

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

EVUSHELD 150 mg + 150 mg injekcinis tirpalas

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Kiekvienoje dėžutėje yra du flakonai:

Kiekviename flakone 1,5 ml yra 150 mg tiksagevimabo (*tixagevimabum*) (100 mg/ml).

Kiekviename flakone 1,5 ml yra 150 mg cilgavimabo (*cilgavimabum*) (100 mg/ml).

Tiksagevimabas ir cilgavimabas gaminami kininių žiurkėnukų kiaušidžių (CHO) ląstelėse naudojant rekombinantinės DNR technologiją.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename tiksagevimabo flakone yra 0,6 mg polisorbato 80.

Kiekviename cilgavimabo flakone yra 0,6 mg polisorbato 80.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Injekcinis tirpalas (injekcija)

Skaidrus arba opalescuojantis, bespalvis arba šiek tiek gelsvas tirpalas (pH = 6).

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

*Profilaktika prieš kontaktą*

EVUSHELD skirtas suaugusiųjų ir 12 metų bei vyresnių paauglių, sveriančių bent 40 kg, prieškontaktinei COVID-19 ligos profilaktikai (žr. 4.2, 5.1 ir 5.2 skyrius).

*Gydymas*

EVUSHELD skirtas suaugusiųjų ir 12 metų bei vyresnių paauglių, kurie sveria bent 40 kg, COVID-19 ligos gydymui, kai deguonies terapijos nereikia ir yra padidėjusi progresavimo iki sunkios COVID-19 ligos rizika (žr. 4.2, 5.1 ir 5.2 skyrius).

## 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

EVUSHELD turi suleisti sveikatos priežiūros specialistas.

Šį vaistinį preparatą reikia vartoti turint priemonių suteikti pagalbą ištikus sunkiai padidėjusio jautrumo reakcijai, pvz., anafilaksijai. Žmonės, kuriems suleista šio vaistinio preparato, reikia stebėti kaip įprasta vietinėje medicinos praktikoje.

### Dozavimas

#### *Profilaktika prieš kontaktą*

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, yra 150 mg tiksagevimabo ir 150 mg cilgavimabo (1 lentelė), kurie atskirai vienas po kito suleidžiami į raumenis.

Kartotinių dozių saugumo ir veiksmingumo duomenų nėra.

Dėl *in vitro* pastebėto neutralizavimo aktyvumo sumažėjimo, apsaugos nuo kai kurių atmainų trukmė vartojant EVUSHELD yra neaiški (žr. 4.4. ir 5.1 skyrius).

#### *Gydymas*

Rekomenduojama dozė suaugusiesiems ir 12 metų bei vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, yra 300 mg tiksagevimabo ir 300 mg cilgavimabo (1 lentelė) juos vieną po kito atskirai suleidžiant į raumenis.

EVUSHELD suleidžiamas kiek įmanoma greičiau po teigiamo SARS-CoV-2 testo rezultato, ne vėliau kaip per 7 dienas po COVID-19 simptomų pasireiškimo (žr. 5.1 skyrių).

#### **1 lentelė. Rekomenduojama dozė**

| <b>Indikacija</b>              | <b>EVUSHELD dozė</b><br>tiksagevimabas +<br>cilgavimabas | <b>Antikūnų dozė</b>     | <b>Reikiamas flakonų</b><br><b>kiekis <sup>a</sup></b> | <b>Iš flakono</b><br><b>ištrauktinas tūris</b> |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Profilaktika<br>prieš kontaktą | 150 mg + 150 mg<br>(1 EVUSHELD<br>dėžutė)                | tiksagevimabas<br>150 mg | 1 flakonas<br>(tamsiai pilkas<br>dangtelis)            | 1,5 ml                                         |
|                                |                                                          | cilgavimabas<br>150 mg   | 1 flakonas<br>(baltas dangtelis)                       | 1,5 ml                                         |
| Gydymas                        | 300 mg + 300 mg<br>(2 EVUSHELD<br>dėžutės)               | Tiksagevimabas<br>300 mg | 2 flakonai<br>(tamsiai pilkas<br>dangtelis)            | 3 ml                                           |
|                                |                                                          | cilgavimabas<br>300 mg   | 2 flakonai<br>(baltas dangtelis)                       | 3 ml                                           |

<sup>a</sup> Kiekviename flakone yra šiek tiek daugiau tirpalo, kad pakaktų 150 mg (1,5 ml) ištraukimui.

#### *Senyvi žmonės*

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

#### *Vaikų populiacija*

12 metų ir vyresniems paaugliams, sveriantiems bent 40 kg, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). EVUSHELD saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 12 metų vaikams dar neištirti. Duomenų nėra.

#### Vartojimo metodas

Leisti į raumenis.

Tiksagevimabo ir cilgavimabo būtina suleisti atskirai, vieną po kito, į skirtingas injekcijos vietas, dviejuose skirtinguose raumenyse, geriausia sėdmenų.

Kiekvienoje dėžutėje yra du flakonai:

- tiksagevimabo injekcinis tirpalas (su tamsiai pilku dangteliu);
- cilgavimabo injekcinis tirpalas (su baltu dangteliu).

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

#### Padidėjęs jautrumas, įskaitant anafilaksiją

Po EVUSHELD pavartojimo buvo pranešta apie sunkias padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant anafilaksiją (žr. 4.8 skyrių). Pasireiškus kliniškai reikšmingos padidėjusio jautrumo reakcijos ar anafilaksijos požymių ar simptomų, reikia nedelsiant nutraukti vartojimą bei skirti reikiamų vaistinių preparatų ir (arba) taikyti palaikomąjį gydymą.

#### Kardiovaskuliniai ir (arba) tromboemboliniai reiškiniai

PROVENT tyrimo metu EVUSHELD vartojusių tiriamųjų grupėje sunkių širdies ir tromboembolinių nepageidaujamų reiškinių nustatyta dažniau negu placebo grupėje (atitinkamai 1,6 % ir 0,9 %). Šiuos reiškinius galima paaiškinti tuo, kad dauguma tyrimo dalyvių turėjo kardiovaskulinių rizikos veiksnių ir (arba) jų anamnezėje buvo nustatyta kardiovaskulinių ligų.

Priežastinis ryšys tarp EVUSHELD ir šių reiškinių nenustatytas.

Prieš skiriant EVUSHELD asmenims, kuriems yra didelė kardiovaskulinių arba tromboembolinių reiškinių rizika, reikia įvertinti riziką ir naudą. Pacientus reikia informuoti apie kardiovaskulinių reiškinių požymius ir simptomus (ypač krūtinės skausmą, dusulį, bendrą negalavimą, apsvaigimą ir apalimą) bei nurodyti, kad jų pajutus reikia nedelsiant kreiptis į gydytoją.

#### Kliniškai reikšmingi kraujavimo sutrikimai

EVUSHELD, kaip kitų vaistinių preparatų, į raumenis leidžiama atsargiai esant trombocitopenijai ar krešėjimo sutrikimui.

### Atsparumas antivirusiniams vaistiniams preparatams

Atliekant EVUSHELD klinikinius tyrimus, vyravo alfa, beta, gama ir delta atmainos. Cirkuliuojančios SARS-CoV-2 viruso atmainos gali būti susijusios su atsparumu monokloniniams antikūnams, tokiems kaip tiksagevimabas ir cilgavimabas. EVUSHELD neutralizuojamasis aktyvumas prieš SARS-CoV-2 viruso atmainas *in vitro* parodytas 3 lentelėje (žr. 5.1 skyrių).

Profilaktiškai EVUSHELD vartojusius pacientus reikia informuoti apie galimą infekcijos proveržį.

Apsaugos nuo atmainų, kurių neutralizavimo *in vitro* aktyvumas sumažėjo, trukmė neaiški.

Pacientams reikia nurodyti nedelsiant kreiptis į gydytoją, pasireiškus COVID-19 požymiams ar simptomams (dažniausi simptomai: karščiavimas, kosulys, nuovargis, skonio ar uoslės praradimas; pavojingiausi simptomai: pasunkėjęs kvėpavimas ar dusulys, kalbos ar judesių sutrikimas, minčių susipainiojimas (konfūzija) ir krūtinės skausmas).

Sprendžiant dėl COVID-19 gydymo EVUSHELD, reikia atsižvelgti į tai, kas žinoma apie cirkuliuojančių SARS-CoV-2 viruso atmainų savybes, įskaitant geografinį paplitimą.

### COVID-19 vakcinos

Prieškontaktinė profilaktika EVUSHELD nepakeičia COVID-19 vakcinacijos asmenims, kuriems ji rekomenduojama.

### Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato kiekviename tiksagevimabo flakone ir kiekviename cilgavimabo flakone yra po 0,6 mg polisorbato 80. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

### Farmakokinetinė sąveika

Sąveikos žmogaus organizme tyrimų neatlikta.

EVUSHELD neturėtų metabolizuoti kepenų fermentai, jo neturėtų būti šalinama per inkstus. Tiksagevimabo ir cilgavimabo neišskiriama per inkstus, jų nemetabolizuoja citochromo P450 (CYP) fermentai, todėl nesitikima jų sąveikos su per inkstus išskiriamais vaistiniais preparatais, CYP fermentų substratais, induktoriais ar inhibitoriais.

Farmakokinetikos modeliavimo duomenimis, skiepijimas nuo COVID-19 po EVUSHELD vartojimo neturi kliniškai reikšmingos įtakos jo klirensui.

Farmakokinetikos modeliavimo duomenimis, sutrikusi imuninės sistemos funkcija neturi kliniškai reikšmingos įtakos EVUSHELD klirensui.

