D405N:R408S:K417N: N440K:V445H:G446S: N450D:L452W:L455S: N460K:S477N:T478K: N481K:V483-:E484K:F 486P:Q498R:N501Y:Y 505H: E554K:A570V:D614G: P621S:H655Y:I670V:N 679K: P681R:N764K:D796Y: S939F:Q954H:N969K: P1143L	>5000 ^e	ND	>10 000 ^e	ND

^a Többszörös, együttesen előforduló szubsztitúciók és/vagy vizsgáló laboratóriumok kutatási célú vizsgálataiban mért *in vitro* hatékonyságsökkenés tartománya; a fertőzés 50%-os csökkentéséhez szükséges monoklonális antitestek maximális gátló koncentrációja 50%-ának (IC₅₀) átlagos változása, a vad típusú referenciatörzshöz viszonyítva.

- ^b SARS-CoV-2-variáns teljes tüskefehérjét expresszálo pszeudovírust és egyes jellegzetes tüske-szubsztitúciókat (kivéve az L452Q-t) vizsgáltak, beleértve az Alpha- (+L455F, E484K, F490S, Q493R, és/vagy S494P) és Delta- (+K417N) variánsokban fellelhető további, jelzett RBD szubsztitúciókat, amelyek már nem, vagy csak nagyon alacsony mértékben detektálhatóak ezen vírusvonalakban.
- ^c Teljes tüskefehérje-variánst expresszálo hiteles SARS-CoV-2-t vizsgáltak, beleértve az Alpha- (+E484K vagy S494P) variánsokban fellelhető további, jelzett RBD-szubsztitúciókat, amelyek már nem, vagy csak nagyon alacsony mértékben detektálhatóak ezen vírusvonalakban.
- ^d A variánssal szemben biztosított védelem időtartama bizonytalan.
- ^e Az együttesen alkalmazott tixagevimab és cilgavimab a variánssal szemben hatástalan.

ND: nem meghatározott; RBD: receptorkötő domén.

A pszeudovírus vagy autentikus SARS-CoV-2 vírusneutralizációs érzékenységi adatai és a klinikai hatás közötti összefüggés nem ismert.

A PROVENT vizsgálatban 21, szimptomatikus COVID-19 résztvevő (7 tixagevimabot és cilgavimabot kapó, és 14 placebót kapó) esetében álltak rendelkezésre szekvencia-adatok. A $\geq 25\%$ allélfrakcióban leggyakrabban megfigyelt, aggodalomra okot adó vagy figyelemmel követendő variáns az Alpha (összesen 5 eset, mindegyikük a placebo-csoportban) és a Delta (összesen 7 eset; 6 a placebo-, illetve 1 az EVUSHELD-csoportban) volt, és 7 esetben ősi vírustörzs-szekvenciát is megfigyeltek (3-at a placebo-, 4-et pedig az EVUSHELD-csoportban).

Lehetséges, hogy a tixagevimabbal és cilgavimabbal szemben együttesen rezisztens variánsok keresztrezisztenciát mutatnak az egyéb SARS-CoV-2 RBD-t célzó monoklonális antitestekkel. A tixagevimab és cilgavimab együttesen megtartották aktivitásukat a tüskefehérje azon egyedi szubsztitúcióit (E484D/K/Q, F490S, Q493R, S494P, K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, F486V és Q493K) hordozó SARS-CoV-2 pszeudovírusokkal szemben, amelyeket egyéb SARS-CoV-2 tüskefehérje RBD-ját célzó monoklonális antitestek neutralizációs menekülő („escape”) variánsaiként azonosítottak.

A TACKLE vizsgálatban a beválasztás időpontjában 749 résztvevő (382-en tixagevimabot és cilgavimabot, illetve 367-en placebót kaptak) esetében álltak rendelkezésre szekvenciaadatok. A $\geq 25\%$ allél frakcióban az aggodalomra okot adó vagy figyelemmel kísérendő variánsokkal fertőzött résztvevők aránya kiegyensúlyozott volt a kezelési csoportok között. A résztvevőknél az Alpha, Beta, Gamma, Delta, Lambda és Mu variánsokat mutatták ki.

Farmakodinámiás hatások

A PROVENT vizsgálatban, a 150 mg tixagevimab és 150 mg cilgavimab egyszeri intramuscularis dózisát követően a neutralizáló antitest GMT a 8., 29., 58., 92., 183. és 366. napon 19, 23, 18, 14, 6, illetve 3-szorosan haladta meg a COVID-19-konvaleszcens betegek plazmájában mért GMT-értékeket (GMT=30,8).

A TACKLE vizsgálatban a 300 mg tixagevimab és 300 mg cilgavimab egyszeri intramuscularis dózisát követően a 169. napig az EVUSHELD-csoportban megfigyelt neutralizáló antitest GMT több mint 5-szörösen haladta meg a placebo-csoport értékét: a 6., 15., 29. 85. és 169. napon a különbség 16, 14, 22, 18, illetve 5,3-szoros volt.

Immunogenitás

A PROVENT vizsgálatban az egyszeri EVUSHELD-dózis (150 mg tixagevimab és 150 mg cilgavimab) beadását követően a kezelés hatására kialakuló tixagevimab-, cilgavimab- és EVUSHELD-ellenes antitestek az EVUSHELD-et kapó, ADA szempontjából értékelhető betegek 7,6%-ánál (234/3085), 11,3%-ánál (341/3024), illetve 13,1%-ánál (403/3086) voltak detektálhatóak.

