

ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ: РАЗРЕШЕНИЕ НА ЭКСТРЕННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЭВУШЕЛД™ (EVUSHELD™) (тиксагевимаб+цилгавимаб [набор])

ОСНОВНАЯ ИНФОРМАЦИЯ О РАЗРЕШЕНИИ НА ЭКСТРЕННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ (EUA). Информация, приведенная в этом документе, не включает всю информацию, необходимую для применения препарата ЭВУШЕЛД™ в соответствии с разрешением на экстренное применение. См. ПОЛНЫЙ ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ПРЕПАРАТУ ЭВУШЕЛД.

ЭВУШЕЛД (тиксагевимаб+ цилгавимаб [набор], раствор для внутримышечного введения

Дата первого утверждения разрешения: 12.2021

– РАЗРЕШЕНИЕ НА ЭКСТРЕННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ЭВУШЕЛД –

Министерство Здравоохранения и профилактики ОАЭ (МОНАР) выдало настоящее разрешение для экстренного применения незарегистрированного лекарственного препарата ЭВУШЕЛД (тиксагевимаб + цилгавимаб [набор]), ингибитора присоединения, направленного на шиповидный белок SARS-CoV-2, для доконтактной профилактики коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19) у взрослых и детей (от 12 лет и старше с массой тела не менее 40 кг):

- 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, **или** у них отсутствует адекватный иммунный ответ на вакцинацию против COVID-19, **или**
- вакцинация имеющейся вакциной от 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.

Препарат ЭВУШЕЛД зарегистрирован МОНАР для экстренного применения, описанного выше. Препарат ЭВУШЕЛД не зарегистрирован МОНАР для любого другого применения, включая применение для доконтактной профилактики COVID-19. (1)

Препарат ЭВУШЕЛД одобрен исключительно на срок действия обстоятельств, оправдывающих разрешение на экстренное применение препарата ЭВУШЕЛД.

ОГРАНИЧЕНИЕ РАЗРЕШЕННОГО ПРИМЕНЕНИЯ

- Препарат ЭВУШЕЛД не одобрен для применения по следующим показаниям:
 - для лечения COVID-19, **или**
 - для постконтактной профилактики COVID-19 у людей, которые контактировали с лицом, инфицированным SARS-CoV-2.
- 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 полезна 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.

В Полном информационном бюллетене для медицинских работников приведены примеры патологических состояний или видов терапии, которые могут привести к умеренному или тяжелому снижению иммунитета и неадекватной иммунной реакции на вакцинацию против COVID-19, обоснование экстренного применения лекарственных препаратов в условиях пандемии COVID-19, информация об имеющихся альтернативах и дополнительная информация о COVID-19. (1)

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Доза препарата ЭВУШЕЛД для экстренного применения составляет 150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба, которые следует вводить в виде двух последовательных внутримышечных инъекций. Подробная информация о приготовлении и применении лекарственного препарата приведена в Полном информационном бюллетене для медицинских работников. (2)

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ

Раствор для инъекций:

- 150 мг тиксагевимаба в 1,5 мл раствора (100 мг/мл) в однодозовом флаконе. (3)
- 150 мг цилгавимаба в 1,5 мл раствора (100 мг/мл) в однодозовом флаконе. (3)

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Препарат ЭВУШЕЛД противопоказан лицам с наблюдавшимися ранее тяжелыми реакциями гиперчувствительности, включая анафилактические реакции, на любой из компонентов препарата ЭВУШЕЛД. (4)

ОСОБЫЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ

- **Гиперчувствительность, включая анафилактическую реакцию:** при применении других моноклональных антител IgG1, подобных препарату ЭВУШЕЛД, наблюдались серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилактическую реакцию. При развитии признаков и симптомов клинически значимой реакции гиперчувствительности или анафилаксии следует немедленно прекратить введение препарата и начать применение соответствующих лекарственных препаратов и/или поддерживающей терапии. После инъекции пациенты должны находиться под наблюдением медицинских работников не менее 1 часа. (5.1)
- **Клинически значимые нарушения гемостаза:** как и в случае других препаратов, предназначенных для внутримышечного введения, препарат ЭВУШЕЛД следует с осторожностью вводить пациентам с тромбоцитопенией или любыми нарушениями свертываемости крови. (5.2)
- **Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы:** у добровольцев, которые применяли препарат ЭВУШЕЛД, в сравнении с группой плацебо, чаще развивались такие серьезные нежелательные явления как инфаркт миокарда и сердечная недостаточность. Все добровольцы с нежелательными явлениями имели сердечно-сосудистые факторы риска и/или сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе. Однозначная хронологическая связь отсутствовала. Причинно-следственная связь между применением препарата ЭВУШЕЛД и развитием указанных явлений не установлена. Оцените риски и пользу перед началом терапии препаратом ЭВУШЕЛД у людей с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий. При развитии признаков и симптомов, которые могут свидетельствовать о развитии таких событий, рекомендуется немедленно обратиться за медицинской помощью. (5.3)

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

Наиболее распространенными нежелательными явлениями (любой степени тяжести, частота $\geq 3\%$) являются головная боль, утомляемость и кашель. (6.1)

Для сообщения о нежелательных явлениях и / или претензиях в отношении качества и/или подлинности продукции/запроса медицинской информации, пожалуйста, свяжитесь с соответствующим подразделением по следующим контактам:

Представительство АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, в г. Москве
и 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

