

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EVUSHELD 150 mg + 150 mg injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pahvikotelo sisältää kaksi injektiopulloa:

Yksi tiksagevimabi-injektiopullo sisältää 150 mg tiksagevimabia 1,5 ml:ssa (100 mg/ml) (tixagevimab).

Yksi silgavimabi-injektiopullo sisältää 150 mg silgavimabia 1,5 ml:ssa (100 mg/ml) (cilgavimab).

Tiksagevimabi ja silgavimabi on tuotettu kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO) yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioeste)

Kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai hiukan kellertävä liuos, jonka pH on 6,0.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Altistumista edeltävä ennaltaehkäisy

EVUSHELD on tarkoitettu käytettäväksi ennen altistumista COVID-19-taudin ennaltaehkäisyyn aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, jotka painavat vähintään 40 kg (ks. kohdat 4.2, 5.1 ja 5.2).

Hoito

EVUSHELD on tarkoitettu aikuisille ja nuorille (ikä vähintään 12 vuotta ja paino vähintään 40 kg) COVID-19-taudin hoitoon, kun potilas ei tarvitse lisähapetta ja vaikean COVID-19-taudin kehittymisen riski on suurentunut (ks. kohdat 4.2, 5.1 ja 5.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Lääke on annettava olosuhteissa, joissa vaikeiden yliherkkyysoireiden, kuten anafylaksian, hoito on mahdollista. Lääkkeenannon jälkeen valmistetta saanutta henkilöä on tarkkailtava paikallisen hoitokäytännön mukaisesti.

Annostus

Altistumista edeltävä ennaltaehkäisy

Suosittelu annos aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille, vähintään 40 kg painaville nuorille on 150 mg tiksagevimabia ja 150 mg silgavimabia (taulukko 1) annettuna kahtena erillisenä peräkkäisenä injektiona lihakseen.

Toistuvasta annostelusta ei ole saatavilla turvallisuutta ja tehoa koskevia tietoja.

Hoito

Suosittelun annos aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille, vähintään 40 kg painaville nuorille on 300 mg tiksagevimabi ja 300 mg silgavimabi (taulukko 1) annettuna kahtena erillisenä peräkkäisenä injektiona lihakseen.

EVUSHELD on annettava mahdollisimman pian positiivisen SARS-CoV-2-virustestituloksen jälkeen ja 7 päivän kuluessa COVID-19-taudin oireiden alkamisesta (ks. kohta 5.1).

Taulukko 1 Suositeltu annos

Käyttöaihe	EVUSHELD-annos tiksagevimabi + silgavimabi	Vasta- aineannos	Tarvittavien injektiopullojen määrä ^a	Injektiopullost vedettävä määrä
Altistumista edeltävä ennaltaehkäisy	150 mg + 150 mg (1 EVUSHELD- pahvikotelo)	tiksagevimabi, 150 mg	1 injektiopullo (tummanharmaa korkki)	1,5 ml
		silgavimabi, 150 mg	1 injektiopullo (valkoinen korkki)	1,5 ml
Hoito	300 mg + 300 mg (2 EVUSHELD- pahvikotelo)	tiksagevimabi, 300 mg	2 injektiopulloa (tummanharmaa korkki)	3,0 ml
		silgavimabi, 300 mg	2 injektiopulloa (valkoinen korkki)	3,0 ml

^a Jokaisessa injektiopullossa on hieman ylimääräistä nestettä, jotta injektiopullost^a voidaan vetää 150 mg:n (1,5 ml:n) annos.

lääkkäät

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen vähintään 12-vuotiailla, vähintään 40 kg painavilla nuorilla (ks. kohta 5.2). EVUSHELD-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Injektiona lihakseen.

Tiksagevimabi ja silgavimabi on annettava erillisinä peräkkäisinä injektioina lihakseen. Ne annetaan eri injektiokohtiin kahteen eri lihakseen, mieluiten pakaralihaksiin.

Yksi pahvikotelo sisältää kaksi injektiopulloa:

- tiksagevimabi-injektioneste, liuos (tummanharmaa korkki)
- silgavimabi-injektioneste, liuos (valkoinen korkki).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käsittelystä ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yliherkkyys (myös anafylaksia)

EVUSHELD-valmisteen annon jälkeen on ilmoitettu vakavia yliherkkyysreaktioita, kuten anafylaktisia reaktioita (ks. kohta 4.8). Jos kliinisesti merkittävän yliherkkyysreaktion tai anafylaksin merkkejä ja oireita ilmenee, on välittömästi keskeytettävä lääkkeen anto ja aloitettava asianmukaiset lääkehoidot ja/tai tukihoidot.

Kardiovaskulaariset ja/tai tromboemboliset tapahtumat

PROVENT-tutkimuksessa vakavia sydämeen liittyviä tai tromboembolisia haittatapahtumia ilmeni EVUSHELD-hoitohaarassa useammalla tutkittavalla kuin lumehaarassa (1,6 % vs. 0,9 %). Suurimmalla osalla osallistujista oli kardiovaskulaarisia riskitekijöitä ja/tai anamneesissa sydän- ja verisuonitauti, mikä saattoi selittää kyseisten tapahtumien esiintyvyyden.

Syy-yhteyttä EVUSHELD-valmisteen käytön ja näiden tapahtumien välillä ei ole varmistettu.

EVUSHELD-hoidon riskit ja hyödyt on arvioitava ennen hoidon aloittamista henkilöillä, joilla on suuri kardiovaskulaaristen tai tromboembolisten tapahtumien riski. Potilaille on kerrottava kardiovaskulaarisiin tapahtumiin viittaavista merkeistä ja oireista (erityisesti rintakipu, hengenahdistus, huonovointisuus, heikotus tai huimaus), ja heitä on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos tällaisia oireita ilmenee.

Kliinisesti merkittävät verenvuotohäiriöt

Kuten muitakin lihakseen annettavia injektioita annettaessa, EVUSHELD-valmisteen antamisessa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on trombosytopenia tai jokin hyuhtymishäiriö.

Viruslääkeresistenssi

Kliiniset tutkimukset EVUSHELD-valmisteella tehtiin alfa-, beeta-, gamma- ja deltavarianttien ollessa vallitsevia. Tiksagevimabin ja silgavimabin teho on epävarma joitakin sellaisia kiertäviä SARS-CoV-2-variantteja vastaan, joiden herkkyys on heikentynyt *in vitro* (ks. kohta 5.1).

PROVENT-tutkimuksen kliinisten tietojen perusteella suojan kesto EVUSHELD-kerta-annoksen (150 mg tiksagevimabia ja 150 mg silgavimabia) antamisen jälkeen on arviolta vähintään 6 kuukautta. Koska *in vitro* -neutralointivaikutuksen on havaittu heikentyneen omikron-alavariantteja BA.1, BA.1.1 (BA.1+R346K), BA.4 ja BA.5 vastaan, EVUSHELD-valmisteen antaman suojan kesto näitä alavariantteja vastaan on tällä hetkellä tuntematon.

COVID-19-rokotteet

Altistumista edeltävä ennaltaehkäisy EVUSHELD-valmisteella ei korvaa rokitusta henkilöillä, joille suositellaan COVID-19-rokotusta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty ihmisillä.

EVUSHELD-valmisteeseen ei odoteta metaboloituvan maksaentsyymien välityksellä eikä eliminoituvan munuaisten kautta. Tiksagevimabi ja silgavimabi eivät erityy munuaisten kautta tai metaboloitu sytokromi P450 (CYP) -entsyymien välityksellä; siksi yhteisvaikutukset munuaisten kautta erittyvien lääkevalmisteiden tai CYP-entsyymien substraattien, induosorien tai estäjien kanssa ovat epätodennäköisiä.

Farmakokineettisen mallinnuksen perusteella EVUSHELD-valmisteeseen annon jälkeisellä COVID-19-rokotuksella ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta EVUSHELD-valmisteeseen puhdistumaan.

Farmakokineettisen mallinnuksen perusteella immuunipuutostiloilla ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta EVUSHELD-valmisteeseen puhdistumaan.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty ihmisillä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja tiksagevimabin ja silgavimabin käytöstä raskaana oleville naisille.

Tiksagevimabilla ja silgavimabilla ei ole tehty ei-kliinisiä lisääntymistoksisuustutkimuksia (ks. kohta 5.3). Tiksagevimabilla ja silgavimabilla tehdyissä kudosten ristireaktiivisuutta selvittäneissä tutkimuksissa, joissa käytettiin ihmisen sikiökudoksia, ei havaittu kliinistä huolta herättävää sitoutumista. Ihmisen immunoglobuliini G1 (IgG1) -vasta-aineiden tiedetään läpäisevän istukan, joten tiksagevimabi ja silgavimabi saattavat siirtyä äidiltä kehittyvään sikiöön. Ei tiedetä, koituuko tiksagevimabin ja silgavimabin mahdollisesta siirtymisestä istukan läpi mitään hoidollista hyötyä tai riskiä kehittyvälle sikiölle.