### Farmakodinaminė sąveika

Sąveikos žmogaus organizme tyrimų neatlikta.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Nėštumas

Tiksagevimabo ir cilgavimabo vartojimo nėščioms moterims duomenų nėra arba yra nedaug.

Ikiklinikinių tiksagevimabo ir cilgavimabo toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų neatlikta (žr. 5.3 skyrių). Kryžminio audinių reaktyvumo tiksagevimabui ir cilgavimabui tyrimai, atlikti su žmogaus vaisiaus audiniais, klinikinį susirūpinimą keliančio prisijungimo neparodė. Žinoma, kad žmogaus imunoglobulino G1 (IgG1) prasiskverbia per placentą, todėl tiksagevimabo ir cilgavimabo gali patekti iš moters į besivystantį vaisių. Terapinė nauda ir rizika, kurias galėtų sukelti tiksagevimabo ir cilgavimabo patekimas per placentą į besivystančio vaisiaus organizmą, nėra žinomos.

EVUSHELD nėštumo metu reikia skirti tik tada, kai laukiama nauda motinai viršija galimą riziką vaisiui.

### Žindymas

Ar tiksagevimabo arba cilgavimabo išsiskiriama į moters pieną nenustatyta, tačiau yra žinoma, kad moters IgG pirmosiomis dienomis po gimdymo į pieną patenka.

Tiksagevimabas ir cilgavimabas yra tiesiogiai nukreipti į SARS-CoV-2 spyglio baltymą, o per burną pavartotų antikūnų sisteminė absorbcija yra maža, todėl esant klinikiniam poreikiui galima svarstyti EVUSHELD vartojimo žindymo laikotarpiu tikslingumą.

### Vaisingumas

Tiksagevimabo ir cilgavimabo poveikio žmonių vaisingumui duomenų nėra. Poveikis vyriškos ir moteriškos lyties gyvūnų vaisingumui netirtas.

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

EVUSHELD gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

### Saugumo duomenų santrauka

Vykdam 3 fazės profilaktikos vystymo programą (įskaitant PROVENT tyrimą), 4 210 suaugusių tiriamųjų buvo suleistos 150 mg tiksagevimabo ir 150 mg cilgavimabo dozės į raumenis. Dažniausios ( $\geq 1\%$ ) nepageidaujamos reakcijos buvo reakcijos injekcijos vietoje (1,6 %) ir padidėjusio jautrumo reakcijos (1,0 %).

TACKLE tyrimo metu 452 nehospitalizuotiems suaugusiems pacientams, sirgusiems lengvo ar vidutinio sunkumo COVID-19, buvo suleistos 300 mg tiksagevimabo ir 300 mg cilgavimabo dozės į raumenis. Gauti bendri saugumo duomenys yra panašūs kaip suleidus 150 mg tiksagevimabo ir 150 mg cilgavimabo profilaktikos tyrimų metu. Dažniausia nepageidaujama reakcija ( $\geq 1\%$ ) buvo reakcija injekcijos vietoje (2,4 %).

### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

2 lentelėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų grupes ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\,000$  iki  $1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\,000$  iki  $1/1\,000$ ), labai retas ( $1/10\,000$ ) ir nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

## 2 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

| MedDRA organų sistemų grupė                            | Nepageidaujama reakcija                     | Dažnis <sup>a</sup> |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------|
| Imuninės sistemos sutrikimai                           | padidėjęs jautrumas <sup>b</sup>            | dažnas              |
|                                                        | anafilaksija <sup>c</sup>                   | retas               |
| Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai    | su injekcija susijusi reakcija <sup>d</sup> | nedažnas            |
| Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos | reakcija injekcijos vietoje <sup>e</sup>    | dažnas              |

<sup>a</sup> Dažnis apskaičiuotas remiantis bendrais profilaktikos tyrimų duomenimis, gautais suleidus 150 mg tiksagevimabo ir 150 mg cilgavimabo.

<sup>b</sup> Įskaitant pasirinktinius terminus išbėrimą ir dilgėlinę.

<sup>c</sup> Nustatyta remiantis pranešimais, kurie buvo gauti po vaistinio preparato pateikimo į rinką / po registracijos (žr. 4.4 skyrių).

<sup>d</sup> Tarp reiškinių, kuriuos apima pasirinktinis terminas „su injekcija susijusi reakcija“, yra galvos skausmas, šaltkrėtis ir paraudimas, diskomfortas ar skausmingumas greta injekcijos vietos.

<sup>e</sup> Įskaitant pasirinktinius terminus skausmą injekcijos vietoje, eritemą injekcijos vietoje, niežėjimą injekcijos vietoje, reakciją injekcijos vietoje ir sukietėjimą injekcijos vietoje.

### *Vaikų populiacija*

Jaunesniems kaip 18 metų vaikams duomenų nėra (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema\*.

## 4.9 Perdozavimas

Specifinio gydymo perdozavus tiksagevimabo ir cilgavimabo nėra. Perdozavus reikia taikyti bendras palaikomąsias priemones, įskaitant gyvybinių funkcijų ir paciento klinikinės būklės stebėjimą.

Klinikinių tyrimų metu suleidus iki po 300 mg tiksagevimabo ir cilgavimabo į raumenis bei iki po 1 500 mg tiksagevimabo ir cilgavimabo į veną, dozę ribojančio toksinio poveikio nenustatyta.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imuniniai serumai ir imunoglobulinai, antivirusiniai monokloniniai antikūnai, ATC kodas – J06BD03.

#### Veikimo mechanizmas

Tiksagevimabas ir cilgavimabas yra du rekombinantiniai žmogaus IgG1κ monokloniniai antikūnai su aminorūgščių substitucijomis Fc regionuose, kurios pailgina antikūnų pusinį laiką, susilpnina jų efektorinę funkciją ir sumažina galimą nuo antikūnų priklausomo ligos pasunkėjimo riziką (žr. 5.3 skyrių). Tiksagevimabas ir cilgavimabas gali vienu metu prisijungti prie SARS-CoV-2 spyglio baltymo receptorių prijungiančio domeno (angl. *receptor binding domain, RBD*) nepersidengiančių sričių. Tiksagevimabas, cilgavimabas ir jų derinys prisijungia prie spyglio baltymo (pusiausvyros disociacijos konstantos yra atitinkamai  $K_D = 2,76 \text{ pM}$ ,  $13,0 \text{ pM}$  ir  $13,7 \text{ pM}$ ), todėl neleidžia jam sąveikauti su žmogaus AKF2 receptoriais ir užblokuoja SARS-CoV-2 viruso patekimą į ląsteles. Tiksagevimabas, cilgavimabas ir jų derinys užblokavo *RBD* prisijungimą prie žmogaus AKF2

receptorių, kai 50 % slopinamosios koncentracijos (SK<sub>50</sub>) buvo atitinkamai 0,32 nM (48 ng/ml), 0,53 nM (80 ng/ml) ir 0,43 nM (65 ng/ml).

### Antivirusinis aktyvumas

Tiriant neutralizaciją su Vero E6 ląstelėmis, tiksagevimabas, cilgavimabas ir jų derinys neutralizavo SARS-CoV-2 (JAV-WA1/2020 atrinktą padermę) esant 50 % efektyvioms koncentracijoms (EK<sub>50</sub>) atitinkamai 60,7 pM (9 ng/ml), 211,5 pM (32 ng/ml) ir 65,9 pM (10 ng/ml) koncentracijoms. Šios koncentracijos *in vitro* atitinka kliniškai veiksmingą 2,2 µg/ml EVUSHELD koncentraciją serume *in vivo*.

### Atsparumas antivirusiniams vaistiniams preparatams

Auginamos ląstelės buvo serijiniu būdu užkrėstos SARS-CoV-2 arba rekombinantiniu vezikulinio stomatito virusu, koduojančiu SARS-CoV-2 spyglio baltymą (pseudovirusu) aplinkoje esant vien tiksagevimabo, vien cilgavimabo arba jų abiejų. Aplinkoje esant cilgavimabo (bet ne tiksagevimabo ar tiksagevimabo ir cilgavimabo derinio) identifiikuota poveikio išvengiančių atmainų.

Neutralizacijos tyrimams buvo naudojami rekombinantiniai SARS-CoV-2 pseudovirusai su spyglio baltymo substitucijomis, rastomis visuomenėje cirkuliuojančiuose SARS-CoV-2. Sumažėjusį jautrumą tik tiksagevimabui turėjo atmainos su F486S (> 600 kartų) ir F486V (121-149 kartus) substitucijomis. Sumažėjusį jautrumą tik cilgavimabui turėjo atmainos su R346I (> 200 kartų), K444E (> 200 kartų), K444Q (> 200 kartų) ir K444R (> 200 kartų) substitucijomis.

EVUSHELD neutralizuojamasis aktyvumas prieš pseudovirusą ir (arba) gyvo viruso SARS-CoV-2 atmainos padermes parodytas 3 lentelėje.

Duomenys kaupiami toliau siekiant geriau įvertinti kaip autentiško SARS-CoV-2 ir pseudotipinių VLP tyrimų metu nustatytas poveikio susilpnėjimas gali koreliuoti su klinikinėmis baigtimis.