A TACKLE vizsgálatban az egyszeri EVUSHELD-dózis (300 mg tixagevimab és 300 mg cilgavimab) beadását követően a kezelés hatására kialakuló tixagevimab, cilgavimab és EVUSHELD ellenes antitestek az ADA szempontjából értékelhető résztvevők 7,3%-ánál (27/372), 12,7%-ánál (46/363), illetve 14,5%-ánál (54/373) voltak detektálhatóak.

Nincs arra vonatkozó bizonyíték, hogy az ADA befolyásolta volna a farmakokinetikát vagy a biztonságosságot.

Klinikai hatásosság

COVID-19-profilaxis

A PROVENT egy III. fázisú, randomizált (2:1), kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálat volt, melyben az EVUSHELD hatásosságát a COVID-19-expozíció előtti profilaxisában vizsgálták, ≥ 18 éves felnőttek körében. Minden résztvevőnél nagy volt az aktív immunizációra adott nem megfelelő válasz kockázata (≥ 60 év, komorbiditás, fennálló krónikus betegség, immunhiányos állapot, vagy a vakcinációval szembeni intolerancia), vagy fokozottan ki volt téve SARS-CoV-2-fertőzés kockázatának (lakhelyük vagy a beválasztáskor fennálló körülményeik miatt, például egészségügyi dolgozók, beleértve a krónikus betegellátást végző intézmények személyzetét; a nagy kockázatú iparágak dolgozói; vagy nagy népsűrűségű környezetben élők, beleértve a diákkollégiumok és katonai laktanyák lakóit). A résztvevők 150 mg tixagevimabot és 150 mg cilgavimabot, vagy pedig placebót kaptak. Kizárták a vizsgálatból azokat, akik laboratóriumi vizsgálattal igazoltan korábban átestek a SARS-CoV-2-fertőzésen, vagy akiknél a beválasztáskor kimutattak SARS-CoV-2 elleni antitestet.

A kiindulási demográfiai paraméterek az EVUSHELD-karban és a placebokaron kiegyensúlyozottak voltak. A medián életkor 57 év volt (a betegek 24%-a volt 65 éves, vagy ennél idősebb és 4%-a volt 75 éves vagy annál idősebb), a résztvevők 46%-a volt nő, 73%-uk fehérbőrű, 3,3%-uk az ázsiai, 17%-uk a feketebőrű/afroamerikai és 15%-uk hispán/latin-amerikai. Az 5197 résztvevő 78%-ának volt a kiinduláskor regisztrált társbetegsége vagy olyan állapota, amely növelte a súlyos lefolyású COVID-19 kockázatát, például elhízás (42%), diabetes (14%), cardiovascularis betegség (8%), rosszindulatú daganat, beleértve az anamnézisben szereplő daganatos betegség is (7%), krónikus obstruktív tüdőbetegség (5%), krónikus vesebetegség (5%), krónikus májbetegség (5%), immunszuppresszív terápia (3%) és immunszuppresszióval társuló betegség (<1%).

Az elsődleges elemzésbe 5172 olyan résztvevőt vontak be, akik kiinduláskor SARS-CoV-2 RT-PCR-negatívak voltak, közülük 3441 kapott EVUSHELD-et és 1731 kapott placebót. Az EVUSHELD a placebohoz viszonyítva szignifikánsan (p -érték <0,001) csökkentette az RT-PCR-pozitív szimptomatikus SARS-CoV-2-betegség (COVID-19) kialakulásának az esélyét (4. táblázat). A kezelés utáni medián követési idő 83 nap volt.

4. táblázat A COVID-19 incidenciája

	N	Események száma ^a , n (%)	A relatív kockázat csökkenése, % (95%-os CI)
EVUSHELD ^b	3441	8 (0,2%)	77% (46; 90)
Placebo	1731	17 (1,0%)	

CI=Konfidenciaintervallum, N = az elemzésben résztvevők száma.

^a Elsődleges végpont, a résztvevőt akkor tekintették COVID-19-betegnek, ha az első SARS-CoV-2 RT-PCR-rel igazolt szimptomatikus megbetegedése a kezelést követően a 183. nap előtt jelentkezett.

^b 150 mg tixagevimab és 150 mg cilgavimab.

