

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EVUSHELD 150 mg + 150 mg soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare cutie conține două flacoane:

Fiecare flacon cu tixagevimab conține tixagevimab 150 mg în 1,5 ml (100 mg/ml).

Fiecare flacon cu cilgavimab conține cilgavimab 150 mg în 1,5 ml (100 mg/ml).

Tixagevimab și cilgavimab sunt produse pe celule ovariene de hamster chinezesc (COH) prin tehnologia ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la galben pal, cu pH 6,0.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

EVUSHELD este indicat pentru profilaxia COVID-19 înainte de expunere la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutate corporală de cel puțin 40 kg (vezi pct. 4.2, 5.1 și 5.2).

4.2 Doze și mod de administrare

Administrarea trebuie să se facă în condiții în care este posibil tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate severe, cum este anafilaxia. Persoanele trebuie să fie observate după administrare în conformitate cu practica medicală locală.

Doze

Doza recomandată la adulții și adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg, este 150 mg tixagevimab și 150 mg cilgavimab, administrată ca două injecții intramusculare, secvențiale, separate.

Nu sunt disponibile date privind siguranța și eficacitatea în cazul administrării repetate.

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Nu este necesară ajustarea dozei la adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg (vezi pct. 5.2). Siguranța și eficacitatea EVUSHELD la copiii cu vârsta sub 12 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru injecție intramusculară.

Tixagevimab și cilgavimab trebuie administrate sub formă de injecții intramusculare, secvențiale, separate, în locuri de injectare diferite, în doi mușchi diferiți, de preferat în mușchii gluteali.

Fiecare cutie conține două flacoane:

- tixagevimab soluție injectabilă (capac gri închis);
- cilgavimab soluție injectabilă (capac alb).

Tabelul 1 Doza recomandată

Doza de EVUSHELD (tixagevimab + cilgavimab)	Doza de anticorpi	Numărul necesar de flacoane	Volumul de extras din flacon
150 mg + 150 mg	tixagevimab 150 mg	1 flacon (capac gri închis)	1,5 ml
	cilgavimab 150 mg	1 flacon (capac alb)	1,5 ml

Pentru instrucțiuni privind manipularea medicamentului înainte de administrare vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie

Reacții de hipersensibilitate grave, inclusiv anafilaxie, au fost observate la alți anticorpi monoclonali. Dacă apar semne și simptome ale unei reacții de hipersensibilitate semnificative clinic sau anafilaxie, se întrerupe imediat administrarea și se inițiază tratament medicamentos adecvat și/sau terapie de susținere.

Evenimente cardiovasculare și/sau tromboembolice

În studiul PROVENT, participanții din brațul de tratament cu EVUSHELD au prezentat evenimente adverse cardiovasculare mai grave, în comparație cu cei din brațul cu administrare de placebo (0,7% față de 0,3%), în special evenimente coronariene (de exemplu, infarct miocardic). Un dezechilibru mai mic a fost observat pentru evenimentele tromboembolice (0,8% față de 0,6%), în special embolia pulmonară. Majoritatea subiecților au avut factori de risc cardiovascular și/sau istoric de boală

cardiovasculară, care ar putea explica apariția unor astfel de evenimente. Nu a fost stabilită o relație cauzală între EVUSHELD și aceste evenimente.

Riscurile și beneficiile trebuie luate în considerare înainte de a iniția administrarea EVUSHELD la persoanele cu risc crescut de evenimente cardiovasculare sau tromboembolice. Pacienții trebuie informați cu privire la semnele sau simptomele care sugerează un eveniment cardiovascular (în special dureri toracice, dispnee, stare generală de rău, stare confuzională sau leșin) și să solicite imediat asistență medicală dacă apar astfel de simptome.

Tulburări de coagulare cu sângerare semnificativă clinic

Ca în cazul oricăror alte injecții intramusculare, EVUSHELD trebuie administrat cu prudență la pacienții cu trombocitopenie sau cu orice tulburare de coagulare.

Rezistența antivirală

Studiile clinice cu EVUSHELD au fost efectuate când variantele Alpha, Beta, Gamma și Delta erau predominante. Eficacitatea tixagevimab și cilgavimab împotriva unor variante circulante de SARS-CoV-2 cu susceptibilitate *in vitro* scăzută este incertă (vezi pct. 5.1).

Pe baza datelor clinice din studiul PROVENT, durata protecției după administrarea unei doze unice de EVUSHELD (150 mg tixagevimab și 150 mg cilgavimab) este estimată a fi de cel puțin 6 luni. Pe baza scăderii observate a activității de neutralizare *in-vitro* împotriva subvariantelor Omicron BA.1 și BA.1.1 (BA.1+R346K), durata de protecție a EVUSHELD pentru aceste subvariante nu este cunoscută în prezent.

Vaccinuri COVID-19

Profilaxia pre-expunere cu EVUSHELD nu este un substitut pentru vaccinarea persoanelor pentru care se recomandă vaccinarea COVID-19.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile la om.

Nu este de așteptat ca EVUSHELD să fie metabolizat prin intermediul enzimelor hepatice sau să fie eliminat renal. Tixagevimab și cilgavimab nu sunt excretate renal sau metabolizate de enzimele citocromului P450 (CYP); prin urmare, interacțiunile cu medicamente care sunt excretate renal sau care sunt substraturi, inductori sau inhibitori ai enzimelor CYP sunt puțin probabile.

Pe baza modelului farmacocinetic (FC), vaccinarea pentru COVID-19 după administrarea EVUSHELD nu a avut niciun impact relevant clinic asupra clearance-ului EVUSHELD.

Pe baza modelului FC, statusul de imunitate compromisă nu a avut niciun impact clinic relevant asupra clearance-ului EVUSHELD.

Interacțiuni farmacodinamice

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile la om.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date sau există date limitate cu privire la utilizarea tixagevimab și cilgavimab la femeile gravide.