**3 lentelė. Pseudoviruso ir autentiško SARS-CoV-2 neutralizacijos duomenys SARS-CoV-2 atmainų substitucijoms jas kartu veikiant tiksagevimabu ir cilgavimabu**

| Pango eilė su<br>spyglio baltymo<br>substitucijomis | Tirtos būdingos RBD<br>substitucijos | Jautrumo sumažėjimas<br>kartais <sup>a</sup> |                               | SK <sub>50</sub> (ng/ml)        |                               |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
|                                                     |                                      | Pseudo-<br>virusas <sup>b</sup>              | Gyvas<br>virusas <sup>c</sup> | Pseudo-<br>virusas <sup>b</sup> | Gyvas<br>virusas <sup>c</sup> |
| Susirūpinimą keliančios atmainos                    |                                      |                                              |                               |                                 |                               |
| B.1.1.7 (alfa, JK)                                  | N501Y                                | 1,0-5,2                                      | 0,5-1,4                       | 1,1-9,0                         | 4-39,5                        |
| B.1.351 (beta,<br>Pietų Afrika)                     | K417N:E484K:N501Y                    | 2,5-5,5                                      | 0,9-3,8                       | 5,6-11,4                        | 6,5-256                       |
| P.1 (gama,<br>Brazilija)                            | K417T:E484K:N501Y                    | 0,8-1,7                                      | 0,4-2                         | 1,8-2,7                         | 3,2-8                         |
| B.1.617.2 (delta,<br>Indija)                        | L452R:T478K                          | 1-1,2                                        | 0,6-1,0                       | 1,9-2,2                         | 3-7,5                         |
| AY,1/AY.2 (delta<br>[+K417N], Indija)               | K417N:L452R:T478K                    | 1,0                                          | ND                            | 1,9                             | ND                            |

| Pango eilė su spyglio baltymo substitucijomis | Tirtos būdingos RBD substitucijos                                                                                                               | Jautrumo sumažėjimas kartais <sup>a</sup> |                            | SK <sub>50</sub> (ng/ml)    |                            |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
|                                               |                                                                                                                                                 | Pseudo-virusas <sup>b</sup>               | Gyvas virusas <sup>c</sup> | Pseudo-virusas <sup>b</sup> | Gyvas virusas <sup>c</sup> |
| B.1.1.529 omicron, BA.1 (Botsvana)            | G339D:S371L:S373P:<br>S375F:K417N:N440K:<br>G446S:S477N:T478K:<br>E484A:Q493R:G496S:<br>Q489R:N501Y:Y505H                                       | 132-183 <sup>d</sup>                      | 12-30 <sup>d</sup>         | 51-277 <sup>d</sup>         | 147-278 <sup>d</sup>       |
| Omicron BA.1.1 (kelios šalys)                 | G339D:R346K:S371L: S373P:<br>S375F:K417N:<br>N440K:G446S:S477N:<br>T478K:E484A:Q493R:<br>G496S:Q489R:N501Y: Y505H                               | 424 <sup>d</sup>                          | 176 <sup>d</sup>           | 466 <sup>d</sup>            | 1 147 <sup>d</sup>         |
| Omicron BA.2 (kelios šalys)                   | G339D:S371F:S373P:<br>S375F:T376A:D405N:<br>R408S:K417N:N440K:S477N:<br>T478K:E484A:<br>Q493R:Q498R:N501Y:<br>Y505H:H655Y:N679K:P681H:<br>N764K | 3,2                                       | 5,4                        | 9,8                         | 35                         |
| Omicron BA.2.12.1 (JAV)                       | G339D:S371F:S373P:<br>S375F:T376A:D405N:<br>R408S:K417N:N440K:<br>L452Q:S477N+T478K:<br>E484A:Q493R:Q498R:<br>N501Y: Y505H                      | 5                                         | ND                         | 10,7                        | ND                         |
| Omicron BA.2.75 (Indija)                      | G339H:S371F:S373P:<br>S375F:T376A:D405N:R408S:<br>K417N:N440K:G446S:N460K:<br>S477N:T478K:E484A:Q498R:<br>N501Y:Y505H                           | 2,4-15                                    | ND                         | 1,2-14                      | ND                         |
| Omicron BA.2.75.2 (Indija)                    | BA.2.75:R346T:F486S                                                                                                                             | > 5 000 <sup>e</sup>                      | ND                         | > 10 000 <sup>e</sup>       | ND                         |
| Omicron BA.3 (kelios šalys)                   | G339D:S371F:S373P:<br>S375F:D405N:K417N:<br>N440K:G446S:S477N:<br>T478K:E484A:Q493R:<br>Q498R:N501Y:Y505H                                       | 16                                        | ND                         | 34,5                        | ND                         |
| Omicron BA.4 (kelios šalys)                   | G339D:S371F:S373P:<br>S375F:T376A:D405N:<br>R408S:K417N:N440K:<br>L452R:S477N:T478K:<br>E484A:F486V:Q498R:<br>N501Y:Y505H                       | 33-65 <sup>d</sup>                        | ND                         | 65-69,4 <sup>d</sup>        | ND                         |

| Pango eilė su spyglio baltymo substitucijomis | Tirtos būdingos RBD substitucijos                                                                                                                            | Jautrumo sumažėjimas kartais <sup>a</sup> |                            | SK <sub>50</sub> (ng/ml)    |                            |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
|                                               |                                                                                                                                                              | Pseudo-virusas <sup>b</sup>               | Gyvas virusas <sup>c</sup> | Pseudo-virusas <sup>b</sup> | Gyvas virusas <sup>c</sup> |
| Omicron BA.4.6 (JAV)                          | G339D:R346T:S371F:<br>S373P:S375F:T376A:<br>D405N:R408S:K417N:N440K:<br>L452R:S477N:T478K:E484A:F<br>486V:Q498R:N501Y:Y505H                                  | >1 000 <sup>e</sup>                       | ND                         | >1 000 <sup>e</sup>         | ND                         |
| Omicron BA.5 (kelios šalys)                   | G339D:S371F:S373P:<br>S375F:T376A:D405N:<br>R408S:K417N:N440K:<br>L452R:S477N:T478K:<br>E484A:F486V:Q498R:<br>N501Y:Y505H                                    | 33-65 <sup>d</sup>                        | 2,8-16 <sup>d</sup>        | 65-69,4 <sup>d</sup>        | 56,6-229 <sup>d</sup>      |
| Omicron BF.7 (JAV / Belgija)                  | BA.4:R346T                                                                                                                                                   | >5 000 <sup>e</sup>                       | ND                         | >10 000 <sup>e</sup>        | ND                         |
| Omicron BJ.1 (kelios šalys)                   | G339H:R346T:L368I:<br>S371F:S373P:S375F:<br>T376A:D405N:R408S:<br>K417N:N440K:V445P:<br>G446S:S477N:T478K:<br>V483A:E484A:F490V:<br>Q493R:Q498R:N501Y: Y505H | 228-424                                   | ND                         | 228-848                     | ND                         |
| Omicron BQ.1 (Nigerija)                       | BA.5:K444T:N460K                                                                                                                                             | >2 000 <sup>e</sup>                       | ND                         | >10 000 <sup>e</sup>        | ND                         |
| Omicron BQ.1.1 (kelios šalys)                 | BA.5:R346T:K444T:N460K                                                                                                                                       | >2 000 <sup>e</sup>                       | ND                         | >10 000 <sup>e</sup>        | ND                         |
| Omicron BN.1 (kelios šalys)                   | G339D:R346T:K356T:S371F:S<br>373P:S375F:D405N:R408S:K4<br>17N:N440K:G446S:<br>N460K:S477N:T478K:<br>E484A:F490S:Q493R:Q498R:<br>Y505H                        | 68                                        | ND                         | 61-68                       | ND                         |
| Omicron XBB (kelios šalys)                    | G339H:R346T:L368I:S371F:S<br>373P:S375F:T376A:D405N:R4<br>08S:K417N:N440K:<br>V445P:G446S:N460K:S477N:<br>T478K:E484A:F486S:F490S:<br>Q498R:N501Y:Y505H      | >1 400 <sup>e</sup>                       | ND                         | >1 600 <sup>e</sup>         | ND                         |

| Pango eilė su spyglio baltymo substitucijomis | Tirtos būdingos RBD substitucijos                                                                                                                                                                                                                                                                 | Jautrumo sumažėjimas kartais <sup>a</sup> |                            | SK <sub>50</sub> (ng/ml)    |                            |
|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
|                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Pseudo-virusas <sup>b</sup>               | Gyvas virusas <sup>c</sup> | Pseudo-virusas <sup>b</sup> | Gyvas virusas <sup>c</sup> |
| XBB.1 (kelios šalys)                          | T19I:del24-26:A27S:V83A:<br>G142D:Y144-:H146Q:Q183E:<br>V213E:G252V:G339H:<br>R346T:L368I:S371F:S373P:<br>S375F:T376A:D405N:R408S:<br>K417N:N440K:V445P:<br>G446S:N460K:S477N:T478K:<br>E484A:F486S:F490S:Q498R:N<br>501Y:Y505H:D614G:<br>H655Y:N679K:P681H:<br>N764K:D796Y:Q954H:<br>N969K       | >5 000 <sup>e</sup>                       | ND                         | >10 000 <sup>e</sup>        | ND                         |
| Omicron XBB.1.5 (kelios šalys)                | G339H:R346T:L368I:<br>S371F:S373P:S375F:<br>T376A:D405N:R408S:<br>K417N:N440K:V445P:<br>G446S:N460K:S477N:<br>T478K:E484A:F486S:F490S:Q<br>498R:N501Y:Y505H                                                                                                                                       | >5 000 <sup>e</sup>                       | ND                         | >10 000 <sup>e</sup>        | ND                         |
| Omicron XBB.1.16 (Indija)                     | T19I:del24-26:A27S:V83A:<br>G142D:Y144-:H146Q:E180V:<br>Q183E:V213E:G252V:<br>G339H:R346T:L368I:S371F:S<br>373P:S375F:T376A:D405N:R4<br>08S:K417N:N440K:<br>V445P:G446S:N460K:S477N:<br>T478R:E484A:F486P:F490S:Q<br>498R:N501Y:Y505H:<br>D614G:H655Y:N679K:P681H:<br>N764K:D796Y:Q954H:<br>N969K | >5 000 <sup>e</sup>                       | ND                         | >10 000 <sup>e</sup>        | ND                         |
| Omicron XBB.1.5.10/EG.5 (kelios šalys)        | XBB.1.5:F456L                                                                                                                                                                                                                                                                                     | >5 000 <sup>e</sup>                       | ND                         | 10 000 <sup>e</sup>         | ND                         |
| Omicron EG.5.1 (kelios šalys)                 | XBB.1.5:Q52H:F456L                                                                                                                                                                                                                                                                                | >5 000 <sup>e</sup>                       | ND                         | 10 000 <sup>e</sup>         | ND                         |

