МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003665-161122
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКИЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре регистрации препаратов, предназначенных для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайных ситуаций. Инструкция подготовлена на основании ограниченного объема клинических данных по применению препарата и будет дополняться по мере поступления новых данных. Применение препарата возможно только по назначению врача и под наблюдением квалифицированного медицинского персонала.

Эвушелд

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Эвушелд

Международное непатентованное или группировочное наименование: тиксагевимаб + цилгавимаб [набор]

Лекарственная форма: набор растворов для внутримышечного введения

Состав

Компоненты	**Количество**	
	в 1 флаконе (1,5 мл)	**в 1 мл**
Тиксагевимаб, раствор для внутримышечного введения		
Действующее вещество:		
Тиксагевимаб	150 мг	100 мг
Вспомогательные вещества:		
L-гистидин	2,4 мг	1,6 мг
L-гистидина гидрохлорида моногидрат	3,0 мг	2,0 мг
Сахароза	123,2 мг	82,1 мг
Полисорбат 80	0,6 мг	0,4 мг
Вода для инъекций	около 1312 мг[1]	около 900 мг
Цилгавимаб, раствор для внутримышечного введения		
Действующее вещество:		

Компоненты	Количество	
	в 1 флаконе (1,5 мл)	в 1 мл
Цилгавимаб	150 мг	100 мг
Вспомогательные вещества:		
L-гистидин	2,4 мг	1,6 мг
L-гистидина гидрохлорида моногидрат	3,0 мг	2,0 мг
Сахароза	123,2 мг	82,1 мг
Полисорбат 80	0,6 мг	0,4 мг
Вода для инъекций	около 1312 мг[1]	около 900 мг

[1] Объем доставляемой дозы 1,5 мл обеспечивают за счет избыточного наполнения до 1,9 мл (избыток составляет 0,4 мл).

Описание

Тиксагевимаб — прозрачный или опалесцирующий раствор, от бесцветного до светло-желтого цвета.

Цилгавимаб — прозрачный или опалесцирующий раствор, от бесцветного до светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: иммунные сыворотки и иммуноглобулины; иммуноглобулины; противовирусные моноклональные антитела.

Код АТХ: J06BD03.

Фармакологические свойства

Механизм действия

Тиксагевимаб и цилгавимаб представляют собой рекомбинантные человеческие моноклональные антитела класса IgG1κ, имеющие аминокислотные замены в кристаллизующемся фрагменте для увеличения периода полувыведения и снижения эффекторной функции антител и потенциального риска антителозависимого усиления инфекции. Тиксагевимаб и цилгавимаб могут одновременно связываться с неперекрывающимися эпитопами рецептор-связывающего домена (RBD) шиповидного белка коронавируса-2 (SARS-CoV-2). Тиксагевимаб, цилгавимаб и комбинация тиксагевимаба и цилгавимаба связываются с шиповидным белком с равновесными константами диссоциации K_D 2,76 пМ, 13,0 пМ и 13,7 пМ соответственно, блокируя его прикрепление к рецептору ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) человека, что приводит к предотвращению проникновения и эффективной нейтрализации вируса

SARS-CoV-2. Тиксагевимаб, цилгавимаб и комбинация тиксагевимаба и цилгавимаба блокируют связывание RBD с рецептором АПФ2 человека при концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}) 0,32 нМ (48 нг/мл), 0,53 нМ (80 нг/мл) и 0,43 нМ (65 нг/мл), соответственно.

Противовирусная активность

По результатам анализа нейтрализации вируса SARS-CoV-2 с использованием клеток Vero E6 было выявлено, что тиксагевимаб, цилгавимаб и комбинация тиксагевимаба и цилгавимаба нейтрализуют вирус SARS-CoV-2 (изолят USA-WA1/2020) при полумаксимальной эффективной концентрации (EC_{50}) 60,7 пМ (9 нг/мл), 211,5 пМ (32 нг/мл) и 65,9 пМ (10 нг/мл), соответственно. Данные значения, полученные *in vitro,* коррелируют с полученной *in vivo* клинически эффективной концентрацией лекарственного препарата Эвушелд в сыворотке крови — 2,2 мкг/мл.

Противовирусная резистентность

Был выполнен серийный пассаж в культуре клеток SARS-CoV-2 или рекомбинантного вируса везикулярного стоматита, кодирующего шиповидный белок SARS-CoV-2 (псевдовирус), в присутствии отдельно цилгавимаба и тиксагевимаба, а также в присутствии комбинации цилгавимаба и тиксагевимаба. Устойчивые варианты вируса были определены в серии пассажей в присутствии цилгавимаба, но не тиксагевимаба или комбинации цилгавимаба и тиксагевимаба.

В исследованиях нейтрализации с использованием рекомбинантного псевдовируса SARS-CoV-2, содержащего отдельные замены в шиповидном белке, обнаруженные в распространяющемся SARS-CoV-2, варианты вируса со сниженной чувствительностью к одному тиксагевимабу включали штаммы с аминокислотными заменами в шиповидном белке F486S (> 600 раз) и F486V (в 121–149 раз); варианты вируса со сниженной чувствительностью к одному цилгавимабу включали штаммы с аминокислотными заменами в шиповидном белке R346I (> 200 раз), K444E (> 200 раз) и K444R (> 200 раз).

Комбинация тиксагевимаба и цилгавимаба показала полную или практически полную нейтрализующую активность в отношении псевдотипированных вирусоподобных частиц и/или вариантов живого вируса SARS-CoV-2 с вариантами штаммов, содержащих все замены в шиповидном белке, а именно Альфа (B.1.1.7), Бета (B.1.351), Гамма (P.1), Дельта (B.1.617.2), Дельта [+K417N] (AY.1/AY.2), Омикрон (BA.2). Псевдотипированные вирусоподобные частицы с шиповидным белком и аутентичной сниженной чувствительностью к комбинации тиксагевимаба и цилгавимаба приведены в таблице 1.