Safety.Russia@astrazeneca.com
ProductQuality.ru@astrazeneca.com
MedInfo.ru@astrazeneca.com

СОДЕРЖАНИЕ***1 РАЗРЕШЕНИЕ НА ЭКСТРЕННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ****2 СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

- 2.1 Дозы для применения препарата ЭВУШЕЛД в условиях разрешения для экстренного применения
- 2.2 Коррекция дозы у особых групп пациентов
- 2.3 Приготовление дозы и введение

3 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ**4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ****5 ОСОБЫЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ****ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ**

- 5.1 Гиперчувствительность, включая анафилактическую реакцию
- 5.2 Клинически значимые нарушения гемостаза
- 5.3 Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы

6 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

- 6.1 Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях
- 6.4 Обязательное уведомление о серьезных нежелательных явлениях и ошибках применения лекарственного препарата

7 ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ**8 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ У ОСОБЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ**

- 8.1 Беременность
- 8.2 Период грудного вскармливания
- 8.4 Детский возраст

8.5 Пожилой возраст

8.6 Нарушение функции почек

8.7 Печеночная недостаточность

8.8 Особые группы пациентов

10 ПЕРЕДОЗИРОВКА**11 ОПИСАНИЕ****12 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ**

12.1 Механизм действия

12.3 Фармакокинетика

12.4 Микробиология

13 ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

13.1 Канцерогенез, мутагенез, нарушение фертильности

13.2 Токсикологические и фармакологические исследования на животных

14 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**16 ПОСТАВКА/ХРАНЕНИЕ И ОБРАЩЕНИЕ****17 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТА****18 ИНФОРМАЦИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ**

* Разделы или подразделы, исключенные из EUA, не перечислены

ПОЛНЫЙ ИНФОРМАЦИОННЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

1 РАЗРЕШЕНИЕ НА ЭКСТРЕННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Министерство Здравоохранения и профилактики ОАЭ (МОНАР) выдало настоящее разрешение на экстренное применение (EUA) незарегистрированного лекарственного препарата ЭВУШЕЛД (тиксагевимаб + цилгавимаб [набор]) для доконтактной профилактики коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19) у взрослых и детей (от 12 лет и старше с массой тела не менее 40 кг):

- 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, или у них отсутствует адекватный иммунный ответ на вакцинацию¹ против COVID-19, или
 - вакцинация имеющейся вакциной от 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.

Препарат ЭВУШЕЛД разрешен МОНАР для экстренного применения, описанного выше. Препарат ЭВУШЕЛД не зарегистрирован МОНАР для любого другого применения, включая применение для доконтактной профилактики COVID-19.

Патологические состояния или терапия, которые могут привести к умеренному или тяжелому снижению иммунитета либо неадекватной иммунной реакции на вакцинацию против COVID-19, включают, но не ограничиваются перечисленным¹:

- 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 кортикостероидов (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).

ОГРАНИЧЕНИЕ РАЗРЕШЕННОГО ПРИМЕНЕНИЯ

- Препарат ЭВУШЕЛД не одобрен для применения по следующим показаниям:
 - для лечения COVID-19, или
 - для постконтактной профилактики COVID-19 у людей, которые контактировали с лицом, инфицированным SARS-CoV-2.
- 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 ослаблением иммунитета, которым может быть полезна 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.

¹ Дополнительная информация приведена по ссылке <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>. Медицинским работникам следует оценить соотношение «польза - риск» для каждого отдельного пациента.

EUA — это разрешение на экстренное применение незарегистрированного препарата или несанкционированное использование одобренного препарата (например, лекарственного препарата, биологического препарата или изделия) в Объединенных Арабских Эмиратах при определенных обстоятельствах, включая, но не ограничиваясь, заявление страны о том, что существует чрезвычайная ситуация в области общественного здравоохранения, которая влияет на национальную безопасность или здоровье и безопасность граждан ОАЭ, проживающих за границей, и связана с биологическим возбудителем (-ями) или заболеванием, или состоянием, которое может быть связано с таким возбудителем (-ями). К критериям выдачи EUA относятся:

- биологический возбудитель (-и), который может вызвать серьезное или опасное для жизни заболевание или состояние;
- доступные научные доказательства (включая данные надлежащих и хорошо контролируемых клинических исследований, если таковые имеются), которые позволяют полагать, что:
 - препарат может быть эффективным для диагностики, лечения или профилактики серьезного или опасного для жизни заболевания или состояния; **и**
 - известные и потенциальные преимущества применения препарата для диагностики, предотвращения или лечения такого заболевания или состояния перевешивают известные и потенциальные риски препарата, принимая во внимание существенную угрозу, исходящую от биологического возбудителя (возбудителей);
- не существует надлежащей, одобренной и доступной альтернативы препарату для диагностики, предотвращения или лечения серьезного или опасного для жизни заболевания или состояния.

Информация о доступных альтернативах для разрешенного использования EUA

Отсутствуют адекватные, одобренные и доступные альтернативы препарату ЭВУШЕЛД для доконтактной профилактики COVID-19 у людей, у которых может отсутствовать необходимая иммунная реакция на вакцинацию против COVID-19 или которым вакцинация против COVID-19 не рекомендуется вследствие перенесенной ранее тяжелой нежелательной реакции на вакцину против COVID-19 или ее компоненты.

Для получения информации о клинических исследованиях лекарственного препарата ЭВУШЕЛД и других методах лечения для профилактики COVID-19 см. www.clinicaltrials.gov.