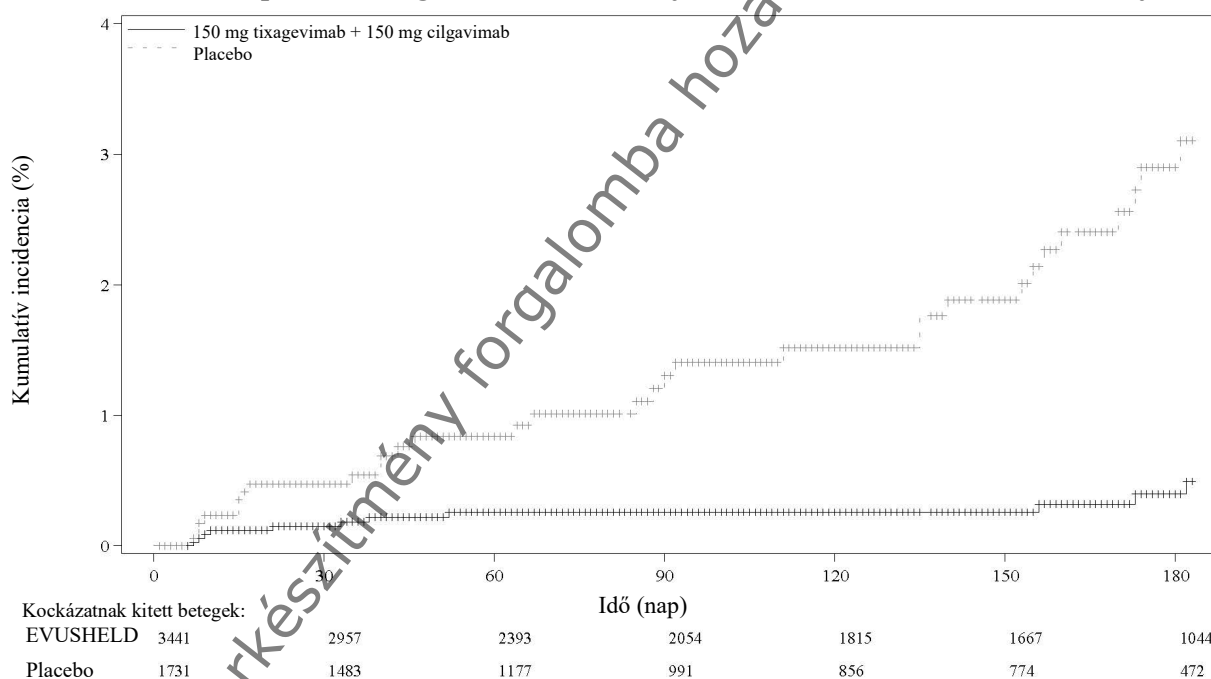
A hatásosság konzisztensen megmutatkozott minden előre meghatározott alcsoportban, beleértve az életkort, nemet, etnikumot és a kezdeti komorbiditást, vagy egyéb olyan állapotot, amely megnöveli a súlyos COVID-19 kialakulásának az esélyét.

Az EVUSHELD-et kapó résztvevők között nem fordult elő súlyos/kritikus lefolyású COVID-19 (definíció szerint SARS-CoV-2 RT-PCR-pozitív szimptomatikus betegség, melyet legalább pneumonia [láz, köhögés, tachypnoe vagy dyspnoe és tüdőinfiltráció] vagy hipoxémia [$\text{SpO}_2 < 90\%$ szobalevegőn és/vagy súlyos respiratorikus distressz], és a WHO Klinikai Progressziós Skáláján 5 vagy annál magasabb pontszám jellemez), szemben a placebót kapó résztvevők között tapasztalt egy esettel (0,1%).

A biztonságossági és hatásossági adatok post-hoc frissítése céljából további adatelemzést végeztek; a medián követési idő mind az EVUSHELD-et, mind pedig a placebót kapó résztvevők esetében 6,5 hónap volt. A SARS-CoV-2 RT-PCR-pozitív szimptomatikus betegség kialakulásának kockázatában bekövetkezett relatív csökkenés mértéke 83% volt (95%-os CI: 66; 91), az EVUSHELD-karon tapasztalt 11/3441 (0,3%) eseménnyel, szemben a placebokaron tapasztalt 31/1731 (1,8%) eseménnyel (lásd 1. ábra). Az EVUSHELD-et kapó résztvevők között nem fordult elő súlyos/kritikus COVID-19, szemben a placebót kapó résztvevők között előforduló öt eseménnyel.

Az összes, EVUSHELD-et vagy a placebót kapó résztvevő exploratív elemzése alapján, beleértve azt a 25 résztvevőt is, akikről utólag derült ki, hogy a beválasztáskor SARS-CoV-2 RT-PCR-pozitívak voltak, a SARS-CoV-2 RT-PCR-pozitív szimptomatikus betegség kialakulásának relatív kockázatában bekövetkezett csökkenés mértéke 78% volt (95%-os CI: 59; 88), az EVUSHELD karon tapasztalt 14/3460 (0,4%) eseménnyel, szemben a placebokaron tapasztalt 31/1737 (1,8%) eseménnyel, 6,5 hónapos medián követés mellett.

1. ábra Kaplan–Meier-görbe: A tünetekkel járó COVID-19 kumulatív incidenciája



Az 1. ábrán szemléltetett időszakban leginkább elterjedt SARS-CoV-2-variáns az Alpha, a Beta, a Gamma, az Epsilon és a Delta volt. Az elsődleges végponti események előfordulási gyakorisága alapján a hatásosság időtartama 6 hónap volt.

Enyhe és közepesen súlyos COVID-19 kezelése

A TACKLE egy III. fázisú, randomizált (1:1), kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálat volt, amelyben az EVUSHELD hatásosságát enyhe vagy közepesen súlyos COVID-19 kezelésére vizsgálták felnőtt betegek körében. A vizsgálatba olyan egyéneket vontak be, akik nem kaptak COVID-19 elleni védőoltást, nem kaptak COVID-19 miatt kórházi kezelést, és akiknek legalább 1 vagy több, legalább enyhe súlyosságú COVID-19-tünete volt. A kezelést a SARS-CoV-2-vírus-fertőzést igazoló pozitív minta levételét követően 3 napon belül és a COVID-19 tüneteinek

kialakulásától számított ≤ 7 napon belül kezdték meg. A betegek a szokásos kezelést és két külön intramuscularis injekció formájában beadott 300 mg tixagevimabot és 300 mg cilgavimabot (N= 413) vagy placebót (N= 421) kaptak. A résztvevőket a tünetek kialakulásától eltelt idő (≤ 5 nap vagy >5 nap) és a súlyos COVID-19 kialakulásával járó progresszió kockázata (nagy kockázat vagy kis kockázat) szerint stratifikálták.

