

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EVUSHELD 150 mg + 150 mg roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każde pudełko tekturowe zawiera dwie fiołki:

Każda fiołka z tiksagewimabem zawiera 150 mg tiksagewimabu w 1,5 mL (100 mg/mL).

Każda fiołka z cilgawimabem zawiera 150 mg cilgawimabu w 1,5 mL (100 mg/mL).

Tiksagewimab i cilgawimab są wytwarzane w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese hamster ovary*, CHO) metodą rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiołka z tiksagewimabem zawiera 0,6 mg polisorbatu 80.

Każda fiołka z cilgawimabem zawiera 0,6 mg polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań)

Roztwór przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego, o pH 6,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Profilaktyka przedekspozycyjna

Produkt leczniczy EVUSHELD jest wskazany do stosowania w profilaktyce przedekspozycyjnej COVID-19 u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg (patrz punkty 4.2, 5.1 i 5.2).

Leczenie

Produkt leczniczy EVUSHELD jest wskazany w leczeniu osób dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg) z COVID-19, którzy nie wymagają uzupełniającej tlenoterapii i którzy podlegają zwiększonemu ryzyku progresji do ciężkiej postaci COVID-19 (patrz punkty 4.2, 5.1 i 5.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy EVUSHELD musi być podawany przez osobę należącą do fachowego personelu medycznego.

Podawanie produktu leczniczego powinno odbywać się w warunkach umożliwiających leczenie ciężkich reakcji nadwrażliwości, takich jak anafilaksja. Pacjentów należy monitorować po podaniu produktu leczniczego zgodnie z lokalnie obowiązującą praktyką medyczną.

Dawkowanie

Profilaktyka przedekspozycyjna

Zalecana dawka u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg wynosi 150 mg tiksagewimabu i 150 mg cilgawimabu (Tabela 1), podawanych jako dwa, następujące po sobie wstrzyknięcia domięśniowe.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności po ponownym podaniu produktu nie są dostępne.

Ze względu na obserwowane zmniejszenie aktywności neutralizacyjnej *in-vitro*, czas trwania ochrony produktu leczniczego EVUSHELD przed niektórymi wariantami jest nieokreślony (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Leczenie

Zalecana dawka u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała co najmniej 40 kg wynosi 300 mg tiksagewimabu i 300 mg cilgawimabu (Tabela 1), podawanych jako dwa oddzielne, następujące po sobie wstrzyknięcia domięśniowe.

Produkt leczniczy EVUSHELD należy podać jak najszybciej po uzyskaniu dodatniego wyniku testu na obecność wirusa SARS-CoV-2 i w ciągu 7 dni od wystąpienia pierwszych objawów COVID-19 (patrz punkt 5.1).

Tabela 1 Zalecana dawka

Wskazanie	Dawka EVUSHELD tiksagewimab + cilgawimab	Dawka przeciwciała	Liczba potrzebnych fiolek ^a	Objętość pobierana z fiolki
Profilaktyka przedekspozycyjna	150 mg + 150 mg (1 opakowanie produktu leczniczego EVUSHELD)	tiksagewimab 150 mg	1 fiolka (ciemnoszare wieczko)	1,5 mL
		cilgawimab 150 mg	1 fiolka (białe wieczko)	1,5 mL
Leczenie	300 mg + 300 mg (2 opakowania produktu leczniczego EVUSHELD)	tiksagewimab 300 mg	2 fiolki (ciemnoszare wieczko)	3,0 mL
		cilgawimab 300 mg	2 fiolki (białe wieczko)	3,0 mL

^a Każda fiolka zawiera pewien nadmiar płynu, co umożliwia pobranie 150 mg (1,5 mL).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie ma konieczności dostosowania dawki u młodzieży w wieku 12 lat i starszych, ważących co najmniej 40 kg (patrz punkt 5.2). Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego EVUSHELD u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie we wstrzyknięciu domięśniowym.

Tiksagewimab i cilgawimab muszą zostać podane, jako dwa oddzielne, następujące po sobie wstrzyknięcia domięśniowe w różne miejsca, w dwa różne mięśnie, najlepiej w mięśnie pośladkowe.

Każde pudełko tekturowe zawiera dwie fiołki:

- tiksagewimab roztwór do wstrzykiwań (ciemnoszare wieczko);
- cilgawimab roztwór do wstrzykiwań (białe wieczko).

Instrukcja dotycząca sposobu postępowania z produktem leczniczym przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja

Po podaniu produktu leczniczego EVUSHELD zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia podmiotowych i przedmiotowych objawów istotnej klinicznie reakcji nadwrażliwości lub reakcji anafilaktycznej, należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego i zastosować odpowiednie produkty lecznicze i (lub) leczenie wspomagające.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe i (lub) zakrzepowo-zatorowe

W badaniu PROVENT więcej uczestników otrzymujących produkt leczniczy EVUSHELD doświadczyło poważnych, niepożądanych zdarzeń sercowych lub zakrzepowo-zatorowych w porównaniu do grupy placebo (1,6% w porównaniu z 0,9%). U większości uczestników występowały czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego i (lub) choroby sercowo-naczyniowej w wywiadzie, które mogłyby wyjaśniać wystąpienie takich zdarzeń.

Związek przyczynowy między produktem leczniczym EVUSHELD i tymi zdarzeniami nie został ustalony.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego EVUSHELD należy rozważyć ryzyko i korzyści u osób z wysokim ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych lub zakrzepowo-zatorowych. Pacjentów należy poinformować o podmiotowych i przedmiotowych objawach wskazujących na zdarzenia sercowo-naczyniowe (zwłaszcza ból w klatce piersiowej, duszność, męczliwość, uczucie

oszołomienia lub omdlenia) oraz konieczności niezwłocznego zwrócenia się o pomoc lekarską, jeśli takie objawy wystąpią.

Klinicznie istotne skazy krwotoczne

Tak jak w przypadku innych wstrzyknięć domięśniowych, należy zachować ostrożność podając produkt leczniczy EVUSHELD pacjentom z małopłytkowością lub zaburzeniami krzepnięcia.

Oporność przeciwwirusowa

Badania kliniczne z produktem leczniczym EVUSHELD były prowadzone, gdy przeważały warianty Alfa, Beta, Gamma i Delta. Krążące warianty wirusa SARS-CoV-2 mogą być powiązane z opornością na przeciwciała monoklonalne takie jak tixsagewimab i cilgawimab. Aktywność neutralizacyjną *in-vitro* produktu leczniczego EVUSHELD przeciwko wariantom wirusa SARS-CoV-2 przedstawiono w Tabeli 3 (patrz punkt 5.1).

Pacjenci, którzy otrzymali produkt leczniczy EVUSHELD profilaktycznie powinni zostać poinformowani o możliwości wystąpienia zakażeń przełamujących.

Czas trwania ochrony przed wariantami, wobec których obserwuje się zmniejszenie aktywności neutralizacyjnej *in-vitro* jest niepewny.

Należy poinformować pacjentów, aby niezwłocznie zgłaszali się po pomoc medyczną w przypadku wystąpienia przedmiotowych lub podmiotowych objawów COVID-19 (do najczęstszych objawów należy gorączka, kaszel, zmęczenie oraz utrata smaku lub węchu; najcięższe objawy obejmują trudności w oddychaniu lub duszność, utratę mowy bądź zdolności poruszania się lub dezorientację i ból w klatce piersiowej).

Podjęwszy decyzję o zastosowaniu produktu leczniczego EVUSHELD w leczeniu COVID-19 należy uwzględnić stan wiedzy o charakterystyce krążących wariantów wirusa SARS-CoV-2, w tym geograficznych regionach ich występowania.

Szczepionki przeciw COVID-19

Profilaktyka przedekspozycyjna z wykorzystaniem produktu leczniczego EVUSHELD nie zastępuje szczepienia przeciw COVID-19, u osób, dla których szczepienie przeciwko COVID-19 jest zalecane.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten lek zawiera 0,6 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce z tixsagewimabem oraz w każdej fiolce z cilgawimabem. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji u ludzi.

Uważa się, że produkt leczniczy EVUSHELD nie jest metabolizowany przy udziale enzymów wątrobowych ani eliminowany przez nerki. Tixsagewimab i cilgawimab nie są wydalone przez nerki ani metabolizowane przy udziale enzymów cytochromu P450 (CYP); w związku z tym, wystąpienie interakcji z produktami leczniczymi wydalانymi przez nerki lub takimi, które są substratami, induktorami lub inhibitorami enzymów CYP jest mało prawdopodobne.

Na podstawie modelowania farmakokinetycznego (PK) ustalono, że szczepienie przeciwko COVID-19 po podaniu produktu leczniczego EVUSHELD nie miało klinicznie znaczącego wpływu na klirens produktu leczniczego EVUSHELD.