Продолжается сбор данных для получения дополнительной информации о том, как малое снижение активности, наблюдаемое по результатам анализов аутентичного вируса SARS-CoV-2 или псевдотипированных вирусоподобных частиц, может коррелировать с клиническими исходами.

Таблица 1

Данные по нейтрализации вариантов псевдовируса и аутентичного вируса SARS-CoV-2 комбинацией тиксагевимаба и цилгавимаба

Линии с заменами в шиповидном белке **Классификация Pango с учетом замен в шиповидном белке**	**Характерные замены в RBD, являющиеся объектом мониторинга**	**Кратность снижения чувствительности[1]**		**IC_{50} (нг/мл)**	
		Псевдо-вирус[2]	**Живой вирус[3]**	**Псевдо-вирус[2]**	**Живой вирус[3]**
Варианты штаммов, вызывающие озабоченность					
B.1.1.7 (Альфа, источник:Великобритания)	N501Y	1,0–5,2	0,5–1,4	1,1-9,0	4-39,5
B.1.351 (Бета, источник: Южно-Африканская Республика)	K417N:E484K:N501Y	2,5–5,5	0,9–3,8	5,6-11,4	6,5-256
P.1 (Гамма, источник: Бразилия)	K417T:E484K:N501Y	0,8–1,7	0,4–2,0	1,8-2,7	3,2-8
B.1.617.2 (Дельта, источник: Индия)	L452R:T478K	1–1,2	0,6–1,0	1,9-2,2	3-7,5
AY.1/AY.2 (Дельта [+K417N], источник: Индия)	K417N:L452R:T478K	1,0	н/о	1,9	н/о
B.1.1.529 (Омикрон, BA.1, источник: Ботсвана)	G339D:S371L:S373P: S375F:K417N:N440K: G446S:S477N:T478K: E484A:Q493R:G496S: Q489R:N501Y:Y505H	132–183	12–30	51-277	147–278
Омикрон, BA.1.1 (источник: несколько стран)	G339D:R346K: S371L:S373P: S375F:K417N: N440K:G446S: S477N:T478K: E484A:Q493R: G496S:Q489R: N501Y:Y505H	424	176	466	1147
Омикрон, BA.2 (источник: несколько стран)	G339D:S371F: S373P:S375F: T376A:D405N: R408S:K417N: N440K:S477N: T478K:E484A: Q493R:Q498R: N501Y:Y505H:	Без изменений	Без изменений	9,8	35

Линии с заменами в шиповидном белке **Классификация Pango с учетом замен в шиповидном белке**	**Характерные замены в RBD, являющиеся объектом мониторинга**	**Кратность снижения чувствительности[1]**		**IC_{50} (нг/мл)**	
		Псевдо-вирус[2]	**Живой вирус[3]**	**Псевдо-вирус[2]**	**Живой вирус[3]**
	H655Y:N679K: P681H:N764K				
Омикрон, BA.2.12.1 (США)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452Q:S477N+T478K: E484A:Q493R:Q498R: N501Y:Y505H		н/о	10,7	н/о
Омикрон, BA.2.75 (Индия)	G339H:S371F:S373P:S 375F:T376A:D405N:R 408S:K417N:N440K:G 446S:N460K:S477N:T 478K:E484A:Q498R:N 501Y:Y505H	2,4–15	н/о	1,2–14	н/о
Омикрон, BA.3 (источник: несколько стран)	G339D: S371F:S373P: S375F:D405N:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: Q498R:N501Y:Y505H	16	н/о	34,5	н/о
Омикрон, BA.4 (источник: несколько стран)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452R:S477N:T478K: E484A:F486V:Q498R: N501Y:Y505H	33-65	н/о	65–69,4	н/о
Омикрон, BA.4.6 (источник: США)	G8339D:R346T:S371F: S373P:S375F:T376A: D405N:R408S:K417N: N404K:L452R:S477N: T478K:E484A:F486V: Q498R:N501Y:Y505H	> 1000	н/о	> 1000	н/о
Омикрон, BA.5 (источник: несколько стран)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N404K: L452R:S477N:T478K: E484A:F486V:Q498R: N501Y:Y505H	33–65	2,8–16	65–69,4	56,6–229
Варианты штаммов, вызывающие интерес					