Nu au fost efectuate studii non-clinice de toxicitate asupra funcției de reproducere cu tixagevimab și cilgavimab (vezi pct. 5.3). În studiile de reactivitate tisulară încrucișată efectuate cu tixagevimab și cilgavimab folosind țesuturi fetale umane nu a fost detectată nicio legătură de interes clinic. Se știe că anticorpul uman de tip imunoglobulina G1 (IgG1) traversează placenta, prin urmare tixagevimab și cilgavimab au potențialul de a fi transferați de la mamă la făt. Nu se cunoaște beneficiul sau riscul potențial al tratamentului pentru făt, în legătură cu transferul placentar al tixagevimab și cilgavimab.

EVUSHELD trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial pentru mamă justifică riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se știe dacă tixagevimab și cilgavimab sunt excretate în laptele uman, dar se știe că IgG maternă este transferată în lapte în primele zile după naștere.

Deoarece tixagevimab și cilgavimab țintesc direct proteina Spike a SARS-CoV-2 și având în vedere absorbția sistemică redusă după ingestia orală a anticorpilor, administrarea EVUSHELD în timpul alăptării poate fi luată în considerare, atunci când este indicată clinic.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele tixagevimab și cilgavimab asupra fertilității la om. Efectele asupra fertilității la masculi sau femele nu au fost evaluate în studiile la animale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

EVUSHELD nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse au fost reacțiile la nivelul locului de injectare (1,3%) și de hipersensibilitate (1,0%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În total, la 4210 participanți adulți s-au administrat dozele de 150 mg tixagevimab și 150 mg cilgavimab, prin injecție intramusculară, în studii de profilaxie de fază III.

Reacțiile adverse din Tabelul 2 sunt prezentate în conformitate cu sistemul de clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

Tabelul 2 **Lista tabelară a reacțiilor adverse**

Sistemul MedDRA de clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate ^a	Frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacție în legătură cu injectarea ^b	Mai puțin frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Reacție la nivelul locului de injectare ^c	Frecvente

^a Include termenii preferați erupție cutanată tranzitorie și urticarie.

^b Descrierea evenimentelor raportate sub termenul preferat de reacție în legătură cu injectarea include cefalee, frisoane și roșeață, disconfort sau durere în apropierea locului unde a fost administrată injecția.

^c Include termenii preferați durere la nivelul locului de injectare, eritem la nivelul locului de injectare, prurit la nivelul locului de injectare, reacție la nivelul locului de injectare și indurație la nivelul locului de injectare.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date pentru copii și adolescenți cu vârsta <18 ani (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există un tratament specific în cazul de supradozaj cu tixagevimab și cilgavimab. Tratamentul supradozajului trebuie să includă măsuri generale de susținere, inclusiv monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului.

În cadrul studiilor clinice, au fost administrate intramuscular doze de până la 150 mg de tixagevimab și cilgavimab și intravenos doze de până la 1500 mg de tixagevimab și 1500 mg cilgavimab, fără toxicitate limitativă pentru doză.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: ser imun și imunoglobuline, anticorpi monoclonali antivirali, codul ATC: J06BD03

Mecanism de acțiune

Tixagevimab și cilgavimab sunt doi anticorpi monoclonali IgG1κ umani recombinanți, cu substituții de aminoacizi în regiunile Fc efectuate pentru a prelungi timpul de înjumătățire plasmatică al anticorpilor și pentru a reduce funcția efectoare a anticorpilor și riscul potențial de intensificare a bolii dependentă de anticorpi (vezi pct. 5.3). Tixagevimab și cilgavimab se pot lega simultan de regiuni care nu se suprapun din domeniul de legare al receptorului glicoproteinei Spike (RBD) al SARS-CoV-2. Tixagevimab, cilgavimab și combinația acestora se leagă de glicoproteina Spike cu constante de disociere la echilibru $K_D = 2,76 \text{ pM}$, $13,0 \text{ pM}$ și, respectiv, $13,7 \text{ pM}$, blocând interacțiunea acestora cu receptorul ECA2 uman, ceea ce duce la blocarea pătrunderii virusului. Tixagevimab, cilgavimab și combinația acestora au blocat legarea RBD la receptorul ECA2 uman cu valori CI_{50} de $0,32 \text{ nM}$ (48 ng/ml), $0,53 \text{ nM}$ (80 ng/ml) și, respectiv, $0,43 \text{ nM}$ (65 ng/ml).

Activitate antivirală

Într-un test de neutralizare a virusului SARS-CoV-2 efectuat pe celule Vero E6, tixagevimab, cilgavimab și combinația acestora au neutralizat SARS-CoV-2 (cultură USA-WA1/2020) cu valori EC_{50} de 60,7 pM (9 ng/ml), 211,5 pM (32 ng/ml) și, respectiv, 65,9 pM (10 ng/ml). Aceste valori *in vitro* se corelează cu concentrații plasmatice eficiente clinic *in vivo* de EVUSHELD de 2,2 μg/ml.

Rezistența antivirală

SARS-CoV-2 sau virusul stomatitei veziculare recombinant care codifică glicoproteina Spike a SARS-CoV-2 (pseudovirus) au fost incubate pe culturi celulare în serie în prezența tixagevimab sau cilgavimab separat sau tixagevimab și cilgavimab în combinație. Au fost identificate variante de scăpare în urma incubării cu cilgavimab, dar nu și cu tixagevimab sau cu tixagevimab și cilgavimab în combinație.

În analizele de neutralizare care utilizează pseudovirusuri recombinante SARS-CoV-2 cu substituții individuale ale glicoproteinei Spike identificate în SARS-CoV-2 circulant, variantele cu sensibilitate redusă la tixagevimab în monoterapie au inclus cele cu F486S (>600 ori) și F486V (121- până la 149 ori) iar variantele cu sensibilitate redusă la cilgavimab în monoterapie le-au inclus pe cele cu R346I (>200 ori), K444E (>200 ori), K444Q (>200 ori) și K444R (>200 ori).