| Pango eilė su spyglio baltymo substitucijomis | Tirtos būdingos RBD substitucijos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Jautrumo sumažėjimas kartais <sup>a</sup> |                            | SK <sub>50</sub> (ng/ml)    |                            |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
|                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Pseudo-virusas <sup>b</sup>               | Gyvas virusas <sup>c</sup> | Pseudo-virusas <sup>b</sup> | Gyvas virusas <sup>c</sup> |
| Omicron BA.2.86 (kelios šalys)                | 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      | >5 000 <sup>e</sup>                       | ND                         | >10 000 <sup>e</sup>        | ND                         |
| Omicron JN.1 (kelios šalys)                   | 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 | >5 000 <sup>e</sup>                       | ND                         | >10 000 <sup>e</sup>        | ND                         |

<sup>a</sup> Sumažėjusios potencijos *in vitro* diapazonas keliuose kartu esančių substitucijų rinkiniuose ir (arba) tyrimų laboratorijose, naudojančiose mokslinių tyrimų metodus; monokloninio antikūno MSK<sub>50</sub> vidutinis pokytis kartais (palyginus su natūralaus viruso referencine paderme).

<sup>b</sup> Tirti pseudovirusai, išreiškiantys visą SARS-CoV-2 spyglio varianto baltymą ir atskiras būdingas jo substitucijas (išskyrus L452Q), įskaitant alfa (+L455F, E484K, F490S, Q493R ir (arba) S494P) ir delta (+K417N) atmainas, papildomai turinčius nurodytų RBD substitucijų, kurių šiose eilėse neberandama arba randama labai mažai.

<sup>c</sup> Tirti autentiški SARS-CoV-2, išreiškiantys visą spyglio baltymo atmainą, įskaitant alfa (+E484K arba S494P) atmainą, turinčią nurodytų papildomų RBD substitucijų, kurių šiose eilėse neberandama arba randama labai mažai.

<sup>d</sup> Apsaugos nuo šios atmainos trukmė yra neaiški.

<sup>e</sup> Mažai tikėtina, kad kartu vartojami tiksagevimabas ir cilgavimabas būtų aktyvūs prieš šią atmainą.

ND – nėra duomenų, RBD – receptorių prijungiantis domeną (angl. *receptor binding domain*).

Kaip pseudoviruso ar autentiško SARS-CoV-2 jautrumas neutralizacijai koreliuoja su klinikinėmis baigtimis, nėra žinoma.

Atliekant PROVENT tyrimą, apsilankymų dėl ligos metu gauti 21 simptomine COVID-19 liga sirgusio tiriamojo sekoskaitos duomenys (7 – vartojusiųjų tiksagevimabo ir cilgavimabo ir 14 – placebo grupės). Kai alelių frakcija mėginiuose buvo  $\geq 25\%$ , dažniausiai rastos susirūpinimą kėlusios arba dominančios atmainos buvo alfa (iš viso 5 atvejai, visi placebo grupėje) ir delta (iš viso 7 atvejai, iš jų 6 placebo ir 1 – EVUSHELD grupėje). Be to, rastos 7 pradinei atmainai būdingos sekos (3 placebo ir 4 – EVUSHELD grupėje).

Tiksagevimabo ir cilgavimabo deriniui atsparios atmainos gali turėti kryžminį atsparumą ir kitiems monokloniniams antikūnams prieš SARS-CoV-2 RBD. Tiksagevimabo ir cilgavimabo derinys išliko aktyvus prieš pseudovirusus, kurie turėjo atskirų SARS-CoV-2 spyglio baltymo substitucijų (E484D/K/Q, F490S, Q493R, S494P, K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, F486V ir Q493K), nustatytų atmainose, išvengusiose neutralizacijos kitais monokloniniais antikūnais prieš SARS-CoV-2 spyglio baltymo RBD.

Atliekant TACKLE tyrimą, pirmojo vizito metu gauti 749 tyrimo dalyvių (382 gavusių tiksagevimabą ir cilgavimabą bei 367 – placebo) sekoskaitos duomenys. Kai alelių frakcija mėginiuose buvo  $\geq 25\%$ , susirūpinimą keliančiomis ar dominančiomis atmainomis užsikrėtusių tiriamųjų dalis abejose tiriamosiose grupėse buvo panaši, įskaitant alfa, beta, gama, delta, lambda ir miu atmainas.

#### Farmakodinaminis poveikis

PROVENT tyrimo metu praėjus 8, 29, 58, 92, 183 ir 366 dienoms po 150 mg tiksagevimabo ir 150 mg cilgavimabo dozės injekcijos į raumenis, neutralizuojančių antikūnų titrų geometriniai vidurkiai (angl. *geometric mean titer, GMT*) buvo atitinkamai 19, 23, 18, 14, 6 ir 3 kartus didesni negu nustatyti titrai nuo COVID-19 pasveikusių pacientų plazmoje ( $GMT = 30,8$ ).

TACKLE tyrimo metu, 169 dienas po 300 mg tiksagevimabo ir 300 mg cilgavimabo dozės injekcijos į raumenis, EVUSHELD grupės tiriamiesiems nustatytų neutralizuojančių antikūnų GMT buvo daugiau kaip 5 kartus didesni negu nustatyti titrai placebo grupėje: atitinkamai 16, 14, 22, 18 ir 5,3 karto didesni praėjus 6, 15, 29, 85 ir 169 dienoms.

#### Imunogeniškumas

PROVENT tyrimo metu suleidus vieną EVUSHELD dozę (150 mg tiksagevimabo ir 150 mg cilgavimabo), susidariusių antikūnų prieš tiksagevimabą, prieš cilgavimabą ir prieš EVUSHELD rasta atitinkamai 7,6 % (234 iš 3 085), 11,3 % (341 iš 3 024) ir 13,1 % (403 iš 3 086) EVUSHELD gavusių tiriamųjų asmenų, kuriems buvo atlikti antikūnų prieš vaistinį preparatą tyrimai.

TACKLE tyrimo metu suleidus vieną EVUSHELD dozę (300 mg tiksagevimabo ir 300 mg cilgavimabo), susidariusių antikūnų prieš tiksagevimabą, prieš cilgavimabą ir prieš EVUSHELD rasta atitinkamai 7,3 % (27 iš 372), 12,7 % (46 iš 363) ir 14,5 % (54 iš 373) tiriamųjų asmenų, kuriems buvo atlikti antikūnų prieš vaistinį preparatą tyrimai.

Antikūnų prieš vaistinį preparatą įtakos farmakokinetikai ar saugumui nenustatyta.

#### Klinikinis veiksmingumas

##### *COVID-19 profilaktika*

PROVENT – tai 3 fazės, atsitiktinių imčių (2:1), dvigubai koduotas, placebo kontroliuojamas klinikinis tyrimas. Jo metu tirtas EVUSHELD vartojimas COVID-19 profilaktikai prieš kontaktą 18 metų ir vyresniems suaugusiems. Į šį tyrimą įtraukti asmenys, turėję didesnę nepakankamo organizmo atsako į aktyvią imunizaciją riziką (dėl 60 metų ar vyresnio amžiaus, gretutinių ligų, esamos lėtinės ligos, sutrikusio imuniteto ar vakcinų netoleravimo) arba didesnę SARS-CoV-2

infekcijos riziką (dėl lokalizacijos ar aplinkybių įtraukiant į tyrimą, pvz., sveikatos priežiūros darbuotojai, įskaitant ilgalaikės priežiūros įstaigų personalą, didelės rizikos pramonės sričių darbuotojai arba gyvenantys didelio tankio kolektyvuose, įskaitant studentus bendrabučiuose ir kareivinių gyventojus). Tiriamiesiems suleista 150 mg tiksagevimabo ir 150 mg cilgavimabo arba placebo (atliktos dvi atskiros injekcijos į raumenis). Į šį tyrimą neįtraukta žmonių, kuriems anksčiau laboratorijoje buvo patvirtinta SARS-CoV-2 infekcija arba atrankos metu rasta SARS-CoV-2 antikūnų.