Линии с заменами в шиповидном белке Классификация Pango с учетом замен в шиповидном белке	Характерные замены в RBD, являющиеся объектом мониторинга	Кратность снижения чувствительности[1]		IC_{50} (нг/мл)	
		Псевдо-вирус[2]	Живой вирус[3]	Псевдо-вирус[2]	Живой вирус[3]
B.1.525 (Эта, источник: несколько стран)	E484K	1,8–3,1	н/о	5–9,5	н/о
B.1.526 (Йота, источник: США)	E484K	0,8–3,4	0,3–1,8	1,9–5,2	1,0–7,0
B.1.617.1 (Каппа, источник: Индия)	L452R:E484Q	0,9–3,4	0,5–1,3	2,5–5,1	2,0–5,0
C.37 (Лямбда, источник: Перу)	L452Q:F490S	0,7	н/о	1,1	н/о
B.1.621 (Мю, источник: Колумбия)	R346K:E484K:N501Y	7,5	н/о	17,3	н/о
Варианты для дальнейшего наблюдения					
B.1.427 / B.1.429 (Эпсилон, источник: США)	L452R	0,8–2,9	1,3–3,5	1,0–4,5	5,0–14,0
R.1 (источник: несколько стран)	E484K	3,5	н/о	4,6	н/о
B.1.1.519 (источник: несколько стран)	T478K	1,0–1,4	н/о	2,0–2,3	н/о
C.36.3 (источник: несколько стран)	R346S:L452R	2,3	н/о	3,9	н/о
B.1.214.2 (источник: несколько стран)	Q414K:N450K	0,8	н/о	1,6	н/о
B.1.619.1 (источник: несколько стран)	N440K:E484K	3,3	н/о	7,6	н/о
Варианты, исключенные из дальнейшего наблюдения					
P.2 (Зета, источник: Бразилия)	E484K	2,9	н/о	10,4	н/о
B.1.616 (источник: Франция)	V483A	0,4-0,5	н/о	1,1-1,2	н/о
A.23.1 (источник: Великобритания)	V367F	0,4	н/о	0,5	н/о
A.27 (источник: несколько стран)	L452R:N501Y	0,8	н/о	1,8	н/о
AV.1 (источник: несколько стран)	N439K:E484K	5,9	н/о	13,0	н/о

[1] Диапазон сниженной активности *in vitro* в нескольких группах сопутствующих аминокислотных замен и/или в испытательных лабораториях с использованием анализов исследовательского класса; средняя кратность изменения половины максимальной ингибирующей концентрации (IC_{50})

моноклонального антитела, необходимой для снижения инфекции на 50 % по сравнению с эталонным штаммом дикого типа.

[2] Были проанализированы псевдовирусы, экспрессирующие полноразмерный вариант шиповидного белка вируса SARS-CoV-2 и отдельные характерные замены в шиповидном белке, за исключением L452Q, включая Альфа (+L455F, E484K, F490S, Q493R и/или S494P) и Дельта (+K417N), содержащие дополнительные указанные замены в RBD, которые больше не обнаруживаются или обнаруживаются на крайне низком уровне в этих линиях.

[3] Были проанализированы аутентичные вирусы SARS-CoV-2, экспрессирующие полноразмерный вариант шиповидного белка, включая Альфа (+E484K или S494P), содержащие дополнительные указанные замены в RBD, которые больше не обнаруживаются или обнаруживаются на крайне низком уровне в этих линиях.

н/о – не определено; RBD – рецептор-связывающий домен.

Неизвестно, как данные о чувствительности к нейтрализации псевдовируса или аутентичного вируса SARS-CoV-2 коррелируют с клиническим исходом.

В ходе клинического исследования PROVENT были получены результаты секвенирования вируса, полученного при визите в клинику у 21 пациента, инфицированного COVID-19 (6 пациентов получали тиксагевимаб и цилгавимаб, 15 пациентов получали плацебо). При значении доли аллелей ≥ 25 % 14 пациентов были инфицированы вариантами вируса, вызывающими озабоченность или интерес, включая 8 пациентов со штаммом Альфа (B.1.1.7) (8 из группы плацебо), 1 пациента со штаммом Бета (B.1.351) (1 пациент, получавший тиксагевимаб и цилгавимаб), 3 пациентов со штаммом Дельта (B.1.617.2) (3 из группы плацебо) и 2 пациента со штаммом Эпсилон (B.1.429) (2 пациента, получавшие комбинацию тиксагевимаба и цилгавимаба). Кроме того, была обнаружена такая замена в RBD шиповидного белка с долей аллелей ≥ 3 %, как V503F, в группе применения тиксагевимаба и цилгавимаба.

Возможно, что варианты, резистентные к тиксагевимабу и цилгавимабу, в совокупности могут проявлять перекрестную резистентность к другим моноклональным антителам, воздействующим на RBD вируса SARS-CoV-2. Тиксагевимаб и цилгавимаб в комбинации сохраняли активность против псевдовирусов, несущих отдельные замены в шиповидном белке вируса SARS-CoV-2 (E484D/K/Q, F490S, Q493R, S494P, K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, F486V и Q493K), выделенные в вариантах с устойчивостью к другим моноклональным антителам, направленных против RBD шиповидного белка вируса SARS-CoV-2.

В ходе клинического исследования TACKLE были получены результаты секвенирования вируса, полученного при визите в клинику у 834 пациентов (413 пациентов, получавших тиксагевимаб и цилгавимаб, и 421 пациент, получавший плацебо). При значении доли аллелей ≥ 25 % наблюдали пропорциональное соответствие в группах пациентов, инфицированных вариантами вируса, вызывающими озабоченность или интерес, включая пациентов со штаммом Альфа (139 пациентов, получавших тиксагевимаб и цилгавимаб и 119 пациентов, получавших плацебо), Бета (только 1 пациент в группе плацебо), Гамма (37

пациентов, получавших тиксагевимаб и цилгавимаб и 46 пациентов, получавших плацебо), Дельта (33 пациентов, получавших тиксагевимаб и цилгавимаб и 33 пациентов, получавших плацебо), Лямбда (11 пациентов, получавших тиксагевимаб и цилгавимаб и 9 пациентов, получавших плацебо) и Мю (только 2 пациента в группе плацебо).

Фармакодинамические свойства

По результатам исследования PROVENT после однократного внутримышечного (в/м) введения 150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба средние геометрические титры (GMT) нейтрализующих антител через 7 (n=891), 28 (n=954), 57 (n=43) дней после введения был аналогичен GMT, наблюдавшемуся в исследовании I фазы у здоровых добровольцев, и был в 16, 22, 17 раз выше соответственно, чем GMT, полученный по результатам анализа плазмы пациентов, выздоровевших от COVID-19 (GMT=30,8).