A demográfiai és betegségjellemzők a kezelési csoportban és placebocsoportban jól kiegyensúlyozottak voltak. A beválasztás időpontjában a medián életkor 46 év volt (a vizsgálati alanyok 13%-a volt 65 éves vagy annál idősebb), a résztvevők 50%-a volt nő, 62%-uk volt fehérbőrű, 5,6%-uk ázsiai, 4,0%-uk feketebőrű/afroamerikai, 52%-uk pedig hispán/latin. A beválasztás időpontjában a résztvevők többsége (84%) szeronegatív volt, és 90%-ukat minősítették súlyos COVID-19 kialakulásával járó progresszió szempontjából fokozott kockázatúnak, melyet a beválasztás időpontjában betöltött 65 éves vagy annál idősebb életkor, <65 éves egyéneknél pedig a súlyos COVID-19 kialakulásával járó progresszió legalább egy klinikai állapot vagy tényező megléte miatti magasabb kockázati besorolása alapján határoztak meg. A nagy kockázatú komorbiditások közé sorolták a következőket: elhízás ($\text{BMI} \geq 30$) (43%), dohányzás (aktuális vagy korábbi) (40%), magas vérnyomás (28%), krónikus tüdőbetegség vagy közepesen súlyos vagy súlyos asztma (12%), diabetes (12%), szív- és érrendszeri betegség (beleértve a kórtörténetben szereplő stroke-ot) (9%), immunhiányos állapot (szervátültetés, vér- vagy csontvelőátültetés, immundeficienciák, HIV, kortikoszteroidok vagy egyéb immunszuppresszáns gyógyszerek alkalmazása) (5%), daganatos betegség (4%), krónikus vesebetegség (2%) vagy krónikus májbetegség (2%).

A betegek 88%-ának volt a WHO klinikai progressziós skálája szerinti 2-es, 12%-uknak pedig 3-as besorolású COVID-19-betegsége a beválasztás időpontjában, a kezelés megkezdését megelőző tünetes időszak időtartama medián 5 nap volt.

Az elsődleges hatásossági végpontként a kezelést a tünetek kialakulását követő 7 napon belül megkapó, beválasztáskor nem hospitalizált résztvevőknél a 29. napig kialakult súlyos COVID-19 vagy bármely okból bekövetkezett halál kompozit mutatóját értékelték. Súlyos COVID-19-et a tüdőgyulladás (láz, köhögés, tachypnoe vagy dyspnoe, valamint mellkasröntgen- vagy CT-vizsgálattal kimutatható tüdőinfiltrátumok) vagy hypoxaemia ($\text{SpO}_2 < 90\%$ szobalevegőn és/vagy súlyos respiratoricus distressz), valamint a WHO Klinikai progressziós skálája szerinti 5 vagy magasabb érték alapján határozták meg. Az EVUSHELD a placebohoz képest statisztikailag szignifikánsan csökkentette a súlyos COVID-19 kialakulását vagy a bármely okból bekövetkezett halált (5. táblázat). Tekintettel a kis mintaelemszáma, nem vonható le következtetés a szeropozitív betegeknek a hatásosságára vonatkozóan.

5. táblázat A súlyos COVID-19 vagy a bármely okból bekövetkező halálozás incidenciája a 29. napig

Populáció	Kezelés	N	Események száma, n (%)	A relatív kockázat csökkenése % (95%-os CI)	p-érték ^a
Nem hospitalizált betegek a tünetek megjelenésétől számított ≤ 7 napon belül kaptak dózist (mFAS)	EVUSHELD ^b	407	18 (4,4%)	50% (15; 71)	p=0,010
	Placebo	415	37 (8,9%)		
Minden randomizált résztvevő, beleértve a hospitalizált és nem hospitalizált betegeket is	EVUSHELD ^b	446	24 (5,4%)	42% (5; 64)	p=0,028
	Placebo	444	41 (9,2%)		

(FAS)					
-------	--	--	--	--	--

CI=Konfidenciaintervallum, N=Az elemzésbe bevont résztvevők száma, mFAS=Módosított teljes elemzési készlet, FAS=teljes elemzési készlet,

a. A tünetek kialakulásától eltelt idő (≤ 5 nap vagy > 5 nap) és súlyos COVID-19 kialakulásával járó progresszió kockázata (magas kockázat vagy alacsony kockázat) szerint stratifikált Cochran-Mantel-Haenszel elemzés szerint.

b. 300 mg tixagevimab és 300 mg cilgavimab.

A hiányzó válaszadatokat nem vették figyelembe.

A relatív kockázat csökkenése 67% volt (95%-os CI: 31; 84) a nem hospitalizált betegeknél, akik a tünetek megjelenésétől számított 5 napon belül kaptak dózist ($p=0,002$).

Az összetett elsődleges végpontban kimutatható eredményt a súlyos COVID-19 incidenciája arányaiban jobban befolyásolta. A 29. napig 7 halálesetet jelentettek, 3-at az EVUSHELD-csoportban és 4-et a placebocsoportban. A 7 haláleset közül 2 nem függött össze a COVID-19 betegséggel. Mindkét esetet az EVUSHELD-csoportban regisztrálták, és az összetett elsődleges végpont elemzésekor figyelembe vették.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az EVUSHELD vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a COVID-19- betegség megelőzésére és kezelésére (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információ).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A tixagevimab és cilgavimab farmakokinetikája hasonló, 150 mg tixagevimab és 150 mg cilgavimab, valamint 1500 mg tixagevimab és 1500 mg cilgavimab között egyszeri intravénás adagolást követően lineáris és dózisarányos. Az egészséges önkéntesek és a tixagevimab és cilgavimab három, III. fázisú, vírusexpozíció előtti profilaxist [PROVENT], vírusexpozíció utáni profilaxist [STORMCHASER] és az enyhe vagy közepesen súlyos COVID-19 kezelését [TACKLE]) célzó vizsgálatába bevont betegek, valamint öt további, I. és II. fázisú vizsgálat (300 mg [150 mg tixagevimab és 150 mg cilgavimab] és 600 mg [300 mg tixagevimab és 300 mg cilgavimab] dózistartományban intramuscularisan, illetve 300 mg [150 mg tixagevimab és 150 mg cilgavimab] és 3000 mg [1500 mg tixagevimab és 1500 mg cilgavimab] dózistartományban intravénásan adagolva) adatainak populációs farmakokinetikai elemzése alátámasztja a tixagevimab, cilgavimab és EVUSHELD dózisarányosságát.