2 СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

2.1 Дозы для экстренного применения препарата ЭВУШЕЛД

Доза препарата ЭВУШЕЛД для взрослых и детей (в возрасте от 12 лет и старше и массой тела не менее 40 кг) составляет 150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба, которые необходимо вводить в виде двух отдельных последовательных внутримышечных инъекций (в/м).

Множественное применение

Данные долгосрочного применения, полученные в ходе исследования PROVENT, свидетельствуют о том, что препарат ЭВУШЕЛД может оказаться эффективным для доконтактной профилактики в течение 6 месяцев после применения [см. раздел [Клинические исследования \(14\)](#)]. Хотя SARS-CoV-2 по-прежнему циркулирует в популяции, у лиц, которым показана терапия препаратом ЭВУШЕЛД, в зависимости от патологических состояний, перечисленных в разрешении на экстренное применение, повторную терапию можно проводить каждые 6 месяцев.

Препарат ЭВУШЕЛД изучали только в исследованиях с однократным применением. Отсутствуют данные по безопасности и эффективности для многократного применения. Рекомендация по повторному применению основана на совокупности научных данных, включая данные по клинической фармакологии и данные клинических исследований [см. разделы [«Клиническая фармакология» \(12.3\)](#) и [«Клинические исследования» \(14\)](#)].

2.2 Коррекция дозы у особых групп пациентов

Отсутствуют рекомендации по коррекции дозы у беременных или кормящих женщин, пожилых лиц и пациентов с почечной недостаточностью [см. [«Применение в особых популяциях» \(8\)](#)].

2.3 Приготовление дозы и введение

Каждая картонная пачка лекарственного препарата ЭВУШЕЛД содержит два флакона, по одному флакону для каждого антитела. Каждый флакон содержит избыток раствора для обеспечения введения 150 мг (1,5 мл).

Таблица 1. Дозирование тиксагевимаба и цилгавимаба

	Доза антител	Необходимое число флаконов	Объем для набора из флакона (-ов)
ЭВУШЕЛД* (тиксагевимаб + цилгавимаб [набор])	тиксагевимаб 150 мг	1 флакон (флакон с крышкой темно-серого цвета)	1,5 мл
	цилгавимаб 150 мг	1 флакон (флакон с крышкой белого цвета)	1,5 мл

150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба следует вводить в виде отдельных последовательных внутримышечных инъекций.

Подготовка препарата к введению

- Тиксагевимаб и цилгавимаб для введения должен готовить квалифицированный медицинский работник.
- Тиксагевимаб и цилгавимаб поставляются в индивидуальных однодозовых флаконах. Не встряхивайте флаконы.
- Выполните визуальную проверку флаконов на наличие механических включений и изменение цвета. Тиксагевимаб и цилгавимаб представляют собой прозрачные или опалесцирующие, от бесцветного до желтоватого цвета, растворы. Утилизируйте флаконы, если раствор мутный, его цвет изменился, или в нем наблюдаются механические включения.
- Наберите 1,5 мл раствора тиксагевимаба и 1,5 мл раствора цилгавимаба в ДВА отдельных шприца (см. таблицу 1). Утилизируйте часть лекарственного препарата, оставшегося во флаконах.
- Данный препарат не содержит консервантов, поэтому подготовленный для введения лекарственный препарат в шприце следует вводить немедленно. Если немедленное введение невозможно, и требуется поместить подготовленные шприцы с тиксагевимабом и цилгавимабом на хранение, общее время с момента вскрытия флакона до введения не должно превышать 4 часов, и хранение должно осуществляться при одном из следующих условий:
 - в холодильнике при температуре от 2 °C до 8 °C (от 36 °F до 46 °F);
 - при комнатной температуре не выше 25 °C (77 °F).

Введение препарата

- Тиксагевимаб и цилгавимаб должен вводить квалифицированный медицинский работник.
- Последовательно введите два компонента лекарственного препарата ЭВУШЕЛД.
- Введите препараты путем внутримышечных инъекций в разные места, предпочтительно по одной в каждую ягодичную мышцу, одну за другой.
- После инъекции пациенты должны находиться под наблюдением не менее 1 часа [см. раздел [«Особые предупреждения и меры предосторожности при использовании» \(5.1\)](#)].

3 ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ДОЗИРОВКИ

Препарат ЭВУШЕЛД поставляется в виде набора двух однодозовых флаконов, один из которых содержит тиксагевимаб в виде прозрачного или опалесцирующего раствора от бесцветного до желтоватого цвета, а второй - цилгавимаб в виде прозрачного или опалесцирующего раствора от бесцветного до желтоватого цвета:

- раствор для инъекций: 150 мг тиксагевимаба в 1,5 мл раствора (100 мг/мл);
- раствор для инъекций: 150 мг цилгавимаба в 1,5 мл раствора (100 мг/мл).

4 ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Препарат ЭВУШЕЛД противопоказан лицам с наблюдавшимися ранее тяжелыми реакциями гиперчувствительности, включая анафилактические реакции, на любой из компонентов препарата ЭВУШЕЛД [см. раздел [«Особые предупреждения и меры предосторожности при использовании» \(5.1\)](#)].

5 ОСОБЫЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ

Для препарата ЭВУШЕЛД имеется ограниченный объем данных клинических исследований. Могут наблюдаться серьезные и непредвиденные нежелательные явления, которые ранее не были описаны при применении препарата ЭВУШЕЛД.