Иммуногенность

По результатам исследования PROVENT после однократного введения препарата Эвушелд (150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба) на 183 день у 0,8 % пациентов (6 из 716) наблюдали появление антител к тиксагевимабу, у 1,1 % пациентов (7 из 644) к цилгавимабу и у 1,3 % (10 из 743) к препарату Эвушелд. Отсутствовали данные о взаимосвязи наличия антител к лекарственному препарату и эффективности и безопасности.
По результатам исследования TACKLE на 169 день после введения дозы препарата Эвушелд (300 мг тиксагевимаба и 300 мг цилгавимаба) у 5,2 % (14 из 271) пациентов, у которых оценивалось наличие антител к лекарственному препарату, были выявлены антитела к тиксагевимабу, у 10,7 % (33 из 307) — к цилгавимабу и у 10,7 % (37 из 346) — к препарату Эвушелд.

Фармакокинетика

Фармакокинетика тиксагевимаба и цилгавимаба сопоставима, линейна и пропорциональна дозе в диапазоне от 150 мг тиксагевимаба, 150 мг цилгавимаба до 1500 мг тиксагевимаба, 1500 мг цилгавимаба при однократном в/в введении. Пропорциональность доз подтверждена результатами популяционного анализа значений фармакокинетических параметров у здоровых добровольцев и у пациентов, включенных в клиническое исследование TACKLE, после внутримышечного введения цилгавимаба и тиксагевимаба.

Всасывание

После в/м введения однократной дозы 150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба здоровым добровольцам, среднее (коэффициент вариации, %) значение максимальной концентрации (C_{max}) составило 16,5 мкг/мл (35,6 %) для тиксагевимаба и 15,3 мкг/мл (38,5 %) для цилгавимаба при медиане T_{max} 14 дней. Согласно расчетам абсолютная биодоступность после в/м введения однократной дозы 150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба составила 68,5 % для тиксагевимаба и 65,8 % для цилгавимаба.

После в/м введения 300 мг тиксагевимаба и 300 мг цилгавимаба пациентам с COVID-19 легкой и среднетяжелой степени тяжести, принимавшим участие в исследовании TACKLE, среднее (коэффициент вариации, %) значение максимальной концентрации (C_{max}) тиксагевимаба составило 21,9 мкг/мл (61,7 %), а C_{max} цилгавимаба — 20,3 мкг/мл (63,6 %), которые были достигнуты при медиане T_{max} 15 дней.

Распределение

На основании данных фармакокинетического моделирования центральный объем распределения тиксагевимаба составил 2,72 л, а цилгавимаба — 2,48 л. Периферический объем распределения тиксагевимаба составил 2,64 л, а цилгавимаба — 2,57 л.

Метаболизм

Ожидается, что тиксагевимаб и цилгавимаб будут расщепляться на пептиды малого размера и аминокислоты путем катаболизма таким же образом, как и эндогенные антитела IgG.

Выведение

Клиренс тиксагевимаба составил 0,041 л/сут, клиренс цилгавимаба — 0,041 л/сут, при этом вариабельность у пациентов составила 21 % и 29 %, соответственно. Расчетный средний конечный период полувыведения в популяции составил 89 дней для тиксагевимаба и 84 дня для цилгавимаба.

В исследовании PROVENT после однократного в/м введения 150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба медиана концентрации препарата Эвушелд в сыворотке крови на день 183 составила 8,3 мкг/мл (от 1,3 до 19,5 мкг/мл).

В исследовании TACKLE после однократного в/м введения 300 мг тиксагевимаба и 300 мг цилгавимаба геометрическая средняя концентрация в сыворотке крови на день 29 составила 37,2 мкг/мл. На основании популяционного фармакокинетического моделирования ожидается, что минимальные концентрации в сыворотке крови через 9 месяцев после однократного в/м введения дозы 300 мг тиксагевимаба и 300 мг цилгавимаба будут равны концентрациям в сыворотке крови через 6 месяцев после однократного в/м введения дозы 150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба. Инфекция COVID-19 не влияла на клиренс тиксагевимаба и цилгавимаба. Отсутствовала клинически значимая разница в клиренсе тиксагевимаба или цилгавимаба у пациентов с COVID-19, включенных в исследование TACKLE, и пациентов, включенных в исследования профилактики COVID-19.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

<u>Пациенты с нарушением функции почек</u>

Специальные исследования по изучению влияния нарушения функции почек на фармакокинетику тиксагевимаба и цилгавимаба не проводились.

Тиксагевимаб и цилгавимаб не выводятся в неизмененном виде с мочой. Таким образом, ожидается, что нарушение функции почек не окажет значительного влияния на экспозицию

тиксагевимаба и цилгавимаба. Кроме того, ожидается, что диализ также не повлияет на фармакокнетику тиксагевимаба и цилгавимаба.

По данным популяционного фармакокинетического анализа клиренс тиксагевимаба и цилгавимаба у пациентов с нарушением функции почек легкой (N=978) или умеренной (N=174) степени не отличается от такового у пациентов с нормальной функцией почек. Популяционная модель фармакокинетики не позволяет сделать какие-либо выводы, поскольку было недостаточно пациентов (N=21) с тяжелым нарушением функции почек.

Пациенты с нарушением функции печени

Специальные исследования по изучению влияния нарушения функции печени на фармакокинетику тиксагевимаба и цилгавимаба не проводились. Ожидается, что влияние нарушения функции печени на фармакокинетику тиксагевимаба и цилгавимаба будет незначительным.