Administrarea de Tixagevimab și cilgavimab în combinație a indus o activitate de neutralizare completă sau aproape completă împotriva pseudovirusurilor și/sau a tulpinilor variantei virusului viu SARS-CoV-2 care prezintă toate substituțiile la nivelul glicoproteinei Spike identificate în Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) și Delta [+K417N] (AY.1/AY.2) și Omicron (BA.2). Pseudotipurile VLP care exprimă glicoproteina Spike și variantele autentice ale SARS-CoV-2 Omicron BA.1 (B.1.1.529) și Omicron BA.1.1 (B.1.1.529 [+R346K]) au prezentat o sensibilitate redusă la tixagevimab și cilgavimab administrate în combinație (Tabelul 3).

Este în curs de desfășurare colectarea datelor pentru a înțelege mai bine modul în care reducerile mici de activitate observate în testele cu SARS-CoV-2 autentic sau în testele cu VLP pseudotipat pot fi corelate cu rezultatele clinice.

Tabelul 3 **Date privind neutralizarea pseudovirusului și a virusului autentic SARS-CoV-2 pentru substituții ale variantei SARS-CoV-2 cu tixagevimab și cilgavimab administrate în combinație**

Linia celulară Pango cu substituții ale glicoproteinei Spike	Substituțiile RBD caracteristice testate	Reducerea sensibilității ^a		CI ₅₀ (ng/ml)	
		Pseudovirus ^b	Virus viu ^c	Pseudovirus ^b	Virus viu ^c
Variante care au provocat îngrijorare					
B.1.1.7 (Alfa, Marea Britanie)	N501Y	1,3 - 4,2	0,5 - 1,4	2,7 - 9,0	4 - 39,5
B.1.351 (Beta, Africa de Sud)	K417N:E484K:N501Y	2,5 - 5,5	0,9 - 3,8	5,6 - 11,4	6,5 - 256
P.1 (Gamma, Brazilia)	K417T:E484K:N501Y	0,8 - 1,7	0,4 – 2,0	1,8 - 2,7	3,2 - 8
B.1.617.2 (Delta, India)	L452R:T478K	1 - 1,2	0,6 -1,0	1,9 - 2,2	3 - 7,5

Linia celulară Pango cu substituții ale glicoproteinei Spike	Substituțiile RBD caracteristice testate	Reducerea sensibilității ^a		CI ₅₀ (ng/ml)	
		Pseudovirus ^b	Virus viu ^c	Pseudovirus ^b	Virus viu ^c
AY.1/AY.2 (Delta [+K417N], India)	K417N:L452R:T478K	1,0	ND	1,9	ND
B.1.1.529 Omicron, BA.1 (Botswana)	G339D:S371L:S373P: S375F:K417N:N440K: G446S:S477N:T478K: E484A:Q493R:G496S: Q489R:N501Y:Y505H	132 - 183	12 - 30	51 - 277	147 - 278
Omicron BA.1.1 (origine în mai multe țări)	G339D:R346K:S371L: S373P: S375F:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: G496S:Q489R:N501Y: Y505H	424	176	466	1147
Omicron BA.2 (origine în mai multe țări)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: S477N: T478K:E484A: Q493R:Q498R:N501Y: Y505H:H655Y:N679K :P681H:N764K	3,2	5,4	9,8	35
Variante de interes					
B.1.525 (Eta, mai multe țări)	E484K	1,8 - 3,0	ND	5 - 9,5	ND
B.1.526 (Iota, Statele Unite ale Americii)	E484K	0,7 - 3,4	0,3 - 1,8	1,8 - 4,5	1,0 - 7,0
B.1.617.1 (Kappa, India)	L452R:E484Q	0,9 - 3,4	0,5 - 1,3	2,5 - 5,1	2,0 - 5,0
C.37 (Lambda, Peru)	L452Q:F490S	0,7	ND	1,1	ND
B.1.621 (Mu, Columbia)	R346K:E484K:N501Y	7,5	ND	13,5	ND
Variante care necesită monitorizare suplimentară					
B.1.427 / B.1.429 (Epsilon, Statele Unite ale Americii)	L452R	0,8 - 2,9	1,3 - 3,5	1,2 - 4,4	5,0 - 14,0
R.1 (mai multe țări)	E484K	3,5	ND	4,6	ND
B.1.1.519 (mai multe țări)	T478K	1,0	ND	2,3	ND
C.36.3 (mai multe țări)	R346S:L452R	2,3	ND	3,9	ND

Linia celulară Pango cu substituții ale glicoproteinei Spike	Substituțiile RBD caracteristice testate	Reducerea sensibilității ^a		CI ₅₀ (ng/ml)	
		Pseudovirus ^b	Virus viu ^c	Pseudovirus ^b	Virus viu ^c
B.1.214.2 (mai multe țări)	Q414K:N450K	0,8	ND	1,6	ND
B.1.619.1 (mai multe țări)	N440K:E484K	3,3	ND	7,6	ND
Variante care nu mai necesită monitorizare suplimentară					
P.2 (Zeta, Brazilia)	E484K	2,9	ND	10,4	ND
B.1.616 (Franța)	V483A	0,4 - 0,5	ND	1,1 - 1,2	ND
A.23.1 (Marea Britanie)	V367F	0,4	ND	0,5	ND
A.27 (mai multe țări)	L452R:N501Y	0,8	ND	1,8	ND
AV.1 (mai multe țări)	N439K:E484K	5,9	ND	13,0	ND

^a Intervalul de potență redusă *in vitro* pentru mai multe seturi de substituții concomitente și/sau laboratoare de testare care realizează analize în scop de cercetare; modificarea variației medii a concentrației inhibitorii maxime de înjumătățire (CI₅₀) a anticorpului monoclonal necesară pentru reducerea cu 50% a infecției, comparativ cu tulpina de referință de tip sălbatic.