EVUSHELD-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoidosta äidille mahdollisesti koituvat hyödyt ovat suuremmat kuin mahdolliset sikiölle aiheutuvat riskit.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö tiksagevimabi ja silgavimabi ihmisen rintamaitoon, mutta äidin IgG-vasta-aineiden tiedetään erittyvän rintamaitoon muutamien päivien ajan synnytyksen jälkeen.

Tiksagevimabin ja silgavimabin vaikutus kohdentuu suoraan SARS-CoV-2:n piikkiproteiiniin, ja nieltyjen vasta-aineiden systeeminen imeytyminen on lisäksi vähäistä, joten EVUSHELD-valmisteeseen antamista imetyksen aikana voidaan harkita, jos se on kliinisesti aiheellista.

Hedelmällisyys

Tiksagevimabin ja silgavimabin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Vaikutuksia urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen ei ole arvioitu eläinkokeissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

EVUSHELD-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Yhteensä 4 210 aikuista tutkittavaa on saanut 150 mg tiksagevimabia ja 150 mg silgavimabia injisoituna lihakseen vaiheen III tutkimuksissa, joissa arvioitiin ennaltaehkäisevää hoitoa. Yleisimmät haittavaikutukset ($\geq 1\%$) olivat pistoskohdan reaktiot (1,6 %) ja yliherkkyys (1,0 %).

Yhteensä 452 aikuista tutkittavaa, jotka eivät olleet sairaalahoidossa ja joilla oli lievä tai keskivaikea COVID-19-tauti, on saanut 300 mg tiksagevimabia ja 300 mg silgavimabia injektiona lihakseen vaiheen III tutkimuksessa, jossa arvioitiin valmisteen käyttöä taudin hoidossa. Turvallisuusprofiili oli kokonaisuutena samankaltainen kuin tutkittavilla, jotka saivat 150 mg tiksagevimabia ja 150 mg silgavimabia tutkimuksissa, joissa arvioitiin ennaltaehkäisevää hoitoa. Yleisin haittavaikutus ($\geq 1\%$) oli pistoskohdan reaktio (2,4 %).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 2 mainitut haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1 / 1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1 / 10\,000$, $< 1 / 1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1 / 10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 2 Haittavaikutustaulukko

MedDRA-elinjärjestelmäluokitus	Haittavaikutus	Esiintymistiheys ^a
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys ^b	Yleinen
	Anafylaksia ^c	Harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektioon liittyvä reaktio ^d	Melko harvinainen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Pistoskohdan reaktio ^e	Yleinen

^a Esiintymistiheydet perustuvat ennaltaehkäisevää hoitoa arvioineiden tutkimusten yhdistettyihin tietoihin altistuksesta 150 mg:lle tiksagevimabia ja 150 mg:lle silgavimabia.

^b Sisältää suositellut termit ihottuma ja nokkosihottuma.

^c Havaittu markkinoilletulon / myyntiluvan myöntämisen jälkeen saapuneista ilmoituksista (ks. kohta 4.4).

^d Suositellun termin ”Injektioon liittyvä reaktio” alle luokiteltujen tapahtumien kuvauksiin kuuluivat päänsärky, vilunväristykset, punoitus, epä mukava tunne tai aristus pistoskohdan lähellä.

^e Sisältää suositellut termit pistoskohdan kipu, pistoskohdan punoitus, pistoskohdan kutina, pistoskohdan reaktio ja pistoskohdan kovettuma.

Pediatriset potilaat

Tietoja pediatrisista potilaista (alle 18-vuotiaista) ei ole saatavilla (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Tiksagevimabin ja silgavimabin yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostuksen hoitona on yleinen tukihoido, joka sisältää vitaalitoimintojen seurannan ja potilaan kliinisen tilan tarkkailun.

Kliinisissä tutkimuksissa on annettu enintään 300 mg:n annoksia tiksagevimabia ja 300 mg:n annoksia silgavimabia lihakseen sekä enintään 1 500 mg:n annoksia tiksagevimabia ja 1 500 mg:n annoksia silgavimabia laskimoon, eivätkä ne ole aiheuttaneet annosta rajoittavaa toksisuutta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunoseerumit ja immunoglobuliinit, antiviraaliset monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: J06BD03

Vaikutusmekanismi

Sekä tiksagevimabi että silgavimabi ovat rekombinantteja humaaneja monoklonaalisia IgG1 κ -vasta-aineita, joissa on Fc-alueilla aminohapposubstituutioita, jotka pidentävät vasta-aineen puoliintumisaikaa, vähentävät vasta-aineen efektoritoimintaa ja pienentävät vasta-aineesta riippuvaiseen taudin vaikeutumiseen liittyvää mahdollista riskiä (ks. kohta 5.3). Tiksagevimabi ja silgavimabi voivat sitoutua samanaikaisesti SARS-CoV-2-viruksen piikkiproteiinin reseptoria sitovan domeenin (RBD) ei-päällekkäisille alueille. Piikkiproteiiniin sitoutumisen K_D (tasapainodissosiaatiovakio) on tiksagevimabilla 2,76 pM, silgavimabilla 13,0 pM ja tiksagevimabin ja silgavimabin yhdistelmällä 13,7 pM. Sitoutuminen estää piikkiproteiinin vuorovaikutuksen ihmisen ACE2-reseptorin kanssa, jolloin viruksen pääsy soluun estyy. Tiksagevimabi, silgavimabi ja niiden yhdistelmä estivät reseptoria sitovan domeenin sitoutumista ihmisen ACE2-reseptoriin siten, että IC_{50} -pitoisuudet olivat 0,32 nM (48 ng/ml, tiksagevimabi), 0,53 nM (80 ng/ml, silgavimabi) ja 0,43 nM (65 ng/ml, tiksagevimabin ja silgavimabin yhdistelmä).

Antiviraalinen vaikutus

Vero E6 -soluilla tehdyssä SARS-CoV-2-viruksen neutralointitestissä tiksagevimabi, silgavimabi ja niiden yhdistelmä neutraloivat SARS-CoV-2-virusta (USA-WA1/2020-isolaattia) seuraavasti: tiksagevimabin EC_{50} -arvo oli 60,7 pM (9 ng/ml), silgavimabin EC_{50} -arvo oli 211,5 pM (32 ng/ml) ja yhdistelmän EC_{50} -arvo oli 65,9 pM (10 ng/ml). Nämä *in vitro* -arvot vastaavat *in vivo* kliinisesti tehokkaita 2,2 mikrog/ml:n EVUSHELD-pitoisuuksia seerumissa.

Viruslääkeresistenssi

SARS-CoV-2-viruksille tai rekombinanteille VSV-viruksille, jotka koodaavat SARS-CoV-2-viruksen piikkiproteiinia (pseudoviruksille), tehtiin sarjasiirrostus (serial passage) soluviljelmissä, joissa oli pelkkää tiksagevimabia, pelkkää silgavimabia tai tiksagevimabia ja silgavimabia yhdistelmänä. Kun soluviljelmissä oli silgavimabia, siirrostuksen jälkeen havaittiin immuunisuojaaja väistäviä variantteja (escape variants). Niitä ei kuitenkaan havaittu, kun viljelmissä oli tiksagevimabia tai sekä tiksagevimabia että silgavimabia.

Neutralointitesteissä, joissa käytetyissä rekombinanteissa SARS-CoV-2-pseudoviruksissa oli kiertävässä SARS-CoV-2-viruksessa tunnistettuja yksittäisiä piikkiproteiinin substituutioita, heikentynyttä herkkyyttä pelkälle tiksagevimabille havaittiin varianteilla, joissa oli F486S (> 600-kertainen) ja F486V (121–149-kertainen), ja heikentynyttä herkkyyttä pelkälle silgavimabille havaittiin varianteilla, joissa oli R346I (> 200-kertainen), K444E (> 200-kertainen), K444Q (> 200-kertainen) ja K444R (> 200-kertainen).

Tiksagevimabin ja silgavimabin yhdistelmällä säilyi täydellinen tai lähes täydellinen neutralointivaikutus sellaisia pseudoviruksia ja/tai eläviä SARS-CoV-2-variantteja vastaan, joissa oli mikä tahansa huolestuttavissa virusvarianteissa alfa (B.1.1.7), beeta (B.1.351), gamma (P.1), delta (B.1.617.2), delta [+K417N] (AY.1/AY.2) tai omikron (BA.2) todettu piikkiproteiinin substituutio. Piikkiproteiinia ilmentävien pseudotyypipisten viruksen kaltaisten partikkelien ja aitojen

SARS-CoV-2-virusvarianttien omikron BA.1 (B.1.1.529) ja omikron BA.1.1 (B.1.1.529 [+R346K]) herkkyys tiksagevimabin ja silgavimabin yhdistelmälle oli heikentynyt (taulukko 3).