Pradiniai EVUSHELD ir placebo grupių demografiniai duomenys buvo gerai subalansuoti. Amžiaus mediana buvo 57 metai (24 % tiriamųjų buvo 65 metų ir vyresni bei 4 % – 75 metų ir vyresni), 46 % buvo moterys, 73 % – baltodžiai, 3 % – azijiečiai, 17 % – juodaodžiai ir (ar) afroamerikiečiai, 15 % – kilę iš ispaniškai kalbančių šalių ar Lotynų Amerikos. 78 % iš 5 197 tiriamųjų įtraukimo metu sirgo gretutinėmis ligomis arba turėjo padidėjusią sunkios COVID-19 riziką dėl kitų priežasčių, įskaitant nutukimą (42 %), diabetą (14 %), širdies ir kraujagyslių ligas (8 %), vėžį, įskaitant buvusį anksčiau (7 %), lėtinę obstrukcinę plaučių ligą (5 %), lėtinę inkstų ligą (5 %), lėtinę kepenų ligą (5 %), imunosupresantų vartojimą (3 %) ir imunitetą silpninančias ligas (< 1 %).

Į pirminę analizę įtraukti 5 172 tiriamieji, kurių SARS-CoV-2 AT-PGR testas iš pradžių buvo neigiamas. Iš jų 3 441 vartojo EVUSHELD ir 1 731 – placebo. EVUSHELD, palyginus su placebo, reikšmingai ( $p < 0,001$ ) sumažino SARS-CoV-2 AT-PGR teigiamos simptominės COVID-19 ligos riziką (4 lentelė). Stebėjimo po vaistinio preparato vartojimo trukmės mediana buvo 83 dienos.

**4 lentelė. COVID-19 dažnis**

|                       | N     | Atvejų skaičius <sup>a</sup> ,<br>n (%) | Santykinis rizikos<br>sumažėjimas, % (95 %<br>PI) |
|-----------------------|-------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------|
| EVUSHELD <sup>b</sup> | 3 441 | 8 (0,2 %)                               | 77 % (46, 90)                                     |
| Placebas              | 1 731 | 17 (1 %)                                |                                                   |

PI – pasikliautinis intervalas, N – analizuotų tiriamųjų skaičius.

<sup>a</sup> Pirminė (pagrindinė) vertinamoji baigtis. COVID-19 atvejis buvo fiksuojamas pirmą kartą nustatčius SARS-CoV-2 AT-PGR teigiamą simptominę ligą laikotarpiu nuo vaistinio preparato vartojimo iki 183 dienos.

<sup>b</sup> 150 mg tiksagevimabo ir 150 mg cilgavimabo.

Veiksmingumas visiems iš anksto numatytiems pogrupiams, sudarytiems pagal amžių, lytį, etninę priklausomybę, pradines gretutines ligas ar su padidėjusia sunkios COVID-19 rizika susijusius sutrikimus, buvo panašus.

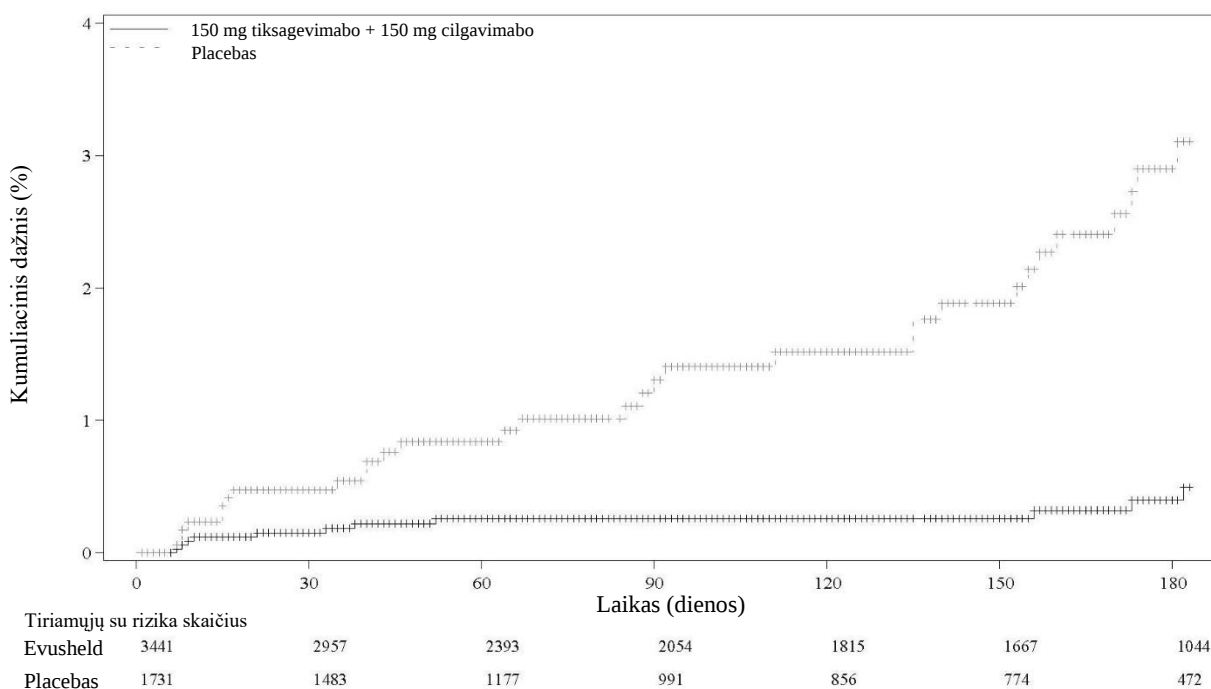
EVUSHELD grupėje sunkios ir (ar) kritinės COVID-19 ligos atvejų nebuvo (toks atvejis apibrėžtas kaip SARS-CoV-2 AT-PGR teigiama simptominė liga bent su pneumonija [karščiavimas, kosulys, tachipnėja ar dusulys ir plaučių infiltratai] arba hipoksemija [ $SpO_2 < 90$  % kvėpuojant patalpos orą ir (arba) sunkus kvėpavimo sutrikimas] bei PSO klinikinio progresavimo skalės bent 5 balų rodikliu). Placebo grupėje užfiksuotas vienas toks atvejis (0,1 %).

Kad būtų galima *post-hoc* atnaujinti saugumo ir veiksmingumo analizę, nustatyta papildoma duomenų rinkimo pabaigos data (EVUSHELD ir placebo grupės tiriamųjų stebėjimo trukmės mediana buvo po 6,5 mėn.). SARS-CoV-2 AT-PGR teigiamos simptominės ligos santykinė rizika sumažėjo 83 % (95 % PI: 66, 91) (užfiksuota 11 atvejų 3 441 EVUSHELD grupės tiriamiesiems (0,3 %) ir 31 atvejis – 1 731 placebo grupės tiriamajam (1,8 %), žr. 1 pav.). Tiriamiesiems, kuriems suleista EVUSHELD, sunkios ar kritinės COVID-19 atvejų nebuvo (placebo grupėje buvo 2 tokie atvejai).

Atlikus visų dalyvių, kuriems suleista EVUSHELD arba placebo, įskaitant 25 tiriamuosius, kuriems vėliau buvo nustatytas teigiamas SARS-CoV-2 AT-PGR rezultatas, žvalgomąją analizę, santykinė SARS-CoV-2 AT-PGR teigiamos simptomatinės ligos rizika sumažėjo 78 % (95 % PI 59-88)

(užfiksuota 14 atvejų 3 460 EVUSHELD grupės tiriamiesiems (0,4 %) ir 31 atvejis – 1 737 placebo grupės tiriamiesiems (1,8 %) po 6,5 mėnesio stebėjimo.

### 1 pav. Simptominio COVID-19 atvejų kumuliacinio dažnio kreivės pagal Kaplan Meier



1 paveikslėlyje pateikiamu laikotarpiu dominavo SARS-CoV-2 alfa, beta, gama, epsilon ir delta atmainos. Atsižvelgiant į pirminės vertinamosios baigties įvykių dažnį, veiksmingumas truko 6 mėnesius.

#### Lengvos ir vidutinio sunkumo COVID-19 ligos gydymas

TACKLE buvo 3 fazės atsitiktinių imčių (1:1) dvigubai koduotas placebo kontroliuojamas klininis tyrimas. Jo metu tirtas suaugusių pacientų, sergančių lengvo ar vidutinio sunkumo COVID-19, gydymas EVUSHELD. Į šį tyrimą įtraukti nuo COVID-19 neskiepyti, COVID-19 gydymui nehospitalizuoti asmenys, kuriems pasireiškė bent vienas bent lengvas COVID-19 simptomas. Gydymas pradėtas per 3 paras po teigiamo SARS-CoV-2 testo rezultato, per ne daugiau kaip 7 paras po COVID-19 simptomų pasireiškimo. Pacientams taikytas standartinis gydymas ir atliktos dvi atskiros 300 mg tixagevimabo ir 300 mg cilgavimabo (N = 413) arba placebo (N = 421) injekcijos į raumenis. Tiriamieji suskirstyti pagal laiką nuo simptomų pasireiškimo (praėjus ne mažiau kaip 5 paroms ar daugiau kaip 5 paroms) ir progresavimo į sunkią COVID-19 ligą riziką (didelė ar maža).