^b Au fost testate pseudovirusuri care exprimă o variantă completă a glicoproteinei Spike specifice SARS-CoV-2 și substituții individuale caracteristice glicoproteinei Spike, cu excepția L452Q, inclusiv Alfa (+L455F, E484K, F490S, Q493R și/sau S494P) și Delta (+K417N), care conțin substituții RBD suplimentare indicate, care nu mai sunt detectate sau sunt detectate la niveluri extrem de reduse în cadrul acestor linii celulare.

^c A fost testat SARS-CoV-2 autentic care exprimă varianta completă a glicoproteinei Spike, inclusiv Alfa (+E484K sau S494P) care prezintă substituții RBD suplimentare indicate, care nu mai sunt detectate sau sunt detectate la niveluri extrem de reduse în cadrul acestor linii celulare.

ND, nedeterminat; RBD, domeniul de legare a receptorilor.

Nu se cunoaște modul în care datele de sensibilitate privind neutralizarea pseudovirusului sau SARS-CoV-2 autentic se corelează cu rezultatele clinice.

În studiul PROVENT, datele de secvențiere colectate la vizitele în legătură cu boala au fost disponibile pentru 21 de participanți cu infecție COVID-19 (6 tratați cu tixagevimab și cilgavimab și 15 la care s-a administrat placebo). La o fracție de alele $\geq 25\%$, 14 participanți au fost infectați cu variante de îngrijorare sau variante de interes, inclusiv 8 participanți infectați cu Alfa (B.1.1.7) (8 din grupul la care s-a administrat placebo), 1 participant infectat cu Beta (B.1.351) (1 din grupul de tratament cu tixagevimab și cilgavimab), 3 participanți infectați cu Delta (B.1.617.2) (3 din grupul la care s-a administrat placebo) și 2 participanți cu Epsilon (B.1.429) (2 din grupul de tratament cu tixagevimab și cilgavimab). În grupul de tratament cu tixagevimab și cilgavimab, substituțiile suplimentare RBD ale glicoproteinei Spike detectate la o fracție de alele $\geq 3\%$ au inclus V503F.

Este posibil ca variantele asociate rezistenței la tixagevimab și cilgavimab administrate în combinație să prezinte rezistență încrucișată la alți anticorpi monoclonali care vizează RBD al SARS-CoV-2. Administrarea de tixagevimab și cilgavimab în combinație a păstrat activitatea împotriva pseudovirusurilor care conțin substituții individuale ale glicoproteinei Spike a SARS-CoV-2 (E484D/K/Q, F490S, Q493R, S494P, K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, F486V și Q493K) identificate în variantele de evitare a neutralizării ale altor anticorpi monoclonali împotriva RBD a glicoproteinei Spike a SARS-CoV-2.

Efecte farmacodinamice

În studiul PROVENT, în urma administrării intramusculare a unei doze de 150 mg tixagevimab și 150 mg cilgavimab, GMT ale anticorpilor neutralizanți la 7 (n= 891), 28 (n= 954) și 57 (n= 43) de zile după administrarea dozei au fost similare cu cele observate în studiul de fază I efectuat la voluntari sănătoși și au fost de 16, 22 și, respectiv, 17 ori mai mari decât GMT măsurate în plasma pacienților cu COVID-19 aflați în convalescență (GMT= 30,8).

Imunogenitate

În studiul PROVENT, până în ziua 183, au fost detectați anticorpi determinați de administrarea tratamentului anti-tixagevimab, anti-cilgavimab și anti-EVUSHELD la 0,8% (6/716), 1,1% (7/644) și 1,3% (10/743) dintre participanții la care s-a administrat EVUSHELD și care au putut fi evaluați pentru ADA. Nu au fost observate dovezi ale asocierii ADA cu un impact asupra eficacității sau siguranței.

Eficacitate clinică

Studiul PROVENT

PROVENT este un studiu clinic de fază III, randomizat (2:1), dublu-orb, controlat cu placebo, în curs de desfășurare, care evaluează EVUSHELD în profilaxia COVID-19 pre-expunere la persoane adulte cu vârsta ≥ 18 ani. Participanții înrolați au fost considerați ca având un risc crescut de răspuns inadecvat la imunizarea activă (din cauza vârstei ≥ 60 de ani, comorbidităților, bolilor cronice preexistente, statusului de imunitate compromisă sau intoleranței la vaccinare) sau un risc crescut de infectare cu SARS-CoV-2 (din cauza locului sau a circumstanțelor în care se aflau la momentul înrolării, de exemplu, personal din domeniul sănătății, inclusiv personalul din centrele de îngrijire pe termen lung, cei care lucrează în medii industriale cu risc crescut sau cei care locuiesc în zone cu densitate ridicată a populației, inclusiv studenții din cămine și personalul din unitățile militare). Participanților li s-au administrat dozele de 150 mg tixagevimab și 150 mg cilgavimab sau placebo, sub forma a două injecții intramusculare. Din studiu au fost excluși participanții cu antecedente de infecție cu SARS-CoV-2 confirmată în laborator sau cu titru pozitiv al anticorpilor anti-SARS-CoV-2 la screening.

Datele demografice inițiale au fost bine echilibrate între brațele de tratament cu EVUSHELD și cel cu administrare de placebo. Vârsta mediană a fost 57 de ani (cu 24% dintre participanți cu vârsta de 65 de ani sau peste și 4% dintre participanți cu vârsta de 75 de ani sau peste), 46% dintre participanți au fost femei, 73% au fost caucazieni, 3% au fost asiatici, 17% au fost negri/afro-americieni și 15% au fost hispanici/latino. Dintre cei 5197 de participanți, 78% aveau comorbidități sau caracteristici inițiale asociate cu un risc crescut de COVID-19 severă, inclusiv obezitate (42%), diabet zaharat (14%), boală cardiovasculară (8%), cancer, inclusiv istoric de cancer (7%), boală pulmonară obstructivă cronică (5%), boală renală cronică (5%), boală hepatică cronică (5%), utilizarea de medicamente imunosupresoare (3%) și boală imunosupresoare (<1%).

