ЛП-008665 от 18.07.2023

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.07.2023 № 13267
(Решение МЗ №[illegible]35)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эвушелд
торговое наименование лекарственного препарата

набор растворов для внутримышечного введения, 100 мг/мл и 100 мг/мл
лекарственная форма, дозировка

Самсунг Байолоджикс, Республика Корея
АстраЗенека АБ, Швеция
наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» _____ 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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	**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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.07.2023 № 13267
(Регистрация МЗ №П245635)

Старая редакция	Новая редакция
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.	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	***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.	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	***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.	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	В исследованиях нейтрализации с

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.07.2023 № 13267
(Входящий МЗ №4245635)

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.07.2023 № 13267
(Входящий МЗ №4245635)

Старая редакция

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)	
		Псевдовирус[2]	Живой вирус[3]	Псевдовирус[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

Новая редакция

Таблица 1

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

Линии с замена ми в шипо-видном белке / Классификация Pango с учетом замен в шипо-видном белке	Характерные замены в RBD, являющиеся объектом мониторинга	Кратность снижения чувствительности[1]		IC_{50} (нг/мл)	
		Псевдовирус[2]	Живой вирус[3]	Псевдовирус[2]	Живой вирус[3]
Варианты штаммов, вызывающие обеспокоенность					
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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.07.2023 № 13267
(Вступил МЗ №4245635)

Старая редакция						Новая редакция					
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	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.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:H655Y:N679K:P681H:N764K	Без изменений	Без изменений	9,8	35	Омикрон, BA.2 (источник: несколько стран)	G339D:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:S477N:T478K:E484A:Q493R:Q498R:N501Y:Y505H:H655Y:N679K:P681H:N764K	Без изменений	Без изменений	9,8	35
Омикрон, BA.2.12.1 (США)	G339D:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417		н/о	10,7	н/о	Омикрон, BA.2.12.1 (источник: США)	G339D:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:L	Без изме-нений	н/о	10,7	н/о

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.07.2023 № 13267
(Входящий МЗ №4245635)

Старая редакция						Новая редакция					
	N:N440K:L452Q:S477N+T478K:E484A:Q493R:Q498R:N501Y:Y505H						452Q:S477N+T478K:E484A:Q493R:Q498R:N501Y:Y505H				
Омикрон, BA.2.75 (Индия)	G339H:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:G446S:N460K:S477N:T478K:E484A:Q498R:N501Y:Y505H	2,4–15	н/о	1,2–14	н/о	Омикрон, BA.2.75 (источник: Индия)	G339H:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:G446S:N460K:S477N:T478K:E484A:Q498R:N501Y: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.2.75.2 (источник: Индия)	BA.2.75+R346T:F486S	> 5000[4]	н/о	> 10000[4]	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.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.4.6 (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.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:E48	> 1000[4]	н/о	> 1000[4]	н/о

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.07.2023 № 13267
(Вступивший МЗ №4245635)

Старая редакция						Новая редакция					
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		4A:F486V:Q498R:N501Y:Y505H				
						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											
B.1.525 (Эта, источник: несколько стран)	E484K	1,8–3,1	н/о	5–9,5	н/о	Омикрон, BF.7 (источник: США/ Бельгия)	BA.4+ R346T	> 5000[4]	н/о	> 10000[4]	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	Омикрон, BJ.1 (источник: несколько стран)	G339H:R346T:L368I:S371F:S373:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:V445P:G446S:S477N:T478K:V483A:E484A:F490V:Q493R:Q498R:N501Y:Y505H	228–424	н/о	228–848	н/о
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	Омикрон, BQ.1 (источник: Нигерия)	BA.5+ K444T:N460K	> 2000[4]	н/о	> 10000[4]	н/о
B.1.621 (Мю, источник: Колумбия)	R346K:E484K:N501Y	7,5	н/о	17,3	н/о	Омикрон, BQ.1.1 (источник: несколько стран)	BA.5+ R346T:K444T:N460K	> 2000[4]	н/о	> 10000[4]	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	Омикрон, BN.1 (источник: несколько стран)	G339D:R346T:K356T:S371F:S373P:S375F:D405N:R408S:K417N:N440K:G446S:N460K:S477N:T478K:E484A:F490S:Q493R:Q498R:Y505H	68	н/о	61–68	н/о
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						

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.07.2023 № 13267
(Входящий МЗ №4245635)