5.1 Гиперчувствительность, включая анафилактическую реакцию

При применении других моноклональных антител иммуноглобулина человека G1 (IgG1), как и препарата ЭВУШЕЛД, отмечены серьезные реакции гиперчувствительности, включая анафилактическую реакцию [см. раздел [«Нежелательные реакции» \(6.1\)](#)]. При появлении признаков и симптомов клинически значимой реакции гиперчувствительности или анафилактической реакции при применении препарата ЭВУШЕЛД следует немедленно прекратить введение препарата и начать применение соответствующих лекарственных препаратов и/или поддерживающей терапии. После инъекции пациенты должны находиться под наблюдением медицинских работников не менее 1 часа.

5.2 Клинически значимые нарушения гемостаза

Как и в случае иных препаратов, предназначенных для внутримышечного введения, препарат ЭВУШЕЛД следует с осторожностью вводить пациентам с тромбоцитопенией или любыми нарушениями свертываемости крови.

5.3 Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы

В исследовании PROVENT наблюдалась более высокая частота развития серьезных сердечно-сосудистых нежелательных явлений (СНЯ), включая инфаркт миокарда (одно СНЯ со смертельным исходом) и сердечную недостаточность, у добровольцев, которые применяли препарат ЭВУШЕЛД в сравнении с плацебо [см. раздел [«Нежелательные реакции» \(6.1\)](#)]. Все участники с сердечно-сосудистыми СНЯ имели сердечно-сосудистые факторы риска и/или сердечно-сосудистое заболевание в анамнезе. Однозначная хронологическая связь отсутствовала. Причинно-следственная связь между применением препарата ЭВУШЕЛД и развитием указанных явлений не установлена. В доклинических исследованиях не было зафиксировано сигналов о кардиотоксичности и тромботических явлениях.

Оцените риски и пользу перед началом терапии препаратом ЭВУШЕЛД у людей с высоким риском развития сердечно-сосудистых событий. При развитии признаков и симптомов, которые могут свидетельствовать о развитии таких событий, рекомендуется немедленно обратиться за медицинской помощью.

6 НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

6.1 Нежелательные реакции, зарегистрированные в клинических исследованиях

Перечисленные ниже нежелательные явления наблюдались в клинических исследованиях препарата ЭВУШЕЛД, которые являются основанием для выдачи разрешения на экстренное применение. Частоту развития нежелательных явлений, которая наблюдалась в этих клинических исследованиях, нельзя непосредственно сравнивать с частотой, которая наблюдалась в клинических исследованиях для иных препаратов; она не обязательно отражает частоту развития нежелательных явлений в клинической практике. Дополнительные нежелательные явления, связанные с применением препарата ЭВУШЕЛД, могут наблюдаться при более широком применении.

Примерно 4 220 добровольцам проводили введение препарата ЭВУШЕЛД (150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба) в ходе клинических исследований.

Безопасность лекарственного препарата ЭВУШЕЛД основана на анализах двух продолжающихся исследований фазы III, PROVENT и STORM CHASER. В обоих исследованиях взрослые добровольцы получали терапию препаратом ЭВУШЕЛД (150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба) в виде двух отдельных последовательных в/м инъекций или плацебо [см. раздел [«Клинические исследования» \(14\)](#)].

Основной анализ безопасности был основан на данных, полученных вплоть до даты прекращения сбора данных об эффективности, определяемой исходами, поэтому для отдельных участников исследований наблюдались различное время наблюдения [см. раздел [«Клинические исследования» \(14\)](#)], при этом среднее время последующего наблюдения составило 83 дня (диапазон 3 - 166 дней)

для исследования PROVENT и 49 дней (диапазон 5 - 115 дней) для исследования STORM CHASER. Дополнительные данные, полученные на дату прекращения сбора данных, были получены для проведения обновленных анализов, при этом среднее время последующего наблюдения составило 6,5 месяцев (диапазон 3 - 282 дня) для исследования PROVENT и приблизительно 6 месяцев (диапазон 5 - 249 дней) для исследования STORM CHASER. Среднее время наблюдения и диапазон продолжительности периода последующего наблюдения были схожими для участников исследований, получавших препарат ЭВУШЕЛД или плацебо в каждом исследовании.

Исследование PROVENT

В исследование PROVENT включали взрослых пациентов в возрасте ≥ 18 лет, которые либо имели возраст ≥ 60 лет, либо ряд сопутствующих заболеваний, описанных в критериях включения [см. раздел «Клинические исследования» (14)], либо более высокий риск инфицирования SARS-CoV-2 вследствие их жизненной ситуации или профессиональной деятельности. Участники, включенные в исследование, не должны были быть вакцинированы против COVID-19 или инфицированы SARS-CoV-2 ранее или в настоящее время. Добровольцам вводили однократную дозу препарата ЭВУШЕЛД (N = 3 461) или плацебо (N = 1 736).

Нежелательные явления были зарегистрированы у 1 221 (35%) участника, принимавших препарат ЭВУШЕЛД, и 593 (34%) участников, принимавших плацебо. СНЯ были зарегистрированы у 50 (1 %) добровольцев, получавших препарат ЭВУШЕЛД, и 23 (1 %), получавших плацебо. У участников, принимавших препарат ЭВУШЕЛД, было отмечено 1 нежелательное явление, описанное как анафилактическая реакция. Нежелательное явление развилось в течение нескольких минут после введения препарата ЭВУШЕЛД. Была проведена терапия адреналином. Нежелательное явление разрешилось.