Na podstawie modelowania farmakokinetycznego ustalono, że stan obniżonej odporności nie miał klinicznie znaczącego wpływu na klirens produktu EVUSHELD.

Interakcje farmakodynamiczne

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji u ludzi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania tiksagewimabu i cilgawimabu u kobiet w okresie ciąży.

Nie przeprowadzono nieklinicznych badań dotyczących toksycznego wpływu tiksagewimabu i cilgawimabu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W badaniach reaktywności krzyżowej tkanek z zastosowaniem tiksagewimabu i cilgawimabu oraz tkanek ludzkich płodów nie wykryto klinicznie istotnego wiązania. Wiadomo, że ludzkie przeciwciała będące immunoglobulinami klasy G1 (IgG1) przenikają przez łożysko i tym samym tiksagewimab i cilgawimab mogą być potencjalnie przekazywane przez matkę rozwijającemu się płodowi. Potencjalne korzyści z leczenia lub ryzyko związane z przeniknięciem tiksagewimabu i cilgawimabu przez łożysko do rozwijającego się płodu nie jest znane.

Produkt leczniczy EVUSHELD należy stosować w okresie ciąży tylko w przypadku, gdy korzyści dla matki uzasadniają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tiksagewimab i cilgawimab przenikają do mleka ludzkiego, ale wiadomo, że IgG matki przenika do mleka w pierwszych dniach po urodzeniu.

Jako, że tiksagewimab i cilgawimab są bezpośrednio ukierunkowane na białko kolca (ang. *spike protein*) wirusa SARS-CoV-2 oraz biorąc pod uwagę mały stopień wchłaniania ogólnoustrojowego po doustnym przyjęciu przeciwciał, można rozważyć podawanie produktu leczniczego EVUSHELD w okresie karmienia piersią, jeśli jest to wskazane klinicznie.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu tiksagewimabu i cilgawimabu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie badano wpływu produktu na płodność samców i samic.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy EVUSHELD nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Łącznie 4 210 dorosłych uczestników otrzymało 150 mg tiksagewimabu i 150 mg cilgawimabu we wstrzyknięciu domięśniowym w programie rozwoju III fazy dotyczącym profilaktyki (obejmującym badanie PROVENT). Do najczęściej występujących działań niepożądanych ($\geq 1\%$) należały reakcje w miejscu wstrzyknięcia (1,6%) i nadwrażliwość (1,0%).

Łącznie 452 niehospitalizowanych dorosłych pacjentów z COVID-19 o nasileniu łagodnym do umiarkowanego otrzymało 300 mg tiksagewimabu i 300 mg cilgawimabu we wstrzyknięciu domięśniowym w badaniu TACKLE. Ogólny profil bezpieczeństwa był podobny do profilu bezpieczeństwa zgłaszanego u uczestników, którzy otrzymali 150 mg tiksagewimabu i 150 mg cilgawimabu w badaniach dotyczących profilaktyki. Do najczęściej występujących działań niepożądanych ($\geq 1\%$) należały reakcje w miejscu wstrzyknięcia (2,4%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane w Tabeli 2 wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz częstością występowania. Częstość zdefiniowano według następujących kryteriów: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość ^a
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość ^b	Często
	Reakcja anafilaktyczna ^c	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja związana ze wstrzyknięciem ^d	Niezbyt często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Reakcja w miejscu wstrzyknięcia ^e	Często

^a Częstości dotyczą ekspozycji na 150 mg tiksagewimabu i 150 mg cilgawimabu w danych zbiorczych z badań dotyczących profilaktyki.

^b Obejmuje preferowane terminy: wysypka i pokrzywka.

^c Zidentyfikowane na podstawie zgłoszeń po wprowadzeniu/dopuszczeniu do obrotu (patrz punkt 4.4).

^d Opis zdarzeń zgłaszanych w ramach preferowanego terminu reakcja związana ze wstrzyknięciem obejmuje ból głowy, dreszcze i zaczerwienienie, uczucie dyskomfortu oraz ból w pobliżu miejsca wstrzyknięcia.

^e Obejmuje preferowane terminy: ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia i stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia.

Dzieci i młodzież

Nie są dostępne dane dotyczące dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie ma swoistego leczenia w przypadku przedawkowania tiksagewimabu i cilgawimabu. Postępowanie w przypadku przedawkowania polega na zastosowaniu ogólnego leczenia wspomagającego, w tym monitorowania parametrów życiowych i obserwacji stanu klinicznego pacjenta.

W badaniach klinicznych podawano domięśniowo dawki do 300 mg tiksagewimabu jak i cilgawimabu oraz podawano dożylnie dawki do 1 500 mg tiksagewimabu jak i cilgawimabu bez wystąpienia toksyczności ograniczającej dawkę.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Surowice odpornościowe i immunoglobuliny, przeciwciała monoklonalne o działaniu przeciwwirusowym, kod ATC: J06BD03

Mechanizm działania

Tiksagewimab i cilgawimab to dwa rekombinowane ludzkie przeciwciała monoklonalne IgG1 κ , z substytucjami aminokwasów w regionach Fc, w celu przedłużenia okresu półtrwania przeciwciała oraz w celu osłabienia funkcji efektorowej przeciwciała i potencjalnego ryzyka nasilenia choroby zależnego od przeciwciał (patrz punkt 5.3). Tiksagewimab i cilgawimab mogą równocześnie wiązać się z niezachodzącymi na siebie epitopami domeny wiążącej receptor (ang. *receptor binding domain*, RBD) białka kolca wirusa SARS-CoV-2. Tiksagewimab, cilgawimab oraz tiksagewimab i cilgawimab łącznie wiążą się z białkiem kolca przy stałej równowagi reakcji dysocjacji o wartości odpowiednio K_D = 2,76 pmol, 13,0 pmol i 13,7 pmol, blokując jego interakcję z ludzkim receptorem ACE2, co zapobiega wnikaniu wirusa. Tiksagewimab, cilgawimab oraz tiksagewimab i cilgawimab łącznie blokowały wiązanie RBD z ludzkim receptorem ACE2 przy wartościach IC_{50} wynoszących odpowiednio 0,32 nmol (48 ng/mL), 0,53 nmol (80 ng/mL) i 0,43 nmol (65 ng/mL).

Działanie przeciwwirusowe

W badaniu neutralizacji wirusa SARS-CoV-2 w komórkach Vero E6, tiksagewimab, cilgawimab oraz tiksagewimab i cilgawimab łącznie neutralizowały wirusa SARS-CoV-2 (izolat z USA-WA1/2020) przy wartościach EC_{50} wynoszących odpowiednio 60,7 pmol (9 ng/mL), 211,5 pmol (32 ng/mL) i 65,9 pmol (10 ng/mL). Podane wartości uzyskane w warunkach *in-vitro* korelują ze skutecznym klinicznie stężeniem produktu leczniczego EVUSHELD w surowicy w warunkach *in-vivo* wynoszącym 2,2 μ g/mL.

Oporność przeciwwirusowa

SARS-CoV-2 lub rekombinowany wirus pęcherzykowego zapalenia jamy ustnej kodujący białko kolca SARS-CoV-2 (pseudowirus) były seryjnie pasażowane w hodowlach komórkowych w obecności tiksagewimabu lub cilgawimabu podawanych pojedynczo lub tiksagewimabu i cilgawimabu podawanych łącznie. Warianty unikające odpowiedzi immunologicznej (ang. *escape variants*) zostały zidentyfikowane po pasażowaniu z cilgawimabem, ale nie z tiksagewimabem lub z tiksagewimabem i cilgawimabem łącznie.

W badaniach neutralizacji z użyciem rekombinowanych pseudowirusów SARS-CoV-2 z pojedynczymi substytucjami w genie białka kolca zidentyfikowanymi w krążącym wirusie SARS-CoV-2, warianty ze zmniejszoną wrażliwością na tiksagewimab stosowany pojedynczo obejmowały te z F486S (> 600-krotnie) i F486V (121- do 149-krotnie), a warianty ze zmniejszoną wrażliwością na cilgawimab stosowany pojedynczo obejmowały te z R346I (> 200-krotnie), K444E (> 200-krotnie), K444Q (> 200-krotnie) i K444R (> 200-krotnie).

Aktywność neutralizacyjną produktu leczniczego EVUSHELD względem pseudowirusów i (lub) żywych wariantów wirusa SARS-CoV-2 przedstawiono w Tabeli 3.