Felszívódás

Populációs farmakokinetikai modellezés alapján, 150 mg tixagevimab és 150 mg cilgavimab egyszeri intramuscularis adagolását követően az EVUSHELD becsült medián (90%-os predikciós intervallum [PI]) csúcskoncentrációja (C_{max}) 26,9 $\mu\text{g/ml}$ (90%-os PI: 12,6; 53,7) volt, amit 19 napos (90%-os PI: 5; 45) medián t_{max} után értek el.

300 mg tixagevimab és 300 mg cilgavimab egyszeri intramuscularis adagolását követően az EVUSHELD becsült csúcskoncentrációja (C_{max}) 53,9 $\mu\text{g/ml}$ (90%-os PI: 25,2; 107,3) volt, amit 19 napos (90%-os PI: 5; 46) medián t_{max} után értek el.

A becsült abszolút biohasznosulás értéke az EVUSHELD esetében 67,1%, a tixagevimab esetében 61,5%, a cilgavimab esetében pedig 65,8% volt.

Eloszlás

Populációs farmakokinetikai modellezés alapján a tixagevimab és cilgavimab átlagos centrális eloszlási térfogata 3,17 l, illetve 3,52 l volt. A tixagevimab és cilgavimab perifériás eloszlási térfogata 1,77 l, illetve 1,82 l volt.

Biotranszformáció

A tixagevimab és cilgavimab várhatóan kisméretű peptidekké és aminosavakká bomlanak le katabolikus anyagcsere utakon, az endogén IgG antitestekhez hasonló módon.

Elimináció

Az EVUSHELD, tixagevimab és cilgavimab medián (95%-os CI) clearance-e 0,050 (0,049; 0,052) l/nap, 0,046 (0,044; 0,047) l/nap, illetve 0,052 (0,049; 0,054) l/nap, melyek egyének közötti variabilitása 43%, 41%, illetve 44%. Az EVUSHELD, tixagevimab és cilgavimab populációs felezési idejének becsült medián (5. és 95. percentilis) értéke 79 (46; 101) nap, 81 (49; 106) nap, illetve 78 (49; 97) nap.

150 mg tixagevimab és 150 mg cilgavimab egyszeri intramuscularis adagolását követően az EVUSHELD becsült medián szérumkoncentrációja a 29. napon 24,5 µg/ml (90%-os PI: 11,8; 44,8), a 183. napon pedig 6,2 µg/ml (90%-os PI: 1,8; 14,7) volt.

300 mg tixagevimab és 300 mg cilgavimab egyszeri intramuscularis adagolását követően az EVUSHELD becsült medián szérumkoncentrációja a 29. napon 49,1 µg/ml (90%-os PI: 23,6; 89,5), a 183. napon pedig 12,5 µg/ml (90%-os PI: 3,6; 29,3) volt.

A tixagevimab vagy a cilgavimab clearance-ében a TACKLE vizsgálatba bevont COVID-19-betegek és a profilaxis vizsgálatokba bevont résztvevők között nem volt klinikailag releváns különbség.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A vesekárosodás hatását a tixagevimab és cilgavimab farmakokinetikájára nem vizsgálták.

A tixagevimab és cilgavimab nem ürül változatlan formában a vizelettel, és ezért nem is várható, hogy a vesefunkció károsodása szignifikánsan befolyásolná a tixagevimab és cilgavimab expozícióját. Hasonlóképpen, dialízis várhatóan nem befolyásolja a tixagevimab és cilgavimab farmakokinetikáját.

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján a tixagevimab és cilgavimab clearance-e (a kiindulási eGFR és a kreatinin-clearance alapján értékelt) vesekárosodásban szenvedő betegekben, a normális vesefunkciójú betegekhez viszonyítva, nem változik. A betegek kis létszáma miatt a populációs farmakokinetikai modellezés nem tette lehetővé a súlyos vesekárosodásra vonatkozó következtetéseket.

Májkárosodás

A májkárosodás hatását a tixagevimab és cilgavimab farmakokinetikájára nem vizsgálták. A májkárosodás várhatóan csak minimálisan befolyásolja a tixagevimab és cilgavimab farmakokinetikáját.

A tixagevimab és cilgavimab várhatóan több szövetben proteolitikus degradáció révén egyéb fehérjékbe beépülő aminosavakká katabolizálódik, ezért nem várható, hogy a májfunkció károsodása szignifikánsan befolyásolná a tixagevimab és cilgavimab expozícióját.

Idősek

Az összesített farmakokinetikai modell résztvevői közül 17,6% (N=871) volt 65 éves vagy idősebb, és 3,2% (N=156) volt 75 éves vagy idősebb. A tixagevimab és cilgavimab farmakokinetikája az időskorú egyénekben (≥ 65 év) nem mutatott klinikailag értelmezhető különbséget a fiatalabb egyénekhez hasonlítva.