Parhaillaan kerätään tietoja sen selvittämiseksi, miten aidoilla SARS-CoV-2-viruksilla ja pseudotyypisillä viruksen kaltaisilla partikkeleilla tehdyissä määrytyksissä havaittu pieni aktiivisuuden väheneminen mahdollisesti korreloi kliinisten tulosten kanssa.

Taulukko 3 Tiedot tiksagevimabin ja silgavimabin yhdistelmän kyvystä neutraloida pseudovirusta ja aitoa SARS-CoV-2-virusta SARS-CoV-2-variantin substituutioiden mukaan

Pango-kehityslinja ja piikki proteiinin substituutiot	Testatut tyypilliset reseptoria sitovan domeenin substituutiot	Herkkyuden heikentymisen kerrannaisuus ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Pseudovirus ^b	Elävä virus ^c	Pseudovirus ^b	Elävä virus ^c
Huolestuttavat virusvariantit					
B.1.1.7 (alfa, Iso-Britannia)	N501Y	1,0–5,2	0,5–1,4	1,1–9,0	4–39,5
B.1.351 (beeta, Etelä-Afrikka)	K417N:E484K:N501Y	2,5–5,5	0,9–3,8	5,6–11,4	6,5–256
P.1 (gamma, Brasilia)	K417T:E484K:N501Y	0,8–1,7	0,4–2,0	1,8–2,7	3,2–8
B.1.617.2 (delta, Intia)	L452R:T478K	1–1,2	0,6–1,0	1,9–2,2	3–7,5
AY.1/AY.2 (delta [+K417N], Intia)	K417N:L452R:T478K	1,0	Ei määritetty	1,9	Ei määritetty
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	12–30	51–277	147–278
Omikron BA.1.1 (useita maita)	G339D:R346K:S371L: S373P: S375F:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: G496S:Q489R:N501Y: Y505H	424	176	466	1 147
Omikron BA.2 (useita maita)	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 (Yhdysvallat)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452Q:S477N+T478K: E484A:Q493R:Q498R: N501Y: Y505H	5	Ei määritetty	10,7	Ei määritetty

Pango-kehityslinja ja piikki proteiinin substituuot	Testatut tyypilliset reseptoria sitovan domeenin substituuot	Herkkyyden heikentymisen kerrannaisuus ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Pseudovirus ^b	Elävä virus ^c	Pseudovirus ^b	Elävä virus ^c
Omikron BA.3 (useita maita)	G339D:S371F:S373P: S375F:D405N:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: Q498R:N501Y:Y505H	16	Ei määritetty	34,5	Ei määritetty
Omikron BA.4 (useita maita)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452R:S477N:T478K: E484A:F486V:Q498R: N501Y:Y505H	33–65	Ei määritetty	65–69,4	Ei määritetty
Omikron BA.5 (useita maita)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452R:S477N:T478K: E484A:F486V:Q498R: N501Y:Y505H	33–65	4,2–16	65–69,4	56,6–229
Tehostetun seurannan alaiset variantit					
B.1.525 (eeta, useita maita)	E484K	1,8–3,1	Ei määritetty	5–9,5	Ei määritetty
B.1.526 (ioota, Yhdysvallat)	E484K	0,8–3,4	0,3–1,8	1,9–5,2	1,0–7,0
B.1.617.1 (kappa, Intia)	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	Ei määritetty	1,1	Ei määritetty
B.1.621 (myy, Kolumbia)	R346K:E484K:N501Y	7,5	Ei määritetty	17,3	Ei määritetty
Seurattavat signaalit					
B.1.427 / B.1.429 (epsilon, Yhdysvallat)	L452R	0,8–2,9	1,3–3,5	1,0–4,5	5,0–14,0
R.1 (useita maita)	E484K	3,5	Ei määritetty	4,6	Ei määritetty
B.1.1.519 (useita maita)	T478K	1,0–1,4	Ei määritetty	2,0–2,3	Ei määritetty
C.36.3 (useita maita)	R346S:L452R	2,3	Ei määritetty	3,9	Ei määritetty
B.1.214.2 (useita maita)	Q414K:N450K	0,8	Ei määritetty	1,6	Ei määritetty
B.1.619.1 (useita maita)	N440K:E484K	3,3	Ei määritetty	7,6	Ei määritetty
Signaalit, joiden seuranta on lopetettu					
P.2 (zeeta, Brasilia)	E484K	2,9	Ei määritetty	10,4	Ei määritetty

Pango-kehityslinja ja piikki proteiinin substituuot	Testatut tyypilliset reseptoria sitovan domeenin substituuot	Herkkyyden heikentymisen kerrannaisuus ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Pseudovirus ^b	Elävä virus ^c	Pseudovirus ^b	Elävä virus ^c
B.1.616 (Ranska)	V483A	0,4–0,5	Ei määritetty	1,1–1,2	Ei määritetty
A.23.1 (UK)	V367F	0,4	Ei määritetty	0,5	Ei määritetty
A.27 (useita maita)	L452R:N501Y	0,8	Ei määritetty	1,8	Ei määritetty
AV.1 (useita maita)	N439K:E484K	5,9	Ei määritetty	13,0	Ei määritetty

^a Heikentyneen *in vitro* -tehon vaihteluväli useissa samanaikaisten substituuotien sarjoissa ja/tai tutkimuslaboratorioissa, joissa käytetään tutkimuskäyttöön soveltuvan taseisia määrikyksiä; monoklonaalisen vasta-aineen IC₅₀-arvon (pitoisuus, joka vaaditaan infektioiden vähentämiseen 50 %:lla) keskimääräinen kerrannaisuus villityypin vertailukantaan nähden.

^b Tutkitut pseudovirukset ilmensivät SARS-CoV-2-viruksen koko muuntunutta piikki proteiinia ja yksittäisiä tyypillisiä piikki proteiinin substituuotia, paitsi L452Q-substituuotia. Niihin kuuluivat alfa (+L455F, E484K, F490S, Q493R ja/tai S494P) ja delta (+K417N), joissa oli myös tässä mainittuja muita reseptoria sitovan domeenin substituuotia, joita näissä kehityslinjoissa ei enää havaita tai havaitaan vain hyvin vähän.

^c Tutkitut aidot SARS-CoV-2-virukset ilmensivät koko muuntunutta piikki proteiinia. Niihin kuului alfa (+E484K tai S494P), jossa oli myös tässä mainittuja muita reseptoria sitovan domeenin substituuotia, joita näissä kehityslinjoissa ei enää havaita tai havaitaan vain hyvin vähän.

Ei tiedetä, miten pseudovirusten tai aidon SARS-CoV-2:n neutralointiherkkyyttä koskevat tiedot korreloivat kliinisen tuloksen kanssa.

PROVENT-tutkimuksessa sairauskäynneillä kerätyt sekvensointitiedot olivat saatavilla 21 tutkittavalta, joilla oli oireinen COVID-19-infektio (7 tutkittavista sai tiksagevimabia ja silgavimabia ja 14 tutkittavista sai lumelääkettä). Kun tarkasteltiin ≥ 25 %:n alleeliosuuksia, yleisimmin havaitut huolestuttavat virusvariantit tai tehostetun seurannan alaiset variantit olivat alfavariantti (yhteensä 5 tapahtumaa; kaikki lumeryhmässä) ja deltavariantti (yhteensä 7 tapahtumaa; 6 lumeryhmässä ja 1 EVUSHELD-ryhmässä). Lisäksi alkuperäisen kannan sekvenssejä havaittiin 7 (3 lumeryhmässä ja 4 EVUSHELD-ryhmässä).

On mahdollista, että sellaisilla varianteilla, joihin liittyy resistenssi tiksagevimabin ja silgavimabin yhdistelmälle, saattaa olla ristiresistenssiä muille monoklonaalille vasta-aineille, joiden vaikutus kohdentuu SARS-CoV-2-viruksen reseptoria sitovaan domeeniin. Tiksagevimabin ja silgavimabin yhdistelmän vaikutus säilyi sellaisia pseudovirusia vastaan, joissa oli yksittäisiä SARS-CoV-2-viruksen piikki proteiinin substituuotia (E484D/K/Q, F490S, Q493R, S494P, K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, F486V ja Q493K). Näitä substituuotia on tunnistettu muiden SARS-CoV-2-viruksen piikki proteiinin reseptoria sitovaan domeeniin kohdentuvien monoklonaalisten vasta-aineiden aiheuttamaa neutraloitumista väistävässä varianteissa.