Nadal trwa gromadzenie danych, aby lepiej zrozumieć, w jakim stopniu niewielkie ograniczenie aktywności obserwowane w testach z autentycznym wariantem wirusa SARS-CoV-2 lub

pseudotypowanych cząsteczek wirusopodobnych (ang. *virus like particles*, VLP) może korelować z wynikami klinicznymi.

Tabela 3 Dane dotyczące neutralizacji pseudowirusa i autentycznego wirusa SARS-CoV-2 dla wariantów SARS-CoV-2 z substytucjami po zastosowaniu tixsagewimabu i cilgawimabu łącznie

Linia rozwojowa wg Pango z substytucjami w genie białka kolca	Zbadana charakterystyczna substytucja w RBD	Wielokrotność zmniejszenia wrażliwości ^a		IC ₅₀ (ng/mL)	
		Pseudowirus ^b	Żywy wirus ^c	Pseudowirus ^b	Żywy wirus
Warianty wzbudzające obawę					
B.1.1.7 (Alfa, UK)	N501Y	1,0-5,2	0,5-1,4	1,1-9,0	4-39,5
B.1.351 (Beta, Afryka Południowa)	K417N:E484K:N501Y	2,5-5,5	0,9-3,8	5,6-11,4	6,5-256
P.1 (Gamma, Brazylia)	K417T:E484K:N501Y	0,8-1,7	0,4-2,0	1,8-2,7	3,2-8
B.1.617.2 (Delta, Indie)	L452R:T478K	1-1,2	0,6-1,0	1,9-2,2	3-7,5
AY.1/AY.2 (Delta [+K417N], Indie)	K417N:L452R:T478K	1,0	ND	1,9	ND
B.1.1.529 Omikron, 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
Omikron BA.1.1 (liczne kraje)	G339D:R346K:S371L: S373P: S375F:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: G496S:Q489R:N501Y: Y505H	424 ^d	176 ^d	466 ^d	1147 ^d
Omikron BA.2 (liczne kraje)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K:S477N : T478K:E484A: Q493R:Q498R:N501Y: Y505H:H655Y:N679K:P681 H:N764K	3,2	5,4	9,8	35
Omikron BA.2.12.1 (Stany Zjednoczone)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452Q:S477N+T478K: E484A:Q493R:Q498R: N501Y: Y505H	5	ND	10,7	ND

Linia rozwojowa wg Pango z substytucjami w genie białka kolca	Zbadana charakterystyczna substytucja w RBD	Wielokrotność zmniejszenia wrażliwości ^a		IC ₅₀ (ng/mL)	
		Pseudowirus ^b	Żywy wirus ^c	Pseudowirus ^b	Żywy wirus ^c
Omikron BA.2.75 (Indie)	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
Omikron BA.2.75.2 (Indie)	BA.2.75: R346T:F486S	>5 000 ^e	ND	>10 000 ^e	ND
Omikron BA.3 (liczne kraje)	G339D:S371F:S373P:S375F:D405N:K417N:N440K:G446S:S477N:T478K:E484A:Q493R:Q498R:N501Y:Y505H	16	ND	34,5	ND
Omikron BA.4 (liczne kraje)	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
Omikron BA.4.6 (Stany Zjednoczone)	G339D:R346T:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:L452R:S477N:T478K:E484A:F486V:Q498R:N501Y:Y505H	>1 000 ^e	ND	>1 000 ^e	ND
Omikron BA.5 (liczne kraje)	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
Omikron BF.7 (Stany Zjednoczone/Belgia)	BA.4: R346T	>5 000 ^e	ND	>10 000 ^e	ND
Omikron BJ.1 (liczne kraje)	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
Omikron BQ.1 (Nigeria)	BA.5:K444T:N460K	>2 000 ^e	ND	>10 000 ^e	ND

Linia rozwojowa wg Pango z substytucjami w genie białka kolca	Zbadana charakterystyczna substytucja w RBD	Wielokrotność zmniejszenia wrażliwości ^a		IC ₅₀ (ng/mL)	
		Pseudowirus ^b	Żywy wirus ^c	Pseudowirus ^b	Żywy wirus ^c
Omikron BQ.1.1 (liczne kraje)	BA.5:R346T:K444T:N460K	>2 000 ^e	ND	>10 000 ^e	ND
Omikron BN.1 (liczne kraje)	G339D:R346T:K356T: S371F:S373P:S375F: D405N:R408S:K417N: N440K:G446S:N460K: S477N:T478K:E484A: F490S:Q493R:Q498R: Y505H	68	ND	61-68	ND
Omikron XBB (liczne kraje)	G339H:R346T:L368I: S371F:S373P:S375F: T376A:D405N:R408S: K417N:N440K:V445P: G446S:N460K:S477N: T478K:E484A:F486S: F490S:Q498R:N501Y: Y505H	>1 400 ^e	ND	>1 600	ND
Omikron XBB.1 (liczne kraje)	T19I:del24-26:A27S:V83A:G 142D:Y144-:H146Q:Q183E: V213E:G252V:G339H:R346T :L368I:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N:R408S: K417N:N440K:V445P:G446S :N460K:S477N:T478K:E484 A:F486S:F490S:Q498R:N501 Y:Y505H:D614G:H655Y:N6 79K:P681H:N764K:D796Y:Q 954H: N969K	>5 000 ^e	ND	>10 000 ^e	ND
Omikron XBB.1.5 (liczne kraje)	G339H:R346T:L368I: S371F:S373P:S375F: T376A:D405N:R408S: K417N:N440K:V445P: G446S:N460K:S477N: T478K:E484A:F486S: F490S:Q498R:N501Y:Y505H	>5 000 ^e	ND	>10 000 ^e	ND

Linia rozwojowa wg Pango z substytucjami w genie białka kolca	Zbadana charakterystyczna substytucja w RBD	Wielokrotność zmniejszenia wrażliwości ^a		IC ₅₀ (ng/mL)	
		Pseudowirus ^b	Żywy wirus ^c	Pseudowirus ^b	Żywy wirus ^c
Omikron XBB.1.16 (Indie)	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	>5 000 ^e	ND	>10 000 ^e	ND
Omikron XBB.1.5.10/EG.5 (liczne kraje)	XBB.1.5:F456L	>5 000 ^e	ND	10 000 ^e	ND
Omikron EG.5.1 (liczne kraje)	XBB.1.5:Q52H:F456L	>5 000 ^e	ND	10 000 ^e	ND
Omikron BA.2.86 (liczne kraje)	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 ^e	ND	>10 000 ^e	ND

Linia rozwojowa wg Pango z substytucjami w genie białka kolca	Zbadana charakterystyczna substytucja w RBD	Wielokrotność zmniejszenia wrażliwości ^a		IC ₅₀ (ng/mL)	
		Pseudowirus ^b	Żywy wirus ^c	Pseudowirus ^b	Żywy wirus ^c
Omikron JN.1 (liczne kraje)	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 ^e	ND	>10 000 ^e	ND

^a Zakres zmniejszonej mocy działania w warunkach *in-vitro* w licznych zestawach współwystępujących substytucji i (lub) w badaniach laboratoryjnych z użyciem metod klasy badawczej; średnia wielokrotność zmiany połowy maksymalnego stężenia hamującego (IC₅₀) przeciwciała monoklonalnego wymagana dla zmniejszenia zakażeń o 50% w porównaniu ze szczepem referencyjnym typu dzikiego.

^b Badano pseudowirusy z ekspresją wszystkich wariantów białka kolca SARS-CoV-2 i indywidualnymi charakterystycznymi substytucjami, poza L452Q, w tym Alfa (+L455F, E484K, F490S, Q493R i (lub) S494P) oraz Delta (+K417N) z dodatkowymi wskazanymi substytucjami RBD, które nie są już wykrywane lub są wykrywane niezwykle rzadko w tych liniach.

^c Badano autentyczny SARS-CoV-2 wykazujący ekspresję wszystkich wariantów białka kolca, w tym Alfa (+E484K lub S494P) z dodatkowymi wskazanymi substytucjami w RBD, które nie są już wykrywane lub są wykrywane niezwykle rzadko w tych szczepach.

^d Czas trwania ochrony przed tym wariantem jest nieokreślony.

^e Tiksagewimab i cilgawimab jednocześnie podawane prawdopodobnie nie będą działały przeciwko temu wariantowi.

ND, nie określono; RBD, domena wiążąca receptor.

Nie wiadomo, jakie są korelacje pomiędzy danymi o podatności na neutralizację pseudowirusa i autentycznego wirusa SARS-CoV-2 a wynikami klinicznymi.