Ожидается, что тиксагевимаб и цилгавимаб подвергаются катаболизму в различных тканях путем протеолитического расщепления до аминокислот и превращения в другие белки, поэтому не ожидается, что нарушение функции печени повлияет на экспозицию тиксагевимаба и цилгавимаба.

Пациенты пожилого возраста

Среди 2560 пациентов, включенных в объединенный анализ фармакокинетики 21 % (N=534) были в возрасте 65 лет и старше, а 4,2 % (N=107) — в возрасте 75 лет и старше. Отсутствуют значимые клинические различия фармакокинетики тиксагевимаба и цилгавимаба у пожилых (≥ 65 лет) и молодых пациентов.

Детский возраст

Оценка фармакокинетики тиксагевимаба и цилгавимаба у лиц младше 18 лет не проводилась.

По результатам популяционного фармакокинетического моделирования и симуляции ожидается, что при применении препарата согласно рекомендуемой схеме дозирования концентрация тиксагевимаба и цилгавимаба в сыворотке крови детей в возрасте 12 лет и старше и с массой тела не менее 40 кг будет сопоставима с концентрацией в сыворотке крови взрослых пациентов, поскольку в клинических исследованиях для изучения применения для профилактики и для лечения COVID-19 участвовали взрослые пациенты с аналогичной массой тела.

Пациенты с избыточной массой тела

По результатам популяционного фармакокинетического моделирования наблюдалось снижение концентрации тиксагевимаба и цилгавимаба в сыворотке крови пациентов с избыточной массой тела. Среднее прогнозируемое значение концентрации в сыворотке крови взрослых пациентов с массой тела > 95 кг после одной дозы тиксагевимаба 150 мг и цилгавимаба 150 мг внутримышечно было приблизительно на 37 % ниже, чем у взрослых пациентов с массой тела 65 кг.

Другие особые группы пациентов

По данным популяционного фармакокинетического анализа пол, возраст, раса, этническая принадлежность, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и недостаточность иммунной системы не оказывают клинически значимого влияния на профиль фармакокинетики тиксагевимаба и цилгавимаба.

Показания к применению

Препарат показан к применению у взрослых пациентов от 18 лет с целью:

- доконтактной профилактики новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов:
  - которые в настоящее время не инфицированы SARS-CoV-2 и, насколько известно, не контактировали с лицом, инфицированным SARS-CoV-2, и имеют умеренное или тяжелое снижение иммунитета вследствие патологического состояния или применения иммуносупрессивных лекарственных препаратов или терапии, и у них отсутствует адекватный иммунный ответ на вакцинаницию против COVID-19, или
  - вакцинация имеющейся вакциной против COVID-19 в соответствии с одобренным или утвержденным графиком не рекомендована им вследствие ранее перенесенной тяжелой нежелательной реакции (например, тяжелая аллергическая реакция) на вакцину(ы) против COVID-19 и/или компонент(ы) вакцины против COVID-19 (см. «Особые указания»);
- лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19 легкой и средней степени тяжести с повышенным риском прогрессирования заболевания до тяжелой формы (см. «Особые указания»).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к тиксагевимабу, цилгавимабу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата.
- Детский возраст до 18 лет.
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Данные о применении тиксагевимаба и цилгавимаба у беременных женщин ограничены. Доклинические исследования репродуктивной токсичности тиксагевимаба и цилгавимаба не проводились. В исследовании перекрестной реактивности тиксагевимаба и цилгавимаба на тканях плода человека связывание обнаружено не было.

Известно, что антитела человеческого иммуноглобулина G1 (IgG1) проникают через плацентарный барьер, следовательно тиксагевимаб и цилгавимаб могут передаваться от матери к развивающемуся плоду. Не известно, дает ли потенциальная передача тиксагевимаба и цилгавимаба пользу или создает риск для развивающегося плода.
Предполагаемый фоновый риск серьезных врожденных дефектов и выкидыша для указанной популяции не известен. У всех беременностей есть фоновый риск врожденного порока, потери или других неблагоприятных исходов.
Препарат Эвушелд противопоказан во время беременности.
Женщинам детородного возраста следует использовать эффективные методы контрацепции во время применения препарата Эвушелд и в течение не менее 30 дней после введения последней дозы.

Грудное вскармливание

Не известно, экскретируются ли тиксагевимаб и цилгавимаб в грудное молоко и молоко животных. Отсутствуют данные о влиянии тиксагевимаба и цилгавимаба на выработку молока. Известно, что материнские иммуноглобулины присутствуют в грудном молоке. Нельзя исключить риск для ребенка, получающего грудное вскармливание.
Препарат Эвушелд противопоказано применять при грудном вскармливании.
В случае применения препарата следует прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

Данные о влиянии тиксагевимаба и цилгавимаба на фертильность человека отсутствуют.

Способ применения и дозы

Внутримышечно.
Применение препарата Эвушелд возможно только по назначению врача и под наблюдением квалифицированного медицинского персонала.

Дозы

Доконтактная профилактика COVID-19
Доза для взрослых пациентов от 18 лет составляет 150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба. Данную дозу следует вводить внутримышечно двумя отдельными последовательными инъекциями.
В зависимости от преобладающих циркулирующих штаммов вируса SARS-CoV-2 возможно введение дозы 300 мг тиксагевимаба и 300 мг цилгавимаба двумя отдельными последовательными инъекциями внтуримышечно (см. «Фармакодинамика»).
Для пациентов, которым необходимо повторное введение препарата Эвушелд для профилактики COVID-19, вводят следующую дозу 300 мг тиксагевимаба и 300 мг цилгавимаба один раз в шесть месяцев.

Лечение COVID-19

Рекомендуемая доза составляет 300 мг тиксагевимаба и 300 мг цилгавимаба (см. таблицу 2). Данную дозу следует вводить внутримышечно двумя отдельными последовательными инъекциями.

