

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

EVUSHELD 150 mg + 150 mg süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Igas karbis on kaks viaali:

üks tiksagevimabi viaal sisaldab 150 mg tiksagevimabi 1,5 ml-s (100 mg/ml).

Üks tsilgavimabi viaal sisaldab 150 mg tsilgavimabi 1,5 ml-s (100 mg/ml).

Tiksagevimab ja tsilgavimab on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarjarakkudes.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tiksagevimabi viaal sisaldab 0,6 mg polüsorbaat 80-t.

Üks tsilgavimabi viaal sisaldab 0,6 mg polüsorbaat 80-t.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge kuni pärldendav, värvitu kuni kergelt kollakas lahus, mille pH on 6,0.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kokkupuute-eelne profülaktika

EVUSHELD on näidustatud COVID-19 kokkupuute-eelseks profülaktikaks täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest, kes kaaluvad vähemalt 40 kg (vt lõigud 4.2, 5.1 ja 5.2).

Ravi

EVUSHELD on näidustatud COVID-19 raviks täiskasvanutele ja noorukitele (alates 12 aasta vanusest, kes kaaluvad vähemalt 40 kg), kes ei vaja lisahapnikku ja kellel on suurenenud risk raske COVID-19 tekkeks (vt lõigud 4.2, 5.1 ja 5.2).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

EVUSHELDi peab manustama tervishoiutöötaja.

Manustamine peab toimuma tingimustes, kus on võimalik ravida raskeid ülitundlikkusreaktsioone, nagu anafülaksia. Pärast manustamist tuleb patsiente jälgida vastavalt kohalikule ravipraktikale.

Annustamine

Kokkupuute-eelne profülaktika

Soovituslik annus täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 40 kg on 150 mg tiksagevimabi ja 150 mg tsilgavimabi (tabel 1), manustatuna kahe eraldi järjestikuse intramuskulaarse süstena.

Korduva manustamise kohta ohutus- ja efektiivsusandmed puuduvad.

Täheldatud *in vitro* neutraliseerimisaktiivsuse vähenemise tõttu on EVUSHELDi kaitse kestus mõnede variantide puhul teadmata (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Ravi

Soovitatav annus täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 40 kg on 300 mg tiksagevimabi ja 300 mg tsilgavimabi (tabel 1), manustatuna kahe eraldi järjestikuse intramuskulaarse süstena.

EVUSHELDi tuleb manustada niipea kui võimalik pärast positiivse SARS-CoV-2 testitulemuse saamist ja 7 päeva jooksul pärast COVID-19 sümptomite avaldumist (vt lõik 5.1).

Tabel 1 **Soovitatav annus**

Näidustus	EVUSHELDi annus tiksagevimab + tsilgavimab	Antikeha annus	Vajalik viaalide arv ^a	Viaalist väljatõmmatav kogus
Kokkupuute- eelne profülaktika	150 mg + 150 mg (1 EVUSHELDi karp)	tiksagevimab 150 mg	1 viaal (tumehall kork)	1,5 ml
		tsilgavimab 150 mg	1 viaal (valge kork)	1,5 ml
Ravi	300 mg + 300 mg (2 EVUSHELDi karpi)	tiksagevimab 300 mg	2 viaali (tumehall kork)	3,0 ml
		tsilgavimab 300 mg	2 viaali (valge kork)	3,0 ml

^a Iga viaal on täidetud liiaga, võimaldamaks 150 mg (1,5 ml) väljatõmbamist.

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Noorukitel alates 12 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 40 kg ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). EVUSHELDi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 12 aasta ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Intramuskulaarne.

Tiksagevimabi ja tsilgavimabi tuleb manustada kahe eraldi järjestikuse intramuskulaarse süstena erinevatesse süstekohtadesse kahes erinevas lihases, eelistatavalt tuharalihastes.

Igas karbis on kaks viaali:

- tiksagevimabi süstelahus (tumehall kork);
- tsilgavimabi süstelahus (valge kork).

Ravimi käsitlemisjuhised enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaksia

Pärast EVUSHELDi manustamist on teatatud tõsiste ülitundlikkusreaktsioonide, kaasa arvatud anafülaksia tekkest (vt lõik 4.8). Kliiniliselt väljendunud ülitundlikkusreaktsiooni või anafülaksia nähtude ja sümptomite tekkimisel tuleb ravimi manustamine otsekohe lõpetada ning alustada sobivate ravimite ja/või toetava raviga.

Kardiovaskulaarsed ja/või trombemboolilised sündmused

Uuringus PROVENT esines rohkematel EVUSHELDi rühma kuulunud osalejatel tõsiseid kardiaalsete või trombemboolilisi kõrvaltoimeid kui neil, kes kuulusid platseeborühma (1,6% vs. 0,9%). Enamikel osalejatel esinesid kardiovaskulaarsed riskitegurid ja/või oli anamneesis kardiovaskulaarne haigus, mis võis seletada nende sündmuste teket.

Põhjuslikku seost EVUSHELDi ja nimetatud sündmuste vahel ei ole kindlaks tehtud.

Isikute puhul, kellel on suur risk kardiovaskulaarsete või trombembooliliste sündmuste tekkeks, tuleb enne EVUSHELDi manustamist kaaluda riske ja kasu. Patsiente tuleb teavitada kardiovaskulaarsete sündmuste viitavatest nähtudest või sümptomitest (eeskätt rindkerevalu, hingeldus, üldine halb enesetunne, uimasus või minestustunne) ning vajadusest nende sümptomite ilmnemisel otsida kohe arstiabi.

Kliiniliselt olulised veritsushäired

Nagu ka mis tahes teisi intramuskulaarselt süstitavaid ravimeid, tuleb EVUSHELDi ettevaatusega manustada trombotsütopeeniat või mis tahes hüübimishäirega patsientidele.

Viiruse resistentsus

EVUSHELDi kliinilised uuringud viidi läbi siis, kui domineerivad variandid olid alfa, beeta, gamma ja delta. Ringlevaid SARS-CoV-2 viirusvariante võib seostada resistentsusega monoklonaalsete antikehade, nagu tiksagevimabi ja tsilgavimabi suhtes. Tabelis 3 on toodud EVUSHELDi *in vitro* neutraliseerimisaktiivsus SARS-CoV-2 viirusvariantide vastu (vt lõik 5.1).

Patsiente, kes on saanud EVUSHELDi profülaktiliselt, tuleb teavitada läbimurdeinfektsioonide tekkevõimalusest.

Variantide vastu, mille puhul on täheldatud *in vitro* neutraliseerimisaktiivsuse vähenemist, on kaitse kestus teadmata.

Patsiente tuleb juhendada, et nad otsiksid COVID-19 nähtude ja sümptomite (kõige sagedamad sümptomid on palavik, köha, väsimus ja maitse- või lõhnatundlikkuse kadumine; kõige tõsisemad sümptomid on hingamisraskus või hingeldus, kõne- või liikumisvõime kaotus või segasus ja valu rindkeres) tekkimisel koheselt arstiabi.

EVUSHELDi COVID-19 raviks kasutamise otsustamisel tuleb arvesse võtta ringlevate SARS-CoV-2 viirusvariantide omaduste kohta olemasolevat teavet, sealhulgas geograafilist levimust.

COVID-19 vaktsiinid

Kokkupuute-eelne profülaktika EVUSHELDi ei asenda vaktsineerimist isikute puhul, kellele on COVID-19 vastane vaktsineerimine soovitatav.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Ravim sisaldab 0,6 mg polüsorbaat 80-t igas tiksagevimabi viaalis ja igas tsilgavimabi viaalis. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakokineetilised koostoimed

Inimestel ei ole koostoimete uuringuid läbi viidud.

EVUSHELDi puhul ei ole oodata maksaensüümide vahendusel toimuvat metabolismi ega eritumist neerude kaudu. Tiksagevimab ja tsilgavimab ei eritu neerude kaudu ega metaboliseeru tsütokroom P450 (CYP) ensüümide vahendusel; seetõttu ei ole tõenäoline koostoimete teke ravimpreparaatidega, mis erituvad neerude kaudu või on CYP ensüümide substraadid, indutseerijad või inhibiitorid.