W badaniu PROVENT, dane z sekwencjonowania zgromadzone podczas wizyt lekarskich związanych z chorobą były dostępne w przypadku 21 uczestników z objawowym COVID-19 (7 otrzymało tiksagewimab i cilgawimab, a 14 otrzymało placebo). Przy częstości występowania alleli $\geq 25\%$, najczęściej obserwowanymi wariantami budzącymi obawę lub wariantami wzbudzającymi zainteresowanie były: wariant Alfa (łącznie 5 zdarzeń; wszystkie w grupie placebo) i wariant Delta (łącznie 7 zdarzeń; 6 w grupie placebo i 1 w grupie produktu EVUSHELD), przy czym obserwowano również 7 sekwencji szczepu pierwotnego (3 w grupie placebo i 4 w grupie produktu EVUSHELD).

Istnieje możliwość, że warianty związane z opornością na tiksagewimab i cilgawimab stosowane łącznie mogą wykazywać oporność krzyżową na inne przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko RBD wirusa SARS-CoV-2. Tiksagewimab i cilgawimab stosowane łącznie zachowywały działanie przeciwko pseudowirusom z indywidualnymi substytucjami w białku kolca SARS-CoV-2

(E484D/K/Q, F490S, Q493R, S494P, K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, F486V i Q493K), zidentyfikowane w neutralizacji wariantów unikających odpowiedzi immunologicznej innych przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko RBD białka kolca SARS-CoV-2.

W badaniu TACKLE dane z sekwencjonowania zgromadzone podczas wizyty początkowej były dostępne w przypadku 749 uczestników (382 otrzymało tiksagewimab i cilgawimab, a 367 otrzymało placebo). Przy częstotliwości występowania alleli $\geq 25\%$, odsetek uczestników zakażonych wariantami budzącymi obawę lub wariantami wzbudzającymi zainteresowanie był zrównoważony w obrębie grupy terapeutycznej, w tym u uczestników z wariantem Alfa, Beta, Gamma, Delta, Lambda i Mu.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniu PROVENT, po domięśniowym podaniu dawki 150 mg tiksagewimabu i 150 mg cilgawimabu, po 8, 29, 58, 92, 183 i 366 dniach, GMT przeciwciał neutralizujących były odpowiednio 19, 23, 18, 14, 6 i 3-razy większe niż GMT oznaczane w osoczu pacjentów po przebytej chorobie COVID-19 (GMT= 30,8).

W badaniu TACKLE, po pojedynczym domięśniowym podaniu dawki 300 mg tiksagewimabu i 300 mg cilgawimabu, obserwowano ponad 5-krotny wzrost GMT przeciwciał neutralizujących w grupie produktu EVUSHELD do dnia 169. włącznie w porównaniu z grupą placebo: 16-, 14-, 22-, 18- i 5,3-krotny wzrost w porównaniu z placebo odpowiednio po 6, 15, 29, 85 i 169 dniach.

Immunogenność

W badaniu PROVENT, po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego EVUSHELD (150 mg tiksagewimabu i 150 mg cilgawimabu) przeciwciała przeciwko tiksagewimabowi, przeciwko cilgawimabowi i przeciwko produktowi leczniczemu EVUSHELD występujące podczas leczenia wykryto u 7,6% (234/3085); 11,3% (341/3024) i 13,1% (403/3086) uczestników ocenianych pod kątem ADA, którzy otrzymali produkt EVUSHELD.

W badaniu TACKLE, po podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego EVUSHELD (300 mg tiksagewimabu i 300 mg cilgawimabu) przeciwciała przeciwko tiksagewimabowi, przeciwko cilgawimabowi i przeciwko produktowi leczniczemu EVUSHELD występujące podczas leczenia wykryto odpowiednio u 7,3% (27/372); 12,7% (46/363) i 14,5% (54/373) uczestników ocenianych pod kątem ADA.

Nie zaobserwowano dowodów na związek ADA z wpływem na farmakokinetykę lub bezpieczeństwo stosowania.

Skuteczność kliniczna

Profilaktyka COVID-19

PROVENT to randomizowane (2:1), kontrolowane placebo badanie kliniczne III fazy prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, w którym oceniane jest stosowanie produktu leczniczego EVUSHELD w profilaktyce przedekspozycyjnej COVID-19 u dorosłych w wieku ≥ 18 lat. W przypadku uczestników włączonych do badania uznano, że są narażeni na zwiększone ryzyko niewystarczającej odpowiedzi na czynne uodpornienie (z powodu wieku ≥ 60 lat, występowania chorób współistniejących, występującej uprzednio choroby przewlekłej, zaburzeń odporności lub nietolerancji szczepienia) lub zwiększone ryzyko zakażenia SARS-CoV-2 (z powodu miejsca pobytu lub okoliczności w czasie rekrutacji do badania, na przykład pracownicy ochrony zdrowia, w tym personel placówek świadczących długotrwałą opiekę, osoby pracujące w placówkach przemysłowych wysokiego ryzyka lub mieszkające w gęsto zaludnionych miejscach, w tym studenci w akademikach i koszarach wojskowych). Uczestnicy otrzymali 150 mg tiksagewimabu i 150 mg cilgawimabu lub placebo, podawane w dwóch oddzielnych wstrzyknięciach domięśniowych. Z badania wyłączono

uczestników z potwierdzonym laboratoryjnie zakażeniem SARS-CoV-2 w wywiadzie lub dodatnim wynikiem badania w kierunku obecności przeciwciał przeciwko SARS-CoV-2 w fazie przesiewowej.

Wyjściowe dane demograficzne były dobrze zrównoważone pomiędzy grupą otrzymującą produkt leczniczy EVUSHELD a grupą otrzymującą placebo. Mediana wieku wyniosła 57 lat (24% uczestników było w wieku co najmniej 65 lat lub starszych, a 4% uczestników było w wieku co najmniej 75 lat lub starszych), 46% uczestników to kobiety, 73% należało do rasy białej, 3% stanowili Azjaci, 17% stanowiły osoby rasy czarnej/Afroamerykanie, a 15% stanowiły osoby pochodzenia iberyjskiego/latynoamerykańskiego. Spośród 5 197 uczestników u 78% występowały choroby współistniejące w badaniu początkowym i cechy związane ze zwiększonym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19, w tym otyłość (42%), cukrzyca (14%), choroba układu krążenia (8%), nowotwór złośliwy, w tym nowotwór złośliwy w wywiadzie (7%), przewlekła obturacyjna choroba płuc (5%), przewlekła choroba nerek (5%), przewlekła choroba wątroby (5%), przyjmowanie leków immunosupresyjnych (3%) i choroba powodująca obniżenie odporności (< 1%).

Do analizy pierwszorzędowej włączono 5 172 uczestników z ujemnym wynikiem badania RT-PCR w kierunku SARS-CoV-2 wykonanego przed rozpoczęciem badania, spośród których 3 441 otrzymało produkt leczniczy EVUSHELD, a 1 731 otrzymało placebo. Produkt EVUSHELD istotnie (wartość $p < 0,001$) zmniejszał ryzyko objawowego przebiegu choroby (COVID-19) w przypadku dodatniego wyniku RT-PCR w kierunku SARS-CoV-2 w porównaniu z placebo (Tabela 4). Mediana czasu obserwacji po podaniu leku wyniosła 83 dni.

Tabela 4 Częstość występowania COVID-19

	N	Liczba zdarzeń ^a , n (%)	Zmniejszenie ryzyka względne, % (95% CI)
EVUSHELD ^b	3 441	8 (0,2%)	77% (46, 90)
Placebo	1 731	17 (1,0%)	

CI = przedział ufności, N = liczba uczestników uwzględnionych w analizie.

^a Pierwszorzędowy punkt końcowy, uczestnik był definiowany jako przypadek COVID-19, jeśli pierwszy przypadek choroby objawowej z dodatnim wynikiem RT-PCR w kierunku SARS-CoV-2 wystąpił po podaniu leku i przed dniem 183.

^b 150 mg tiksagewimabu i 150 mg cilgawimabu.