TACKLE-tutkimuksessa lähtötilanteen käynnillä kerättyä sekvensointitietoa oli saatavilla 748 tutkittavalta (382 näistä tutkittavista sai tiksagevimabia ja silgavimabia ja 367 sai lumelääkettä). Kun tarkasteltiin ≥ 25 %:n alleeliosuuksia, niiden tutkittavien osuus, joilla todettiin huolestuttava virusvariantti tai tehostetun seurannan alainen variantti, oli eri hoitoryhmissä samaa luokkaa. Tutkittavilla todettuja tällaisia varianteja olivat alfavariantti, beetavariantti, gammavariantti, deltavariantti, lambdavariantti ja myyvariantti.

Farmakodynaamiset vaikutukset

PROVENT-tutkimuksessa 150 mg:n tiksagevimabiannoksen ja 150 mg:n silgavimabiannoksen lihaksen antamisen jälkeen neutraloivien vasta-aineiden GMT-arvot (titterien geometriset keskiarvot) olivat 8 päivän kohdalla 19-kertaiset, 29 päivän kohdalla 23-kertaiset, 58 päivän kohdalla 18-kertaiset, 92 päivän kohdalla 14-kertaiset, 183 päivän kohdalla 6-kertaiset ja 366 päivän kohdalla 3-kertaiset verrattuna COVID-19-potilaiden toipilasplasmasta mitattuihin GMT-arvoihin (GMT = 30,8).

Kun TACKLE-tutkimuksessa annettiin tutkittaville 300 mg tiksagevimabia ja 300 mg silgavimabia kerta-annoksena lihakseen, EVUSHELD-ryhmässä havaittiin lumeryhmään verrattuna yli viisinkertainen neutraloivien vasta-aineiden GMT-arvojen suureneminen päivään 169 mennessä: 16-kertainen päivänä 6, 14-kertainen päivänä 15, 22-kertainen päivänä 29, 18-kertainen päivänä 85 ja 5,3-kertainen päivänä 169.

Immunogeenisyys

Kun tutkittaville annettiin PROVENT-tutkimuksessa kerta-annos EVUSHELD-valmistetta (150 mg tiksagevimabia ja 150 mg silgavimabia), hoidon aikana ilmeneviä vasta-aineita tiksagevimabille havaittiin 7,6 %:lla (234/3 085) EVUSHELD-valmistetta saaneista potilaista, joilta lääkevasta-aineita voitiin arvioida. Vasta-aineita silgavimabille havaittiin 11,3 %:lla (341/3 024) näistä potilaista ja vasta-aineita EVUSHELD-valmisteelle 13,1 %:lla (403/3 086) näistä potilaista.

Kun tutkittaville annettiin TACKLE-tutkimuksessa kerta-annos EVUSHELD-valmistetta (300 mg tiksagevimabia ja 300 mg silgavimabia), hoidon aikana ilmeneviä vasta-aineita tiksagevimabille havaittiin 7,3 %:lla (27/372) EVUSHELD-valmistetta saaneista potilaista, joilta lääkevasta-aineita voitiin arvioida. Vasta-aineita silgavimabille havaittiin 12,7 %:lla (46/363) näistä potilaista ja vasta-aineita EVUSHELD-valmisteelle 14,5 %:lla (54/373) näistä potilaista.

Ei ole havaittu näyttöä lääkevasta-aineista, jotka vaikuttaisivat millään tavoin farmakokinetiikkaan tai turvallisuuteen.

Kliininen teho

COVID-19-taudin ennaltaehkäisy

PROVENT oli vaiheen III satunnaistettu (2:1), kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu kliininen tutkimus, jossa tutkittiin EVUSHELD-valmisteen käyttöä altistumista edeltävään COVID-19-taudin ennaltaehkäisyyn vähintään 18-vuotiailla aikuisilla. Tutkittavilla katsottiin olevan suurentunut riski saada riittämätön vaste aktiiviseen immunisaatioon (sytä olivat vähintään 60 vuoden ikä, samanaikainen sairaus, aiemmin todettu krooninen sairaus, immuunipuutos tai rokotteen puutteellinen siedettävyyys) tai suurentunut SARS-CoV-2-infektion riski (syynä oli olinpaikka tai olosuhteet mukaanottohetkellä: esimerkiksi terveydenhuollon työntekijät, kuten pitkäaikaishoitolaitosten työntekijät, sekä suuren riskin oloissa toimivat teollisuustyöntekijät tai henkilöt, jotka asuvat tiiviisti lähekkäin, esimerkiksi opiskelija-asuntolassa tai armeijan kasarmissa). Tutkittavat saivat joko 150 mg tiksagevimabia ja 150 mg silgavimabia tai lumelääkettä annettuna kahtena erillisenä pistoksena lihakseen. Tutkimuksesta suljettiin pois tutkittavat, joilla oli anamneesissa laboratoriossa vahvistettu SARS-CoV-2-infektio tai joilla saatiin seulontavaiheessa positiivinen SARS-CoV-2-vasta-ainetulos.

Lähtötilanteen demografiset tiedot olivat EVUSHELD-valmistetta saaneiden ryhmässä ja lumeryhmässä hyvin samankaltaiset. Tutkittavien mediaani-ikä oli 57 vuotta (24 % tutkittavista oli vähintään 65-vuotiaita ja 4 % tutkittavista vähintään 75-vuotiaita), 46 % tutkittavista oli naisia, 73 % oli valkoihoisia, 3 % oli aasialaisia, 17 % oli mustaihoisia/afrikkalaisamerikkalaisia ja 15 % oli taustaltaan espanjankielisistä maista tai latinalaisamerikkalaisia. 5 197 tutkittavasta 78 %:lla oli lähtötilanteessa samanaikaisia sairauksia tai ominaisuuksia, joihin liittyi vaikean COVID-19-taudin suurentunut riski, kuten lihavuus (42 %), diabetes (14 %), sydän- tai verisuonitauti (8 %), syöpä, mukaan lukien aiemmin sairastettu syöpä (7 %), keuhkohtaumatauti (5 %), krooninen munuaistauti (5 %), krooninen maksasairaus (5 %), immunosuppressiivinen lääkitys (3 %) ja immuunivastetta heikentävä tauti (< 1 %).

Primaarianalyysi käsitti 5 172 tutkittavaa, jotka olivat lähtötilanteessa SARS-CoV-2 RT-PCR-negatiivisia. Näistä 3 441 sai EVUSHELD-valmistetta ja 1 731 lumelääkettä. EVUSHELD pienensi SARS-CoV-2-viruksen suhteen RT-PCR-positiivisen oireisen sairauden (COVID-19:n) riskiä merkittävästi (p-arvo < 0,001) lumelääkkeeseen verrattuna (taulukko 4). Lääkkeenannon jälkeisen seuranta-ajan mediaani oli 83 päivää.

Taulukko 4 COVID-19-taudin ilmaantuvuus

	N	Tapausten määrä^a, n (%)	Suhteellisen riskin vähenemä, % (95 %:n luottamusväli)
EVUSHELD ^b	3 441	8 (0,2 %)	77 % (46; 90)
Lumelääke	1 731	17 (1,0 %)	

N = analyysiin otettujen tutkittavien määrä.

^a Ensisijainen päätemuuttuja; tutkittava määriteltiin COVID-19-tapaukseksi, jos tutkittavan ensimmäinen SARS-CoV-2-viruksen suhteen RT-PCR-positiivinen oireinen sairastuminen ilmeni lääkkeen annon jälkeen ja ennen päivää 183.

^b 150 mg tiksagevimabia ja 150 mg silgavimabia.