Farmakokineetilise (FK) modelleerimise põhjal ei olnud pärast EVUSHELDi manustamist tehtud COVID-19 vastasel vaktsineerimisel kliiniliselt olulist mõju EVUSHELDi kliirensile.

FK modelleerimise põhjal ei olnud immuunpuudulikkuse seisundil kliiniliselt olulist mõju EVUSHELDi kliirensile.

Farmakodünaamilised koostoimed

Inimestel ei ole koostoimete uuringuid läbi viidud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Tiksagevimabi ja tsilgavimabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Tiksagevimabi ja tsilgavimabiga ei ole mittekliinilisi reproduktiivtoksilisuse uuringuid läbi viidud (vt lõik 5.3). Kudede ristreaktiivsuse uuringutes tiksagevimabi ja tsilgavimabiga, kus kasutati inimloote kudesid, ei tuvastatud kliiniliselt olulist seundumist. Inimese immunoglobuliin G1 (IgG1) antikehad läbivad teadaolevalt platsentat, mistõttu võivad tiksagevimab ja tsilgavimab üle kanduda emalt lootele. Võimalik ravikasutuse või tiksagevimabi ja tsilgavimabi platsenta kaudu lootele ülekandumise risk on teadmata.

EVUSHELDi tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui potentsiaalne kasu emale õigustab võimalikku riski lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas tiksagevimab ja tsilgavimab erituvad rinnapiima, kuid esimestel päevadel pärast sündi kandub ema IgG teadaolevalt üle rinnapiima.

Kuna tiksagevimabi ja tsilgavimabi toime on suunatud otseselt SARS-CoV-2 ogavalgu vastu, ning võttes arvesse väikest süsteemset imendumist pärast antikehade suukaudset manustamist, võib kliinilise vajaduse korral kaaluda EVUSHELDi manustamist imetamise ajal.

Fertiilsus

Puuduvad andmed tiksagevimabi ja tsilgavimabi toime kohta inimeste fertiilsusele. Loomkatsetes ei ole hinnatud toimet isaste ja emaste loomade fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

EVUSHELD ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

III faasi profülaktika arendusprogrammis (sh uuringus PROVENT) on intramuskulaarse süstena 150 mg tiksagevimabi ja 150 mg tsilgavimabi saanud kokku 4210 täiskasvanud osalejat. Kõige sagedamad kõrvaltoimed ($\geq 1\%$) olid süstekoha reaktsioonid (1,6%) ja ülitundlikkus (1,0%).

Uuringus TACKLE on intramuskulaarse süstena 300 mg tiksagevimabi ja 300 mg tsilgavimabi saanud kokku 452 kerge kuni mõõduka COVID-19-ga mittehospitaliseeritud täiskasvanud patsienti. Üldine ohutusprofiil oli sarnane profülaktikauuringutes 150 mg tiksagevimabi ja 150 mg tsilgavimabi saanud osalejatel täheldatuga. Kõige sagedasem kõrvaltoime ($\geq 1\%$) oli süstekoha reaktsioon (2,4%).

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Tabelis 2 on kõrvaltoimed loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 2 Kõrvaltoimete tabelloetelu

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus ^a
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus ^b	Sage
	Anafülaksia ^c	Harv
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstimisega seotud reaktsioon ^d	Aeg-ajalt
Vigastus, mürgistus ja protseduurilised tüsistused	Süstekoha reaktsioon ^e	Sage

^a Esinemissagedused põhinevad profülaktikauuringutes 150 mg tiksagevimabi ja 150 mg tsilgavimabi kasutamisel saadud koondandmetel.

^b Sealhulgas eelistatud terminid lööve ja urtikaaria.

^c Tuvastatud turustamisjärgsetest/müügiloa saamisjärgsetest aruannetest (vt lõik 4.4).

^d Selle eelistatud termini alla kuuluvad süstimisega seotud reaktsioonid nagu peavalu, külmavärinad ning punetus, ebamugavustunne või valulikkus süstekoha piirkonnas.

^e Sealhulgas eelistatud terminid süstekoha valu, süstekoha erüteem, süstekoha sügelus, süstekoha reaktsioon ja süstekoha induratsioon.

Lapsed

Puuduvad andmed alla 18-aastaste laste kohta (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Tiksagevimabi ja tsilgavimabi üleannustamise korral spetsiifilist ravi ei ole. Üleannustamise ravi peab sisaldama üldtoetavaid meetmeid, sealhulgas elutähtsate näitajate jälgimist ja patsiendi kliinilise seisundi jälgimist.

Kliinilistes uuringutes on tiksagevimabi ja tsilgavimabi intramuskulaarseid annuseid kuni 300 mg ning intravenoosseid annuseid kuni 1500 mg manustatud ilma annust limiteeriva toksilisuse tekketa.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immuunseerumid ja immunoglobuliinid, viirusvastased monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: J06BD03

Toimemehhanism

Tiksagevimab ja tsilgavimab on kaks rekombinantset inimese IgG1 κ monoklonaalset antikeha, mille Fc-regioonides olevad aminohappeasendused pikendavad antikeha poolväärtusaega ja vähendavad antikeha efektorfunktsiooni ning haiguse antikehast sõltuvat võimendamise võimalikku riski (vt lõik 5.3). Tiksagevimab ja tsilgavimab võivad samaaegselt seonduda SARS-CoV-2 ogavalgu retseptori seondumisdomeni (*receptor binding domain*, RBD) mittekattuvate regioonidega. Tiksagevimab, tsilgavimab ja nende kombinatsioon seonduvad ogavalguga tasakaalu dissotsiatsioonikonstandiga vastavalt $K_D = 2,76$ pM, 13,0 pM ja 13,7 pM, blokeerides selle koostoime inimese ACE2 retseptoriga, mille tulemusena on takistatud viiruse sisenemine. Tiksagevimab, tsilgavimab ja nende kombinatsioon blokeerisid RBD seondumise inimese ACE2 retseptoriga vastavate IC_{50} väärtustega 0,32 nM (48 ng/ml), 0,53 nM (80 ng/ml) ja 0,43 nM (65 ng/ml).

Viirusvastane aktiivsus

SARS-CoV-2 viiruse neutraliseerimisanalüüsis Vero E6 rakkudes neutraliseerisid tiksagevimab, tsilgavimab ja nende kombinatsioon SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 isolaadi) EC_{50} väärtustega vastavalt 60,7 pM (9 ng/ml), 211,5 pM (32 ng/ml) ja 65,9 pM (10 ng/ml). Need *in vitro* väärtused on korrelatsioonis EVUSHELDi *in vivo* kliiniliselt efektiivse kontsentratsiooniga 2,2 μ g/ml seerumis.

Viiruse resistentsus

SARS-CoV-2 või SARS-CoV-2 ogavalku kodeeriva rekombinantse vesikulaarse stomatiidi viiruse (pseudoviirus) järjestikused passaažid rakukultuurides tehti eraldi tiksagevimabi ja tsilgavimabi või nende kombinatsiooni juuresolekul. Immuunvastust vältivad variandid tuvastati pärast passaaži tsilgavimabiga, kuid mitte tiksagevimabiga või tiksagevimabi ja tsilgavimabi kombinatsiooniga.

Neutraliseerimisanalüüsides, mis kasutasid rekombinantseid SARS-CoV-2 pseudoviirusi, mis sisaldasid ringlevates SARS-CoV-2 variantides tuvastatud üksikuid ogavalgu asendusi, olid ainult tiksagevimabi suhtes vähenenud tundlikkusega variandid asendustega F486S (> 600-kordselt) ja F486V (121- kuni 149-kordselt) ning ainult tsilgavimabi suhtes vähenenud tundlikkusega variandid

asendustega R346I (> 200-kordselt), K444E (> 200-kordselt), K444Q (> 200-kordselt) ja K444R (> 200-kordselt).

EVUSHELDi neutraliseerimisaktiivsus pseudoviiruse ja/või elusviiruse SARS-CoV-2 variantide vastu on toodud tabelis 3.

Andmete kogumine jätkub, et paremini mõista autentse SARS-CoV-2 või pseudotüpeeritud VLP analüüsides täheldatud aktiivsuse vähese vähenemise korrelatsiooni kliiniliste tulemustega.