Старая редакция						Новая редакция					
C.36.3 (источник: несколько стран)	R346S:L452R	2,3	н/о	3,9	н/о	Омикрон, XBB (источник: несколько стран)	G339H:R346T:L368I:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:V445P:G446S:N460K:S477N:T478K:E484A:F486S:F490S:Q498R:N501Y:Y505H	> 1400[4]	н/о	> 1600[4]	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	Омикрон, XBB.1.5 (источник: несколько стран)	G339H+R346T+L368I+S371F+S373P+S375F+T376A+D405N+R408S+K417N+N440K+V445P+G446S+N460K+S477N+T478K+E484A+F486P+F490S+Q498R+N501Y+Y505H	> 5000[5]	н/о	> 10000[5]	н/о
Варианты, исключенные из дальнейшего наблюдения						**Варианты штаммов, вызывающие интерес**					
P.2 (Зета, источник: Бразилия)	E484K	2,9	н/о	10,4	н/о	B.1.525 (Эта, источник: несколько стран)	E484K	1,8–3,1	н/о	5–9,5	н/о
B.1.616 (источник: Франция)	V483A	0,4-0,5	н/о	1,1-1,2	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
A.23.1 (источник: Велико-британия)	V367F	0,4	н/о	0,5	н/о	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
A.27 (источник: несколько стран)	L452R:N501Y	0,8	н/о	1,8	н/о	C.37 (Лямбда, источник: Перу)	L452Q:F490S	0,7	н/о	1,1	н/о
AV.1 (источник: несколько стран)	N439K:E484K	5,9	н/о	13,0	н/о	B.1.621 (Мю, источник:	R346K:E484K:N501Y	7,5	н/о	17,3	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.07.2023 № 13267
(Входящий МЗ №4245635)

Старая редакция	Новая редакция

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

Колумбия)					
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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.07.2023 № 13267
(Входящий МЗ №4245635)

Старая редакция	Новая редакция
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	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. [4] Маловероятно, что тиксагевимаб и цилгавимаб при совместном применении будут обладать активностью против данного варианта вируса. [5] Информация в таблице соответствует данным, полученным «Монограм Байосаенс» (Сан-Франциско; в сотрудничестве с Управлением по контролю качества пищевых продуктов и

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.07.2023 № 13267
(Входящий МЗ №4245635)

Старая редакция	Новая редакция
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	лекарственных средств (FDA)). По данным, полученным в Оксфордском университете кратность снижения чувствительности псевдовируса составила > 10000, а IC50 (нг/мл) псевдовируса составила > 10000. 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 обеспокоенность или интерес, включая 8 пациентов со штаммом Альфа (B.1.1.7) (8 пациентов 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 пациентов из группы плацебо) и 2 пациентов 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.07.2023 № 13267
(Входящий МЗ №4245635)

Старая редакция	Новая редакция
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,	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), выделенных в вариантах с устойчивостью к другим моноклональным антителам, направленным 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 обеспокоенность 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).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.07.2023 № 13267
(Входящий МЗ №4245635)

Старая редакция	Новая редакция
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	***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 были аналогичны GMT, наблюдавшимся в исследовании I фазы у здоровых добровольцев, и были в 16, 22, 17 раз выше соответственно, чем GMT, полученные 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.07.2023 № 13267
(Вступил в МЗ №4245635)

Старая редакция	Новая редакция
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	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.07.2023 № 13267
(Вступивший МЭ №4245635)

Старая редакция	Новая редакция
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	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.07.2023 № 13267
(Входящий МЗ №4245635)

Старая редакция	Новая редакция
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.	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* Пациенты с нарушением функции почек 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.07.2023 № 13267
(Входящий МЗ №4245635)

Старая редакция	Новая редакция
	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. <u>Пациенты пожилого возраста</u> 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. <u>Детский возраст</u> 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.07.2023 № 13267
(Входящий МЗ №4245635)

Старая редакция	Новая редакция
	участвовали взрослые пациенты с аналогичной массой тела. <u>Пациенты с избыточной массой тела</u> 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. <u>Другие особые группы пациентов</u> 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.
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	**Побочное действие** *Краткая характеристика профиля безопасности* В общей сложности в рамках исследований III фазы по изучению профилактического действия препарата Эвушелд 4210 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.07.2023 № 13267
(Входящий МЗ №4245635)

Старая редакция	Новая редакция
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).	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 у пациентов, получивших препарат в дозе 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), частота неизвестна (на основании имеющихся данных частоту оценить невозможно).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.07.2023 № 13267
(ВНЕСЕНИЕ № МЗ №4245635)