Среди зарегистрированных нежелательных явлений (N = 4 507) большинство НЯ были легкими (73%) или умеренными (24%). Все нежелательные явления, развившиеся как минимум у 1% участников, были зарегистрированы с сопоставимой частотой у добровольцев, принимавших препарат ЭВУШЕЛД, по сравнению с участниками, принимавшими плацебо (разность $<1\%$). Наиболее частые нежелательные явления, возникшие на фоне лечения, отмеченные не менее чем у 3% участников, получавших препарат ЭВУШЕЛД или плацебо, представлены в таблице 2.

Таблица 2 Нежелательные явления (любой степени тяжести) вне зависимости от причинно-следственной связи, развившиеся минимум у 3% участников, которые применяли препарат ЭВУШЕЛД или плацебо и были включены в основной анализ безопасности

	ЭВУШЕЛД N= 3 461	Плацебо N= 1 736
Головная боль	6%	5%
Усталость	4%	3%
Кашель	3%	3%

На дату прекращения сбора дополнительных данных (среднее время последующего наблюдения 6,5 месяцев) общий профиль нежелательных явлений у добровольцев, которые применяли препарат ЭВУШЕЛД, оставался сопоставимым с данными, полученными для нежелательных явлений, перечисленных в таблице 2.

Сердечно-сосудистые серьезные нежелательные явления

Вплоть до даты прекращения сбора дополнительных данных в исследовании PROVENT у добровольцев, которые принимали препарат ЭВУШЕЛД в сравнении с участниками группы плацебо, чаще развивались СНЯ: инфаркт миокарда, один из случаев имел смертельный исход, и сердечная недостаточность (см. таблицу 3 ниже). На момент начала исследования все участники с сердечно-сосудистыми СНЯ имели сердечно-сосудистые факторы риска и/или сердечно-сосудистое заболевание в анамнезе. Однозначная хронологическая связь отсутствовала, нежелательные явления регистрировались в период от нескольких часов после введения препарата ЭВУШЕЛД до завершения периода последующего наблюдения.

Таблица 3 Сердечно-сосудистые СНЯ вне зависимости от наличия причинно-следственной связи, которые были зарегистрированы в исследовании PROVENT до 183-го дня в период 6-месячного периода сбора данных

	ЭВУШЕЛД N= 3 461	Плацебо N= 1 736
Пациенты с любым сердечно-сосудистым СНЯ*	22 (0,6 %)	3 (0,2 %)
СНЯ, связанные с ишемической болезнью сердца или ишемией миокарда†	10 (0,3 %)	2 (0,1 %)
Инфаркт миокарда‡	8 (0,2 %)	1 (0,1 %)
СНЯ, связанные с сердечной недостаточностью §а	6 (0,2 %)	1 (0,1 %)
СНЯ, связанные с аритмией¶	4 (0,1 %)	1 (0,1 %)
Иные (кардиомегалия, кардиомиопатия и остановка сердечно-легочной деятельности)	3 (0,1 %)	0

* У одного участника, применявшего препарат ЭВУШЕЛД, и у одного добровольца, применявшего плацебо, было зарегистрировано по два кардиологических СНЯ.

† Включает такие предпочтительные термины, как стенокардия, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, повышение уровня тропонина, острый инфаркт миокарда и инфаркт миокарда.

‡ Включает такие предпочтительные термины, как острый инфаркт миокарда, инфаркт миокарда и повышение уровня тропонина (с диагнозом при выписке «инфаркт миокарда»).

§ Включает такие предпочтительные термины, как застойная сердечная недостаточность, острая левожелудочковая недостаточность, сердечная недостаточность и острая сердечная недостаточность.

¶ Включает такие предпочтительные термины, как фибрилляция предсердий, аритмия, пароксизмальная атриовентрикулярная блокада и аритмия.

Исследование STORM CHASER

Участниками исследования STORM CHASER являлись взрослые добровольцы в возрасте ≥ 18 лет после потенциального контакта (в течение 8 дней) с лицом с лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 (симптоматической или бессимптомной). Участники, включенные в исследование, не должны были быть вакцинированы против COVID-19, иметь симптомы инфицирования COVID-19 или быть инфицированы SARS-CoV-2 ранее. Добровольцы получили однократную дозу препарата ЭВУШЕЛД (N = 749) или плацебо (N = 372).

Нежелательные явления были зарегистрированы у 162 (22%) участников, получавших препарат ЭВУШЕЛД, и 111 (30 %), получавших плацебо. СНЯ были зарегистрированы у 5 (< 1%) участников, принимавших препарат ЭВУШЕЛД, и 3 (< 1%), принимавших плацебо. Среди зарегистрированных нежелательных явлений (N = 777) большинство НЯ были легкими (75 %) или умеренными (23 %).

На дату прекращения сбора дополнительных данных (средняя продолжительность последующего наблюдения примерно 6 месяцев) общий профиль нежелательных явлений у добровольцев, которые принимали препарат ЭВУШЕЛД, оставался сопоставимым с ранее полученными данными. Препарат ЭВУШЕЛД не одобрен для постконтактной профилактики COVID-19 у людей, которые контактировали с лицами, инфицированными SARS-CoV-2 [см. раздел [«Разрешение на экстренное применение» \(1\)](#)].