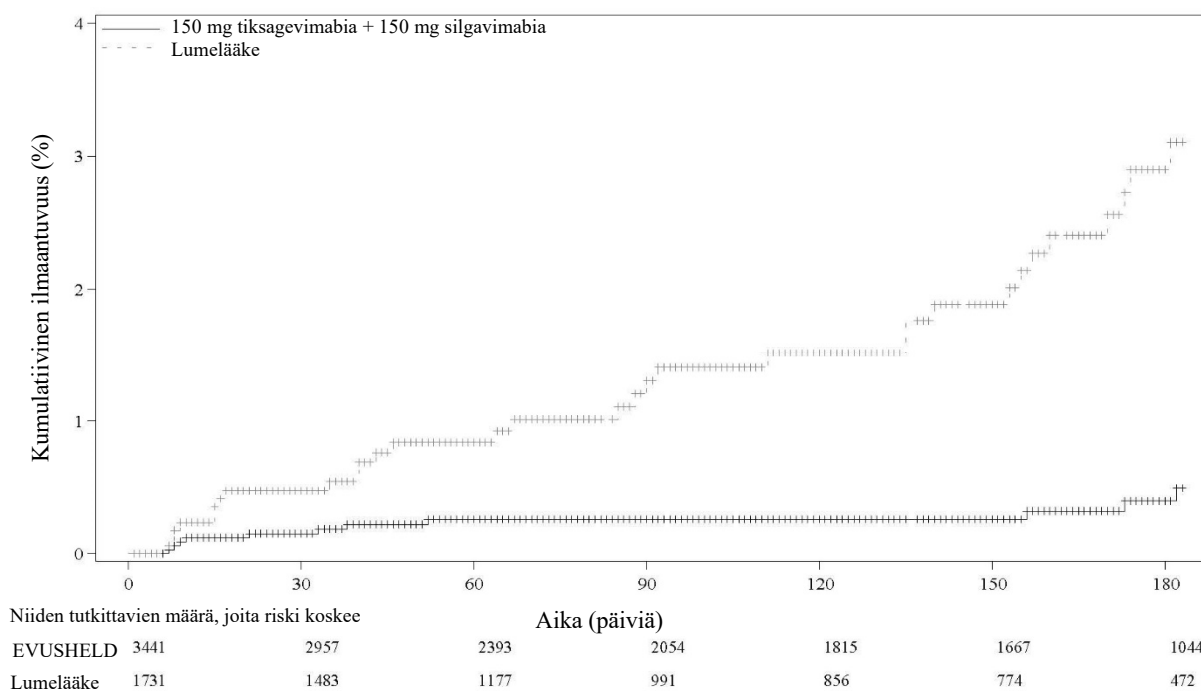
Teho oli johdonmukainen kaikissa ennalta määritellyissä alaryhmissä; alaryhmien määrittelykriteereitä olivat mm. ikä, sukupuoli, etninen tausta ja lähtötilanteessa todetut samanaikaiset sairaudet tai ominaisuudet, joihin liittyi suurentunut vaikean COVID-19-taudin riski.

EVUSHELD-valmistetta saaneiden tutkittavien joukossa ei ollut yhtään vaikeaa/kriittistä COVID-19-tapahtumaa (määritelmänä oli SARS-CoV-2-viruksen suhteen RT-PCR-positiivinen oireinen sairaus, jossa ilmeni vähintään joko keuhkokuume [kuume, yskä, takypnea tai hengenahdistus sekä keuhkoinfiltraatteja] tai hypoksemia [$SpO_2 < 90$ % huoneilmassa ja/tai vaikea hengitysvaikeus] ja pistemäärä WHO:n asteikolla [WHO Clinical Progression Scale] vähintään 5), kun taas lumelääkettä saaneilla ilmeni yksi tapaus (0,1 %).

Päivitettyjen turvallisuutta ja tehoa koskevien jälkianalysien laatimiseksi tehtiin ylimääräinen tiedonkeruun katkaisu; seuranta-ajan mediaani oli 6,5 kuukautta sekä EVUSHELD-ryhmässä että lumeryhmässä. SARS-CoV-2-viruksen suhteen RT-PCR-positiivisen oireisen sairauden suhteellisen riskin vähenemä oli 83 % (95 %:n luottamusväli 66; 91); EVUSHELD-ryhmässä tapahtumia ilmeni 11 tutkittavalla 3 441:sta (0,3 %) ja lumelääkeryhmässä 31 tutkittavalla 1 731:sta (1,8 %), ks. kuva 1. EVUSHELD-valmistetta saaneiden tutkittavien joukossa ei ilmennyt yhtään vaikeaa/kriittistä COVID-19-tapahtumaa, kun taas lumelääkettä saaneiden tutkittavien joukossa ilmeni viisi tapahtumaa.

Eksploratiivisissa analyyseissä, joissa tarkasteltiin kaikkia tutkittavia, jotka saivat EVUSHELD-valmistetta tai lumelääkettä (mukaan lukien 25:tä tutkittavaa, joiden havaittiin myöhemmin olleen lähtötilanteessa SARS-CoV-2-viruksen suhteen RT-PCR-positiivisia), SARS-CoV-2-viruksen suhteen RT-PCR-positiivisen oireisen taudin suhteellisen riskin vähenemä oli 78 % (95 %:n luottamusväli 59; 88), kun seuranta-ajan mediaani oli 6,5 kuukautta; tällöin EVUSHELD-ryhmässä oli ilmennyt 14 tapahtumaa / 3 460 tutkittavaa (0,4 %) ja lumeryhmässä 31 tapahtumaa / 1 737 tutkittavaa (1,8 %).

Kuva 1 Kaplan–Meier: Oireisen COVID-19-taudin kumulatiivinen ilmaantuvuus



Kuvassa 1 esitettävänä ajanjaksona kiertäneitä vallitsevia SARS-CoV-2-variantteja olivat alfa-, beeta-, gamma-, epsilon- ja deltavariantit. Ensisijaisen päätetapahtuman tapahtumien ilmaantuvuuden perusteella tehon kesto oli 6 kuukautta.

Lievän tai keskivaikean COVID-19-taudin hoito

TACKLE oli vaiheen III satunnaistettu (1:1), kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu kliininen tutkimus, jossa tutkittiin EVUSHELD-valmisteen käyttöä aikuisilla potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea COVID-19-tauti. Tutkimukseen otettiin mukaan henkilöitä, jotka eivät olleet saaneet COVID-19-rokotetta ja eivät olleet sairaalahoitossa COVID-19-taudin vuoksi sekä joilla oli vähintään yksi COVID-19-taudin oire, joka oli vaikeusasteeltaan vähintään lievä. Hoito aloitettiin 3 päivän kuluessa SARS-CoV-2-virusinfektion suhteen positiivisen näytteen ottamisesta ja enintään 7 päivän kuluessa COVID-19-taudin oireiden alkamisesta. Tutkittavat saivat tavanomaista hoitoa ja joko 300 mg tixagevimabia ja 300 mg silgavimabia (N = 413) tai lumelääkettä (N = 421) annettuna kahtena erillisenä pistoksena lihakseen. Ositusperusteina olivat aika oireiden alkamisesta (≤ 5 päivää vs. > 5 päivää) ja vaikean COVID-19-taudin kehittymisen riski (suuri riski vs. pieni riski).

Demografiset tiedot ja taudin ominaisuudet olivat hyvin samankaltaiset sekä hoitoryhmässä että lumeryhmässä. Lähtötilanteessa tutkittavien mediaani-ikä oli 46 vuotta (13 % tutkittavista oli vähintään 65-vuotiaita), 50 % tutkittavista oli naisia, 62 % oli valkoihoisia, 5,6 % oli aasialaisia, 4,0 % oli mustaihoisia ja 52 % oli taustaltaan espanjankielisistä maista tai latinalaisamerikkalaisia. Suurin osa osallistujista (84 %) oli lähtötilanteessa seronegatiivisia, ja 90 %:lla katsottiin olevan suurentunut vaikean COVID-19-taudin kehittymisen riski. Määritelmän mukaan tähän ryhmään luettiin henkilöt, jotka olivat vähintään 65-vuotiaita satunnaistamishetkellä, tai alle 65-vuotiaat henkilöt, joilla oli vähintään yksi sairaus tai muu tekijä, johon liittyi suurentunut vaikean COVID-19-taudin kehittymisen riski. Suuren riskin aiheuttaviin samanaikaisiin sairauksiin kuuluivat seuraavat: lihavuus (painoindeksi ≥ 30) (43 %), tupakointi (nykyinen tai aiempi) (40 %), hypertensio (28 %), krooninen keuhkosairaus tai keskivaikea tai vaikea astma (12 %), diabetes (12 %), sydän- tai verisuonitauti (mukaan lukien aiempi aivohalvauksen) (9 %), immuunipuutostila (jonka syynä oli kiinteän elimen siirto, veritransplantaatio tai luuytimensiirto, immuunipuutos, HIV-infektio tai kortikosteroidien tai muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden käyttö) (5 %), syöpä (4 %), krooninen munuaistauti (2 %) tai krooninen maksasairaus (2 %).

Lähtötilanteessa pistemäärä WHO:n asteikolla [WHO Clinical Progression Scale] oli 88 %:lla potilaista 2 ja 12 %:lla 3, ja COVID-19-taudin oireiden keston mediaani ennen hoitoa oli 5 päivää.