Tiriamosios ir placebo grupių demografinės ir ligos savybės buvo gerai subalansuotos. Įtraukiant į tyrimą, tiriamųjų amžiaus mediana buvo 46 metai (13 % buvo 65 metų ir vyresni), 50 % buvo moterys, 62 % – baltieji, 5,6 % – azijiečiai, 4 % – juodaodžiai ir 52 % – ispaniškos ar lotynų amerikietiškos kilmės. Dauguma (84 %) tirtų asmenų iš pradžių buvo serologiškai neigiami, 90 % progresavimo iki sunkios COVID-19 ligos riziką laikyta didesne dėl bent 65 metų amžiaus atsitiktinės atrankos metu, o jaunesniems kaip 65 metų tiriamiesiems dėl bent vienos ligos ar kito sunkios COVID-19 ligos išsivystymo rizikos veiksnio. Keliančiomis didelę riziką laikytos šios gretutinės ligos: nutukimas (KMI  $\geq 30$ ) – tokių buvo 43 %, esamas ar buvęs rūkymas – 40 %, hipertenzija – 28 %, lėtinė plaučių liga arba vidutinio sunkumo ar sunki astma – 12 %, diabetas – 12 %, širdies ir kraujagyslių ligos, įskaitant insultą anamnezėje – 9 %, imunosupresinė būklė (dėl solidinio organo, kraujo ar kaulų čiulpų transplantacijos, imunodeficito, ŽIV, kortikosteroidų ar kitų imunosupresantų vartojimo) – 5 %, vėžys – 4 %, lėtinė inkstų liga – 2 % ir lėtinė kepenų liga – 2 %.

Įtraukiant į šį tyrimą, 88 % pacientų būklė pagal PSO klininio progresavimo skalę įvertinta 2 balais, o 12 % pacientų – 3 balais. Simptomų trukmės iki gydymo mediana buvo 5 paras.

Pagrindinis veiksmingumo rodiklis buvo sudėtinis – sunkios COVID-19 ligos pasireiškimas arba mirtis dėl bet kokios priežasties iki 29-os paros iš pradžių nehospitalizuotiems tiriamiesiems, kuriems šio vaistinio preparato suleista per 7 paras nuo simptomų pasireiškimo. Sunki COVID-19 liga buvo konstatuojamas nustačius pneumoniją (karščiavimas, kosulys, tachipnėja ar dusulys ir plaučių infiltratai krūtinės ląstos rentgenogramoje arba kompiuterinės tomografijos tyrime) arba hipoksemiją ( $SpO_2 < 90$  % be deguonies terapijos ir/arba sunkiai sutrikęs kvėpavimas) ir esant bent 5 balų įverčiui PSO klinikinio progresavimo skalėje. EVUSHELD, palyginus su placebo, statistiškai reikšmingai sumažino sunkios COVID-19 arba mirties dėl bet kokios priežasties riziką (5 lentelė). Dėl mažos imties negalima daryti išvadų dėl veiksmingumo serologiškai teigiamiems pacientams.

**5 lentelė. Sunkaus COVID-19 pasireiškimo arba mirties dėl bet kokios priežasties dažnis iki 29-os dienos**

| Grupė                                                                                               | Gydymas               | N   | Atvejų skaičius, n (%) | Santykinis rizikos sumažėjimas, % (95 % PI) | p reikšmė <sup>a</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----|------------------------|---------------------------------------------|------------------------|
| Nehospitalizuoti pacientai, kuriems šio vaisto suleista per 7 paras po simptomų pasireiškimo (mFAS) | EVUSHELD <sup>b</sup> | 407 | 18 (4,4 %)             | 50 % (15, 71)                               | p = 0,010              |
|                                                                                                     | Placebas              | 415 | 37 (8,9 %)             |                                             |                        |
| Visi atsitiktinai atrinkti tirti asmenys, įskaitant hospitalizuotus ir nehospitalizuotus (FAS)      | EVUSHELD <sup>b</sup> | 446 | 24 (5,4 %)             | 42 % (5, 64)                                | p = 0,028              |
|                                                                                                     | Placebas              | 444 | 41 (9,2 %)             |                                             |                        |

PI – pasikliautinis intervalas, N = į analizę įtrauktų tirtų asmenų skaičius, mFAS (angl. *Modified full analysis set*) – modifikuotas pilnos analizės rinkinys, FAS (angl. *full analysis set*) – pilnos analizės rinkinys.

a. CMH testo duomenys suskirstyti pagal laiką po simptomų pasireiškimo (iki 5 parų ir daugiau kaip 5 paras) ir progresavimo iki sunkios COVID-19 ligos riziką (didelė plg. su maža).

b. 300 mg tiksagevimabo ir 300 mg cilgavimabo.

Trūkstanti organizmo atsako į gydymą duomenys neįtraukti.

Nehospitalizuotiems pacientams, kuriems šio vaistinio preparato suleista per 5 paras po simptomų pasireiškimo, santykinė rizika sumažėjo 67 % (95 % PI 31, 84) (p = 0,002).

Pagrindinio sudėtinio rodiklio duomenis nulėmė sunkios COVID-19 dažnis. Iki 29-os paros nustatyti 7 mirties atvejai: 3 – EVUSHELD ir 4 – placebo grupėje. 2 iš 7 mirčių nebuvo susijusios su COVID-19 (jos abi buvo EVUSHELD grupėje ir pridėtos prie pagrindinio sudėtinio rodiklio).

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti EVUSHELD tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis COVID-19 profilaktikai ir gydymui (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Tiksagevimabo ir cilgavimabo farmakokinetika yra panaši ir tiesinė, jos rodikliai yra proporcingi dozei suleidus į veną vieną dozę nuo 150 mg tiksagevimabo ir 150 mg cilgavimabo iki 1 500 mg tiksagevimabo ir 1 500 mg cilgavimabo. Sveikų savanorių ir pacientų, įtrauktų į tris III fazės tiksagevimabo ir cilgavimabo tyrimus: profilaktikos iki ekspozicijos tyrimą (PROVENT), profilaktikos po ekspozicijos tyrimą (STORMCHASER) bei lengvo ir vidutinio COVID-19 gydymo tyrimą (TACKLE); o taip pat 5 papildomus I ir II fazės tyrimus, kuriuose leistos dozės nuo 300 mg (150 mg tiksagevimabo ir 150 mg cilgavimabo) iki 600 mg (300 mg tiksagevimabo ir 300 mg cilgavimabo) ir raumenis bei nuo 300 mg (150 mg tiksagevimabo ir 150 mg cilgavimabo) iki 3 000 mg

(1 500 mg tiksagevimabo ir 1 500 mg cilgavimabo) į veną, populiacijos farmakokinetikos duomenų analizė rodo, kad tiksagevimabo, cilgavimabo ir EVUSHELD farmakokinetikos rodikliai yra proporcingi dozei.

### Absorbcija

Populiacinio farmakokinetikos modeliavimo duomenimis, suleidus vieną 150 mg tiksagevimabo ir 150 mg cilgavimabo dozę į raumenis, apskaičiuota didžiausios EVUSHELD koncentracijos serume ( $C_{max}$ ) mediana buvo 26,9 µg/ml (90 % prognozuojamasis intervalas [PI]: 12,6, 53,7), o laiko, kol susidarys  $C_{max}$ , mediana ( $T_{max}$ ) – 19 dienų (90 % PI: 5, 45).

Suleidus vieną 300 mg tiksagevimabo ir 300 mg cilgavimabo dozę į raumenis, apskaičiuota EVUSHELD  $C_{max}$  buvo 53,9 µg/ml (90% PI: 25,2, 107,3), o  $T_{max}$  mediana – 19 dienų (90 % PI: 5, 46).

Apskaičiuotas EVUSHELD absoliutus biologinis prieinamumas buvo 67,1 %, tiksagevimabo – 61,5 % ir cilgavimabo – 65,8 %.

### Pasiskirstymas

Farmakokinetikos modeliavimo duomenimis, centrinis tiksagevimabo pasiskirstymo tūris yra 3,17 l, cilgavimabo – 3,52 l, o periferinis – atitinkamai 1,77 l ir 1,82 l.

### Biotransformacija

Tiksagevimabas ir cilgavimabas, kaip ir endogeniniai IgG antikūnai, turėtų būti suskaidomi į mažus peptidus ir komponentines aminorūgštis vykstant katabolizmui.

### Eliminacija

EVUSHELD klirenso (CL) mediana buvo 0,05 l per parą (95 % PI: 0,049, 0,052), tiksagevimabo – 0,046 (0,044, 0,047) l per parą ir cilgavimabo – 0,052 (0,049, 0,054) litro per parą. Variavimas tarp individų sudarė atitinkamai 43 %, 41 % ir 44 %. Apskaičiuoto galutinio EVUSHELD pusinės eliminacijos periodo populiacijoje mediana buvo 79 dienos (5-as ir 95-as procentilis – 46 ir 101), tiksagevimabo – 81 diena (49 ir 106) bei cilgavimabo – 78 dienos (49 ir 97).

Suleidus vieną 150 mg tiksagevimabo ir 150 mg cilgavimabo dozę į raumenis, apskaičiuota EVUSHELD koncentracijos serume mediana po 29 dienų buvo 24,5 µg/ml (90 % PI: 11,8, 44,8), o po 183 dienų – 6,2 µg/ml (90 % PI: 1,8, 14,7).

Suleidus vieną 300 mg tiksagevimabo ir 300 mg cilgavimabo dozę į raumenis, apskaičiuota EVUSHELD koncentracijos serume mediana po 29 dienų buvo 49,1 µg/ml (90 % PI: 23,6, 89,5), o po 183 dienų – 12,5 µg/ml (90 % PI: 3,6, 29,3).

Kliniškai reikšmingo tiksagevimabo ir cilgavimabo klirenso skirtumo COVID-19 užsikrėtusiems asmenims, įtrauktiems į TACKLE ir į profilaktikos tyrimus, nenustatyta.

### Ypatingos populiacijos

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Specialių sutrikusios inkstų funkcijos tyrimų įtakos tiksagevimabo ir cilgavimabo farmakokinetikai neatlikta.

Nepakitę tiksagevimabas ir cilgavimabas su šlapimu nešalinami, todėl sutrikusi inkstų funkcija neturėtų daryti reikšmingos įtakos jų ekspozicijai. Taip pat nesitikima dializės įtakos tiksagevimabo ir cilgavimabo farmakokinetikai.

Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, tiksagevimabo ir cilgavimabo klirensas esant sutrikusiai inkstų funkcijai būna toks pat kaip tuomet, kai ji normali (vertinta pagal pradinį aGFG ir kreatinino klirensą). Populiacinės farmakokinetikos modelyje buvo per mažai tiriamųjų, kurių inkstų funkcija sunkiai sutrikusi, kad būtų galima daryti išvadas.

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Specialių sutrikusios kepenų funkcijos tyrimų įtakos tiksagevimabo ir cilgavimabo farmakokinetikai neatlikta. Sutrikusios kepenų funkcijos įtaka tiksagevimabo ir cilgavimabo farmakokinetikai turėtų būti maža.

Tiksagevimabas ir cilgavimabas turėtų būti katabolizuojami daugelyje audinių proteolizės būdu į aminorūgštis ir kitus baltymus, todėl sutrikusios kepenų funkcijos įtakos jų ekspozicijai nesitikima.

#### *Senyvas amžius*

17,6 % (N = 871) tiriamųjų, įtrauktų į apibendrintą farmakokinetikos analizę, buvo 65 metų ir vyresni, o 3,2 % (N = 156) – 75 metų ir vyresni. Kliniškai reikšmingo skirtumo tarp tiksagevimabo ir cilgavimabo farmakokinetikos senyvų ( $\geq 65$  metų) ir jaunesnių žmonių organizme nėra.

#### *Vaikų populiacija*

Tiksagevimabo ir cilgavimabo farmakokinetika jaunesnių kaip 18 metų žmonių organizme netirta.

Populiacinės farmakokinetikos analizės ir simuliacijos duomenimis, dozuoiant pagal rekomendacijas paaugliams nuo 12 metų, sveriantiems bent 40 kg, tiksagevimabo ir cilgavimabo ekspozicija serume turėtų būti panaši kaip suaugusiesiems, nes profilaktikos ir gydymo klinikiniuose tyrimuose dalyvavo panašaus svorio suaugusiųjų.

#### *Didelis kūno svoris*

Populiacinė farmakokinetikos analizė parodė, kad kuo didesnis kūno svoris, tuo mažesnė EVUSHELD didžiausia koncentracija serume ir koncentracija po 6 mėnesių. Apskaičiuota, kad didžiausia koncentracija ir koncentracija po 6 mėnesių 108 kg sveriančio suaugusiojo (87,5-as procentilis) serume turėtų būti maždaug 24 % mažesnės negu 81 kg sveriančio suaugusiojo (nurodomos medianos).

#### *Kitos ypatingos populiacijos*

Populiacinės farmakokinetikos analizės duomenimis, lytis, amžius, rasė, etninė priklausomybė, širdies ir kraujagyslių ligos, diabetas ir sutrikusi imuninės sistemos funkcija nedaro kliniškai reikšmingos įtakos tiksagevimabo ir cilgavimabo farmakokinetikai.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Tiksagevimabo ir cilgavimabo kancerogeniškumo, mutageniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų neatlikta.

Su *cynomolgus* beždžionėmis atlikti ikiklinikiniai prijungimo audiniuose ir vienos dozės toksiškumo tyrimai, įskaitant farmakologinio saugumo ir lokalaus toleravimo, specifinio pavojaus žmogui nerodo.

#### Nuo antikūnų priklausomas infekcijos sustiprėjimas (angl. *antibody-dependent enhancement, ADE*)

Tirta, ar tiksagevimabo ir cilgavimabo derinys neskatina nuo antikūnų priklausomo virusų patekimo į Raji ląsteles, išreiškiančias FcγRII. Šios ląstelės buvo inkubuojamos kartu su rekombinantiniu virusu, turinčiu pseudotipizuotą SARS-CoV-2 spyglio baltymą esant nuo 6,6 nM (1 µg/ml) iki 824 pM (125 ng/ml) antikūnų koncentracijai. Nustatyta, kad tiksagevimabas, cilgavimabas ir jų derinys patekti pseudovirusui į šias ląsteles nepadėjo.

ADE galimybė vartojant EVUSHELD taip pat įvertinta tiriant kitų negu žmogus primatų SARS-CoV-2 modeliu. Suleidus vaistinio preparato į kraujagyslę prieš užkrečiant virusu, nustatytas nuo dozės priklausomas visų baigčių (bendro viruso RNR kiekio plaučiuose ir nosies gleivinėje, infekcinio

viruso kiekio plaučiuose pagal TCID<sub>50</sub>, plaučių pažeidimo ir pataloginių histologinių pokyčių) pagerėjimas. Ligos sustiprėjimo požymių nepastebėta tiriant jokią dozę, įskaitant mažesnes už neutralizuojančias (iki 0,04 mg/kg).

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Histidinas  
Histidino hidrochloridas monohidratas  
Sacharozė  
Polisorbatas 80 (E 433)  
Injekcinis vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

#### Nepradurtas flakonas

3 metai

#### Paruošti švirkštai

Paruoštų švirkštų turinį reikia suvartoti nedelsiant. Jeigu tuoj pat suleisti neįmanoma už laikymo trukmę ir sąlygas yra atsakingas vartotojas. Paprastai laikymo trukmė turi neviršyti 4 val. 2 °C – 25 °C temperatūroje.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).  
Flakonus laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.  
Negalima užšaldyti.  
Negalima kratyti.

Pirmą kartą pradurto flakono ir paruoštų švirkštų laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

#### Tiksagevimabo flakonas

1,5 ml injekcinio tirpalo skaidraus stiklo flakone su chlorobutilo elastomeriniu kamščiu, užplombuotu tamsiai pilku nuplėšiamu aliuminio dangteliu.

#### Cilgavimabo flakonas

1,5 ml injekcinio tirpalo skaidraus stiklo flakone su chlorobutilo elastomeriniu kamščiu, užplombuotu baltu nuplėšiamu aliuminio dangteliu.

Pakuotės dydis: kiekvienoje dėžutėje yra 2 flakonai (po vieną tiksagevimabo ir cilgavimabo).

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

### Ruošimo instrukcija

Šį vaistinį preparatą turi paruošti sveikatos priežiūros specialistas aseptikos sąlygomis, kad būtų užtikrintas kiekvienos dozės sterilumas.

Prieš vartojant reikia apžiūrėti flakonus, ar nėra kietųjų dalelių ir spalvos pokyčių. Tikslagevimabo ir cilgavimabo tirpalai yra skaidrūs arba opalescuojantys, bespalviai arba šiek tiek gelsvi. Jei tirpalas drumstas, pakitusi spalva arba matosi dalelių, flakoną reikia išmesti. Flakonų negalima kratyti.

Kiekvieną tiksagevimabo ir cilgavimabo dozę reikia įtraukti į atskirą švirkštą ir suleisti į skirtingus raumenis, geriausia sėdmenų.

Paruoštų švirkštų laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.

### Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/22/1651/001

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data – 2022 m. kovo 25 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-  
Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI),  
ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR  
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI  
UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Samsung Biologics  
300, Songdo bio-daero,  
Yeonsu-gu, Incheon 21987,  
Korėjos Respublika

Lonza Biologics  
101 International Drive  
Portsmouth, NH 03801,  
JAV

WuXi Biologics Co., Ltd.  
108 Meiliang Road,  
Mashan, Binhu District, Wuxi, Jiangsu 214092,  
Kinijos Liaudies Respublika

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen,  
SE-152 57 Södertälje,  
Švedija

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė su vėlesniais atnaujinimais (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pateiks pirmąjį šio vaistinio preparato PASP per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;

- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

EVUSHELD 150 mg + 150 mg injekcinis tirpalas  
tixagevimabum + cilgavimabum

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename tiksagevimabo flakone (1,5 ml) yra 150 mg tiksagevimabo (100 mg/ml).  
Kiekviename cilgavimabo flakone (1,5 ml) yra 150 mg cilgavimabo (100 mg/ml).

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, sacharozė, polisorbatas 80 (E 433), injekcinis vanduo.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas  
1 tiksagevimabo flakonas  
1 cilgavimabo flakonas  
150 mg/1,5 ml tiksagevimabo  
150 mg/1,5 ml cilgavimabo

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Leisti į raumenis.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

#### **9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.  
Negalima užšaldyti.  
Negalima kratyti.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/22/1651/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ  
FLAKONO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

EVUSHELD 150 mg injekcija  
tixagevimabum

i.m.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

150 mg/1,5 ml

**6. KITA**

AstraZeneca

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ  
FLAKONO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

EVUSHELD 150 mg injekcija  
cilgavimabum

i.m.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

150 mg/1,5 ml

**6. KITA**

AstraZeneca

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### **EVUSHELD 150 mg + 150 mg injekcinis tirpalas** tiksagevimabas + cilgavimabas (*tixagevimabum + cilgavimabum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, arba vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra EVUSHELD ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant EVUSHELD
3. Kaip vartoti EVUSHELD
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti EVUSHELD
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra EVUSHELD ir kam jis vartojamas**

EVUSHELD sudaro dvi veikliosios medžiagos – tiksagevimabas ir cilgavimabas, kurios abi vadinamos *monokloniniais antikūnais*. Šie antikūnai yra baltymai, kurie prisijungia prie tam tikro SARS-CoV-2 (COVID-19 ligą sukeliančio viruso) baltymo, todėl neleidžia virusui patekti į žmogaus ląsteles.