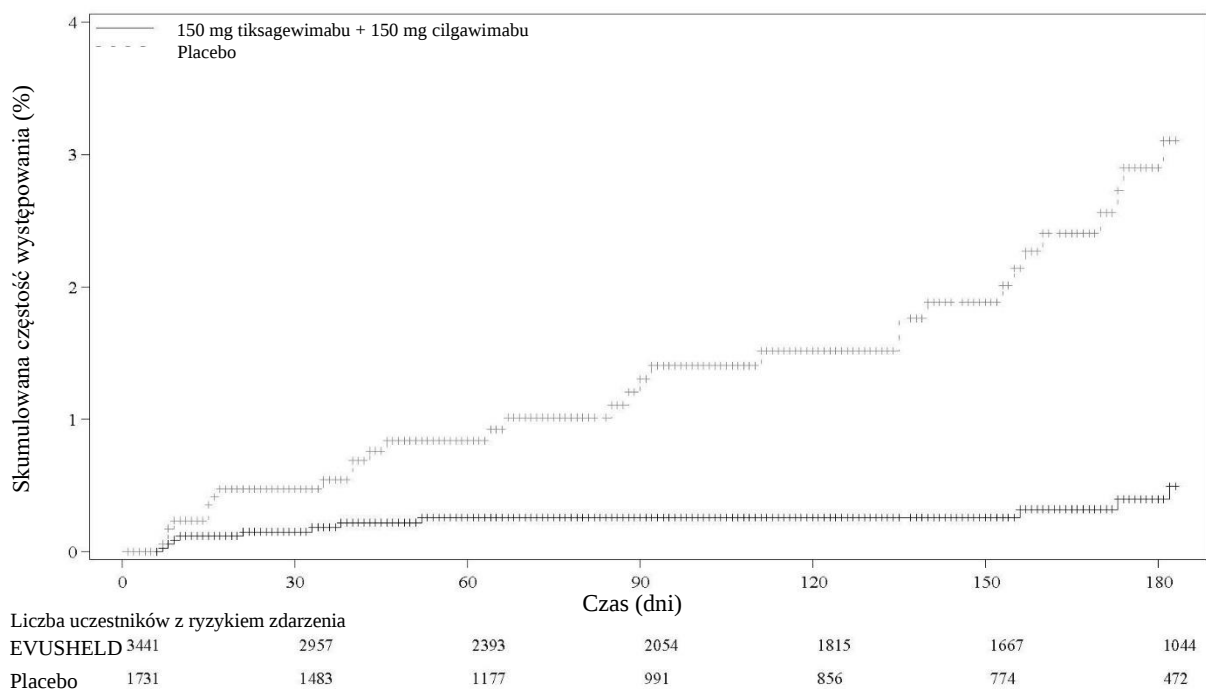
Skuteczność była spójna we wszystkich predefiniowanych podgrupach, w tym podgrupach wyłonionych według wieku, płci, grupy etnicznej i początkowych chorób współistniejących lub cech związanych ze zwiększonym ryzykiem ciężkiego przebiegu COVID-19.

Wśród uczestników, którzy otrzymali produkt EVUSHELD nie odnotowano ciężkich lub krytycznych zdarzeń COVID-19 (zdefiniowanych jako choroba objawowa z dodatnim wynikiem testu RT-PCR w kierunku SARS-CoV-2, charakteryzująca się przynajmniej zapaleniem płuc [gorączka, kaszel, przyspieszenie oddechu lub duszność i nacieki w płucach] lub hipoksemią [$SpO_2 < 90\%$ w pomieszczeniu i (lub) ciężka niewydolność oddechowa] i wynikiem 5 lub wyższym w skali progresji klinicznej WHO (ang. WHO Clinical Progression Scale) w porównaniu z jednym zdarzeniem (0,1%) wśród uczestników, którzy otrzymali placebo.

Wprowadzono dodatkowy punkt odcięcia danych, aby przedstawić zaktualizowaną analizę post-hoc bezpieczeństwa stosowania i skuteczności; mediana czasu obserwacji wyniosła 6,5 miesiąca dla uczestników w obu grupach: grupie otrzymującej produkt EVUSHELD i placebo. Zmniejszenie ryzyka względnego wystąpienia choroby objawowej z dodatnim wynikiem testu RT-PCR w kierunku SARS-CoV-2 wyniosło 83% (95% CI 66, 91), przy 11/3 441 (0,3%) zdarzeniach w grupie otrzymującej produkt EVUSHELD i 31/1 731 (1,8%) zdarzeniach w grupie placebo, patrz Rycina 1. Wśród uczestników, którzy otrzymali produkt leczniczy EVUSHELD nie było ciężkich lub krytycznych zdarzeń COVID-19 w porównaniu z pięcioma zdarzeniami wśród uczestników, którzy otrzymali placebo.

W analizach eksploracyjnych wszystkich uczestników, którzy otrzymywali produkt leczniczy EVUSHELD lub placebo, włączając 25 uczestników, u których następnie stwierdzono dodatni wynik SARS-CoV-2 RT-PCR na początku badania, względne zmniejszenie ryzyka objawowej choroby z dodatnim wynikiem SARS-CoV-2 RT-PCR wyniosło 78% (95% CI 59, 88), przy 14/3 460 (0,4%) zdarzeniach w grupie otrzymującej EVUSHELD i 31/1 737 (1,8%) w grupie placebo przy medianie obserwacji wynoszącej 6,5 miesiąca.

Rycina 1 **Kaplan Meier: skumulowana częstość występowania objawowej choroby COVID-19**



Wariantami SARS-CoV-2 dominującymi w obiegu w okresie przedstawionym na Rycinie 1 były warianty Alfa, Beta, Gamma, Epsilon i Delta. Na podstawie częstości występowania zdarzeń pierwszorzędowego punktu końcowego stwierdzono, że skuteczność utrzymywała się przez 6 miesięcy.

Leczenie COVID-19 o nasileniu łagodnym do umiarkowanego

TACKLE to randomizowane (1:1), kontrolowane placebo badanie kliniczne III fazy prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, w którym oceniane jest stosowanie produktu leczniczego EVUSHELD w leczeniu dorosłych z COVID-19 o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Do badania włączono pacjentów, którzy nie otrzymali szczepienia przeciwko COVID-19, nie byli hospitalizowani w celu leczenia COVID-19 i u których występował co najmniej 1 lub więcej objawów COVID-19 o nasileniu przynajmniej łagodnym. Leczenie rozpoczynano w ciągu 3 dni od otrzymania próbki z dodatnim wynikiem testu na obecność zakażenia wirusem SARS-CoV-2 i w ciągu ≤ 7 dni od wystąpienia pierwszych objawów COVID-19. Pacjenci otrzymali standardowe leczenie oraz 300 mg tixagewimabu i 300 mg cilgawimabu (N= 413) lub placebo (N= 421), podawane w dwóch oddzielnych wstrzyknięciach domięśniowych. Uczestników poddano stratyfikacji w zależności od czasu do wystąpienia pierwszych objawów (≤ 5 dni w porównaniu z > 5 dni) i ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19 (wysokie ryzyko w porównaniu z niskim ryzykiem).

Wyjściowe dane demograficzne i charakterystyka choroby były dobrze zrównoważone pomiędzy grupą terapeutyczną a grupą otrzymującą placebo. W punkcie początkowym mediana wieku wyniosła 46 lat (13% uczestników było w wieku 65 lat lub starszych), 50% uczestników to kobiety, 62% należało do rasy białej, 5,6% stanowili Azjaci, 4,0% stanowiły osoby rasy czarnej, a 52% stanowiły osoby pochodzenia iberyjskiego/latynoamerykańskiego. Większość uczestników (84%) było seronegatywnych w punkcie początkowym badania, a 90% uznano za osoby podlegające większemu

ryzyku progresji do ciężkiej postaci COVID-19, których definiowano jako osoby w wieku 65 lat lub starsze w chwili randomizacji, lub osoby w wieku < 65 lat, u których występowało co najmniej jedno schorzenie lub inny czynnik, przez co podlegali większemu ryzyku progresji do ciężkiej postaci COVID-19. Choroby współistniejące wysokiego ryzyka obejmowały: otyłość (BMI ≥ 30) (43%), palenie tytoniu (obecnie lub w przeszłości) (40%), nadciśnienie tętnicze (28%), przewlekłą chorobę płuc lub astmę o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego (12%), cukrzycę (12%), chorobę układu krążenia (w tym udar w wywiadzie) (9%), stan obniżonej odporności (w wyniku przeszczepienia narządu miąższowego, krwi lub szpiku, niedoborów odporności, zakażenia HIV, stosowania kortykosteroidów bądź przyjmowania innych leków immunosupresyjnych) (5%), nowotwór złośliwy (4%), przewlekłą chorobę nerek (2%) lub przewlekłą chorobę wątroby (2%).

W punkcie początkowym u 88% pacjentów stwierdzono COVID-19 z wynikiem 2 w skali progresji klinicznej WHO, a u 12% pacjentów – COVID-19 z wynikiem 3 w skali progresji klinicznej WHO; mediana czasu trwania objawów przed rozpoczęciem leczenia wyniosła 5 dni.