Ensisijainen tehon arviointiin käytetty päätetapahtuma oli yhdistelmäpätetapahtuma eli joko vaikea COVID-19-tauti tai mistä tahansa syystä johtunut kuolema päivään 29 mennessä tutkittavilla, jotka saivat hoitoa 7 päivän kuluessa oireiden alkamisesta eivätkä olleet lähtötilanteessa sairaalahoidossa. Vaikea COVID-19-tauti määriteltiin taudiksi, jossa ilmeni joko keuhkokuume (kuume, yskä, takypnea tai hengenahdistus sekä keuhkoinfiltraatteja rintakehän röntgenkuvassa tai keuhkojen tietokonetomografiassa) tai hypoksemia ($SpO_2 < 90$ % huoneilmassa ja/tai vaikea hengitysvaikeus) ja pistemäärä WHO:n asteikolla [WHO Clinical Progression Scale] oli vähintään 5. EVUSHELD-valmisteen todettiin vähentävän tilastollisesti merkitsevästi vaikeita COVID-19-tautitapauksia ja mistä tahansa syystä johtuneita kuolemia lumelääkkeeseen verrattuna (taulukko 5). Pienen otoskoon vuoksi valmisteen tehosta seropositiivisilla potilailla ei pystytäkään johtopäätöksiä.

Taulukko 5 Vaikean COVID-19-taudin tai mistä tahansa syystä johtuneen kuoleman ilmaantuvuus päivään 29 mennessä

Potilasjoukko	Hoito	N	Tapahtumien määrä, n (%)	Suhteellisen riskin vähenemä, % (95 %:n luottamusväli)	p-arvo ^a
Potilaat, jotka eivät olleet sairaalahoidossa ja jotka saivat lääkettä ≤ 7 päivän kuluessa oireiden alkamisesta (muokattu täydellinen analyysijoukko)	EVUSHELD ^b	407	18 (4,4 %)	50 % (15; 71)	p = 0,010
	Lumelääke	415	37 (8,9 %)		
Kaikki satunnaistetut tutkittavat, sekä sairaalahoitoon otetut että ne, jotka eivät olleet sairaalahoidossa (täydellinen analyysijoukko)	EVUSHELD ^b	446	24 (5,4 %)	42 % (5; 64)	p = 0,028
	Lumelääke	444	44 (9,2 %)		

N = analyysiin otettujen osallistujien määrä

a. Tulokset CMH-testistä, jossa käytettiin ositustekijänä aikaa oireiden alkamisesta (≤ 5 vs. > 5 päivää) ja riskiä, että tauti etenisi vaikeaksi COVID-19-taudiksi (suuri vs. pieni).

b. 300 mg tiksagevimabia ja 300 mg silgavimabia.

Puuttuvia vastetietoja ei imputoitu.

Potilailla, jotka eivät olleet sairaalahoidossa ja jotka saivat lääkettä 5 päivän kuluessa oireiden alkamisesta, suhteellisen riskin vähenemä oli 67 % (95 %:n luottamusväli 31; 84) (p = 0,002).

Ensisijaisen yhdistelmäpätetapahtuman tuloksiin vaikutti merkittävästi vaikean COVID-19-taudin ilmaantuvuus. Päivään 29 mennessä oli ilmoitettu 7 kuolemaa, joista 3 tapahtui EVUSHELD-ryhmässä ja 4 lumeryhmässä. Näistä 7 kuolemasta 2 tapausta ei liittynyt COVID-19-tautiin. Molemmat näistä tapahtuivat EVUSHELD-ryhmässä, ja ne laskettiin mukaan ensisijaiseen yhdistelmäpätetapahtumaan.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset EVUSHELD-valmisteen käytöstä COVID-19-taudin ennaltaehkäisyssä ja hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Tiksagevimabin ja silgavimabin farmakokinetiikat ovat keskenään vastaavanlaiset, lineaariset ja annoksesta riippuvaiset, kun laskimoon annetut kerta-annokset ovat tiksagevimabilla 150 – 1 500 mg ja silgavimabilla 150 – 1 500 mg. Käsitystä tiksagevimabin, silgavimabin ja EVUSHELD-valmisteen annoksesta riippuvaisesta farmakokinetiikasta tukee populaatiofarmakokineettinen analyysi, jossa tarkasteltiin terveitä vapaaehtoisia ja tutkittavia, jotka osallistuivat kolmeen tiksagevimabia ja silgavimabia arvioineeseen vaiheen III tutkimukseen (PROVENT, jossa arvioitiin altistumista edeltävää ennaltaehkäisyä, STORMCHASER, jossa arvioitiin altistumisen jälkeistä ennaltaehkäisyä, ja TACKLE, jossa arvioitiin lievän ja keskivaikean COVID-19-taudin hoitoa), ja jossa arvioitiin lisäksi tietoja viidestä vaiheiden I ja II tutkimuksesta. Tutkimuksissa käytetyt lihakseen annetut annokset vaihtelivat 300 mg:sta (150 mg tiksagevimabia ja 150 mg silgavimabia) 600 mg:aan (300 mg tiksagevimabia ja 300 mg silgavimabia) ja laskimoon annetut annokset 300 mg:sta (150 mg tiksagevimabia ja 150 mg silgavimabia) 3 000 mg:aan (1 500 mg tiksagevimabia ja 1 500 mg silgavimabia).

Imeytyminen

Populaatiofarmakokineettisen mallinnuksen perusteella EVUSHELD-valmisteen huippupitoisuuden (C_{max}) ennustettu mediaani seerumissa (90 %:n ennusteväli) 150 mg tiksagevimabia ja 150 mg silgavimabia sisältävän lihakseen annetun kerta-annoksen antamisen jälkeen oli 26,9 mikrog/ml (90 %:n ennusteväli 12,6; 53,7) ja mediaaniaika C_{max} -arvon saavuttamiseen (T_{max}) oli 19 vuorokautta (90 %:n ennusteväli 5; 45).

EVUSHELD-valmisteen ennustettu C_{max} 300 mg tiksagevimabia ja 300 mg silgavimabia sisältävän lihakseen annetun kerta-annoksen antamisen jälkeen oli 53,9 mikrog/ml (90 %:n ennusteväli 25,2; 107,3), ja sen saavuttamiseen kuluneen ajan (T_{max}) mediaani oli 19 vuorokautta (90 %:n ennusteväli 5; 46).

Arvioitu absoluuttinen hyötyosuus oli EVUSHELD-valmisteella 67,1 %, tiksagevimabilla 61,5 % ja silgavimabilla 65,8 %.

Jakautuminen

Farmakokineettisen mallinnuksen perusteella sentraalinen jakautumistilavuus oli tiksagevimabilla 3,17 l ja silgavimabilla 3,52 l. Perifeerinen jakautumistilavuus oli tiksagevimabilla 1,77 l ja silgavimabilla 1,82 l.

Biotransformaatio

Tiksagevimabin ja silgavimabin odotetaan hajoavan endogeenisten IgG-vasta-aineiden tavoin pieniksi peptideiksi ja niiden aminohappokomponenteiksi katabolisten reittien kautta.

Eliminaatio

EVUSHELD-valmisteen puhdistuman mediaani (95 %:n luottamusväli) oli 0,050 (0,049; 0,052) l/vrk, tiksagevimabin puhdistuman mediaani 0,046 (0,044; 0,047) l/vrk ja silgavimabin puhdistuman mediaani 0,052 (0,049; 0,054) l/vrk. Yksilöiden välinen vaihtelu oli EVUSHELD-valmisteella 43 %, tiksagevimabilla 41 % ja silgavimabilla 44 %. Arvioitu terminaalisen eliminaation puoliintumisajan mediaani (5. ja 95. persenttiili) populaatiossa oli EVUSHELD-valmisteella 79 (46; 101) vuorokautta, tiksagevimabilla 81 (49; 106) vuorokautta ja silgavimabilla 78 (49; 97) vuorokautta.

EVUSHELD-valmisteen pitoisuuden ennustettu mediaani seerumissa 150 mg tiksagevimabia ja 150 mg silgavimabia sisältävän lihakseen annetun kerta-annoksen antamisen jälkeen oli 24,5 mikrog/ml (90 %:n ennusteväli 11,8; 44, 8) päivänä 29 ja 6,2 mikrog/ml (90 %:n ennusteväli 1,8; 14,7) päivänä 183.

EVUSHELD-valmisteen pitoisuuden ennustettu mediaani seerumissa 300 mg tiksagevimabia ja 300 mg silgavimabia sisältävän lihakseen annetun kerta-annoksen antamisen jälkeen oli 49,1 mikrog/ml (90 %:n ennusteväli 23,6; 89,5) päivänä 29 ja 12,5 mikrog/ml (90 %:n ennusteväli 3,6; 29,3) päivänä 183.

Tiksagevimabin ja silgavimabin puhdistumissa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja TACKLE-tutkimukseen osallistuneiden COVID-19-tautia sairastaneiden tutkittavien ja ennaltaehkäisevää hoitoa arvioineisiin tutkimuksiin osallistuneiden tutkittavien välillä.