EVUSHELD vartojamas COVID-19 ligos profilaktikai prieš kontaktą suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 metų, sveriantiems bent 40 kg.

EVUSHELD vartojamas COVID-19 ligai gydyti suaugusiesiems bei 12 metų ir vyresniems paaugliams, kurie sveria bent 40 kg:

- kai nereikia papildomai deguonies ir
- yra padidėjusi progresavimo iki sunkios COVID-19 ligos rizika (gydytojo vertinimu).

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant EVUSHELD**

**Šio vaisto vartoti draudžiama:**

- jeigu **yra alergija** tiksagevimabui, cilgavimabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

#### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti EVUSHELD:

- jeigu Jūsų kraujyje sumažėję kraujo plokštelių (trombocitų, kurie padeda kraujui krešėti), sutrikęs kraujo krešėjimas arba vartojate vaistų nuo krešulių susidarymo (antikoagulantų);
- jeigu Jums kada nors anksčiau po EVUSHELD suleidimo buvo pasireiškusi sunki alerginė reakcija arba kvėpavimo sutrikimas.

COVID-19 sukelia skirtingos SARS-CoV-2 viruso atmainos, kurios laikui bėgant kinta. EVUSHELD gali mažiau veiksmingai saugoti nuo kai kurių atmainų sukkelto COVID-19, palyginti su kitomis atmainomis. Jeigu atsirado COVID-19 simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją. COVID-19 skirtingus žmones veikia skirtingai:

- dažniausiai pasireiškiantys simptomai yra karščiavimas, kosulys, nuovargis ir skonio bei uoslės praradimas;
- pavojingiausi simptomai yra kvėpavimo pasunkėjimas ar dusulys, kalbos ar judėjimo sutrikimas, minčių susipainiojimas ir krūtinės skausmas.

#### **Nedelsdami pasakykite gydytojui, vaistininkui ar slaugytojui arba kreipkitės medicininės pagalbos:**

- jeigu pajustumėte koki nors **širdies sutrikimo** reiškinį, pvz.:
  - krūtinės skausmą;
  - dusulį;
  - bendrą diskomfortą, negalavimą ar prastą savijautą;
  - apsvaigimą ar apalpinimą;
- jeigu pastebėtumėte ar pajustumėte koki nors **sunkios alerginės reakcijos** požymį, pvz.:
  - pasunkėjusį kvėpavimą ar rijimą;
  - veido, lūpų, liežuvio ar gerklės (ryklės) patinimą;
  - stiprų odos niežulį su raudonu išbėrimu ar iškilimais.

#### **Vaikams ir paaugliams**

EVUSHELD negalima leisti vaikams, kurie yra jaunesni kaip 12 metų arba sveria mažiau kaip 40 kg.

#### **Kiti vaistai ir EVUSHELD**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui (nes dar nėra žinoma šio vaisto įtaka kitų vaistų poveikiui ir kitų vaistų įtaka jo poveikiui).

#### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Jeigu esate arba galbūt esate nėščia, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

- To reikia dėl to, kad nepakanka informacijos, ar šį vaistą saugu vartoti nėštumo metu.
- Šio vaisto skiriama tik tada, kai laukiama jo viršija galimą riziką motinai ir dar negimusiam vaikui.

Jei žindote kūdikį, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

- To reikia dėl to, kad nežinoma, ar šio vaisto patenka į moters pieną bei koks gali būti jo poveikis kūdikiui ir pieno gamybai.
- Ar toliau maitinti krūtimi bei ar vartoti šį vaistą, Jums padės nuspręsti gydytojas.

#### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

EVUSHELD įtakos gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus nesitikima.

#### **EVUSHELD sudėtyje yra polisorbato 80**

Šio vaisto kiekviename tiksagevimabo flakone ir kiekviename cilgavimabo flakone yra po 0,6 mg polisorbato 80. Polisorbitai gali sukelti alerginių reakcijų. Pasakykite savo gydytojui, jeigu žinote, kad Jums pasireiškia kokia nors alergija.

### **3. Kaip vartoti EVUSHELD**

Rekomenduojama dozė prieš kontaktą (profilaktikai) yra 300 miligramų (mg). Ją sudaro dvi injekcijos:

- 150 mg tiksagevimabo;
- 150 mg cilgavimabo.

Rekomenduojama dozė lengvai ir vidutinio sunkumo COVID-19 ligai gydyti yra 600 miligramų (mg). Ją sudaro dvi injekcijos:

- 300 mg tiksagevimabo;
- 300 mg cilgavimabo.

EVUSHELD sudaro 2 atskiri tirpalai (tiksavevimabo ir cilgavimabo). Gydytojas arba slaugytojas juos **suleis į skirtingus raumenis** (dažniausiai – po vieną į abu sėdmenis). Šios dvi injekcijos bus atliktos viena po kitos.

Kiek laiko Jus stebėti po šio vaisto injekcijos, nuspręs gydytojas arba slaugytojas. Taip daroma dėl to, kad gali pasireikšti šalutinis poveikis.

#### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

##### Šalutinis poveikis

**Dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- padidėjusio jautrumo reakcija (išbėrimas arba niežtintis raudonas išbėrimas ar iškilimai);
- reakcija injekcijos (suleidimo) vietoje (skausmas, paraudimas, niežulys, patinimas šalia injekcijos vietos).

**Nedažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- su injekcija susijusi reakcija (pvz., galvos skausmas, šaltkrėtis ir paraudimas, diskomfortas ar skausmingumas šalia injekcijos vietos).

**Retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų)

- staigi, sunki alerginė reakcija, pasireiškianti kvėpavimo pasunkėjimu, patinimu, galvos svaigimu, dažnu širdies plakimu, prakaitavimu ir sąmonės netekimu (anafilaksija).

##### Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, **pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui**. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

#### 5. Kaip laikyti EVUSHELD

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Už tinkamą šio vaisto laikymą ir nesuvartoto vaisto atliekų tvarkymą yra atsakingas Jūsų gydytojas, vaistininkas ar slaugytojas. Toliau pateikiama informacija yra skirta sveikatos priežiūros specialistams.

Ant dėžutės ir flakono etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Nepradurti flakonai:

- Laikyti šaldytuve (2°C–8°C).
- Negalima užšaldyti.
- Negalima kratyti.
- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruoštų švirkštų turinį reikia suvartoti nedelsiant. Esant reikalui, paruoštus švirkštus galima laikyti iki 4 val. 2°C–25°C temperatūroje.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### EVUSHELD sudėtis

Veikliosios medžiagos:

- tiksagevimabas (150 mg/1,5 ml tirpalo);
- cilgavimabas (150 mg/1,5 ml tirpalo).

Pagalbinės medžiagos: histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, sacharozė, polisorbata 80 (E 433) ir injekcinis vanduo.

### EVUSHELD išvaizda ir kiekis pakuotėje

EVUSHELD sudaro 2 skaidraus stiklo flakonai su injekciniu tirpalu:

- tiksagevimabo injekcinis tirpalas (su tamsiai pilku dangteliu) yra skaidrus arba opalescuojantis, bespalvis arba šiek tiek gelsvas;
- cilgavimabo injekcinis tirpalas (su baltu dangteliu) yra skaidrus arba opalescuojantis, bespalvis arba šiek tiek gelsvas.

Kiekvienoje dėžutėje yra 2 flakonai (po 1 tiksagevimabo ir cilgavimabo).

### Registruotojas

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedija

### Gamintojas

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen,  
SE-152 57 Södertälje,  
Švedija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

#### **България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

Associated Drug Co. Ltd  
Tel: +356 2277 8000

#### **Deutschland**

AstraZeneca GmbH  
Tel: +49 40 809034100

#### **Nederland**

AstraZeneca BV  
Tel: +31 85 808 9900

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

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

**France**

AstraZeneca  
Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Norge**

AstraZeneca AS  
Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH  
Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy  
Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<https://www.ema.europa.eu/>.

-----  
Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

**Vartojimas**

- Šį vaistinį preparatą turi paruošti sveikatos priežiūros specialistas aseptikos sąlygomis, kad būtų užtikrintas kiekvienos dozės sterilumas.

- Prieš vartojant tiksagevimabą ir cilgavimabą reikia apžiūrėti, ar nėra kietųjų dalelių ir spalvos pokyčių. Tiksagevimabo ir cilgavimabo tirpalai yra skaidrūs arba opalescuojantys, bespalviai arba šiek tiek gelsvi. Jei tirpalas drumstas, pakitusi spalva arba matosi dalelių, flakoną reikia išmesti.
- Flakonų negalima kratyti.
- Iš karto nesuvartojus pirmą kartą pradurto flakono turinio, vaistinį preparatą galima laikyti 4 val. 2 – 25 °C temperatūroje. Už laikymo trukmę ir sąlygas atsakingas vartotojas.
- Į vieną švirkštą įtraukite reikiamą tiksagevimabo dozę ir į atskirą švirkštą įtraukite reikiamą cilgavimabo dozę. Dviem atskirais švirkštais suleiskite vaistinius preparatus į raumenis į du skirtingus raumenis, geriausia sėdmenų.
- Tirpalo kiekis kiekviename flakone yra šiek tiek didesnis, kad būtų galima ištraukti 1,5 ml. Nesuvartotą tirpalą reikia išmesti.
- Paruoštų švirkštų turinį reikia suvartoti nedelsiant.
- Jeigu tuoj pat suleisti neįmanoma, už laikymo trukmę ir sąlygas yra atsakingas vartotojas. Paprastai laikymo trukmė turi neviršyti 4 val. 2 °C – 25 °C temperatūroje.

Nesuvartotą tirpalą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.