Pierwszorzędownym punktem końcowym oceny skuteczności był złożony punkt końcowy, który stanowiła ciężka postać COVID-19 lub zgon z dowolnej przyczyny do dnia 29. u uczestników, którzy otrzymali leczenie w ciągu 7 dni od pierwszego wystąpienia objawów i nie byli hospitalizowani w punkcie początkowym. Ciężką postać COVID-19 definiowano jako obecność zapalenia płuc (gorączka, kaszel, przyspieszona częstość oddechów lub duszność i nacieki w płucach widoczne w badaniu rentgenowskim klatki piersiowej lub w badaniu tomografii komputerowej płuc) lub hipoksemii ($SpO_2 < 90\%$ przy oddychaniu powietrzem atmosferycznym i (lub) ostra niewydolność oddechowa) oraz wynik 5 lub wyższy w skali progresji klinicznej WHO. Produkt leczniczy EVUSHELD wykazywał statystycznie istotne zmniejszenie liczby ciężkich postaci COVID-19 lub zgonów z dowolnej przyczyny w porównaniu z placebo (Tabela 5). Z uwagi na małą wielkość próby, nie można wyciągnąć żadnych wniosków dotyczących skuteczności u pacjentów seropozytywnych.

Tabela 5 Przypadki ciężkiej postaci COVID-19 lub zgonu z dowolnej przyczyny do dnia 29

Populacja	Leczenie	N	Liczba zdarzeń, n (%)	Zmniejszenie ryzyka względnego, % (95% CI)	Wartość p ^a
Pacjenci niehospitalizowani, którym podano dawkę ≤ 7 dni od wystąpienia objawów (mFAS)	EVUSHELD ^b	407	18 (4,4%)	50% (15, 71)	p= 0,010
	Placebo	415	37 (8,9%)		
Wszyscy zrandomizowani uczestnicy, w tym pacjenci hospitalizowani i niehospitalizowani (FAS)	EVUSHELD ^b	446	24 (5,4%)	42% (5, 64)	p= 0,028
	Placebo	444	41 (9,2%)		

CI = przedział ufności, N= liczba uczestników włączonych do analizy, mFAS= zmodyfikowany pełny zestaw do analizy, FAS= pełny zestaw do analizy

a. Wyniki badania CMH ze stratyfikacją względem czasu do wystąpienia pierwszych objawów (≤ 5 w porównaniu z > 5 dni) i ryzyka progresji do ciężkiej postaci COVID-19 (wysokie ryzyko w porównaniu z niskim).

b. 300 mg tiksagewimabu i 300 mg cilgawimabu.

Nie dokonano imputacji brakujących danych.

Zmniejszenie ryzyka względnego wyniosło 67% (95% CI 31, 84) u pacjentów niehospitalizowanych, którym podano dawkę w ciągu 5 dni od wystąpienia objawów (p= 0,002).

Wyniki dotyczące pierwszorzędownego złożonego punktu końcowego wynikały z częstości występowania ciężkiej postaci COVID-19. Do dnia 29. zgłoszono 7 zgonów: 3 w grupie otrzymującej

EVUSHELD i 4 w grupie placebo. Spośród tych 7 zgonów, 2 nie miały związku z COVID-19. Oba te zgony wystąpiły w grupie otrzymującej EVUSHELD i przyczyniły się do powstania pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego EVUSHELD w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w profilaktyce i leczeniu COVID-19 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka tiksagewimabu i cilgawimabu jest porównywalna, liniowa i proporcjonalna do dawki w zakresie dawek pomiędzy 150 mg tiksagewimabu i 150 mg cilgawimabu a 1 500 mg tiksagewimabu i 1 500 mg cilgawimabu po pojedynczym podaniu dożylnym. Analiza farmakokinetyki populacyjnej danych pochodzących od zdrowych ochotników i pacjentów włączonych do trzech badań klinicznych III fazy z tiksagewimabem i cilgawimabem w ramach profilaktyki przedekspozycyjnej (badanie PROVENT), profilaktyki poekspozycyjnej (badanie STORMCHASER) oraz leczenia COVID-19 o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (badanie TACKLE), a także danych z pięciu dodatkowych badań I i II fazy, z zastosowaniem dawek z zakresu od 300 mg (150 mg tiksagewimabu i 150 mg cilgawimabu) do 600 mg (300 mg tiksagewimabu i 300 mg cilgawimabu) podawanych domięśniowo oraz od 300 mg (150 mg tiksagewimabu i 150 mg cilgawimabu) do 3 000 mg (1 500 mg tiksagewimabu i 1 500 mg cilgawimabu) podawanych dożylnie, potwierdza proporcjonalność dawki tiksagewimabu, cilgawimabu i produktu leczniczego EVUSHELD.

Wchłanianie

Na podstawie modelowania farmakokinetyki populacyjnej, po domięśniowym podaniu pojedynczej dawki 150 mg tiksagewimabu i 150 mg cilgawimabu, przewidywana mediana (90% przedział przewidywania [ang. *prediction interval*, PI]) maksymalnego stężenia (C_{max}) produktu leczniczego EVUSHELD w surowicy wyniosła 26,9 µg/mL (90% PI: 12,6; 53,7), a mediana czasu do osiągnięcia C_{max} (T_{max}) wyniosła 19 dni (90% PI: 5, 45).

Po domięśniowym podaniu pojedynczej dawki 300 mg tiksagewimabu i 300 mg cilgawimabu, przewidywana wartość C_{max} produktu EVUSHELD wyniosła 53,9 µg/mL (90% PI: 25,2; 107,3) i została ona osiągnięta po medianie T_{max} wynoszącej 19 dni (90% PI: 5, 46).

Szacowana bezwzględna dostępność biologiczna wyniosła 67,1% dla produktu EVUSHELD, 61,5% dla tiksagewimabu i 65,8% dla cilgawimabu.

Dystrybucja

Na podstawie modelowania farmakokinetycznego, objętość dystrybucji w kompartmentcie centralnym wyniosła 3,17 L dla tiksagewimabu i 3,52 L dla cilgawimabu. Objętość dystrybucji w kompartmentach obwodowych wyniosła 1,77 L dla tiksagewimabu i 1,82 L dla cilgawimabu.

Metabolizm

Należy oczekiwać, że tiksagewimab i cilgawimab będą rozkładane na krótkie peptydy i aminokwasy składowe na drodze szlaków katabolicznych w taki sam sposób, jak endogenne przeciwciała IgG.

Eliminacja

Mediana (95% CI) klirensu (CL) wyniosła 0,050 (0,049; 0,052) L/dobę dla produktu leczniczego EVUSHELD, 0,046 (0,044; 0,047) L/dobę dla tiksagewimabu i 0,052 (0,049; 0,054) L/dobę dla cilgawimabu ze zmiennością wewnątrzosobniczą wynoszącą odpowiednio 43%, 41% i 44%.

Szacowana populacyjna mediana (5-ty i 95-ty percentyl) okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji wyniosła 79 (46, 101) dni dla produktu EVUSHELD, 81 (49, 106) dni dla tiksagewimabu i 78 (49, 97) dni dla cilgawimabu.

Po domięśniowym podaniu pojedynczej dawki 150 mg tiksagewimabu i 150 mg cilgawimabu, przewidywana mediana stężenia produktu leczniczego EVUSHELD w surowicy wyniosła 24,5 µg/mL (90% PI: 11,8; 44,8) po 29 dniach i 6,2 µg/mL (90% PI: 1,8; 14,7) po 183 dniach.

Po domięśniowym podaniu pojedynczej dawki 300 mg tiksagewimabu i 300 mg cilgawimabu, przewidywana mediana stężenia produktu EVUSHELD w surowicy wyniosła 49,1 µg/mL (90% PI: 23,6; 89,5) po 29 dniach i 12,5 µg/mL (90% PI: 3,6; 29,3) po 183 dniach.

Nie stwierdzono klinicznie znaczącej różnicy w klirensie tiksagewimabu i cilgawimabu pomiędzy uczestnikami z COVID-19 włączonymi do badania TACKLE a uczestnikami włączonymi do badań w profilaktyce przedekspozycyjnej.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono specyficznych badań, aby zbadać wpływ zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę tiksagewimabu i cilgawimabu.

Tiksagewimab i cilgawimab nie są wydalone w postaci niezmienionej z moczem, w związku z tym można oczekiwać, że zaburzenia czynności nerek nie będą miały istotnego wpływu na ekspozycję na tiksagewimab i cilgawimab. Analogicznie można oczekiwać, że dializy nie wpłyną na farmakokinetykę tiksagewimabu i cilgawimabu.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że nie ma różnicy w klirensie tiksagewimabu i cilgawimabu pomiędzy pacjentami z zaburzeniami czynności nerek (ocenianymi na podstawie wyjściowej wartości eGFR i klirensu kreatyniny) a pacjentami z prawidłową czynnością nerek. W modelowaniu farmakokinetyki populacyjnej liczba uczestników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek nie była wystarczająca, aby wyciągnąć wnioski.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono specyficznych badań, aby ocenić wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę tiksagewimabu i cilgawimabu. Oczekuje się, że wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę tiksagewimabu i cilgawimabu jest niewielki.