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Ei ole tehty erityisiä tutkimuksia, joilla olisi arvioitu munuaisten vajaatoiminnan vaikutuksia tiksagevimabin ja silgavimabin farmakokinetiikkaan.

Tiksagevimabi ja silgavimabi eivät eliminoidu muuttumattomina virtsaan, joten munuaisten vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan merkittävästi tiksagevimabi- tai silgavimabialtistukseen. Myöskään dialyysin ei odoteta vaikuttavan tiksagevimabin ja silgavimabin farmakokinetiikkaan.

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella tiksagevimabin ja silgavimabin puhdistumissa ei ole eroa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (arvioitu lähtötilanteen eGFR-arvon ja kreatiniinipuhdistuman perusteella) verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Populaatiofarmakokineettisessä mallissa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden määrä oli liian pieni johtopäätösten tekemiseen.

Maksan vajaatoiminta

Ei ole tehty erityisiä tutkimuksia, joilla olisi arvioitu maksan vajaatoiminnan vaikutuksia tiksagevimabin ja silgavimabin farmakokinetiikkaan. Maksan vajaatoiminnalla odotetaan olevan vähäinen vaikutus tiksagevimabin ja silgavimabin farmakokinetiikkaan.

Tiksagevimabin ja silgavimabin odotetaan kataboloituvan monissa kudoksissa hajoamalla proteolyttisesti aminohapoiksi ja muuntumalla kierrätysmekanismilla muiksi proteiineiksi. Maksan vajaatoiminnan ei siis odoteta vaikuttavan tiksagevimabi- tai silgavimabialtistukseen.

Iäkkäät

Yhdistetyssä farmakokineettisessä analyysissä mukana olleista tutkittavista 17,6 % (N = 871) oli vähintään 65-vuotiaita ja 3,2 % (N = 156) vähintään 75-vuotiaita. Tiksagevimabin ja silgavimabin farmakokinetiikassa ei ole kliinisesti merkittäviä eroja iäkkäiden (vähintään 65-vuotiaiden) ja nuorempien tutkittavien välillä.

Pediatriset potilaat

Tiksagevimabin ja silgavimabin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu alle 18-vuotiailla.

Suosittelun annostusohjelman odotetaan populaatiofarmakokineettisen mallinnoituksen ja simulaation perusteella aikaansaavan vähintään 12-vuotiailla ja vähintään 40 kg painavilla nuorilla vastaavanlaisia tiksagevimabi- ja silgavimabialtistuksia seerumissa kuin on havaittu aikuisilla, koska ennaltaehkäisyä ja hoitoa arvioineisiin klinisiin tutkimuksiin on osallistunut samanpainoisia aikuisia.

Suuri kehonpaino

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella havaittiin, että EVUSHELD-valmisteen huippupitoisuus seerumissa ja pitoisuus 6 kuukauden kohdalla pienenevät suuremman kehonpainon myötä. Huippupitoisuuden seerumissa ja pitoisuuden 6 kuukauden kohdalla ennustettiin olevan 108 kg (87,5. persentiili) painavalla aikuisella noin 24 % pienempi kuin 81 kg (mediaani) painavalla aikuisella.

Muut erityiset potilasryhmät

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella sukupuolella, iällä, rodulla, etnisellä taustalla, sydän- ja verisuonisairauksilla, diabeteksella tai immuunipuutoksella ei ollut kliinisesti merkittäviä vaikutuksia tiksagevimabin tai silgavimabin farmakokinetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Tiksagevimabilla ja silgavimabilla ei ole tehty karsinogeenisuutta, mutageenisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevia tutkimuksia.

Ei-kliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille perustuen kudoksiin sitoutumista arvioineisiin tutkimuksiin ja jaavanmakakeilla toteutettuun kerta-annoksen toksisuutta arvioineeseen tutkimukseen, jossa selvitettiin myös farmakologista turvallisuutta ja paikallista siedettävyyttä.

Vasta-ainevälitteinen infektion vaikeutuminen (ADE)

Tiksagevimabin ja silgavimabin kykyä välittää vasta-aineista riippuvaista viruksen pääsyä soluihin arvioitiin Raji-soluissa, jotka ilmensivät Fc-gamma-reseptoria II ja joita inkuboitiin yhdessä rekombinantin viruksen kanssa, johon oli pseudotyyppitetty SARS-CoV-2-viruksen piikkiproteiini. Arvioinnissa käytetty vasta-ainepitoisuus oli 6,6 nM (1 mikrog/ml) – 824 pM (125 ng/ml). Tiksagevimabi, silgavimabi ja niiden yhdistelmä eivät välittäneet pseudoviruksen pääsyä näihin soluihin.

Vasta-ainevälitteisen infektion vaikeutumisen mahdollisuutta arvioitiin EVUSHELD-valmisteella myös SARS-CoV-2-infektion kädellismallissa (muilla kädellisillä kuin ihmisillä). Valmisteen anto suonensisäisesti ennen viruksen inokulaatiota paransi annosriippuvaisesti kaikkia mitattuja hoitotuloksia (viruksen kokonais-RNA-määrää keuhkoissa tai nenän limakalvoilla, TCID₅₀-mittauksiin perustuvia infektiokykyisten virusten määriä keuhkoissa sekä histologisiin mittauksiin perustuvia tietoja keuhkovaurioista ja patologisista muutoksista). Näyttöä taudin vaikeutumisesta ei havaittu millään arvioidulla annoksella, ei myöskään neutraloivaa annosta pienemmillä annoksilla (pienimmillään 0,04 mg/kg).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Histidiini
Histidiinihydrokloridimonohydraatti
Sakkarooosi
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

2 vuotta.

Valmistellut ruiskut

Valmisteltujen ruiskujen sisältö on annettava välittömästi. Jos lääkkeen anto välittömästi ei ole mahdollista, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saa ylittää neljää tuntia 2–25 °C:n lämpötilassa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Ei saa jäätyä.

Älä ravista.

Säilytysolosuhteet sen jälkeen, kun neula on viety injektiopulloon ensimmäisen kerran ja ruiskut on valmisteltu, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Tiksagevimabi-injektiopullo

1,5 ml injektionestettä kirkkaassa lasisessa injektiopullossa, jossa on klooributyylielastomeeritulppa ja joka on suljettu tummanharmaalla alumiinisella nostokorkilla.

Silgavimabi-injektiopullo

1,5 ml injektionestettä kirkkaassa lasisessa injektiopullossa, jossa on klooributyylielastomeeritulppa ja joka on suljettu valkoisella alumiinisella nostokorkilla.

Pakkauskoko: Yksi pahvikotelo sisältää 2 injektiopulloa: yhden tiksagevimabi-injektiopullon ja yhden silgavimabi-injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja käsittelyohjeet

Käsittelyohjeet

Tätä lääkevalmistetta saavat käsitellä vain terveydenhuollon ammattilaiset, ja heidän on noudatettava aseptista tekniikkaa jokaisen annoksen steriiliyden varmistamiseksi.

Tarkasta injektiopullot silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta. Sekä tiksagevimabi että silgavimabi ovat kirkkaita tai opaalinhohtoisia, värittömiä tai hiukan kellertäviä liuoksia. Hävitä injektiopullot, jos liuos on sameaa tai siinä näkyy värimuutoksia tai hiukkasia. Älä ravista injektiopulloja.

Jokainen annos tiksagevimabia ja silgavimabia vedetään kahteen erilliseen ruiskuun annettavaksi lihaksensisäisesti kahteen eri lihakseen, mieluiten pakaralihaksiin.

Valmisteltujen ruiskujen säilytysolosuhteet, ks. kohta 6.3.