Analiza primară a inclus 5172 de participanți cu rezultat negativ la testul RT-PCR pentru SARS-CoV-2 la momentul inițial, dintre care la 3441 s-a administrat EVUSHELD și la 1731 s-a administrat placebo. EVUSHELD a redus semnificativ (valoare $p < 0,001$) riscul de boală simptomatică cu rezultat pozitiv la testul RT-PCR pentru SARS-CoV-2 (COVID-19), în comparație cu placebo (Tabelul 4). Durata mediană de urmărire după administrare a fost de 83 de zile.

Tabelul 4 Incidența COVID-19

	N	Număr de evenimente ^a , n (%)	Reducerea riscului relativ, % (ÎI 95%)
EVUSHELD ^b	3441	8 (0,2%)	77% (46 - 90)
Placebo	1731	17 (1,0%)	

ÎI = interval de încredere, N = numărul de pacienți care au participat la analiză.

^a Criteriul principal de evaluare, un participant a fost definit ca fiind un caz de COVID-19 dacă primele simptome cu rezultat pozitiv la testul RT-PCR pentru SARS-CoV-2 au apărut după administrare și înainte de ziua 183.

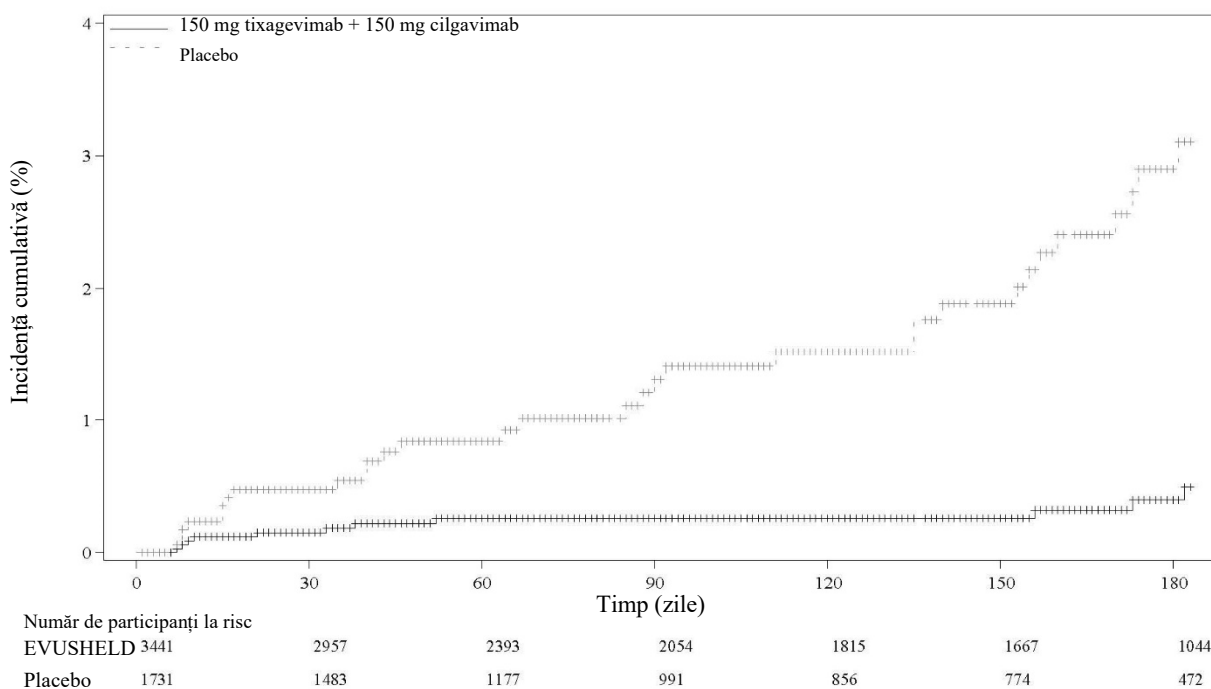
^b 150 mg tixagevimab și 150 mg cilgavimab.

Eficacitatea a fost consecventă în subgrupurile predefinite, inclusiv în ceea ce privește vârsta, sexul, etnia și comorbiditățile inițiale sau caracteristicile asociate cu un risc crescut de boală COVID-19 severă.

În rândul participanților la care s-a administrat EVUSHELD nu au existat evenimente severe/critice asociate COVID-19 (definite ca boală simptomatică cu rezultat pozitiv la testul RT-PCR pentru SARS-CoV-2, cel puțin cu pneumonie [febră, tuse, tahipnee sau dispnee și infiltrate pulmonare] sau hipoxie [$SpO_2 < 90\%$ în aerul respirat și/sau detresă respiratorie severă] și un scor de 5 sau mai mare pe Scala OMS a progresiei clinice), față de un eveniment (0,1%) apărut în grupul la care s-a administrat placebo.

A fost stabilit un moment suplimentar limită pentru colectarea datelor pentru a furniza analize post-hoc actualizate privind siguranța și eficacitatea; durata mediană de urmărire a fost de 6,5 luni pentru participanții din ambele brațe, de tratament cu EVUSHELD și administrare de placebo. Reducerea riscului relativ de boală simptomatică cu rezultat pozitiv la testul RT-PCR pentru SARS-CoV-2 a fost de 83% (ÎI 95% 66-91), cu 11/3 441 (0,3%) evenimente în brațul de tratament cu EVUSHELD și 31/1 731 (1,8%) evenimente în brațul cu administrare de placebo, a se vedea Figura 1). În rândul participanților tratați cu EVUSHELD nu au existat evenimente severe/critice de COVID-19, comparativ cu cinci evenimente în rândul participanților la care s-a administrat placebo.