Należy oczekiwać, że tiksagewimab i cilgawimab są katabolizowane w licznych tkankach na drodze rozkładu proteolitycznego do aminokwasów i ponownie wbudowywane w inne białka, w związku z tym można się spodziewać, że zaburzenia czynności wątroby nie wpływają na ekspozycję na tiksagewimab i cilgawimab.

Osoby w podeszłym wieku

Wśród uczestników uwzględnionych w analizie farmakokinetycznej, przeprowadzonej na podstawie danych zbiorczych, 17,6% (N= 871) było w wieku 65 lat i starszych, a 3,2% (N= 156) było w wieku 75 lat i starszych. Nie ma znamienych klinicznie różnic pod względem farmakokinetyki tiksagewimabu i cilgawimabu u osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat) w porównaniu z osobami młodszymi.

Dzieci i młodzież

Nie badano farmakokinetyki tiksagewimabu i cilgawimabu u osób w wieku poniżej 18 lat.

Na podstawie modelowania i symulacji farmakokinetyki w populacji ustalono, że podczas stosowania zalecanego schematu dawkowania u młodzieży w wieku 12 lat i starszych o masie ciała przynajmniej

40 kg w surowicy można spodziewać się porównywalnego stężenia tiksagewimabu i cilgawimabu ze stężeniem w surowicy obserwowanym u osób dorosłych, ponieważ osoby dorosłe o podobnej masie ciała wzięły udział w badaniach klinicznych dotyczących profilaktyki i leczenia.

Wysoka masa ciała

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej zaobserwowano zmniejszenie maksymalnego stężenia i stężenia po 6 miesiącach produktu leczniczego EVUSHELD w surowicy wraz ze wzrostem masy ciała. Przewidywano, że zarówno maksymalne stężenie w surowicy, jak i stężenie po 6 miesiącach u osoby dorosłej o masie ciała > 108 kg (87,5-ty percentyl) będzie o około 24% niższe niż u osoby dorosłej o masie ciała 81 kg (mediana).

Inne szczególne grupy pacjentów

W oparciu o analizę farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że płeć, wiek, rasa, grupa etniczna, choroby układu krążenia, cukrzyca i zaburzenia odporności nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę tiksagewimabu i cilgawimabu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono badań tiksagewimabu i cilgawimabu dotyczących rakotwórczości, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród.

Dane niekliniczne uzyskane w badaniach nad wiązaniem w tkankach i badaniach toksyczności po podaniu jednokrotnym u małp (*Cynomolgus*), w tym ocena bezpieczeństwa farmakologicznego i tolerancji miejscowej, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Wzmocnienie zakażenia zależne od przeciwciał (ang. *antibody-dependent enhancement*, ADE)

Potencjał tiksagewimabu i cilgawimabu do pośredniczenia we wnikanii wirusa zależnym od przeciwciał oceniono w komórkach Raji wykazujących ekspresję FcγRII ko-inkubowanych z rekombinowanym pseudotypem wirusa z białkiem kolca SARS-CoV-2, a stężenia przeciwciał mieściły się w zakresie od 6,6 nmol (1 µg/mL) do 824 pmol (125 ng/mL). Tiksagewimab, cilgawimab oraz tiksagewimab i cilgawimab w skojarzeniu nie pośredniczyły we wnikanii pseudowirusa do tych komórek.

Potencjał do wywoływania ADE został także oceniony w badaniach na modelu SARS-CoV-2 u zwierząt z rzędu naczelnych z użyciem produktu leczniczego EVUSHELD. Podanie dożylnie przed inokulacją wirusem prowadziło do zależnej od dawki poprawy wszystkich mierzonych wyników (całkowita ilość RNA wirusa w płucach lub błonie śluzowej nosa, ilość zakaźnego wirusa w płucach na podstawie pomiaru TCID₅₀ oraz uszkodzenie płuc i zmiany patologiczne w badaniu histologicznym). Nie zaobserwowano dowodów na wzmocnienie przebiegu choroby dla żadnej z ocenianych dawek, w tym dawek poniżej wartości neutralizującej 0,04 mg/kg.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Sacharoza
Polisorbat 80 (E 433)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie należy mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata

Przygotowane strzykawki

Zawartość przygotowanych strzykawek należy podać natychmiast. Jeśli nie ma możliwości natychmiastowego podania, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik, czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 4 godziny w temperaturze od 2°C do 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać.

Nie wstrząsać.

Warunki przechowywania po pierwszym nakłuciu fiolki i przygotowaniu strzykawek, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z tiksagewimabem

1,5 mL roztworu do wstrzykiwań w przezroczystej szklanej fiolce zamkniętej korkiem z elastomeru chlorobutylowego zabezpieczonej ciemnoszarym aluminiowym wieczkiem typu flip-off.

Fiolka z cilgawimabem

1,5 mL roztworu do wstrzykiwań w przezroczystej szklanej fiolce zamkniętej korkiem z elastomeru chlorobutylowego zabezpieczonej białym aluminiowym wieczkiem typu flip-off.

Wielkość opakowania: każde pudełko tekturowe zawiera 2 fiolki: 1 fiolkę z tiksagewimabem i 1 fiolkę z cilgawimabem.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ten produkt leczniczy powinien być przygotowywany przez fachowy personel medyczny z zastosowaniem zasad aseptyki, aby zapewnić jałowość każdej dawki.

Przed podaniem należy starannie obejrzeć fiolki pod kątem ewentualnych cząstek i zmiany zabarwienia. Zarówno tiksagewimab, jak i cilgawimab są przezroczystymi lub opalizującymi roztworami w kolorze od bezbarwnego do lekko żółtego. Jeśli roztwór jest mętny, przebarwiony lub posiada widoczne cząstki, fiolki należy wyrzucić. Nie wstrząsać fiolkami.

Każdą dawkę tixagewimabu i cilgawimabu należy pobrać do dwóch oddzielnych strzykawek, a następnie podać domięśniowo w dwa różne mięśnie, najlepiej w mięśnie pośladkowe.

Warunki przechowywania przygotowanych strzykawek, patrz punkt 6.3.

Wszelkie niezużyte ilości roztworu należy usunąć.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1651/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 marca 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI
CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznych substancji czynnych

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

Lonza Biologics
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801,
Stany Zjednoczone

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

AstraZeneca AB
Gärtnavägen,
SE-152 57 Södertälje,
Szwecja

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUOWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

EVUSHELD 150 mg + 150 mg roztwór do wstrzykiwań
tiksagewimab + cilgawimab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda fiolka z tiksagewimabem zawiera 150 mg tiksagewimabu w 1,5 mL (100 mg/mL).
Każda fiolka z cilgawimabem zawiera 150 mg cilgawimabu w 1,5 mL (100 mg/mL).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharoza, polisorbat 80 (E 433), woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**Roztwór do wstrzykiwań**

1 fiolka z tiksagewimabem
1 fiolka z cilgawimabem
tiksagewimab 150 mg/1,5 mL
cilgawimab 150 mg/1,5 mL

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie domięśniowe
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Nie zamrażać.
Nie wstrząsać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1651/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

EVUSHELD 150 mg płyn do wstrzykiwań
tiksagewimab

i.m.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

150 mg/1,5 mL

6. INNE

AstraZeneca

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

EVUSHELD 150 mg płyn do wstrzykiwań
cilgawimab

i.m.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

150 mg/1,5 mL

6. INNE

AstraZeneca

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

EVUSHELD 150 mg + 150 mg roztwór do wstrzykiwań tiksagewimab + cilgawimab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki zanim ten lek zostanie podany pacjentowi, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarkę. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek EVUSHELD i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku EVUSHELD
3. Jak podaje się lek EVUSHELD
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek EVUSHELD
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek EVUSHELD i w jakim celu się go stosuje

EVUSHELD składa się z dwóch substancji czynnych: tiksagewimabu i cilgawimabu. Obie substancje należą do leków zwanych *przeciwciałami monoklonalnymi*. Te przeciwciała to białka, które przyłączają się do konkretnego białka wirusa SARS-CoV-2 wywołującego chorobę COVID-19. Przyłączając się do tego białka zapobiegają wniknięciu wirusa do komórek ludzkiego organizmu.

Lek EVUSHELD jest stosowany w profilaktyce przedekspozycyjnej (zapobieganiu) COVID-19 u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych, ważących co najmniej 40 kg.