Tabel 3 Pseudoviiruse ja autentse SARS-CoV-2 neutraliseerimise andmed tiksagevimabi ja tsilgavimabi kombinatsiooniga SARS-CoV-2 variandi asenduste puhul

Pango päritolu koos ogavalgu asendustega	Testitud iseloomulikud RBD asendused	Tundlikkuse kordne vähenemine ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Pseudoviirus ^b	Elusviirus ^c	Pseudoviirus ^b	Elusviirus ^c
Murettekitavad variandid					
B.1.1.7 (alfa, Suurbritannia)	N501Y	1,0...5,2	0,5...1,4	1,1...9,0	4...39,5
B.1.351 (beeta, Lõuna-Aafrika)	K417N:E484K:N501Y	2,5...5,5	0,9...3,8	5,6...11,4	6,5...256
P.1 (gamma, Brasiilia)	K417T:E484K:N501Y	0,8...1,7	0,4...2,0	1,8...2,7	3,2...8
B.1.617.2 (delta, India)	L452R:T478K	1...1,2	0,6...1,0	1,9...2,2	3...7,5
AY.1/AY.2 (delta [+K417N], India)	K417N:L452R:T478K	1,0	ND	1,9	ND
B.1.1.529 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 (mitmed riigid)	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 (mitmed riigid)	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
Omikron BA.2.12.1 (Ameerika Ühendriigid)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452Q:S477N:T478K: E484A:Q493R:Q498R: N501Y: Y505H	5	ND	10,7	ND
Omikron BA.2.75 (India)	G339H:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: G446S:N460K:S477N: T478K:E484A:Q498R: N501Y:Y505H	2,4...15	ND	1,2...14	ND

Pango päritolu koos ogavalgu asendustega	Testitud iseloomulikud RBD asendused	Tundlikkuse kordne vähenemine ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Pseudoviirus ^b	Elusviirus ^c	Pseudoviirus ^b	Elusviirus ^c
Omikron BA.2.75.2 (India)	BA.2.75:R346T:F486S	> 5000 ^e	ND	> 10 000 ^e	ND
Omikron BA.3 (mitmed riigid)	G339D:S371F:S373P:S375F:D405N:K417N:N440K:G446S:S477N:T478K:E484A:Q493R:Q498R:N501Y:Y505H	16	ND	34,5	ND
Omikron BA.4 (mitmed riigid)	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 (Ameerika Ühendriigid)	G339D:R346T:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:L452R:S477N:T478K:E484A:F486V:Q498R:N501Y:Y505H	> 1000 ^e	ND	> 1000 ^e	ND
Omikron BA.5 (mitmed riigid)	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 (Ameerika Ühendriigid/ Belgia)	BA.4:R346T	> 5000 ^e	ND	> 10 000 ^e	ND
Omikron BJ.1 (mitmed riigid)	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 (Nigeeria)	BA.5:K444T:N460K	> 2000 ^e	ND	> 10 000 ^e	ND
Omikron BQ.1.1 (mitmed riigid)	BA.5:R346T:K444T:N460K	> 2000 ^e	ND	> 10 000 ^e	ND
Omikron BN.1 (mitmed riigid)	G339D:R346T:K356T:S371F:S373P:S375F:D405N:R408S:K417N:N440K:G446S:N460K:S477N:T478K:E484A:F490S:Q493R:Q498R:Y505H	68	ND	61...68	ND

Pango päritolu koos ogavalgu asendustega	Testitud iseloomulikud RBD asendused	Tundlikkuse kordne vähenemine ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Pseudoviirus ^b	Elusviirus ^c	Pseudoviirus ^b	Elusviirus ^c
Omikron XBB (mitmed riigid)	G339H:R346T:L368I: S371F:S373P:S375F: T376A:D405N:R408S: K417N:N440K:V445P: G446S:N460K:S477N: T478K:E484A:F486S: F490S:Q498R:N501Y: Y505H	> 1400 ^e	ND	> 1600 ^e	ND
XBB.1 (mitmed riigid)	T19I:del24-26:A27S: V83A:G142D:Y144-: H146Q:Q183E:V213E: G252V:G339H:R346T: L368I:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: V445P:G446S:N460K: S477N:T478K:E484A: F486S:F490S:Q498R: N501Y:Y505H:D614G: H655Y:N679K:P681H: N764K:D796Y:Q954H: N969K	> 5000 ^e	ND	> 10 000 ^e	ND
Omikron XBB.1.5 (mitmed riigid)	G339H:R346T:L368I: S371F:S373P:S375F: T376A:D405N:R408S: K417N:N440K:V445P: G446S:N460K:S477N: T478K:E484A:F486S:F 490S:Q498R:N501Y:Y 505H	> 5000 ^e	ND	> 10 000 ^e	ND
Omikron XBB.1.16 (India)	T19I:del24-26:A27S: V83A:G142D:Y144-: H146Q:E180V:Q183E: V213E:G252V:G339H: R346T:L368I:S371F: S373P:S375F:T376A: D405N:R408S:K417N: N440K:V445P:G446S: N460K:S477N:T478R: E484A:F486P:F490S: Q498R:N501Y:Y505H: D614G:H655Y:N679K: P681H:N764K:D796Y: Q954H: N969K	> 5000 ^e	ND	> 10 000 ^e	ND
Omikron XBB.1.5.10/EG.5 (mitmed riigid)	XBB.1.5:F456L	> 5000 ^e	ND	10 000 ^e	ND
Omikron EG.5.1 (mitmed riigid)	XBB.1.5:Q52H:F456L	> 5000 ^e	ND	10 000 ^e	ND

Pango päritolu koos ogavalgu asendustega	Testitud iseloomulikud RBD asendused	Tundlikkuse kordne vähenemine ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Pseudoviirus ^b	Elusviirus ^c	Pseudoviirus ^b	Elusviirus ^c
Omikron BA.2.86 (mitmed riigid)	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	> 5000 ^e	ND	> 10 000 ^e	ND
Omikron JN.1 (mitmed riigid)	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	> 5000 ^e	ND	> 10 000 ^e	ND

^a Vähenenud *in vitro* toimevahemik erinevate koosesinevate asenduste ja/või teadusliku kvaliteediga analüüse kasutavate testimislaborite puhul; monoklonaalse antikeha poole maksimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (IC₅₀), mis on vajalik infektsiooni 50% vähendamiseks võrreldes metsikut tüüpi võrdlustüvega, keskmine kordne muutus.

^b Testiti kogu SARS-CoV-2 ogavalgu varianti ekspresseerivaid pseudoviirusi ja üksikuid iseloomulikke ogavalgu asendusi peale L453Q, sh alfat (+L455F, E484K, F490S, Q493R ja/või S494P) ja deltat (+K417N), mis sisaldasid täiendavaid RBD asendusi, mida nende variantide puhul enam ei tuvastata või tuvastatakse äärmiselt vähesel määral.

^c Testiti kogu variandi ogavalgu ekspresseerivat autentset SARS-CoV-2, sh alfat (+E484K või S494P), mis sisaldas täiendavaid RBD asendusi, mida nende variantide puhul enam ei tuvastata või tuvastatakse äärmiselt vähesel määral.

^d Kaitse kestus selle variandi suhtes on teadmata.

^e Tiksagevimab ja tsilgavimab ei toimi tõenäoliselt selle variandi vastu.

ND, kindlaks määramata; RBD, retseptori seondumisdomeen.

Ei ole teada, kuidas pseudoviiruse või autentse SARS-CoV-2 neutraliseerimise tundlikkusandmed korreleeruvad kliinilise tulemusega.

Uuringus PROVENT olid haigusvisiitidel kogutud sekveneerimisandmed olemas 21 sümptomaatilise COVID-19-ga osaleja kohta (7 said tiksagevimabi ja tsilgavimabi ning 14 said platseebo-). Alleeli fraktsiooni $\geq 25\%$ puhul olid kõige sagedamini täheldatud murettekitavad või huvipakkuvad variandid alfa (kokku 5 juhtu; kõik platseeborühmas) ja delta (kokku 7 juhtu; 6 platseebo- ja 1 EVUSHELDi rühmas); täheldati ka 7 eellastüve järjestust (3 platseebo- ja 4 EVUSHELDi rühmas).