Gyermekek és serdülők

A tixagevimab és cilgavimab farmakokinetikáját < 18 éves egyéneken nem vizsgálták.

Populációs farmakokinetikai modellezés és szimulációk alapján, az ajánlott adagolás a 12 éves vagy annál idősebb és legalább 40 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél várhatóan a felnőtteken megfigyeltékhez hasonló tixagevimab és cilgavimab szérumexpozíciót eredményez, mivel hasonló testtömegű felnőtt beteget bevonnak a profilaxis és terápiás klinikai vizsgálatokba.

Nagy testtömeg

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján az EVUSHELD csúcskoncentrációjának és a 6. hónapban mért koncentrációjának csökkenését figyelték meg a testtömeg növekedésével. Egy 108 kg (87,5 percentilis) testtömegű felnőttnél a csúcskoncentráció, valamint a 6. hónapban mért koncentráció is várhatóan körülbelül 24%-kal lesz alacsonyabb, mint egy 81 kg (medián) testtömegű felnőttnél.

Egyéb különleges betegcsoportok

Populációs farmakokinetikai modellezés alapján, a beteg nem, az életkor, a rassz, a népcsoport, a cardiovascularis betegségek, a diabétesz és az immunhiányos állapotok klinikailag releváns mértékben nem befolyásolták a tixagevimab és cilgavimab farmakokinetikáját.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Karcinogenitási, mutagenitási és reprodukciós toxikológiai vizsgálatokat a tixagevimabbal és a cilgavimabbal nem végeztek.

A biztonságossági farmakológiai és lokális toleranciaértékeléseket magukba foglaló, szöveti kötődési és cynomolgus majmokon végzett egyszeri adagolású dózistoxicitási vizsgálatok értékelésén alapuló nem-klinikai adatok nem mutatnak különleges kockázatot az emberre nézve.

A fertőződés antitestdependens fokozódása (ADE)

A tixagevimab és cilgavimab a fertőződés antitestdependens fokozásra gyakorolt lehetséges hatását SARS-CoV-2-tüskefehérjével pszeudotipizált rekombináns vírussal inkubált FC γ R2-t expresszáló Raji sejtekben, 6,6 nM (1 μ g/ml) és 824 pM (125 ng/ml) közötti antitestkoncentráció-tartományban vizsgálták. A tixagevimab, cilgavimab és kombinációjuk nem befolyásolta a pszeudovírus ezen sejtekbe történő bejutását.

Az EVUSHELD ADE-kockázatát főemlős SARS-CoV-2-modellben is vizsgálták. A vírus inokulációját megelőző intravascularis adagolás minden vizsgált paraméter (teljes vírus RNS a tüdőben és a nazális nyálkahártyában, a TCID₅₀ meghatározáson alapuló fertőzőképes vírusrészecske mennyiség a tüdőben, valamint hisztológiailag igazolt károsodás és elváltozások a tüdőben) tekintetében dózistól függetlenül javulást eredményezett. A betegség fokozódását egyik értékelt dózis esetén sem észlelték, beleértve a neutralizáláshoz szükségesnél alacsonyabb, egészen 0,04 mg/kg-ig terjedő dózisokat is.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Hisztidin
Hisztidin-hidroklorid-monohidrát
Szacharóz
Poliszorbát 80 (E 433)
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

3 év

Előkészített fecskendők

Az előkészített fecskendők tartalmát azonnal be kell adni. Amennyiben azonnali alkalmazás nem lehetséges, a felhasználás előtti tárolás időtartamáért és körülményeiért a felhasználó a felelős és ez az időtartam 2°C–25°C-on történő tárolás esetén általában nem haladhatja meg a 4 órát.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C–8°C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Nem fagyasztható!

Ne rázza fel!

Az injekciós üveg első átszúrását és a fecskendők előkészítését követő tárolásra vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Tixagevimab-tartalmú injekciós üveg

1,5 ml oldatos injekció klórbutil gumidugóval és sötétszürke, lepattintható alumínium kupakkal ellátott, átlátszó injekciós üvegben.

Cilgavimab-tartalmú injekciós üveg

1,5 ml oldatos injekció klórbutil gumidugóval és fehér, lepattintható alumínium kupakkal ellátott, átlátszó injekciós üvegben.

Kiszerelés: Minden doboz 2 darab injekciós üveget tartalmaz: 1 darab tixagevimab-tartalmú injekciós üveget és 1 darab cilgavimab-tartalmú injekciós üveget.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Kezelési utasítások

Ezt a gyógyszert aseptikus technikát alkalmazó egészségügyi szakembernek kell elkészítenie, hogy az egyes dózisok sterilitása biztosítva legyen.

Szemrevételezéssel ellenőrizze az injekciós üvegeket, hogy nem tartalmaznak-e szemcsés anyagot, vagy nem színeződtek-e el. A tixagevimabot és a cilgavimabot tartalmazó oldat is átlátszó vagy opálos, színtelen vagy halványsárga. Ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy látható részecskéket tartalmaz, az injekciós üvegeket meg kell semmisíteni. Ne rázza fel az injekciós üvegeket.

A tixagevimab-dózist és a cilgavimab-dózist minden esetben két külön fecskendőbe kell felszívni és intramuscularis injekcióként beadni két különböző izomba, lehetőleg a farizmokba.