În analizele exploratorii ale tuturor participanților cărora li s-a administrat EVUSHELD sau placebo, inclusiv a celor 25 participanți care ulterior că au fost depistați ca aveau test SARS-CoV-2 RT-PCR pozitiv la momentul inițial, reducerea riscului relativ de boală simptomatică cu test SARS CoV 2 RT PCR pozitiv a fost de 78% (ÎI 95% 59 - 88), cu 14/3 460 (0,4%) evenimente în brațul de tratament cu EVUSHELD și 31/1 737 (1,8%) evenimente în brațul cu administrare de placebo, la o urmărire mediană de 6,5 luni.

Figura 1**Kaplan Meier: Incidența cumulativă a bolii COVID-19 simptomatice****Copii și adolescenți**

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu EVUSHELD la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în profilaxia bolii COVID-19 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica tixagevimab și a cilgavimab este comparabilă, liniară și proporțională cu doza în intervalul de valori de doze cuprinse între 150 mg tixagevimab și 150 mg cilgavimab și 1500 mg tixagevimab și 1500 mg cilgavimab, după o singură administrare intravenoasă.

Absorbție

După administrarea intramusculară a unei doze de 150 mg tixagevimab și 150 mg cilgavimab la voluntari sănătoși, concentrația plasmatică maximă (C_{max}) medie (% CV) a fost 16,5 $\mu\text{g/ml}$ (35,6%) și 15,3 $\mu\text{g/ml}$ (38,5%) pentru tixagevimab și, respectiv, cilgavimab și a fost atinsă după un T_{max} mediu de 14 zile. Biodisponibilitatea absolută estimată după o singură doză de 150 mg administrată intramuscular, a fost de 68,5% pentru tixagevimab și de 65,8% pentru cilgavimab.

Pe baza modelului farmacocinetic/farmacodinamic, se estimează că timpul pentru atingerea concentrației plasmatică minime de protecție (2,2 $\mu\text{g/ml}$) este de 6 ore, după administrarea intramusculară de 150 mg tixagevimab și 150 mg cilgavimab în regiunea gluteală.

Distribuție

Pe baza modelului FC, volumul central de distribuție a fost 2,72 l pentru tixagevimab și 2,48 l pentru cilgavimab. Volumul periferic de distribuție a fost 2,64 l pentru tixagevimab și 2,57 l pentru cilgavimab.

Metabolizare

Se așteaptă ca tixagevimab și cilgavimab să fie degradate în peptide de dimensiuni mici și aminoacizii componenți, prin căi catabolice, similar anticorpilor IgG endogeni.

Eliminare

Clearance-ul (Cl) a fost de 0,041 l/zi pentru tixagevimab și de 0,041 l/zi pentru cilgavimab, cu variabilitate interindividuală de 21% și, respectiv, 29%. Valoarea mediană estimată a timpului de înjumătățire plasmatică terminal prin eliminare a fost de 89 de zile pentru tixagevimab și de 84 de zile pentru cilgavimab.

În cadrul studiului PROVENT, în urma administrării intramusculare a unei singure doze de 150 mg tixagevimab și 150 mg cilgavimab, concentrația plasmatică medie de EVUSHELD a fost de 8,3 μg/ml (interval 1,3 până la 19,5 μg/ml) în ziua 183.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii specifice pentru a evalua efectele insuficienței renale asupra farmacocineticii tixagevimab și cilgavimab.

Tixagevimab și cilgavimab nu sunt eliminate intacte în urină, astfel că nu se așteaptă ca insuficiența renală să afecteze semnificativ expunerea la tixagevimab și cilgavimab. În mod similar, nu se așteaptă ca dializa să aibă un impact asupra proprietăților farmacocinetice ale tixagevimab și cilgavimab.

Pe baza analizei FC populațională, nu există nicio diferență în ceea ce privește clearance-ul tixagevimab și cilgavimab la pacienții cu insuficiență renală ușoară (N= 978) sau moderată (N= 174), comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. În modelul FC populațional nu a fost inclus un număr suficient de participanți cu insuficiență renală severă (N= 21) pentru a putea stabili concluzii.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii specifice pentru a examina efectele insuficienței hepatice asupra proprietăților farmacocinetice ale tixagevimab și cilgavimab. Se așteaptă ca impactul insuficienței hepatice asupra FC tixagevimab și cilgavimab să fie scăzut.

Se așteaptă ca tixagevimab și cilgavimab să fie catabolizate de mai multe țesuturi prin degradare proteolitică în aminoacizi și reciclare în alte proteine, prin urmare nu se așteaptă ca insuficiența hepatică să afecteze expunerea la tixagevimab și cilgavimab.

Vârstnici

Dintre cei 2560 de participanți la analiza FC combinată, 21% (N= 534) aveau vârsta de 65 de ani și peste și 4,2% (N= 107) aveau vârsta de 75 de ani și peste. Nu există nicio diferență semnificativă clinic în ceea ce privește FC tixagevimab și cilgavimab la subiecții geriatrici (≥65 de ani), în comparație cu indivizii mai tineri.

Copii și adolescenți

Nu a fost evaluată FC tixagevimab și cilgavimab la persoanele cu vârsta <18 ani.

Utilizând modelul și simularea FC populațională, se preconizează că schema terapeutică recomandată va avea ca rezultat expuneri serice comparabile la tixagevimab și cilgavimab la adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste cu greutatea de cel puțin 40 kg, similare cu cele observate la adulți, deoarece în studiul clinic PROVENT au fost incluși adulți cu greutate corporală similară.

Persoane cu greutate mare

Pe baza analizei FC populațională, s-a observat o scădere a concentrațiilor plasmatice de EVUSHELD odată cu creșterea greutății corporale. Concentrația plasmatică medie la un adult cu greutatea >95 kg după administrarea intramusculară a dozelor de 150 mg tixagevimab și 150 mg cilgavimab a fost

estimată a fi cu aproximativ 37% mai mică, comparativ cu cea obținută la un adult cu o greutate de 65 kg.

Alte grupe speciale

Pe baza unei analize FC populaționale, sexul, vârsta, rasa, etnia, bolile cardiovasculare, diabetul și statusul de imunitate compromisă nu au avut niciun efect clinic relevant asupra FC tixagevimab și cilgavimab.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii care să evalueze carcinogeneza sau apariția mutațiilor și nici studii de toxicitate asupra funcției de reproducere cu tixagevimab și cilgavimab.