On võimalik, et tiksagevimabi ja tsilgavimabi kombinatsiooni resistentsusega seotud variantidel võib esineda ristresistentsus teiste monoklonaalsete antikehadega, mille sihtmärk on SARS-CoV-2 RBD. Tiksagevimab ja tsilgavimab koos säilitasid aktiivsuse pseudoviiruste vastu, mis sisaldavad üksikuid SARS-CoV-2 ogavalgu asendusi (E484D/K/Q, F490S, Q493R, S494P, K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, F486V ja Q493K), mis tuvastati teiste SARS-CoV-2 ogavalgu RBD vastu suunatud monoklonaalsete antikehade neutraliseerimist vältivates variantides.

Uuringus TACKLE olid algvisiidi sekveneerimisandmed olemas 749 osaleja kohta (382 said tiksagevimabi ja tsilgavimabi ning 367 said platseebo-). Alleeli fraktsiooni $\geq 25\%$ puhul oli murettekitavate või huvipakkuvate variantidega nakatunud osalejate osakaal tasakaalus ravirühmade vahel, kuhu kuulusid alfa, beeta, gamma, delta, lambda ja müü variantidega osalejad.

Farmakodünaamilised toimed

Uuringus PROVENT olid 8, 29, 58, 92, 183 ja 366 päeva pärast 150 mg tiksagevimabi ja 150 mg tsilgavimabi intramuskulaarset manustamist neutraliseerivate antikehade GMT väärtused vastavalt 19, 23, 18, 14, 6 ja 3 korda kõrgemad GMT-st, mis mõõdeti paranevate COVID-19 patsientide plasmast (GMT = 30,8).

Uuringus TACKLE täheldati pärast 300 mg tiksagevimabi ja 300 mg tsilgavimabi ühekordset intramuskulaarset manustamist neutraliseerivate antikehade GMT väärtuste enam kui 5-kordset suurenemist EVUSHELDi rühmas 169 päeva jooksul võrreldes platseeborühmaga: 6., 15., 29., 85. ja 169. päeval olid väärtused vastavalt 16, 14, 22, 18 ja 5,3 korda kõrgemad kui platseebo puhul.

Immunogeensus

Uuringus PROVENT tuvastati pärast EVUSHELDi üksikannust (150 mg tiksagevimabi ja 150 mg tsilgavimabi) ravist tingitud tiksagevimabi, tsilgavimabi ja EVUSHELDi vastased antikehad 7,6%-l (234/3085), 11,3%-l (341/3024) ja 13,1%-l (403/3086) osalejatest, keda hinnati ravimivastaste antikehade suhtes ja kes said EVUSHELDi.

Uuringus TACKLE tuvastati pärast EVUSHELDi üksikannust (300 mg tiksagevimabi ja 300 mg tsilgavimabi) ravist tingitud tiksagevimabi, tsilgavimabi ja EVUSHELDi vastased antikehad vastavalt 7,3%-l (27/372), 12,7%-l (46/363) ja 14,5%-l (54/373) osalejatest, keda hinnati ravimivastaste antikehade suhtes.

Ei ole leitud tõendeid ravimivastaste antikehade mõju kohta farmakokineetikale või ohutusele.

Kliiniline efektiivsus

COVID-19 profülaktika

PROVENT oli III faasi randomiseeritud (2:1) topeltpime platseebokontrolliga kliiniline uuring, mis hindas EVUSHELDi kasutamist COVID-19 kokkupuute-eelseks profülaktikaks täiskasvanutel alates 18 aasta vanusest. Uuringusse kaasati osalejad, kellel hinnati olevat suurenenud risk ebapiisava vastuse tekkeks aktiivsele immuniseerimisele (vanus ≥ 60 aastat, kaasuv haigus, olemasolev krooniline haigus, immuunkomprimeeritus või vaksineerimise talumatus) või suurenenud SARS-CoV-2 infektsiooni risk (asukoha või tingimuste tõttu uuringusse kaasamise ajal, näiteks tervishoiutöötajad, sealhulgas hooldekodude töötajad, töötamine suure riskiga tööstusharudes või

suure asustustihedusega elukoht, sh ühiselamutes elavad õpilased ja sõjaväekasarmute elanikud). Osalejad said kahe eraldi intramuskulaarse süstena kas 150 mg tiksagevimabi ja 150 mg tsilgavimabi või platseebot. Uuringust jäeti välja isikud, kellel oli anamneesis laboratoorselt kinnitatud SARS-CoV-2 infektsioon või kellel oli skriiningu ajal positiivne SARS-CoV-2 vastaste antikehade leid.

Demograafilised algandmed olid EVUSHELDi ja platseebo rühmade vahel hästi tasakaalustatud. Mediaanvanus oli 57 aastat (24% osalejatest olid 65-aastased või vanemad ja 4% 75-aastased või vanemad), 46% osalejatest olid naised, 73% heledanahalised, 3% asiaadid, 17% mustanahalised/afroameeriklased ja 15% hispaania päritolu/latiinod. 5197 osalejast 78%-l esinesid uuringueelselt kaasuvad haigused või tunnused, mida seostatakse suurenenud riskiga raske COVID-19 tekkeks, sealhulgas ülekaalulisus (42%), suhkurtõbi (14%), kardiovaskulaarne haigus (8%), vähkkasvaja, sh vähi esinemine anamneesis (7%), krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (5%), krooniline neeruhaigus (5%), krooniline maksahaigus (5%), immunosupressiivsete ravimite kasutamine (3%) või immunosupressiivne haigus (< 1%).

Esmane analüüs hõlmas 5172 osalejat, kes olid uuringu alguses SARS-CoV-2 RT-PCR-negatiivsed, ning kellest 3441 said EVUSHELDi ja 1731 platseebot. EVUSHELDi toimetel vähenes oluliselt (p -väärtus < 0,001) SARS-CoV-2 RT-PCR-positiivse sümptomaatilise haiguse (COVID-19) risk võrreldes platseeboga (tabel 4). Manustamisele järgnenud jälgimisaja mediaan oli 83 päeva.

Tabel 4 COVID-19 esinemissagedus

	N	Juhtude arv ^a , n (%)	Suhtelise riski vähenemine, % (95% CI)
EVUSHELDb	3441	8 (0,2%)	77% (46, 90)
Platseebo	1731	17 (1,0%)	

CI = usaldusvahemik, N = analüüsi kaasatud osalejate arv.

^a Esmane tulemusnäitaja, osaleja määratleti kui COVID-19 juht, kui tema esimene SARS-CoV-2 RT-PCR-positiivne sümptomaatiline haigestumine ilmnis pärast manustamist ja enne 183. päeva.

^b 150 mg tiksagevimabi ja 150 mg tsilgavimabi.