Az előkészített fecskendők tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

A fel nem használt oldatot meg kell semmisíteni.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1651/001

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2022. március 25.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának/gyártóinak neve és címe

Samsung Biologics
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon 21987,
Koreai Köztársaság

Lonza Biologics
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801,
USA

WuXi Biologics Co., Ltd.
108 Meiliang Road,
Mashan, Binhu District, Wuxi, Jiangsu 214092,
Kínai Népköztársaság

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

AstraZeneca AB
Gärtunavägen,
SE-152 57 Södertälje,
Svédország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalombahozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

EVUSHELD 150 mg + 150 mg oldatos injekció
tixagevimab + cilgavimab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg tixagevimabot tartalmaz 1,5 ml oldatban (100 mg/ml) tixagevimab-tartalmú injekciós üvegenként.
150 mg cilgavimabot tartalmaz 1,5 ml oldatban (100 mg/ml) cilgavimab-tartalmú injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, szacharóz, poliszorbát 80 (E 433), injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db tixagevimab-tartalmú injekciós üveg
1 db cilgavimab-tartalmú injekciós üveg
150 mg/1,5 ml tixagevimab
150 mg/1,5 ml cilgavimab

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intramuszkuláris alkalmazásra
Alkalmazás előtt olvassa el a betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Nem fagyasztható!

Ne rázza fel!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1651/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN
NN

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

EVUSHELD 150 mg injekció
tixagevimab

im.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

150 mg/1,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

AstraZeneca

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

EVUSHELD 150 mg injekció
cilgavimab

im.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

150 mg/1,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

AstraZeneca

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

EVUSHELD 150 mg + 150 mg oldatos injekció tixagevimab + cilgavimab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi Önnél alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az EVUSHELD, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az EVUSHELD alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az EVUSHELD-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az EVUSHELD-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az EVUSHELD, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az EVUSHELD két hatóanyagot tartalmaz, a tixagevimabot és a cilgavimabot. Mindkét gyógyszer úgynevezett *monoklonális antitest*. Ezek az antitestek olyan fehérjék, amelyek a COVID-19-fertőzést okozó SARS-CoV-2 vírus meghatározott fehérjéjéhez kötődnek, megakadályozva annak emberi sejtekbe való bejutását.

Az EVUSHELD a COVID-19 megelőzésére javallott felnőtteknél és 12. életévüket betöltött, legalább 40 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél.

Az EVUSHELD a COVID-19-betegség kezelésére javallott olyan felnőtteknél és 12. életévüket betöltött, legalább 40 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél, akiknél:

- a COVID-19-betegség kezeléséhez nem szükséges kiegészítő oxigént adni, és
- a súlyos betegség kialakulásának kockázata kezelőorvosuk felmérése szerint nagy.

2. Tudnivalók az EVUSHELD alkalmazása előtt

Nem kaphatja ezt a gyógyszert:

- ha **allergiás** a tixagevimabra, a cilgavimabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az EVUSHELD alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel:

- ha alacsony a vérlemezkeszáma (amelyek a véralvadást segítik), bármilyen véralvadási zavara van vagy véralvadásgátló gyógyszert (antikoaguláns) szed;
- ha az EVUSHELD korábbi alkalmazását követően súlyos allergiás reakció vagy légzési nehézség lépett fel Önnél.

A COVID-19 betegséget a SARS-CoV-2 vírus különböző variánsai okozzák, amelyek idővel megváltoznak. Egyes variánsok által okozott COVID-19 betegség megelőzésében az EVUSHELD hatékonysága más variánsokhoz képest alacsonyabb lehet. Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a COVID-19 betegség tüneteit tapasztalja. A COVID-19 betegség egyénenként eltérően jelentkezik:

- a leggyakoribb tünetek: láz, köhögés, fáradtság és az ízlelés vagy szaglás elvesztése;
- a súlyosabb tünetek: légzési nehézség vagy légszomj, a beszéd vagy a mozgásképesség elvesztése, vagy zavartság és mellkasi fájdalom.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert vagy kérjen orvosi segítséget:

- ha **szívműködéssel összefüggő eseményt** tapasztal, mint például:
 - mellkasi fájdalom;
 - légszomj;
 - általános rosszullét, illetve, betegnek érzi magát vagy nem érzi jól magát;
 - szédülés vagy ájulás.
- ha **súlyos allergiás reakció** bármely jelét észleli, mint például:
 - légzési vagy nyelési nehézség;
 - az arc, az ajkak, a nyelv vagy a torok duzzanata;
 - súlyos bőrviszketés, vörös kiütésekkel vagy bőrfelszínből kiemelkedő dudorokkal.

Gyermekek és serdülők

Az EVUSHELD 12 éves kor alatti gyermekeknek vagy 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknek és serdülőknek nem adható.

Egyéb gyógyszerek és az EVUSHELD

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ennek az az oka, hogy még nem ismert, hogy ez a gyógyszer hatással van-e más gyógyszerekre, vagy azok hatással vannak-e rá.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

- Ez azért szükséges, mivel nem áll rendelkezésre elegendő információ ahhoz, hogy biztosak legyünk abban, hogy ez a gyógyszer biztonságosan alkalmazható terhesség alatt.
- Ön csak akkor kaphatja ezt a gyógyszert, ha a kezelés lehetséges előnyei meghaladják az anyát és a magzatot érintő lehetséges kockázatokat.

Ha Ön szoptat, beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

- Ez azért szükséges, mivel jelenleg nem ismert, hogy ez a gyógyszer bekerül-e az anyatejbe, vagy hogy milyen hatással lehet a csecsemőre vagy a tejképződésre.
- Kezelőorvosa segít Önnek eldönteni, hogy folytassa-e a szoptatást vagy megkapja ezt a gyógyszert.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy az EVUSHELD befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

Az EVUSHELD poliszorbát 80-at tartalmaz

Ez a gyógyszer 0,6 mg poliszorbát 80-at tartalmaz tixagevimab-tartalmú injekciós üvegenként és cilgavimab-tartalmú injekciós üvegenként. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen ismert allergiája van.