Lek EVUSHELD jest stosowany w leczeniu COVID-19 u osób dorosłych i młodzieży w wieku od 12 lat o masie ciała co najmniej 40 kg, którzy:

- nie wymagają tlenoterapii uzupełniającej w leczeniu COVID-19, oraz
- podlegają zwiększonemu ryzyku wystąpienia ciężkiej postaci choroby na podstawie oceny dokonanej przez lekarza prowadzącego.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku EVUSHELD

Kiedy nie należy podawać tego leku

- jeśli pacjent **ma uczulenie** na tiksagewimab, cilgawimab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed otrzymaniem leku EVUSHELD należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką

- jeśli u pacjenta występuje mała liczba płytek krwi (wspomagających krzepnięcie krwi), jakiegokolwiek zaburzenia krzepnięcia krwi lub jeśli pacjent przyjmuje lek zapobiegający zakrzepom krwi (lek przeciwzakrzepowy)

- jeśli u pacjenta wystąpiła kiedykolwiek w przeszłości ciężka reakcja alergiczna lub problemy z oddychaniem po podaniu leku EVUSHELD.

COVID-19 jest chorobą wywołaną przez różne warianty wirusa SARS-CoV-2, które zmieniają się z czasem. Lek EVUSHELD może być mniej skuteczny w zapobieganiu chorobie COVID-19 wywołanej przez niektóre warianty w porównaniu z innymi wariantami. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpią objawy COVID-19. COVID-19 daje różne objawy u poszczególnych osób:

- do najczęstszych objawów należy gorączka, kaszel, zmęczenie oraz utrata smaku lub węchu;
- do najcięższych objawów należą trudności w oddychaniu lub duszność, utrata mowy bądź zdolność poruszania się, lub dezorientacja i ból w klatce piersiowej.

Należy natychmiast poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę bądź zgłosić się po pomoc medyczną

- jeśli pacjent zauważy jakiegokolwiek objawy **zdarzenia sercowego**, takie jak:
 - ból w klatce piersiowej
 - płytki oddech
 - ogólne uczucie dyskomfortu, choroby lub brak dobrego samopoczucia
 - uczucie oszołomienia lub omdlenia.
- jeśli pacjent zauważy u siebie jakiegokolwiek oznaki **ciężkiej reakcji alergicznej**, takie jak:
 - trudności w oddychaniu lub przełykaniu
 - obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła
 - silne swędzenie skóry z wystąpieniem czerwonej wysypki lub pęcherzy.

Dzieci i młodzież

Leku EVUSHELD nie należy podawać dzieciom w wieku poniżej 12 lat lub ważących mniej niż 40 kg.

Lek EVUSHELD a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Jest to konieczne dlatego, że jeszcze nie wiadomo, czy ten lek wpływa na inne leki lub czy inne leki wpływają na ten lek.

Ciąża i karmienie piersią

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży.

- Ponieważ nie ma wystarczających informacji, aby mieć pewność, że ten lek może być bezpiecznie stosowany w ciąży.
- Ten lek będzie podawany tylko wtedy, jeśli potencjalne korzyści z leczenia będą przeważać nad potencjalnym ryzykiem dla matki i nienarodzonego dziecka.

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjentka karmi piersią.

- Ponieważ jeszcze nie wiadomo, czy ten lek przenika do mleka kobiet karmiących piersią lub jak może oddziaływać na dziecko i wytwarzanie mleka.
- Lekarz pomoże pacjentce w podjęciu decyzji, czy powinna kontynuować karmienie piersią, czy rozpocząć leczenie tym lekiem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, by lek EVUSHELD wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek EVUSHELD zawiera polisorbát 80

Ten lek zawiera 0,6 mg polisorbatu 80 w każdej fiolce z tiksagewimabem oraz w każdej fiolce z cilgawimabem. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza o znanych alergiach.

3. Jak podaje się lek EVUSHELD

Zalecana dawka w profilaktyce przedekspozycyjnej (zapobieganiu) to 300 miligramów (mg), podawana w dwóch wstrzyknięciach:

- 150 mg tiksagewimabu
- 150 mg cilgawimabu

Zalecana dawka w leczeniu COVID-19 o nasileniu łagodnym do umiarkowanego to 600 miligramów (mg), podawana w dwóch wstrzyknięciach:

- 300 mg tiksagewimabu
- 300 mg cilgawimabu

EVUSHELD składa się z dwóch oddzielnych roztworów, jednego zawierającego tiksagewimab i jednego zawierającego cilgawimab. Będą one podane pacjentowi przez lekarza lub pielęgniarkę, którzy **wstrzykną każdy z tych leków w inny miesiąc**, zwykle wykonując po jednym wstrzyknięciu w każdy miesiąc pośladowy. Te 2 wstrzyknięcia zostaną wykonane jedno po drugim.

Lekarz lub pielęgniarka zdecydują jak długo pacjent będzie monitorowany po podaniu leku. Takie postępowanie podejmowane jest na wypadek wystąpienia działań niepożądanych.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 10)

- reakcja nadwrażliwości (wysypka lub swędząca czerwona wysypka bądź wystąpienie pęcherzy)
- reakcja w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, swędzenie, obrzęk w okolicy miejsca wstrzyknięcia).

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 100)

- reakcja związana ze wstrzyknięciem (przykłady takich reakcji obejmują ból głowy, dreszcze i zaczerwienienie, dyskomfort lub ból w okolicy miejsca wstrzyknięcia).

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 osoby na 1 000)

- nagła, ciężka reakcja alergiczna z trudnościami w oddychaniu, obrzękiem, lekkimi zawrotami głowy, szybkim biciem serca, poceniem się i utratą przytomności (anafilaksja).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, **należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce**. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek EVUSHELD

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Za przechowywanie tego leku i prawidłowe usuwanie niezużytego produktu odpowiada lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka. Podane niżej informacje są przeznaczone dla fachowego personelu medycznego.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym i etykiecie fiolki po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nieotwarte fiolki:

- Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).
- Nie zamrażać.
- Nie wstrząsać.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Zawartość przygotowanych strzykawek należy natychmiast zużyć. W razie konieczności, przygotowane strzykawki, przechowywać nie dłużej niż 4 godziny w temperaturze od 2°C do 25°C.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek EVUSHELD

Substancjami czynnymi leku są:

- tiksagewimab – 150 mg w 1,5 mL roztworu.
- cilgawimab – 150 mg w 1,5 mL roztworu.

Pozostałe składniki to: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharoza, polisorbata 80 (E 433) i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek EVUSHELD i co zawiera opakowanie

Lek EVUSHELD składa się z dwóch fiolek z roztworem do wstrzykiwań wykonanych z bezbarwnego szkła:

- Tiksagewimab roztwór do wstrzykiwań (ciemnoszare wieczko) jest przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego.
- Cilgawimab roztwór do wstrzykiwań (białe wieczko) jest przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego.

Każde pudełko tekturowe zawiera 2 fiolki: 1 fiolkę z tiksagewimabem i 1 fiolkę z cilgawimabem.

Podmiot odpowiedzialny

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Szwecja

Wytwórca

AstraZeneca AB
Gärtunavägen,
SE-152 57 Södertälje,
Szwecja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva

Tel: 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

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Podawanie

- Ten produkt leczniczy powinien być przygotowywany przez fachowy personel medyczny z zastosowaniem zasad aseptyki, aby zapewnić sterylność każdej dawki.
- Przed podaniem należy starannie obejrzeć tiksagewimab i cilgawimab pod kątem ewentualnych cząstek i zmiany zabarwienia. Zarówno tiksagewimab, jak i cilgawimab są przezroczystymi lub opalizującymi roztworami w kolorze od bezbarwnego do lekko żółtego. Jeśli roztwór jest mętny, przebarwiony lub posiada widoczne cząstki, fiolki należy wyrzucić.
- Nie wstrząsać fiolkami.
- Po pierwszym nakłuciu fiolek, jeśli znajdujący się w fiolkach produkt leczniczy nie zostanie natychmiast zużyty, można go przechowywać przez 4 godziny w temperaturze od 2°C do 25°C. Za czas i warunki przechowywania przed podaniem odpowiada użytkownik.
- Pobrać wymaganą dawkę tiksagewimabu do jednej strzykawki i pobrać wymaganą dawkę cilgawimabu do oddzielnej strzykawki. Zawartość dwóch oddzielnych strzykawek podać domięśniowo w dwa różne mięśnie, najlepiej w mięśnie pośladkowe.
- W każdej fiołce znajduje się pewien nadmiar płynu, co umożliwia pobranie 1,5 mL. Wszelkie nieużyte ilości produktu pozostałe w fiołce należy usunąć.
- Zawartość przygotowanych strzykawek należy podać niezwłocznie.
- Jeśli natychmiastowe podanie nie jest możliwe, za czas i warunki przechowywania przed podaniem odpowiada użytkownik, czas nie powinien przekraczać 4 godzin w temperaturze od 2°C do 25°C.

Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.