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun pericol special pentru om pe baza studiilor de legare tisulară și a unui studiu de toxicitate cu doză unică la maimuțele cynomolgus, inclusiv evaluarea datelor farmacologice de siguranță și a tolerabilității locale.

Accentuarea infecției dependentă de anticorpi

Potențialul tixagevimab și al cilgavimab de a media pătrunderea virală dependentă de anticorpi a fost evaluat în celule Raji care exprimă FcγRII, incubate împreună cu virus recombinant pseudotipat cu glicoproteina Spike SARS-CoV-2, cu concentrații de anticorpi la un interval de 6,6 nM (1 μg/ml) până la 824 pM (125 ng/ml). Tixagevimab, cilgavimab și combinația acestora nu au mediat pătrunderea pseudovirusului în aceste celule.

Potențialul de accentuare a infecției a fost evaluat, de asemenea, pe un model de SARS-CoV-2 la primate non-umanoide, prin utilizarea EVUSHELD. Administrarea intravasculară înainte de inocularea virusului a determinat ameliorarea dependentă de doză a tuturor rezultatelor măsurate (ARN viral total în plămâni sau în mucoasa nazală, niveluri virale infecțioase în plămâni pe baza măsurătorilor TCID₅₀, precum și apariția leziunilor și patologiei pulmonare pe baza analizelor histologice). Nu s-a observat nicio dovadă de intensificare a bolii, la nicio doză evaluată, inclusiv la doze sub-neutralizatoare de până la 0,04 mg/kg.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Histidină
Clorhidrat de histidină monohidrat
Sucroză
Polisorbat 80
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon sigilat

18 luni

Flacon deschis

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 4 ore, la 2°C până la 25°C. Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere exclude riscurile de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

Seringi pregătite

Seringile pregătite trebuie administrate imediat. Dacă administrarea imediată nu este posibilă, timpul și condițiile de păstrare în timpul utilizării și înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 4 ore, la 2°C până la 25°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

A nu se congela.

A nu se agita.

Pentru condițiile de păstrare după deschiderea flaconului și pregătirea seringilor, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon cu tixagevimab

1,5 ml de soluție injectabilă într-un flacon din sticlă transparentă, închis cu un dop elastomeric din clorobutil, sigilat cu un capac rabatabil din aluminiu, de culoare gri închis.

Flacon cu cilgavimab

1,5 ml de soluție injectabilă într-un flacon din sticlă transparentă, închis cu un dop elastomeric din clorobutil, sigilat cu un capac rabatabil din aluminiu, de culoare albă.

Mărimi de ambalaj: fiecare cutie conține 2 flacoane - 1 flacon cu tixagevimab și 1 flacon cu cilgavimab.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni de manipulare

Acest medicament trebuie manipulat de către un profesionist din domeniul sănătății, folosind o tehnică aseptică, pentru a asigura sterilitatea fiecărei doze.

Se inspectează vizual flacoanele pentru detectarea particulelor și a modificărilor de culoare. Atât tixagevimab, cât și cilgavimab sunt soluții transparente până la opalescente, incolore până la galben pal. Se elimină flacoanele dacă soluția este tulbure, prezintă modificări de culoare sau dacă se observă particule vizibile. A nu se agita flacoanele.

Fiecare doză de 1,5 ml tixagevimab și 1,5 ml cilgavimab este pregătită într-o seringă separată, pentru a fi administrată intramuscular în doi mușchi diferiți, de preferat în mușchii gluteali.

Pentru condițiile de păstrare după deschiderea flaconului și pregătirea seringilor, vezi pct. 6.3.

Orice soluție neutilizată trebuie eliminată.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1651/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 25 Martie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe pagina de internet a Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantilor substanțelor biologice active

Samsung Biologics
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon 21987,
Republica Coreea

Lonza Biologics
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801,
SUA

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

AstraZeneca AB
Gärtnavägen,
Södertälje, 151 85,
Suedia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

EVUSHELD 150 mg + 150 mg soluție injectabilă
tixagevimab + cilgavimab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon cu tixagevimab conține tixagevimab 150 mg în 1,5 ml (100 mg/ml).
Fiecare flacon cu cilgavimab conține cilgavimab 150 mg în 1,5 ml (100 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, sucroză, polisorbit 80, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 flacon cu tixagevimab

1 flacon cu cilgavimab

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
A nu se congela.

A nu se agita.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1651/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

EVUSHELD 150 mg injecție
tixagevimab

i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

150 mg/1,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

EVUSHELD 150 mg injecție
cilgavimab

i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

150 mg/1,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

EVUSHELD 150 mg + 150 mg soluție injectabilă tixagevimab + cilgavimab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să vi se administreze acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este EVUSHELD și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze EVUSHELD
3. Cum se administrează EVUSHELD
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează EVUSHELD
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este EVUSHELD și pentru ce se utilizează

EVUSHELD este compus din două substanțe active: tixagevimab și cilgavimab. Ambele sunt medicamente numite *anticorpi monoclonali*. Acești anticorpi sunt proteine, care se leagă de o proteină specifică SARS-CoV-2, virusul care provoacă COVID-19. Prin legarea la această proteină, aceștia împiedică virusul să pătrundă în celulele umane.

EVUSHELD este utilizat pentru profilaxia (prevenția) COVID-19, înainte de expunerea la infecție, la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu o greutate corporală de cel puțin 40 kg.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze EVUSHELD

Nu trebuie să vi se administreze acest medicament

- dacă sunteți **alergic** la tixagevimab, cilgavimab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze EVUSHELD, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale:

- dacă aveți un număr scăzut de plachete sanguine (care ajută la coagularea sângelui), orice problemă de coagulare a sângelui sau luați un medicament pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge (un anticoagulant).