Сердечно-сосудистые серьезные нежелательные явления

В исследовании STORM CHASER (N = 1 121) сердечно-сосудистых СНЯ зарегистрировано не было (средняя продолжительность последующего наблюдения примерно 6 месяцев). В сравнении с исследованием PROVENT, участники в исследовании STORM CHASER были моложе (средний возраст 48 лет против 57 лет в исследовании PROVENT) и имели меньше факторов риска на момент начала исследования (24 % против 36 % в случае артериальной гипертензии, 11 % против 14 % в случае сахарного диабета, и 3 % против 8 % в случае сердечно-сосудистого заболевания в исследованиях STORM CHASER и PROVENT соответственно).

6.4 Обязательное уведомление о серьезных нежелательных явлениях и ошибках применения лекарственного препарата

Медицинский работник и/или его уполномоченное лицо, ответственные за назначение препарата, обязаны передать информацию обо всех серьезных нежелательных явлениях* и ошибках применения лекарственного препарата, потенциально связанных с препаратом ЭВУШЕЛД

Для сообщения о нежелательных явлениях и / или претензиях в отношении качества и/или подлинности продукции/запроса медицинской информации, пожалуйста, свяжитесь с соответствующим подразделением по следующим контактам:

Представительство АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, в г. Москве

и 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

Медицинский работник и/или уполномоченное им лицо, ответственные за назначение данного препарата, должны предоставить обязательные ответы на запросы МОНАР о предоставлении информации о нежелательных явлениях и ошибках применения лекарственного препарата, связанных с ЭВУШЕЛД.

* К серьезным нежелательным явлениям относятся:

- смерть или угрожающее жизни нежелательное явление;
- медицинское или хирургическое вмешательство для предотвращения смерти, явления, угрожающего жизни, госпитализации, инвалидности или врожденной аномалии;
- госпитализация в стационар или продление существующей госпитализации;
- стойкая или значительная нетрудоспособность или существенное нарушение способности выполнять нормальные жизненные функции; или
- врожденная аномалия/врожденный порок.

7 ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Исследования по изучению взаимодействий с другими лекарственными препаратами не проводились.

Тиксагевимаб и цилгавимаб не выводятся почками и не метаболизируются ферментами цитохрома P450 (CYP); поэтому взаимодействие с лекарственными препаратами, которые выводятся с мочой или являются субстратами, индукторами или ингибиторами ферментов CYP, маловероятно. [см. [Клиническая фармакология \(12.3\)](#)].

8 ИСПОЛЬЗОВАНИЕ У ОСОБЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

8.1 Беременность

Краткий обзор рисков

Недостаточно данных для оценки риска серьезных врожденных дефектов, выкидыша или неблагоприятных исходов для матери или плода, связанных с приемом лекарственного препарата. Препарат ЭВУШЕЛД следует применять во время беременности только в том случае, если потенциальная польза для матери и плода перевешивает потенциальный риск.

Доклинические исследования репродуктивной токсичности тиксагевимаба и цилгавимаба не проводились. В исследовании перекрестной реактивности в тканях, в котором оценивали нецелелевое связывание тиксагевимаба и цилгавимаба с тканями плода человека, связывания не наблюдалось. Известно, что антитела человеческого иммуноглобулина G1 (IgG1) проникают через плацентарный барьер; следовательно, тиксагевимаб и цилгавимаб могут передаваться от матери к развивающемуся плоду. Неизвестно, дает ли потенциальная передача тиксагевимаба и цилгавимаба какую-либо пользу или риск для развивающегося плода.

Предполагаемый фоновый риск серьезных врожденных дефектов и выкидыша для указанной популяции неизвестен. У всех беременностей есть фоновый риск врожденного порока, потери или других неблагоприятных исходов. Для общей популяции США рассчитанный фоновый риск развития серьезных врожденных дефектов или выкидыша при клинически подтвержденной беременности составляет от 2 до 4 % и от 15 до 20 % соответственно.

8.2 Период грудного вскармливания

Краткий обзор рисков

Отсутствуют доступные данные о проникновении тиксагевимаба и цилгавимаба в грудное молоко и молоко животных, их влиянии на грудного ребенка или влиянии препарата на выработку молока. Известно, что материнские IgG присутствуют в грудном молоке. Следует учитывать пользу грудного вскармливания для развития и здоровья ребенка, а также клиническую потребность матери в применении препарата ЭВУШЕЛД и потенциальное неблагоприятное воздействие препарата ЭВУШЕЛД на ребенка, находящегося на грудном вскармливании.

8.4 Детский возраст

Препарат ЭВУШЕЛД не одобрен для применения у детей младше 12 лет или с массой тела менее 40 кг. Безопасность и эффективность препарата ЭВУШЕЛД у таких детей не установлена. Предполагается, что режим дозирования приводит к сопоставимым сывороточным концентрациям тиксагевимаба и цилгавимаба у детей в возрасте 12 лет и старше и массой тела не менее 40 кг и у взрослых, поскольку взрослые с подобной массой тела были включены в исследования PROVENT и STORM CHASER [см. раздел [«Нежелательные реакции» \(6.1\)](#) и [«Клинические исследования» \(14\)](#)].

8.5 Пожилой возраст

Среди 2 029 добровольцев, включенных в объединенный фармакокинетический анализ (исследования фазы I и фазы III), 23 % (N = 461) участников были в возрасте 65 лет и старше, а 3,3 % (N = 67) — в возрасте 75 лет и старше. Клинически значимого различия в фармакокинетике тиксагевимаба и цилгавимаба у участников пожилого возраста (≥ 65 лет) в сравнении с более молодыми участниками не наблюдалось.