Препарат Эвушелд следует ввести как можно скорее после положительного теста на инфицирование вирусом SARS-CoV-2 и в течение 7 дней после развития симптомов новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Таблица 2

Показание	Доза препарата Эвушелд тиксагевимаб + цилгавимаб	Доза компонента	Требуемое количество флаконов	Объем для инъекции
Доконтактная профилактика COVID–19 [1]	150 мг + 150 мг (1 упаковка препарата Эвушелд)	тиксагевимаб 150 мг	1 флакон (с серой крышкой)	1,5 мл
		цилгавимаб 150 мг	1 флакона (с белой крышкой)	1,5 мл
Лечение COVID–19	300 мг + 300 мг (2 упаковки препарата Эвушелд)	тиксагевимаб 300 мг	2 флакона (с серой крышкой)	3,0 мл
		цилгавимаб 300 мг	2 флакона (с белой крышкой)	3,0 мл

1. В зависимости от преобладающих циркулирующих штаммов вируса SARS-CoV-2 возможно введение дозы 300 мг тиксагевимаба и 300 мг цилгавимаба двумя отдельными последовательными инъекциями внтуримышечно.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Эвушелд у детей младше 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

Способ применения

Введение лекарственного препарата Эвушелд должно осуществляться только квалифицированным медицинским персоналом, с соблюдением правил асептики для обеспечения стерильности каждой вводимой дозы.

Осматривают флаконы на наличие механических включений и изменение цвета. Тиксагевимаб представляет собой прозрачный или опалесцирующий раствор, от бесцветного до светло-желтого цвета. Цилгавимаб представляет собой прозрачный или опалесцирующий раствор, от бесцветного до светло-желтого цвета. Утилизируют флаконы, если раствор мутный, его цвет изменился, или в нем наблюдаются механические

включения. Флаконы нельзя встряхивать.

По одной дозе тиксагевимаба и цилгавимаба набирают в отдельные шприцы, вводят внутримышечно в различные участки тела, предпочтительно в ягодичную мышцу.

Утилизация

Лекарственный препарат Эвушелд не содержит консервантов. Неиспользованный лекарственный препарат следует утилизировать.

Срок годности лекарственного препарата, набранного в шприц для введения инъекции

4 ч при температуре от 2 до 8 °С или не выше 25 °С.

Побочное действие

Краткая характеристика профиля безопасности

В общей сложности в рамках исследований III фазы по изучению профилактического действия 4 210 взрослых пациентов получили 150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба внутримышечно. Наиболее частыми нежелательными реакциями (≥ 1%) являлись реакции в месте введения (1,3 %) и гиперчувствительность (1,0 %).

В исследовании фазы III по изучению применения препарата Эвушелд для лечения COVID-19 участвовали 452 негоспитализированных взрослых пациента с COVID-19 легкой или среднетяжелой степени, которым вводили 300 мг тиксагевимаба и 300 мг цилгавимаба внутримышечно. Общий профиль безопасности у пациентов, которые получили 300 мг тиксагевимаба и 300 мг цилгавимаба для лечения COVID-19 легкой или среднетяжелой степени, был в целом сопоставим с общим профилем безопасности пациентов, получивших препарат 150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба для профилактики COVID-19.

Наиболее частой нежелательной реакцией (≥ 1%) была реакция в месте введения (2,4 %).

Нежелательные реакции

Нежелательные реакции сгруппированы по системно-органным классам Медицинского словаря нормативно-правовой деятельности (MedDRA) и представлены в таблице 3. Внутри каждого класса нежелательные реакции перечислены в порядке убывания частоты, а внутри одной категории частоты – в порядке убывания серьезности. Частота возникновения нежелательных реакций представлена в следующей градации: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, < 1/100), редко (≥ 1/10000, < 1/1000), очень редко (< 1/10000), неуточненной частоты (частота не может быть определена на основании имеющихся данных).

Таблица 3

Нежелательные реакции

Системно-органный класс	**Предпочтительный термин MedDRA**	**Частота[1]**
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность (включая сыпь, крапивницу)	Часто[2]

Системно-органный класс	Предпочтительный термин MedDRA	Частота[1]
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Реакция, связанная с введением[3]	Нечасто[2]
Травмы, отравления и осложнения, вызванные проведением процедур	Реакция в месте инъекции (включая боль в месте инъекции, эритему в месте инъекции, зуд в месте инъекции, реакцию в месте инъекции и уплотнение в месте инъекции)	Часто[2]

[1] Частота приведена на основании объединенных данных клинических исследований по применению дозы 150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба для профилактики COVID-19.

[2] Частота возникновения нежелательных реакций для дозы 300 мг тиксагевимаба и 300 мг цилгавимаба на основании данных клинического исследования TACKLE: гиперчувствительность – нечасто; реакция в месте введения – отсутствуют данные; реакция в месте инъекции – часто.

[3] Нежелательные реакции, регистрируемые как реакция, связанная с введением, включали головную боль, озноб и покраснение, дискомфорт или болезненные ощущения в области инъекции.

Повторное введение

В открытом дополнительном исследовании 305 пациентам, которым ввели первую дозу 150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба в исследовании PROVENT, ввели вторую дозу 150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба через 10–14 месяцев после введения первой дозы. Средний период последующего наблюдения после введения второй дозы составил 17 дней. Общий профиль безопасности у пациентов, которым ввели вторую дозу препарата Эвушелд, был сопоставим с таковым после введения первой дозы.

Дети

Данные о применении препарата у детей младше 18 лет отсутствуют.