Старая редакция

Таблица 3

Нежелательные реакции

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

Новая редакция

Таблица 3

Нежелательные реакции

Системно-органный класс	Предпочтительный термин MedDRA	Частота[1]
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность (включая сыпь, крапивницу)	Часто[2]
	Серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию	Частота неизвестна[4]
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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.07.2023 № 13267
(Взамен ранний МЗ №4245635)

Старая редакция	Новая редакция
регистрируемые как реакция, связанная с введением, включали головную боль, озноб и покраснение, дискомфорт или болезненные ощущения в области инъекции. <u>Повторное введение</u> 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.	TACKLE: гиперчувствительность – нечасто; реакция в месте введения – отсутствуют данные; реакция в месте инъекции – часто. [3] Нежелательные реакции, регистрируемые как реакция, связанная с введением препарата, включали головную боль, озноб и покраснение, дискомфорт или болезненные ощущения в области инъекции. [4] Согласно обобщенным данным пострегистрационных исследований и обращения препарата на рынке данную нежелательную реакцию наблюдали в период пострегистрационного применения/ обращения на рынке препарата Эвушелд. Достоверно определить частоту возникновения данной реакции невозможно, поскольку сообщения о ней были спонтанными и возникали в популяции, размер которой неизвестен. Поэтому частота возникновения данной нежелательной реакции определена как «частота неизвестна (на основании имеющихся данных частоту оценить невозможно)». <u>Повторное введение</u> 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.07.2023 № 13267
(ВЕРСИЯ МЗ №245635)

Старая редакция	Новая редакция
	введения первой дозы. *Дети* Данные о применении препарата у детей младше 18 лет отсутствуют.
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. <u>Реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию</u> 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. <u>Клинически значимые нарушения гемостаза</u> Как и любые препараты, вводимые путем внутримышечных инъекций, препарат Эвушелд следует с осторожностью вводить пациентам с тромбоцитопенией или любыми нарушениями свертываемости крови. <u>Сердечно-сосудистые, тромбоэмболические осложнения</u> В клиническом исследовании PROVENT у	**Особые указания** Применение препарата Эвушелд возможно только по назначению врача и под наблюдением квалифицированного медицинского персонала. При развитии нежелательной реакции необходимо сообщать об этом в установленном порядке для осуществления мероприятий по фармаконадзору. <u>Реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию</u> После применения препарата Эвушелд наблюдали серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию (см. «Побочное действие»). 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. <u>Клинически значимые нарушения гемостаза</u> Как и любые препараты, вводимые путем внутримышечных инъекций, препарат Эвушелд следует с осторожностью вводить пациентам с тромбоцитопенией или любыми нарушениями свертываемости крови. <u>Сердечно-сосудистые, тромбоэмболические осложнения</u> В клиническом исследовании PROVENT у

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.07.2023 № 13267
(Вх. новый МЗ №4245635)

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
<u>Противовирусная резистентность</u> 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»).	<u>Противовирусная резистентность</u> 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. «Фармакологические свойства»).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.07.2023 № 13267
(Входящий МЗ №4245635)

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 неизвестна.
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	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 к тиксагевимабу и цилгавимабу. Сведения о нейтрализующей активности препарата Эвушелд в отношении вируса SARS-CoV-2 *in vitro* представлены в разделе «Фармакологические свойства» (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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.07.2023 № 13267
(Входящий МЗ №4245635)

Старая редакция	Новая редакция
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	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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.07.2023 № 13267
(Входящий МЗ №4245635)

Старая редакция	Новая редакция
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 иммуно-модулирующими (например, анти-В-клеточные препараты).	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/мм^3, СПИД в анамнезе без восстановления иммунитета или клиническими проявлениями симптомного течения 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 иммуно-модулирующими (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	<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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.07.2023 № 13267
(Вступивший МЭ №4245635)

Старая редакция	Новая редакция
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.	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 трансплантацией солидного органа или костного мозга, иммунодефицитом, ВИЧ-инфекцией, применением глюкокортикостероидов или иммуносупрессивных препаратов; • серповидно-клеточная анемия; • пациент был или является курильщиком.
<u>Применение при беременности и в период грудного вскармливания</u> 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.	<u>Применение при беременности и в период грудного вскармливания</u> 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.
Наименование, адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата	**Наименование, адрес организации, уполномоченной держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 14.07.2023 № 13267
(Входящий МЗ №4245635)

Старая редакция	Новая редакция
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	**для медицинского применения на принятие претензий от потребителя:** ООО АстраЗенека Фармасьютикалз 123112, 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 2022–2023

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