8.6 Нарушение функции почек

Тиксагевимаб и цилгавимаб не выводятся в неизменном виде с мочой. Ожидается, что нарушение функции почек не повлияет на экспозицию тиксагевимаба и цилгавимаба. Кроме того, ожидается, что диализ также не повлияет на фармакокинетику тиксагевимаба и цилгавимаба.

8.7 Печеночная недостаточность

Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику тиксагевимаба и цилгавимаба неизвестно.

8.8 Особые группы пациентов

По данным популяционного фармакокинетического анализа пол, возраст, расовая или этническая принадлежность не оказывают влияния на фармакокинетический профиль тиксагевимаба и цилгавимаба. Популяционное фармакокинетическое моделирование показало, что масса тела здоровых взрослых от 36 кг до 177 кг не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику тиксагевимаба и цилгавимаба.

10 ПЕРЕДОЗИРОВКА

Терапия передозировки препаратом ЭВУШЕЛД должна представлять собой общую поддерживающую терапию, включая мониторинг клинического состояния пациента. Специфическое лечение передозировки препаратом ЭВУШЕЛД отсутствует.

11 ОПИСАНИЕ

Тиксагевимаб, ингибитор присоединения, направленный на шиповидный белок SARS-CoV-2, представляет собой моноклональное антитело человеческого иммуноглобулина G1 (IgG1K), продуцируемое в клетках яичника китайского хомячка (CHO) с помощью технологии рекомбинантной ДНК. Молекулярная масса составляет примерно 149 кДа.

Раствор для внутримышечного введения тиксагевимаба представляет собой стерильный, не содержащий консервантов, раствор от прозрачного до опалесцирующего, от бесцветного до желтоватого цвета, поставляемый во флаконе для однократного применения. Пробки для флаконов не изготовлены из натурального латекса. Каждые 1,5 мл содержат 150 мг тиксагевимаба, L-гистидин (2,4 мг), L-гистидина гидрохлорида моногидрат (3,0 мг), полисорбат 80 (0,6 мг), сахарозу (123,2 мг) и воду для инъекций Фарм. США. Значение pH 6,0.

Цилгавимаб, ингибитор присоединения, направленный на шиповидный белок SARS-CoV-2, представляет собой моноклональное антитело человеческого IgG1K, продуцируемое в клетках яичника китайского хомячка (CHO) с помощью технологии рекомбинантной ДНК. Молекулярная масса составляет примерно 152 кДа.

Раствор для внутримышечного введения цилгавимаба представляет собой стерильный, не содержащий консервантов, раствор от прозрачного до опалесцирующего, от бесцветного до

желтоватого цвета, поставляемый во флаконе для однократного применения. Пробки для флаконов не изготовлены из натурального латекса. Каждые 1,5 мл содержат 150 мг цилгавимаба, L-гистидин (2,4 мг), L-гистидина гидрохлорида моногидрат (3,0 мг), полисорбат 80 (0,6 мг), сахарозу (123,2 мг) и воду для инъекций Фарм. США. Значение pH 6,0.

12 КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

12.1 Механизм действия

Тиксагевимаб и цилгавимаб — это два рекомбинантных моноклональных антитела человеческого IgG₁k, имеющие аминокислотные замены для увеличения периода полувыведения (УТЕ) и снижения эффекторной функции антител и потенциального риска антителозависимого усиления инфекции (ТМ). Тиксагевимаб и цилгавимаб могут одновременно связываться с неперекрывающимися областями рецептор-связывающего домена (RBD) шиповидного белка SARS-CoV-2. Тиксагевимаб, цилгавимаб и их комбинация связываются с шиповидным белком с равновесными константами диссоциации $K_D = 2,76$ пМ, 13,0 пМ и 13,7 пМ соответственно, блокируя его взаимодействие с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) человека, который необходим для присоединения вируса. Тиксагевимаб, цилгавимаб и их комбинация препятствовали связыванию RBD с рецептором ACE2 человека, характеризуясь значением IC₅₀ 0,32 нМ (48 нг/мл), 0,53 нМ (80 нг/мл) и 0,43 нМ (65 нг/мл) соответственно.

12.3 Фармакокинетика

Обзор фармакокинетических параметров и свойств тиксагевимаба и цилгавимаба после в/м введения однократной дозы препарата ЭВУШЕЛД (150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба) приведен в таблице 4.

Таблица 4 Обзор фармакокинетических параметров и свойств тиксагевимаба и цилгавимаба после в/м введения однократной дозы препарата ЭВУШЕЛД

ФК параметры	Тиксагевимаб	Цилгавимаб
C_{max} (мкг/мл)*	16,5 (35,6)	15,3 (38,5)
T_{max} (дни) [†]	14,0 (3,1 – 30)	14,0 (3,1 – 60)
C_1 (мкг/мл) [‡]	4,4 (92,2)	3,9 (94,4)
C_{150} (мкг/мл) [§]	6,6 (25,6)	5,5 (35,2)
C_{210} (мкг/мл) [¶]	4,0 (31,6)	3,9 (37,1)
AUC _{inf} (сутки×мкг/мл)	2529 (30,2)	2133 (31,7)
Всасывание		
Биодоступность [#]	68,5	65,8
Распределение		
Кажущийся объем распределения (л) [#]	7,7 (1,97)	8,7 (2,73)
Выведение		
Период полувыведения (дни) [#]	87,9 (13,9)	82,9 (12,3)
Кажущийся клиренс (л/сут) [#]	0,062 (0,019)	0,074 (0,028)
Метаболизм	Катаболические пути; как и в случае эндогенного IgG	
Выведение	Выведение почками маловероятно	