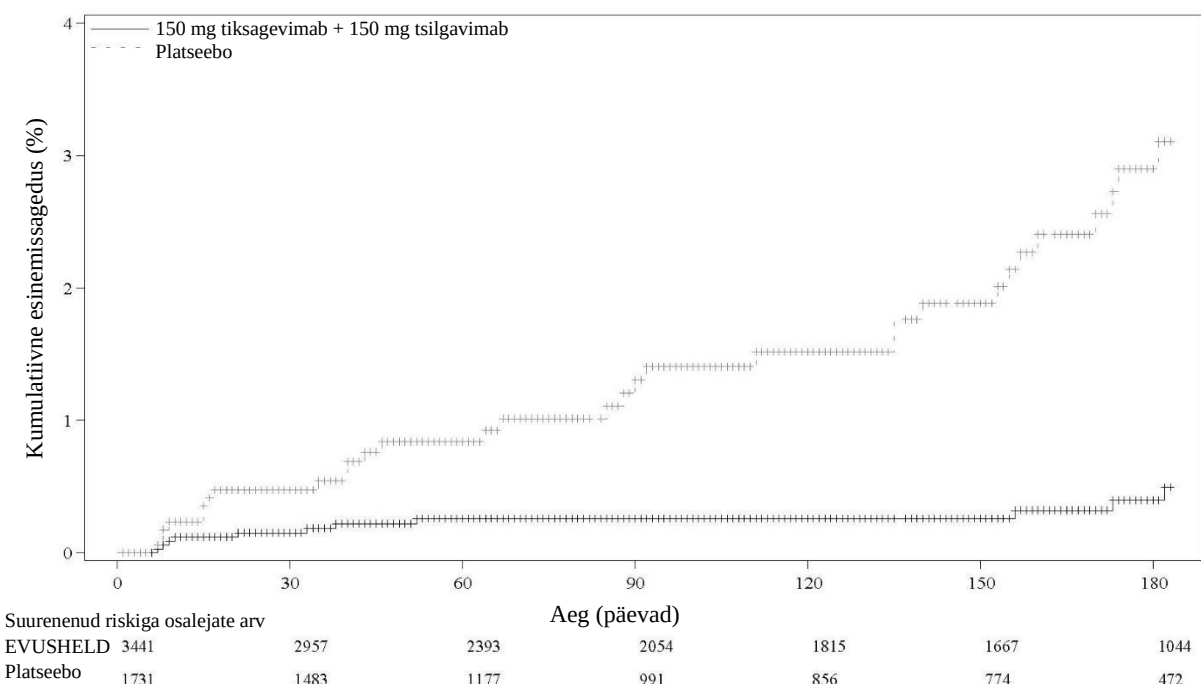
Efektiivsus oli ühtlane eelnevalt kindlaksmääratud alarühmades, mis määratleti vanuse, soo, etnilise kuuluvuse ja raske COVID-19 riski suurenemisega seostatavate ravieelsete kaasuvate haiguste või tunnuste alusel.

EVUSHELDi saanud osalejate seas ei esinenud raskeid/kriitilisi COVID-19 juhte (mida määratleti kui SARS-CoV-2 RT-PCR-positiivset sümptomaatilist haigust, mida iseloomustas vähemalt pneumoonia [palavik, köha, tahhüpnöe või düspnöe ja kopsuinfiltraadid] või hüpokseemia [SpO_2 < 90% ruumiõhus ja/või raske respiratoorne distress] ja WHO kliinilise progressiooni skaala skoor 5 või suurem) võrreldes ühe juhuga (0,1%) platseebot saanud osalejate seas.

Viidi läbi täiendav andmete kogumine, et teha *post-hoc* ajakohastatud ohutus- ja efektiivsusanalüüsid; nii EVUSHELDi kui platseebo rühma osalejatel oli jälgimisaja mediaan 6,5 kuud. SARS-CoV-2 RT-PCR-positiivse sümptomaatilise haiguse suhtelise riski vähenemine oli 83% (95% CI 66, 91), 11 juhtu 3441-st (0,3%) leidis aset EVUSHELDi rühmas ja 31 juhtu 1731-st (1,8%) platseeborühmas (vt joonis 1). EVUSHELDi saanud osalejate seas ei esinenud raskeid/kriitilisi COVID-19 juhte võrreldes viie juhuga platseebot saanud osalejate seas.

Eksperimentaalsete analüüside põhjal, mis hõlmasid kõiki EVUSHELDi või platseebot saanud osalejaid, sealhulgas 25 osalejat, kelle puhul tehti tagantjärele kindlaks, et nad olid uuringu alguses SARS-CoV-2 RT-PCR-positiivsed, oli SARS-CoV-2 RT-PCR-positiivse sümptomaatilise haiguse suhtelise riski vähenemine 78% (95% CI 59...88), 14 juhuga 3460-st (0,4%) EVUSHELDi rühmas ja 31 juhuga 1737-st (1,8%) platseeborühmas 6,5-kuulise mediaanjälgimisaja puhul.

Joonis 1 Kaplan Meier: sümptomaatilise COVID-19 kumulatiivne esinemissagedus



Joonisel 1 kajastatud ajaperioodi jooksul olid ringlevate SARS-CoV-2 variantide seas ülekaalus alfa, beeta, gamma, epsilon ja delta. Esmase tulemusnäitaja juhtude esinemissageduse põhjal oli toime kestus 6 kuud.

Kerge kuni mõõduka COVID-19 ravi

TACKLE oli III faasi randomiseeritud (1:1) topeltpime platseebokontrolliga kliiniline uuring, mis hindas EVUSHELDi kasutamist kerge kuni mõõduka COVID-19-ga täiskasvanud patsientide raviks. Uuringusse kaasati isikud, keda ei olnud COVID-19 vastu vaksineeritud, keda ei olnud COVID-19 raviks hospitaliseeritud ning kellel oli vähemalt 1 või enam COVID-19 sümptomit, mille raskusaste oli vähemalt kerge. Ravi alustati 3 päeva jooksul pärast positiivse SARS-CoV-2 testitulemuse saamist ja ≤ 7 päeva jooksul pärast COVID-19 sümptomite avaldumist. Patsiendid said standardravi ning kas 300 mg tixagevimabi ja 300 mg tsilgavimabi ($N = 413$) või platseebot ($N = 421$), mida manustati kahe eraldi intramuskulaarse süstena. Osalejad stratifitseeriti sümptomite avaldumisest kulunud aja (≤ 5 päeva vs. > 5 päeva) ja raske COVID-19 haiguskulu tekkeriski (suur risk vs. väike risk) alusel.

Demograafilised andmed ja haigustunnused olid ravi- ja platseeborühma vahel hästi tasakaalus. Uuringu alguses oli mediaanvanus 46 aastat (13% osalejatest olid 65-aastased või vanemad), 50% osalejatest olid naised, 62% heledanahalised, 5,6% asiaadid, 4,0% mustanahalised ja 52% hispaania päritolu/latiinod. Enamik osalejaid (84%) oli uuringu alguses seronegatiivsed ja 90%-l leiti olevat suurem risk raske COVID-19 haiguskulu tekkeks, mida määratleti kui isikuid, kes olid randomiseerimise ajal 65-aastased või vanemad, või kui alla 65-aastaseid isikuid, kellel esines vähemalt üks haigusseisund või muu tegur, mis tingis suurema riski raske COVID-19 haiguskulu tekkeks. Suurt riski põhjustavad kaasuvad seisundid olid järgmised: ülekaalulisus ($KMI \geq 30$) (43%), suitsetamine (praegune või endine suitsetaja) (40%), hüpertensioon (28%), krooniline kopsuhaigus või mõõdukas kuni raske astma (12%), suhkurtõbi (12%), kardiovaskulaarne haigus (sh insuldi anamnees) (9%), immuunkomprimeeritud seisund (soliiidorgani transplantatsiooni, vereloome tüvirakkude või luuüdi siirdamise, immuunpuudulikkuse, HIV, kortikosteroidide või teiste immunosupressiivsete ravimite kasutuse tõttu) (5%), vähkkasvaja (4%), krooniline neeruhaigus (2%) või krooniline maksahaigus (2%).

Uuringu alguses oli 88%-l patsientidest WHO kliinilise progressiooni skaala skoor 2 ja 12%-l skoor 3, COVID-19 sümptomite ravieelse kestuse mediaan oli 5 päeva.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli raske COVID-19 või mis tahes põhjusel surma koondnäitaja 29. päevaks osalejatel, kes said ravi 7 päeva jooksul pärast sümptomite avaldumist ning kes ei olnud uuringu alguses hospitaliseeritud. Rasket COVID-19 määratleti kui pneumoonia (palavik, köha, tahhüpnöe või düspnöe ja kopsuinfiltraadid rindkere röntgenülesvõttel või kopsude kompuutertomograafia uuringul) või hüpokseemia ($SpO_2 < 90\%$ ruumiõhu hingamisel ja/või raske respiratoorne distress) esinemist ja WHO kliinilise progressiooni skaala skoori 5 või üle selle. EVUSHELDi toimet saavutati raske COVID-19 või mis tahes põhjusel surma statistiliselt oluline vähenemine võrreldes platseeboga (tabel 5). Valimi väikese suuruse tõttu ei saa teha järeldust efektiivsuse kohta seropositiivsetel patsientidel.