Käyttämätön liuos on hävitettävä.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1651/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. maaliskuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Samsung Biologics
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon 21987,
Korean tasavalta

Lonza Biologics
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801,
Yhdysvallat

WuXi Biologics Co., Ltd.
108 Meiliang Road,
Mashan, Binhu District, Wuxi, Jiangsu 214092,
Kiinan kansantasavalta

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

AstraZeneca AB
Gärtnavägen,
SE-152 57 Södertälje,
Ruotsi

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EVUSHELD 150 mg + 150 mg injektioneste, liuos
tiksagevimabi + silgavimabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tiksagevimabi-injektiopullo sisältää 150 mg tiksagevimabia 1,5 ml:ssa (100 mg/ml).
Yksi silgavimabi-injektiopullo sisältää 150 mg silgavimabia 1,5 ml:ssa (100 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, sakkaroosi, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

1 injektiopullo tiksagevimabia

1 injektiopullo silgavimabia

tiksagevimabi 150 mg/1,5 ml

silgavimabi 150 mg/1,5 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lihakseen

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
Ei saa jäättyä.
Älä ravista.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1651/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

EVUSHELD 150 mg injektioneste
tixagevimab

i.m.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

150 mg/1,5 ml

6. MUUTA

AstraZeneca

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

EVUSHELD 150 mg injektioneste
cilgavimab

i.m.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

150 mg/1,5 ml

6. MUUTA

AstraZeneca

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

EVUSHELD 150 mg + 150 mg injektioneste, liuos
tiksagevimabi + silgavimabi
(tixagevimab + cilgavimab)

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä EVUSHELD on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan EVUSHELD-valmistetta
3. Miten EVUSHELD annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. EVUSHELD-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä EVUSHELD on ja mihin sitä käytetään

EVUSHELD koostuu kahdesta vaikuttavasta aineesta: tiksagevimabista ja silgavimabista. Molempia lääkkeitä kutsutaan *monoklonaalisiksi vasta-aineiksi*. Nämä vasta-aineet ovat proteiineja, jotka kiinnittyvät tiettyyn SARS-CoV-2-viruksen proteiiniin. SARS-CoV-2 on koronavirustaudin (COVID-19-taudin) aiheuttaja. Kiinnittymällä tähän proteiiniin vasta-aineet estävät viruksen pääsyn ihmissoluihin.

EVUSHELD-valmistetta käytetään ennen altistumista COVID-19-koronavirusinfektion ennaltaehkäisyyn (estohoitoon) aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, jotka painavat vähintään 40 kg.

EVUSHELD-valmistetta käytetään aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, jotka painavat vähintään 40 kg, COVID-19-taudin hoitoon, kun

- potilas ei tarvitse lisähapetta COVID-19-taudin hoitoon ja
- lääkäri arvioi, että vaikean taudin kehittymisen riski on suurentunut.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan EVUSHELD-valmistetta

Sinulle ei saa antaa tätä lääkettä

- jos olet **allerginen** tiksagevimabille, silgavimabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan EVUSHELD-valmistetta

- jos sinulla on liian vähän verihiutaleita (jotka edistävät veren hyytymistä), jos sinulla on mitä tahansa veren hyytymisen ongelmia tai jos käytät jotakin veritulppien muodostumista estävää lääkettä (verenohennuslääkettä).
- jos sinulle on aiemmin kehittynyt vaikea allerginen reaktio tai hengitysvaikeuksia EVUSHELD-valmisteen antamisen jälkeen.

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle tai hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon:

- jos havaitset **sydäntapahtuman** oireita, kuten
 - rintakipua
 - hengenahdistusta
 - yleistä epämukavuuden, sairauden tai huonovointisuuden tunnetta
 - heikotusta tai huimausta.
- jos huomaat mitään **vaikean allergisen reaktion** merkkejä, kuten
 - hengitys- tai nielemisvaikeuksia
 - kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turvotusta
 - ihon voimakasta kutinaa, johon liittyy punoittavaa ihottumaa tai paukamia.

Lapset ja nuoret

EVUSHELD-valmistetta ei saa antaa alle 12-vuotiaille eikä alle 40 kg painaville lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja EVUSHELD

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Ei nimittäin vielä tiedetä, vaikuttaako tämä lääke muihin lääkkeisiin tai vaikuttavatko muut lääkkeet tähän lääkkeeseen.

Raskaus ja imetys

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana.

- Ei ole vielä riittävästi tietoa siitä, onko tämän lääkkeen käyttö raskauden aikana varmasti turvallista.
- Tätä lääkettä annetaan vain, jos hoidon mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin äidille ja syntymättömälle lapselle koituvat mahdolliset riskit.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos imetät.

- Ei vielä tiedetä, erittyykö tämä lääke äidinmaitoon tai miten se mahdollisesti vaikuttaa vauvaan tai maidontuotantoon.
- Lääkäri auttaa sinua päättämään, jatkatko imetystä vai aloitatko hoidon tällä lääkkeellä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

On epätodennäköistä, että EVUSHELD vaikuttaa ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn.

3. Miten EVUSHELD annetaan

Suosittelun annos ennaltaehkäisyssä ennen altistumista (estohoidossa) on 300 milligrammaa (mg) kahtena pistoksena:

- 150 mg tiksagevimabia
- 150 mg silgavimabia.

Suosittelun annos lievän tai keskivaikean COVID-19-taudin hoidossa on 600 mg kahtena pistoksena:

- 300 mg tiksagevimabia
- 300 mg silgavimabia.

EVUSHELD koostuu kahdesta erillisestä liuksesta, joista toinen sisältää tiksagevimabia ja toinen silgavimabia. Lääkäri tai sairaanhoitaja **pistää lääkkeet eri lihaksiin**, yleensä kumpaankin pakaralihakseen. Pistoksia on kaksi, ja ne annetaan peräkkäin.

Lääkäri tai sairaanhoitaja päättää, kuinka pitkään sinua seurataan lääkkeen antamisen jälkeen haittavaikutusten varalta.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Haittavaikutukset

Yleiset (saattaa ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- yliherkkyysoireet (ihottuma, kutiava ja punoittava ihottuma tai paukamet)
- pistoskohdan reaktio (kipu, punoitus, kutina, turvotus pistoskohdan lähellä).

Melko harvinaiset (saattaa ilmetä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

- pistokseen liittyvä reaktio (esimerkiksi päänsärky, vilunväristykset, punoitus, epämukava tunne tai aristus pistoskohdan lähellä).

Harvinaiset (saattaa ilmetä enintään 1 henkilöllä 1 000:sta)

- äkillinen, vaikea allerginen reaktio, johon liittyy hengitysvaikeuksia, turvotusta, heikotusta, nopeaa sydämensykyä, hikoilua ja tajuttomuus (anafylaksia).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, **kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle**. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. EVUSHELD-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja on vastuussa tämän lääkkeen säilyttämisestä ja mahdollisesti käyttämättä jääneen valmisteen asianmukaisesta hävittämisestä. Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja injektioipullojen etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim. tai EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Avaamattomat injektioipullot:

- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
- Ei saa jäätyä.
- Älä ravista.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Valmistellut ruiskut on käytettävä välittömästi. Valmisteltuja ruiskuja voi tarvittaessa säilyttää enintään 4 tunnin ajan 2–25 °C:ssa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä EVUSHELD sisältää

Vaikuttavat aineet ovat

- tiksagevimabi – 150 mg 1,5 ml:ssa liuosta

- silgavimabi – 150 mg 1,5 ml:ssa liuosta.

Muut aineet ovat histidiini, histidiinihydrokloridimonohydraatti, sakkaroosi, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

EVUSHELD-pakkauksessa on kaksi kirkasta lasista injektiopulloa, joissa on injektionestettä (liuos):

- Tiksagevimabi-injektioneste (tummanharmaa korkki) on kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai hiukan kellertävä liuos.
- Silgavimabi-injektioneste (valkoinen korkki) on kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai hiukan kellertävä liuos.

Yksi pahvikotelo sisältää 2 injektiopulloa: yhden tiksagevimabi-injektiopullon ja yhden silgavimabi-injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

Valmistaja

AstraZeneca AB
Gärtunavägen,
SE-152 57 Södertälje,
Ruotsi

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Anto

- Tätä lääkevalmistetta saavat käsitellä vain terveydenhuollon ammattilaiset, ja heidän on noudatettava aseptista tekniikkaa jokaisen annoksen steriiliyden varmistamiseksi.
- Tiksagevimabi ja silgavimabi on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Sekä tiksagevimabi että silgavimabi ovat kirkkaita tai opaalinhohtoisia, värittömiä tai hiukan kellertäviä liuoksia. Hävitä injektiopullot, jos liuos on sameaa tai siinä näkyy värimuutoksia tai hiukkasia.
- Älä ravista injektiopulloja.

- Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, injektiopullossa olevaa lääkevalmistetta voidaan säilyttää 4 tunnin ajan 2–25 °C:n lämpötilassa sen jälkeen, kun neula on viety injektiopulloon ensimmäisen kerran. Käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.
- Jokainen annos tiksagevimabia ja silgavimabia vedetään kahteen erilliseen injektioruiskuun annettavaksi lihaksensisäisesti kahteen eri lihakseen, mieluiten pakaralihaksiin.
- Jokaisessa injektiopullossa on hieman ylimääräistä nestettä, jotta injektiopullosta voidaan vetää 1,5 ml:n annos. Hävitä injektiopulloon jäänyt käyttämätön lääke.
- Valmisteltujen ruiskujen sisältö on annettava välittömästi.
- Jos valmisteen anto välittömästi ei ole mahdollista, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne yleensä saa ylittää neljää tuntia 2–25 °C:n lämpötilassa.

Käyttämätön liuos tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.