Передозировка

Специфическое лечение передозировки препарата Эвушелд отсутствует. В случае передозировки оказывают общую медицинскую помощь, которая включает мониторинг показателей жизненно важных функций организма и наблюдения за общим состоянием пациента.

В клинических исследованиях при в/м введении дозы по 300 мг тиксагевимаба и 300 мг цилгавимаба и в/в введении дозы по 1500 мг тиксагевимаба и 1500 мг цилгавимаба не наблюдалось дозолимитирующее токсическое действие.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследования взаимодействия препарата Эвушелд с другими лекарственными препаратами не проводились.

Тиксагевимаб и цилгавимаб не выводятся почками и не метаболизируются ферментами печени; поэтому взаимодействие с сопутствующими лекарственными препаратами, которые выводятся с мочой или являются субстратами, индукторами или ингибиторами ферментов цитохрома P450, маловероятно.

На основании данных популяционного фармакокинетического моделирования вакцинация после применения препарата Эвушелд не оказала клинически значимого влияния на выведение препарата Эвушелд.

Особые указания

Применение препарата Эвушелд возможно только по назначению врача и под наблюдением квалифицированного медицинского персонала. При развитии побочного действия необходимо сообщать об этом в установленном порядке для осуществления мероприятий по фармаконадзору.

Реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию

При применении других моноклональных антител IgG1 серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, наблюдались редко. При появлении признаков и симптомов клинически значимой реакции гиперчувствительности или анафилаксии следует немедленно прекратить применение препарата и назначить терапию соответствующими лекарственными препаратами и (или) поддерживающую терапию.

Клинически значимые нарушения гемостаза

Как и любые препараты, вводимые путем внутримышечных инъекций, препарат Эвушелд следует с осторожностью вводить пациентам с тромбоцитопенией или любыми нарушениями свертываемости крови.

Сердечно-сосудистые, тромбоэмболические осложнения

В клиническом исследовании PROVENT у пациентов в группе, получивших препарат Эвушелд, более часто отмечались серьезные сердечно-сосудистые нежелательные явления по сравнению с группой плацебо (0,7% в сравнении с 0,3%), в частности, коронарные события (например, инфаркт миокарда). Меньшее различие наблюдалось в отношении серьезных тромбоэмболических явлений (0,5% в сравнении с 0,2%). У большинства пациентов имелись сердечно-сосудистые факторы риска и/или сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, которые могли бы объяснить развитие данных явлений. Причинно-следственная связь между применением препарата Эвушелд и данными явлениями не установлена.

У лиц с высоким риском сердечно-сосудистых или тромбоэмболических событий следует учитывать соотношение риска и пользы перед началом применения препарата Эвушелд. Пациентов следует предупредить о признаках или симптомах, указывающих на сердечно-

сосудистые события (в частности, боль в груди, одышка, слабость, головокружение или обморок), и о необходимости немедленно обратиться за медицинской помощью при появлении таких симптомов.

Противовирусная резистентность

Клинические исследования препарата Эвушелд проводились, когда преобладали штаммы Альфа, Бета, Гамма и Дельта вируса SARS-CoV-2. Эффективность тиксагевимаба и цилгавимаба в отношении некоторых циркулирующих вариантов вируса SARS-CoV-2 со сниженной чувствительностью *in vitro* не установлена (см. «Фармакодинамика»).

Исходя из клинических данных в исследовании PROVENT, ожидаемая продолжительность защитного действия после однократного введения препарата Эвушелд (150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба) составляет не менее 6 месяцев. В связи с наблюдаемым снижением нейтрализующей активности *in vitro* в отношении субвариантов штамма Омикрон BA.1, BA.1.1 (BA.1+R346K), BA.4 и BA.5 продолжительность защитного действия препарата Эвушелд против этих субвариантов в настоящее время не известна.

Инфекция после доконтактной профилактики или отсутствие эффективности лечения в связи с противовирусной резистентностью

Циркулирующие варианты вируса SARS-CoV-2 могут обладать резистентностью к моноклональным антителам, в том числе тиксагевимабу и цилгавимабу. Сведения о нейтрализующей активности препарата Эвушелд в отношении вируса SARS-CoV-2 *in vitro* представлены в разделе «Фармакодинамика» (таблица 1).

Пациенты, которым назначен препарат Эвушелд для профилактики, должны быть проинформированы о возможном развитии инфекции несмотря на введение препарата. Следует сообщить пациентам о необходимости срочного обращения за медицинской помощью при появлении признаков или симптомов COVID-19 (наиболее частыми симптомами являются повышение температуры тела, кашель, утомляемость, потеря вкуса или обоняния; наиболее тяжелыми симптомами являются затрудненное дыхание или одышка, потеря речи или способности передвигаться, или спутанность сознания и боль в грудной клетке).

Решение о применении препарата Эвушелд для лечения COVID-19 следует принимать с учетом имеющихся сведений о характеристиках циркулирующих вариантов вируса SARS-CoV-2, в том числе о их географическом распространении.

Вакцинация против новой коронавирусной инфекции COVID-19

Доконтактная профилактика препаратом Эвушелд не заменяет вакцинацию у людей, для которых вакцинация против COVID-19 рекомендована. Лицам, которым рекомендована вакцинация против COVID-19, включая лиц с умеренным и тяжелым снижением иммунитета, которым может быть показана вакцинация против COVID-19, должна быть проведена вакцинация против COVID-19. У людей, которым была проведена вакцинация против COVID-19, препарат Эвушелд следует применять не менее чем через две недели после вакцинации.