Tabel 5 Raske COVID-19 või mis tahes põhjusel surma esinemissagedus 29 päeva jooksul

Populatsioon	Ravi	N	Juhtude arv, n (%)	Suhtelise riski vähenemine, % (95% CI)	p-väärtus ^a
Mittehospitaliseeritud patsiendid, kes said ravi ≤ 7 päeva jooksul pärast sümptomite avaldumist (mFAS)	EVUSHELD ^b	407	18 (4,4%)	50% (15; 71)	p= 0,010
	Platseebo	415	37 (8,9%)		
Kõik randomiseeritud osalejad, sh hospitaliseeritud ja mittehospitaliseeritud patsiendid (FAS)	EVUSHELD ^b	446	24 (5,4%)	42% (5; 64)	p= 0,028
	Platseebo	444	41 (9,2%)		

CI = usaldusvahemik, N = analüüsi kaasatud osalejate arv, mFAS = modifitseeritud täielik analüüsikogum, FAS = täielik analüüsikogum.

a. CMH testi tulemused, mis stratifitseeriti sümptomite avaldumisest kulunud aja (≤ 5 vs. > 5 päeva) ja raskeks COVID-19-ks progresseerumise riski (suur vs. väike) alusel.

b. 300 mg tiksagevimabi ja 300 mg tsilgavimabi.
Puuduvaid ravivastuse andmeid ei tuletatud.

Suhteline riski vähenemine oli 67% (95% CI 31; 84) mittehospitaliseeritud patsientidel, kes said ravi 5 päeva jooksul pärast sümptomite avaldumist ($p = 0,002$).

Esmase koondtulemusnäitaja tulemused lähtusid raske COVID-19 esinemissagedusest. Kuni 29. päevani teatati 7 surmast, millest 3 leidis aset EVUSHELDi rühmas ja 4 platseeborühmas. 7 surmajuhust 2 ei olnud seotud COVID-19-ga. Mõlemad surmajuhud leidsid aset EVUSHELDi rühmas ja andsid panuse esmasesse koondtulemusnäitajasse.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada EVUSHELDiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta COVID-19 profülaktika ja ravi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast ühekordset intravenooset manustamist on tiksagevimabi ja tsilgavimabi farmakokineetika võrreldav, lineaarne ja proportsionaalne annusega vahemikus 150 mg tiksagevimabi ja 150 mg tsilgavimabi kuni 1500 mg tiksagevimabi ja 1500 mg tsilgavimabi. Populatsiooni farmakokineetiline analüüs andmetega, mis saadi tervetelt vabatahtlikelt ja patsientidelt, kes osalesid tiksagevimabi ja tsilgavimabi kolmes III faasi kokkupuute-eelse profülaktika (PROVENT), kokkupuutejärgse profülaktika (STORMCHASER) ning kerge kuni mõõduka COVID-19 ravi (TACKLE) uuringus, samuti andmetega viiest täiendavast I ja II faasi uuringust, kus hinnati annuseid vahemikus 300 mg (150 mg tiksagevimabi ja 150 mg tsilgavimabi) kuni 600 mg (300 mg tiksagevimabi ja 300 mg tsilgavimabi) intramuskulaarse manustamise puhul ning annuseid vahemikus 300 mg (150 mg tiksagevimabi ja 150 mg tsilgavimabi) kuni 3000 mg (1500 mg tiksagevimabi ja 1500 mg

tsilgavimabi) intravenoosse manustamise puhul, toetab tiksagevimabi, tsilgavimabi ja EVUSHELDi farmakokineetika proportsionaalsust annusega.

Imendumine

Populatsiooni FK modelleerimise põhjal oli pärast 150 mg tiksagevimabi ja 150 mg tsilgavimabi intramuskulaarse üksikannuse manustamist EVUSHELDi maksimaalse seerumikontsentratsiooni (C_{max}) prognoositud mediaan (90% prognoosivahemik [PI]) 26,9 µg/ml (90% PI: 12,6; 53,7) ja C_{max} -i saabumisaaja (T_{max}) mediaan 19 päeva (90% PI: 5; 45).

Pärast 300 mg tiksagevimabi ja 300 mg tsilgavimabi intramuskulaarse üksikannuse manustamist oli EVUSHELDi prognoositud C_{max} 53,9 µg/ml (90% PI: 25,2; 107,3), mis saavutati T_{max} -i mediaaniga 19 päeva (90% PI: 5; 46).

Hinnanguline absoluutne biosaadavus oli 67,1% EVUSHELDi, 61,5% tiksagevimabi ja 65,8% tsilgavimabi puhul.

Jaotumine

FK modelleerimise põhjal oli tsentraalne jaotusruumala tiksagevimabi puhul 3,17 l ja tsilgavimabi puhul 3,52 l. Perifeerne jaotusruumala oli tiksagevimabi puhul 1,77 l ja tsilgavimabi puhul 1,82 l.

Biotransformatsioon

Arvatakse, et sarnaselt endogeensetele IgG antikehadele lagunevad tiksagevimab ja tsilgavimab kataboolsete radade kaudu väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks.

Eritumine

Kliirensi (CL) mediaan (95% CI) oli EVUSHELDi puhul 0,050 (0,049; 0,052) l/ööpäevas, tiksagevimabi puhul 0,046 (0,044; 0,047) l/ööpäevas ja tsilgavimabi puhul 0,052 (0,049; 0,054) l/ööpäevas vastava interindividuaalse varieeruvusega 43%, 41% ja 44%. Populatsiooni terminaalse eliminatsiooni poolväärtusaja hinnanguline mediaan (5. ja 95. protsentiil) oli EVUSHELDi puhul 79 (46; 101) päeva, tiksagevimabi puhul 81 (49; 106) päeva ja tsilgavimabi puhul 78 (49; 97) päeva.

Pärast 150 mg tiksagevimabi ja 150 mg tsilgavimabi intramuskulaarse üksikannuse manustamist oli EVUSHELDi seerumikontsentratsiooni prognoositud mediaan 29. päeval 24,5 µg/ml (90% PI: 11,8; 44,8) ja 183. päeval 6,2 µg/ml (90% PI: 1,8; 14,7).

Pärast 300 mg tiksagevimabi ja 300 mg tsilgavimabi intramuskulaarse üksikannuse manustamist oli EVUSHELDi seerumikontsentratsiooni prognoositud mediaan 29. päeval 49,1 µg/ml (90% PI: 23,6; 89,5) ja 183. päeval 12,5 µg/ml (90% PI: 3,6; 29,3).

Puudus kliiniliselt oluline erinevus tiksagevimabi või tsilgavimabi kliirensi osas uuringusse TACKLE kaasatud COVID-19-ga osalejate ja profülaktikauuringutes osalenute vahel.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Neerukahjustuse mõju hindamiseks tiksagevimabi ja tsilgavimabi farmakokineetikale ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud.

Tiksagevimab ja tsilgavimab ei eritu muutumatul kujul uriiniga, seega ei ole oodata neerukahjustuse olulist mõju tiksagevimabi ja tsilgavimabi ekspositsioonile. Sarnaselt ei ole oodata dialüüsi mõju tiksagevimabi ja tsilgavimabi farmakokineetikale.

Populatsiooni FK analüüsi põhjal ei erine tiksagevimabi ja tsilgavimabi kliirens neerukahjustusega patsientidel (hinnatuna ravieelse eGFR-i ja kreatiniini kliirensi alusel) normaalse neerufunktsiooniga patsientide omast. Populatsiooni FK mudelis oli järelduste tegemiseks ebapiisaval arvul raske neerukahjustusega osalejaid.

Maksakahjustus

Maksakahjustuse mõju hindamiseks tiksagevimabi ja tsilgavimabi farmakokineetikale ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud. Maksakahjustuse oodatav mõju tiksagevimabi ja tsilgavimabi farmakokineetikale on väike.

Tiksagevimab ja tsilgavimab kataboliseeritakse arvatavasti mitmetes kudedes proteolüütilise lagundamise teel aminohapeteks ja töödeldakse ümber teisteks valkudeks, seega ei ole oodata maksakahjustuse mõju tiksagevimabi ja tsilgavimabi ekspositsioonile.

Eakad

FK koondanalüüsi kaasatud osalejatest 17,6% (N = 871) olid 65-aastased või vanemad ja 3,2% (N = 156) 75-aastased või vanemad. Puudus tiksagevimabi ja tsilgavimabi FK kliiniliselt oluline erinevus eakate patsientide (≥ 65 -aastased) ja nooremate isikute vahel.