Adresați-vă medicului, farmacistului sau asistentei medicale sau solicitați imediat ajutor medical:

- dacă observați orice simptom al unui **eveniment cardiac**, cum ar fi:
 - durere în piept;

- scurtare a respirației;
- o stare generală de disconfort, stare de rău sau lipsa unei stări de bine;
- stare de confuzie sau leșin;
- dacă observați orice semne de **reacție alergică gravă**, cum ar fi:
 - dificultăți la respirație sau la înghițire;
 - umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului;
 - mâncărime severă la nivelul pielii, cu erupție și înroșire a pielii sau apariția unor umflături pe piele.

Copii și adolescenți

EVUSHELD nu trebuie administrat copiilor cu vârsta sub 12 ani sau adolescenților cu greutatea mai mică de 40 kg.

EVUSHELD împreună cu alte medicamente

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente. Acest lucru este necesar deoarece nu se știe încă dacă acest medicament influențează alte medicamente sau dacă este influențat de acestea.

Sarcina și alăptarea

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă sunteți gravidă sau dacă ați putea fi gravidă.

- Acest lucru este necesar deoarece nu există suficiente informații pentru a fi siguri că acest medicament poate fi utilizat în siguranță în timpul sarcinii.
- Acest medicament va fi administrat numai dacă beneficiile potențiale ale tratamentului depășesc riscurile potențiale pentru mamă și copilul care nu s-a născut.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă alăptați.

- Acest lucru este necesar deoarece nu se știe încă dacă acest medicament trece în laptele matern uman sau care ar putea fi efectele asupra copilului sau asupra producerii de lapte.
- Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă doriți să continuați să alăptați sau să începeți tratamentul cu acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca EVUSHELD să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum se administrează EVUSHELD

Doza recomandată este de 300 de miligrame (mg), administrate sub forma a două injecții:

- 150 mg de tixagevimab
- 150 mg de cilgavimab

EVUSHELD este format din două soluții separate, una conține tixagevimab și cealaltă conține cilgavimab. Acestea vă vor fi administrate de către medicul dumneavoastră sau asistenta medicală, care le va injecta **pe fiecare într-un mușchi separat**, de obicei câte una în mușchiul fiecărei fese. Cele 2 injecții vor fi administrate una după alta.

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală va decide cât timp veți fi monitorizat după ce vi se administrează medicamentul. Aceasta este o măsură necesară în cazul în care veți avea orice reacții adverse.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- reacție de hipersensibilitate (erupție pe piele sau erupție cu înroșire și mâncărime la nivelul pielii sau apariția unor umflături pe piele)
- reacție la locul injecției (durere, roșeață, mâncărime, umflături în apropierea locului unde a fost administrată injecția)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- reacție legată de injecție (inclusiv durere de cap, frisoane și roșeață, disconfort sau durere în apropierea locului unde a fost administrată injecția)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, **adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale**. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează EVUSHELD

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală sunt responsabili pentru păstrarea acestui medicament și eliminarea corectă a oricărui medicament neutilizat. Următoarele informații sunt destinate profesioniștilor din domeniul sănătății.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta cutiei și flaconului după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flacoanele sigilate:

- A se păstra la frigider (între 2°C și 8°C).
- A nu se congela.
- A nu se agita.
- Păstrați flacoanele în ambalajul original pentru a fi protejate de lumină.

Seringile pregătite trebuie utilizate imediat. Dacă este necesar, păstrați seringile pregătite pentru cel mult 4 ore, la o temperatură cuprinsă între 2°C și 25°C.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține EVUSHELD

Substanțele active sunt:

- tixagevimab - 150 mg în 1,5 ml de soluție.
- cilgavimab - 150 mg în 1,5 ml de soluție.

Celelalte componente sunt histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, sucroză, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.

Cum arată EVUSHELD și conținutul ambalajului

EVUSHELD conține două flacoane din sticlă transparentă cu soluție injectabilă:

- Tixagevimab soluție injectabilă (capac gri închis) este o soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la galben pal.
- Cilgavimab soluție injectabilă (capac alb) este o soluție injectabilă limpede până la opalescentă, incoloră până la galben pal.

Fiecare cutie conține 2 flacoane: 1 flacon cu tixagevimab și 1 flacon cu cilgavimab.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

Fabricantul

AstraZeneca AB
Sweden BioManufacturing Center,
Byggnad B921,
Gärtunavägen,
Södertälje, 151 85,
Suedia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH

Τηλ: +30 210 6871500

Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Administrare

- Acest medicament trebuie manipulat de către un profesionist din domeniul sănătății, folosind o tehnică aseptică, pentru a asigura sterilitatea fiecărei doze.
- Tixagevimab și cilgavimab trebuie să fie inspectate vizual pentru detectarea particulelor și a modificărilor de culoare, înainte de administrare. Atât tixagevimab, cât și cilgavimab sunt soluții transparente până la opalescente, incolore până la galben pal. Eliminați flacoanele dacă soluția este tulbure, prezintă modificări de culoare sau dacă se observă particule vizibile.
- Nu agitați flacoanele.

- După punționarea inițială a flacoanelor, dacă nu este utilizat imediat, medicamentul din flacon poate fi păstrat timp de 4 ore, la 2°C până la 25°C. Timpul și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.
- Fiecare doză de 1,5 ml de tixagevimab și 1,5 ml de cilgavimab este pregătită într-o seringă separate, pentru a fi administrată intramuscular în doi mușchi diferiți, de preferat în mușchii gluteali.
- În fiecare flacon este inclusă o cantitate suplimentară de medicament, pentru a permite extragerea a 1,5 ml. Aruncați orice cantitate de medicament neutilizat rămasă în flacon.
- Seringile preparate trebuie administrate imediat.
- Dacă administrarea imediată nu este posibilă, timpul și condițiile de păstrare în timpul utilizării și înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 4 ore, la 2°C până la 25°C.

Orice soluție neutilizată sau material rezidual trebuie eliminate în conformitate cu cerințele locale.