Патологические состояния или терапия, которые могут привести к умеренному или тяжелому снижению иммунитета либо недостаточной иммунной реакции на вакцинацию против COVID-19, включают, но не ограничиваются перечисленным:

- активная терапия по поводу солидной опухоли и гематологических злокачественных опухолей;
- пересадка трансплантата солидного органа и применение иммуносупрессивной терапии;
- иммунотерапия с использованием Т-клеток с химерными антигенными рецепторами (CAR) или трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (в течение 2 лет после трансплантации или иммуносупрессивной терапии);
- умеренный или тяжелый первичный иммунодефицит (например, синдром ДиДжорджи, синдром Вискотта-Олдрича);
- прогрессирующая или нелеченая ВИЧ-инфекция (люди с ВИЧ и количеством клеток CD4 < 200/мм3, СПИД в анамнезе без восстановления иммунитета или клиническими проявлениями симптоматического ВИЧ);
- активная терапия высокими дозами глюкокортикостероидов (т.е. ≥ 20 мг преднизолона или аналогичного препарата в сутки в течение ≥ 2 недель), алкилирующими препаратами, антиметаболитами, трансплантат-связанными иммуносупрессивными препаратами, противоопухолевыми химиотерапевтическими препаратами, классифицированными как тяжелые иммуносупрессивные препараты, блокаторами фактора некроза опухоли (TNF) и иными биологическими препаратами, которые являются иммуносупрессивными или иммуномодулирующими (например, анти-В- клеточные препараты).

<u>Критерии риска прогрессирования заболевания до тяжелой формы</u>

Группы риска прогрессирования COVID-19 до тяжелой формы составляют пациенты, соответствующие любому из указанных критериев:

- возраст 65 лет и старше;
- возраст младше 65 лет и хотя бы одно из сопутствующих заболеваний/состояний:
  - онкологическое заболевание;
  - хроническое заболевание легких или среднетяжелая или тяжелая форма бронхиальной астмы;
  - ожирение (индекс массы тела > 30);
  - артериальная гипертензия;
  - сердечно-сосудистые заболевания (в том числе инсульт в анамнезе);
  - сахарный диабет;
  - хроническое заболевание почек;
  - хроническое заболевание печени;

- иммуносупрессия, связанная с трансплатацией солдиного органа или костного мозга, иммунодефицитом, ВИЧ-инфекцией, применением глюкокортикостероидов или иммуносупрессивных препаратов;
- серповидно-клеточная анемия;
- пациент был или является курильщиком.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Отсутствуют данные о применении препарата Эвушелд у беременных женщин. Противопоказано применение препарата Эвушелд у беременных женщин. Женщины детородного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции во время применения препарата Эвушелд и в течение не менее 30 дней после введения последней дозы.

Противопоказано применение препарата Эвушелд во время грудного вскармливания.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Препарат Эвушелд не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами.

Форма выпуска

Набор растворов для внутримышечного введения, 100 мг/мл и 100 мг/мл.

Цилгавимаб: по 1,5 мл раствора (150 мг/1,5 мл) во флакон из бесцветного стекла (тип I), закрытый пробкой из хлорбутилового каучука, обжатой алюминиевым колпачком с белой пластиковой крышкой («флип-офф»).

Тиксагевимаб: по 1,5 мл (150 мг/1,5 мл) раствора во флакон из бесцветного стекла (тип I), закрытый пробкой из хлорбутилого каучука, обжатой алюминиевым колпачком с серой пластиковой крышкой («флип-офф»).

По 1 флакону цилгавимаба и 1 флакону тиксагевимаба в картонной вставке вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

1,5 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование и юридический адрес держателя (владельца) регистрационного удостоверения

АстраЗенека АБ, Швеция
SE-151 85, Содерталье, Швеция
AstraZeneca AB, Sweden
SE-151 85, Sodertalje, Sweden

Производитель, фасовщик (первичная упаковка)
Самсунг Байолоджикс, Республика Корея
300 Сонгдо био-даэро, Йонсу-гу, Инчхон 21987, Республика Корея
Samsung Biologics, Republic of Korea
300 Songdo bio-daero, Yeonsu-gu, Incheon 21987, Republic of Korea

Упаковщик (вторичная (потребительская) упаковка)
АстраЗенека АБ, Швеция
Форскаргатан 18, 151 85 Содерталье, Швеция
AstraZeneca AB, Sweden
Forskargatan 18, 151 85 Sodertalje, Sweden

АстраЗенека АБ, Швеция
Гартунаваген, 151 85 Содерталье, Швеция
AstraZeneca AB, Sweden
Gartunavagen, 151 85 Sodertalje, Sweden

Шарп Пэкеджинг Сервисиз, ЛЛС, США
7451 Киблер Вэй, Аллентаун, ПА 18106, США
Sharp Corporation, USA
7451 Keebler Way, Allentown, PA 18106, USA

Выпускающий контроль качества
АстраЗенека АБ, Швеция
Гартунаваген, 151 85 Содерталье, Швеция
AstraZeneca AB, Sweden
Gartunavagen, 151 85 Sodertalje, Sweden

Наименование, адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата для медицинского применения на принятие претензий от потребителя:
ООО АстраЗенека Фармасьютикалз
123100, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14
тел. +7495 7995699
факс +7495 7995698

Эвушелд — товарный знак, собственность группы компаний АстраЗенека.

© AstraZeneca 2022

Руководитель группы по регистрации
ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз» Артеменко И. Н.

«АстраЗенека Фармасьютикалз»
Limited liability company
AstraZeneca
Pharmaceuticals

ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН
ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ

Сертификат: 038C48DE00D1AE749540093A8789518ECA
Владелец: Прокофьева Ольга Михайловна
Действителен: с 13.07.2022 до 13.07.2023