Lapsed

Alla 18-aastastel isikutel ei ole tiksagevimabi ja tsilgavimabi farmakokineetikat hinnatud.

Populatsiooni FK modelleerimise ja simulatsiooni põhjal on soovitatava annustamisskeemi kasutamisel 12-aastastel ja vanematel vähemalt 40 kg kaaluvatel noorukitel oodata täiskasvanutega võrreldavaid tiksagevimabi ja tsilgavimabi ekspositsiooni väärtusi seerumis, kuna sama kehakaaluga täiskasvanud on osalenud kliinilistes profülaktika- ja raviuuringutes.

Kõrge kehakaal

Populatsiooni FK analüüsis täheldati suurenenud kehakaalu korral EVUSHELDi maksimaalse seerumikontsentratsiooni ja 6. kuul mõõdetud kontsentratsiooni langust. Maksimaalne seerumikontsentratsioon ja 6. kuul mõõdetud kontsentratsioon olid 108 kg (87,5. protsentiil) kaaluval täiskasvanul mõlemad ennustatavalt ligikaudu 24% madalamad kui 81 kg (mediaan) kaaluval täiskasvanul.

Muud patsientide erirühmad

Populatsiooni FK analüüsi põhjal ei olnud sool, vanusel, rassil, etnilisel kuuluvusel, kardiovaskulaarsel haigusel, suhkurtõvel ega immuunkomprimeeritusel kliiniliselt olulist mõju tiksagevimabi ja tsilgavimabi farmakokineetikale.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Tiksagevimabi ja tsilgavimabiga ei ole kartsinogeneesi, mutageneesi ega reproduktiivtoksikoloogilisi uuringuid läbi viidud.

Kudedega seonduvuse ja üksikannuse toksilisuse mittekliinilised uuringud makaakidel, sealhulgas farmakoloogilise ohutuse ja paikse taluvuse hindamine, ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Infektsiooni antikehadest sõltuv võimendamine (*antibody-dependent enhancement, ADE*)

Tiksagevimabi ja tsilgavimabi potentsiaali vahendada antikehast sõltuvat viiruse sisenemist hinnati FcγRII ekspresseerivates Raji rakkudes, mida inkubeeriti koos SARS-CoV-2 ogavalguga pseudotüpeeritud rekombinantse viirusega, antikeha kontsentratsioonide vahemikus 6,6 nM (1 µg/ml) kuni 824 pM (125 ng/ml). Tiksagevimab, tsilgavimab ja nende kombinatsioon ei vahendanud pseudoviiruse sisenemist nendesse rakkudesse.

ADE tekkevõimalust hinnati ka SARS-CoV-2 primaatide mudelis, kus kasutati EVUSHELDi. Intravaskulaarne manustamine enne viiruse inokulatsiooni viis kõigi mõõdetud tulemuste (kogu

viiruse RNA kopsudes või ninalimaskestas, nakatamisvõimelise viiruse tase kopsudes TCID₅₀ mõõtmiste põhjal ning kopsukahjustus ja -patoloogia histoloogiliste hindamiste põhjal) annusest sõltuva paranemiseni. Tõendeid haiguse võimendamise kohta ei täheldatud ühegi uuritud annuse, sh subneutraliseerivate annuste kuni 0,04 mg/kg, puhul.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Sahharoos
Polüsorbaat 80 (E433)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

3 aastat

Ettevalmistatud süstlad

Ettevalmistatud süstlad tuleb kohe ära kasutada. Kui ravimit ei ole võimalik kohe manustada, vastutab kasutamiseelse säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja ning see ei tohiks tavaliselt olla pikem kui 4 tundi temperatuuril 2°C...25°C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Mitte lasta külmuda.
Mitte loksutada.

Säilitamistingimused pärast esmast viaali läbitorkamist ja süstalde ettevalmistamist, vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tiksagevimabi viaal

1,5 ml süstelahust läbipaistvast klaasist viaalis, suletud klorobutüülist punnkorgiga, mis on kinnitatud tumehalli alumiiniumist eemaldatava kattega.

Tsilgavimabi viaal

1,5 ml süstelahust läbipaistvast klaasist viaalis, suletud klorobutüülist punnkorgiga, mis on kinnitatud valge alumiiniumist eemaldatava kattega.

Pakendi suurus: igas karbis on 2 viaali: 1 tiksagevimabi viaal ja 1 tsilgavimabi viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Käsitsemisjuhised

Iga annuse steriilsuse tagamiseks peab tervishoiutöötaja seda ravimpreparaati käsitsedes kasutama aseptilist tehnikat.

Viaale tuleb visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja värvuse muutuse suhtes. Nii tiksagevimabi kui ka tsilgavimabi lahus on selge kuni pärlendav, värvitu kuni kergelt kollakas. Kui lahus on hägune, muutunud värvusega või sisaldab nähtavaid osakesi, tuleb viaalid minema visata. Viaale ei tohi loksutada.

Iga tiksagevimabi ja tsilgavimabi annus tuleb tõmmata kahte eraldi süstlasse, et manustada need intramuskulaarselt kahte erinevasse lihasesse, eelistatavalt tuharalihastesse.

Ettevalmistatud süstalde säilitamistingimused vt lõik 6.3.

Kasutamata lahus tuleb minema visata.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1651/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. märts 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilise toimeaine tootja(te) nimi ja aadress

Samsung Biologics
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon 21987,
Korea Vabariik

Lonza Biologics
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801,
Ameerika Ühendriigid

WuXi Biologics Co., Ltd.
108 Meiliang Road,
Mashan, Binhu District, Wuxi, Jiangsu 214092,
Hiina Rahvavabariik

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

AstraZeneca AB
Gärtnavägen,
SE-152 57 Södertälje,
Rootsi

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;

- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

EVUSHELD 150 mg + 150 mg süstelahus
tiksagevimab + tsilgavimab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tiksagevimabi viaal sisaldab 150 mg tiksagevimabi 1,5 ml-s (100 mg/ml).
Üks tsilgavimabi viaal sisaldab 150 mg tsilgavimabi 1,5 ml-s (100 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sahharoos, polüsorbaat 80 (E433), süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 tiksagevimabi viaal
1 tsilgavimabi viaal
tiksagevimab 150 mg/1,5 ml
tsilgavimab 150 mg/1,5 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intramuskulaarne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Mitte lasta külmuda.
Mitte loksutada.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1651/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks heaks kiidetud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

EVUSHELD 150 mg süstelahus
tiksagevimab

i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

150 mg/1,5 ml

6. MUU

AstraZeneca

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

EVUSHELD 150 mg süstelahus
tsilgavimab

i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

150 mg/1,5 ml

6. MUU

AstraZeneca

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

EVUSHELD 150 mg + 150 mg süstelahus tiksagevimab + tsilgavimab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on EVUSHELD ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne EVUSHELDi teile manustamist
3. Kuidas EVUSHELDi manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas EVUSHELDi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on EVUSHELD ja milleks seda kasutatakse

EVUSHELD koosneb kahest toimeainest: tiksagevimabist ja tsilgavimabist. Need on mõlemad ravimid, mida nimetatakse *monoklonaalseteks antikehadeks*. Need antikehad on valgud, mis kinnituvad COVID-19 põhjustava viiruse SARS-CoV-2 pinnal oleva spetsiifilise valgu külge. Selle valgu külge kinnitumine takistab viirusel inimese rakkudesse sisenemist.

EVUSHELDi kasutatakse COVID-19 kokkupuute-eelseks ennetamiseks (profülaktikaks) täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 40 kg.

EVUSHELDi kasutatakse COVID-19 raviks täiskasvanutel ja noorukitel alates 12 aasta vanusest ja kehakaaluga vähemalt 40 kg:

- kes ei vaja COVID-19 raviks lisahapnikku ja
- kellel on arsti hinnangul suurem risk raske haiguse tekkeks.