3. Hogyan kell alkalmazni az EVUSHELD-et?

Vírusexpozíció előtti profilaxis esetén (megelőzésre) az ajánlott adag 300 milligramm (mg), két injekció formájában beadva:

- 150 mg tixagevimab;
- 150 mg cilgavimab.

Enyhe vagy közepesen súlyos COVID-19-betegség kezelésére az ajánlott adag 600 milligramm (mg), két injekció formájában beadva:

- 300 mg tixagevimab;
- 300 mg cilgavimab.

Az EVUSHELD két külön oldatból áll, az egyik tixagevimabot, a másik pedig cilgavimabot tartalmaz. Ezeket az orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja beadni Önnek, **mindkettőt másik izomba fecskendezve**, általában egyet-egyet mindkét farizomba. A 2 injekciót közvetlenül egymás után adják be.

Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja eldönteni, hogy a gyógyszer beadását követően Önt mennyi ideig fogják megfigyelni. Ezzel az esetlegesen jelentkező mellékhatások miatt van szükség.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Mellékhatások

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 oltottat érinthet):

- túlérzékenységi reakció (bőrkivetés vagy viszkető, vörös kiütések vagy bőrfelszínből kiemelkedő dudorok);
- az injekció beadásának helyén fellépő reakció (fájdalom, bőrpír, viszketés, duzzanat az injekció beadási helye közelében).

Nem gyakori (100-ból legfeljebb 1 oltottat érinthet):

- injekcióval kapcsolatos reakció (ilyen például a fejfájás, hidegrázás és bőrpír, kellemetlen érzés vagy fájdalom az injekció beadási helye közelében).

Ritka (1000-ból legfeljebb 1 oltottat érinthet):

- légzési nehézséggel, duzzanattal, szédüléssel, gyors szívveréssel, verejtékezéssel és eszméletvesztéssel járó, hirtelen fellépő, súlyos allergiás reakció (anafilaxia).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az EVUSHELD-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember felelős a gyógyszer tárolásáért és a fel nem használt készítmény megfelelő megsemmisítéséért. Az alábbi információk egészségügyi szakembereknek szólnak.

A dobozon és az injekciós üveg címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Bontatlan injekciós üvegek:

- Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.
- Nem fagyasztható!
- Ne rázza fel!
- A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Az elkészített fecskendőket azonnal fel kell használni. Amennyiben szükséges, az elkészített fecskendők legfeljebb 4 órán át tárolhatók 2°C–25°C-on.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az EVUSHELD?

A készítmény hatóanyagai:

- tixagevimab – 150 mg 1,5 ml oldatban.
- cilgavimab – 150 mg 1,5 ml oldatban.

Egyéb összetevők a hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, szacharóz, poliszorbát 80 (E 433), injekcióhoz való víz.

Milyen az EVUSHELD külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

Az EVUSHELD két, oldatos injekciót tartalmazó, átlátszó injekciós üveget tartalmaz:

- A tixagevimab-tartalmú oldatos injekció (sötétszürke kupak) átlátszó vagy opálos, színtelen vagy halványsárga oldat.
- A cilgavimab-tartalmú oldatos injekció (fehér kupak) átlátszó vagy opálos, színtelen vagy halványsárga oldat.

Minden doboz 2 darab injekciós üveget tartalmaz: 1 darab tixagevimab-tartalmú injekciós üveget és 1 darab cilgavimab-tartalmú injekciós üveget.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

Gyártó

AstraZeneca AB
Gärtunavägen,

SE-152 57 Södertälje,
Svédország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély
jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Alkalmazás

- Ezt a gyógyszert aszeptikus technikát alkalmazó egészségügyi szakembernek kell elkészítenie, hogy az egyes adagok sterilítése biztosítva legyen.
- A tixagevimabot és a cilgavimabot beadás előtt szemrevételezéssel ellenőrizze, hogy nem tartalmaznak-e szemcsés anyagot vagy nem színeződtek-e el. A tixagevimabot és a cilgavimabot tartalmazó oldat is átlátszó vagy opálos, színtelen vagy halványsárga. Ha az oldat zavaros, elszíneződött vagy látható részecskéket tartalmaz, az injekciós üvegeket meg kell semmisíteni.
- Ne rázza fel az injekciós üvegeket.
- Az injekciós üvegek első átszűrését követően, amennyiben nem használják fel azonnal, az injekciós üvegben lévő készítmény 2 °C–25 °C-on 4 óráig tárolható. A tárolás időtartamáért és körülményeiért a felhasználó a felelős.
- Szívja fel a szükséges tixagevimab-dózist egy fecskendőbe és a szükséges cilgavimab-dózist egy másik fecskendőbe. A két különböző fecskendő tartalmát intramuscularis injekcióként kell beadni két különböző izomba, lehetőleg a farizmokba.
- Minden injekciós üveg túltöltést tartalmaz, amely lehetővé teszi 1,5 ml felszívását. Az injekciós üvegben maradt fel nem használt mennyiséget meg kell semmisíteni.
- Az elkészített fecskendők tartalmát azonnal be kell adni.
- Amennyiben azonnali alkalmazás nem lehetséges, a felhasználás előtti tárolás időtartamáért és körülményeiért a felhasználó a felelős és ez az időtartam 2 °C–25 °C-on történő tárolás esetén általában nem haladhatja meg a 4 órát.

Bármilyen fel nem használt oldat, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.