2. Mida on vaja teada enne EVUSHELDi teile manustamist

Seda ravimit ei tohi teile manustada

- kui olete tiksagevimabi, tsilgavimabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne EVUSHELDi teile manustamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teie vereliistakute (rakud, mis aitavad verel hüübida) arv on vähenenud, teil esineb mõni vere hüübimishäire või te võtate ravimit verehüüvete tekke ennetamiseks (antikoagulant);
- kui teil on kunagi minevikus esinenud pärast EVUSHELDi manustamist raske allergiline reaktsioon või hingamisprobleemid.

COVID-19 põhjustavad erinevad SARS-CoV-2 viiruse variandid, mis aja jooksul muutuvad. EVUSHELD võib olla vähem tõhus mõnede variantide poolt põhjustatava COVID-19 ennetamisel,

võrreldes teiste variantidega. Võtke otsekohe ühendust oma arstiga, kui teil tekivad COVID-19 sümptomid. COVID-19 avaldub erinevatel inimestel erineval viisil:

- kõige sagedamad sümptomid on palavik, köha, väsimus ja maitse- või lõhnatundlikkuse kadumine;
- kõige tõsisemad sümptomid on hingamisraskus või hingeldus, kõne- või liikumisvõime kaotus või segasus ja valu rinnus.

Teatage kohe arstile, apteekrile või meditsiiniõele või otsige arstiabi:

- kui märkate mõnda **südame häire** sümptomit, nagu näiteks:
 - valu rinnus;
 - hingeldus;
 - üldine ebamugavustunne, haiglane olek või heaolu puudumine;
 - uimasus või minestustunne.
- kui märkate mõnda **raske allergilise reaktsiooni** nähtu, nagu näiteks:
 - hingamis- või neelamisraskus;
 - näo, huulte, keele või kõri turse;
 - tugev nahasügelus koos punetava lööbe või ümbritsevast kõrgemate kupladega.

Lapsed ja noorukid

EVUSHELDi ei tohi manustada alla 12-aastastele lastele või lastele, kelle kehakaal on alla 40 kg.

Muud ravimid ja EVUSHELD

Teatage oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See on vajalik sellepärast, et veel ei ole teada, kas see ravim mõjutab teiste ravimite toimet või kas selle toimet mõjutavad teised ravimid.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase või arvate end olevat rase, öelge seda oma arstile või meditsiiniõele.

- See on vajalik, sest veel ei ole piisavalt andmeid, et olla kindel ravimi raseduse ajal kasutamise ohutuses.
- Seda ravimit manustatakse ainult juhul, kui ravist saadav võimalik kasu ületab võimalikud ohud emale ja sündimata lapsele.

Kui te imetate, öelge seda oma arstile või meditsiiniõele.

- See on vajalik, sest veel ei ole teada, kas ravim eritub rinnapiima või milline võib olla selle mõju lapsele või rinnapiima tootmisele.
- Arst aitab teil otsustada, kas jätkata imetamist või alustada ravi selle ravimiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

EVUSHELD ei mõjuta tõenäoliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

EVUSHELD sisaldab polüsorbaat 80-t

Ravim sisaldab 0,6 mg polüsorbaat 80-t igas tiksagevimabi viaalis ja igas tsilgavimabi viaalis.

Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Rääkige oma arstile, kui teil on teadaolevaid allergiad.

3. Kuidas EVUSHELDi manustatakse

Soovitav annus kokkupuute-eelseks ennetamiseks (profülaktikaks) on 300 milligrammi (mg), manustatuna kahe süstena:

- 150 mg tiksagevimabi
- 150 mg tsilgavimabi

Soovitav annus kerge kuni mõõduka COVID-19 raviks on 600 milligrammi (mg), manustatuna kahe süstena:

- 300 mg tiksagevimabi
- 300 mg tsilgavimabi

EVUSHELD koosneb kahest eraldi lahusest, millest üks sisaldab tiksagevimabi ja teine tsilgavimabi. Neid manustab teile arst või meditsiiniõde, **süstides kumbagi ravimit eraldi lihasesse**, tavaliselt mõlemasse tuharalihasesse. Kaks süstet tehakse järjestikku.

Teie arst või meditsiiniõde otsustab, kui kaua teid pärast ravimi manustamist jälgitakse. Seda juhul, kui teil esineb kõrvaltoimeid.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimed

Sage (võivad tekkida kuni ühel inimesel 10st)

- ülitundlikkusreaktsioon (lööve või sügelev punetav lööve või ümbritsevast kõrgemad kublad)
- süstekoha reaktsioon (valu, punetus, sügelus, turse süstekohas)

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni ühel inimesel 100st)

- süstimisega seotud reaktsioon (näiteks peavalu, külmavärinad ning punetus, ebamugavustunne või valulikkus ravimi manustamise piirkonnas)

Harv (võivad tekkida kuni ühel inimesel 1000st)

- ootamatu raske allergiline reaktsioon hingamisraskuse, turse, peapöörituse, kiire südamerütmi, histamise ja teadvusekaotusega (anafülaksia)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, **pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõdega**. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas EVUSHELDi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Selle ravimi säilitamise ja kasutamata ravimi nõuetekohase hävitamise eest on vastutav teie arst, apteeker või meditsiiniõde. Järgnev teave on mõeldud tervishoiutöötajatele.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil pärast „Kõlblik kuni“ (EXP). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Avamata viaalid:

- Hoida külmkapis (2°C...8°C).
- Mitte lasta külmuda.
- Mitte loksutada.
- Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ettevalmistatud süstlad tuleb kohe ära kasutada. Vajadusel võib ettevalmistatud süstlaid hoida mitte kauem kui 4 tundi temperatuuril 2°C...25°C.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida EVUSHELD sisaldab

Toimeained on:

- tiksagevimab – 150 mg 1,5 ml lahuses,
- tsilgavimab – 150 mg 1,5 ml lahuses.

Teised koostisosad on histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sahharoos, polüsorbaat 80 (E433) ja süstevesi.

Kuidas EVUSHELD välja näeb ja pakendi sisu

EVUSHELD sisaldab kahte läbipaistvast klaasist viaali süstelahusega:

- tiksagevimabi süstelahus (tumehall kork) on selge kuni pärlendav, värvitu kuni kergelt kollakas lahus.
- Tsilgavimab süstelahus (valge kork) on selge kuni pärlendav, värvitu kuni kergelt kollakas lahus.

Igas karbis on 2 viaali: 1 tiksagevimabi viaal ja 1 tsilgavimabi viaal.

Müügiloa hoidja

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Rootsi

Tootja

AstraZeneca AB
Gärtunavägen,
SE-152 57 Södertälje,
Rootsi

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

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

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:Manustamine

- Iga annuse steriilsuse tagamiseks peab tervishoiutöötaja seda ravimpreparaati käsitsedes kasutama aseptilist tehnikat.
- Tiksagevimabi ja tsilgavimabi tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida tahkete osakeste ja värvuse muutuse suhtes. Nii tiksagevimabi kui ka tsilgavimabi lahus on selge kuni pärlendav, värvitu kuni kergelt kollakas. Kui lahus on hägune, muutunud värvusega või sisaldab nähtavaid osakesi, tuleb viaalid minema visata.
- Ärge loksutage viaale.

- Juhul kui ravimit ei kasutata kohe pärast esmast viaali korgi läbistamist, võib viaalis olevat ravimit säilitada 4 tundi temperatuuril 2°C...25°C. Kasutusaegse säilitamisaja ja -tingimuste eest vastutab kasutaja.
- Tõmmake tiksagevimabi vajalik annus ühte süstlasse ja tsilgavimabi vajalik annus eraldi süstlasse. Kasutage kahte eraldi süstalt, et manustada ravimid intramuskulaarselt kahte erinevasse lihasesse, eelistatavalt tuharalihastesse.
- Iga viaal on täidetud liiaga, mis võimaldab viaalist välja tõmmata 1,5 ml. Viaali allesjäänud lahus tuleb minema visata.
- Ettevalmistatud süstlad tuleb kohe ära kasutada.
- Kui ravimit ei ole võimalik kohe manustada, vastutab kasutaja kasutamiseelse säilitamisaja ja -tingimuste eest, mis ei tohiks tavapäraselt ületada 4 tundi temperatuuril 2°C...25°C.

Kasutamata lahus või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.