* Геометрическое среднее (геометрическое значение CV, %)

[†] Медиана (диапазон)

[‡] Найденное геометрическое среднее (геометрическое значение CV, %) концентрации через 1 день после дозирования

[§] Найденное геометрическое среднее (геометрическое значение CV, %) концентрации через 150 дней после дозирования

[¶] Найденное геометрическое среднее (геометрическое значение CV, %) концентрации через 210 дней после дозирования

[#] Среднее арифметическое (SD)

В случае доконтактной профилактики с повторным применением препарата предполагается, что повторное применение препарата ЭВУШЕЛД через 6 месяцев приведет к равновесным минимальным сывороточным концентрациям тиксагевимаба и цилгавимаба, которые будут выше или равны сывороточным концентрациям тиксагевимаба и цилгавимаба на 183-й день после введения однократной дозы препарата ЭВУШЕЛД. Предсказанные равновесные минимальные сывороточные концентрации тиксагевимаба и цилгавимаба после повторного дозирования препарата ЭВУШЕЛД

через 6 месяцев находятся в границах диапазона найденной средней сывороточной концентрации на 150-й и 210-й дни (таблица 4) после введения однократной дозы препарата ЭВУШЕЛД.

Особые группы пациентов

Пол, возраст, расовая или этническая принадлежность не оказывали влияния на фармакокинетический профиль тиксагевимаба и цилгавимаба. Масса тела не оказывала клинически значимого влияния на фармакокинетику тиксагевимаба и цилгавимаба у взрослых с массой тела от 36 кг до 177 кг.

Дети

Фармакокинетику тиксагевимаба и цилгавимаба у детей не изучали.

Предполагается, что режим дозирования приведет к сопоставимым концентрациям тиксагевимаба и цилгавимаба в плазме у детей в возрасте 12 лет и старше с массой тела не менее 40 кг в сравнении со взрослыми пациентами [см. раздел [«Применение в особых группах пациентов» \(8.4\)](#)].

Нарушение функции почек

Тиксагевимаб и цилгавимаб в неизменном виде не выводятся с мочой.

Не ожидается, что нарушение функции почек окажет влияние на фармакокинетику тиксагевимаба и цилгавимаба, поскольку известно, что моноклональные антитела с молекулярной массой > 69 кДа не выводятся почками. Кроме того, ожидается, что диализ также не повлияет на фармакокинетический профиль тиксагевимаба и цилгавимаба.

Клиренс тиксагевимаба и цилгавимаба у пациентов с нарушением функции почек легкой или умеренной степени тяжести не отличается от такового у пациентов с нормальной функцией почек. Вследствие недостаточного количества участников исследований с тяжелым нарушением функции почек сделать соответствующие заключения невозможно [см. раздел [«Применение в особых группах пациентов» \(8.6\)](#)].

Нарушение функции печени

Специальные исследования по изучению влияния нарушения функции печени на фармакокинетику тиксагевимаба и цилгавимаба не проводились. Влияние нарушения функции печени на фармакокинетику тиксагевимаба и цилгавимаба неизвестно [см. раздел [«Применение в особых группах пациентов» \(8.7\)](#)].

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Исследования по изучению взаимодействий с другими лекарственными препаратами не проводились. Исходя из основных путей выведения, взаимодействие тиксагевимаба и цилгавимаба с лекарственными препаратами, которые выводятся с мочой или являются субстратами, индукторами или ингибиторами ферментов CYP, маловероятно [см. раздел [«Взаимодействия с другими лекарственными препаратами» \(7\)](#)].

12.4 Микробиология

Противовирусная активность

По результатам анализа на нейтрализацию с использованием клеток Vero E6 было выявлено, что тиксагевимаб, цилгавимаб и их комбинация нейтрализуют вирус SARS-CoV-2 (изолят USA-WA1/2020), характеризуясь значениями EC₅₀, равными 60,7 пМ (9 нг/мл), 211,5 пМ (32 нг/мл) и 65,9 пМ (10 нг/мл) соответственно.

Тиксагевимаб, цилгавимаб и их комбинация демонстрировали снижение либо отсутствие антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности (ADCC), антителозависимого клеточного фагоцитоза (ADCP) или антителозависимой активации естественных клеток-киллеров (ADNKA) в исследованиях с использованием клеточных культур. Тиксагевимаб, цилгавимаб и их комбинация не опосредовали антителозависимое депонирование комплемента (ADCD) при анализе с использованием белков системы комплемента морской свинки.

Антителозависимое усиление инфекции (ADE)

Способность тиксагевимаба и цилгавимаба опосредовать антителозависимое проникновение вируса оценивали на FcγRII-экспрессирующих клетках Раджи, совместно инкубированных с рекомбинантными вирусоподобными частицами (VLP), псевдотипированными с помощью шиповидного белка SARS-CoV-2, при этом концентрация антител составляла от 6,6 нМ (1 мкг/мл) до 824 пМ (125 нг/мл). Тиксагевимаб,

цилгавимаб и их комбинация не способствовали проникновению VLP в эти клетки при изученных условиях.

Вероятность антителозависимого усиления также оценивали на модели SARS-CoV-2 у нечеловеческих приматов с использованием препарата ЭВУШЕЛД. Внутримышечное введение перед инокуляцией вируса привело к дозозависимому улучшению всех измеряемых показателей (общая концентрация вирусной РНК в легких или слизистой носа, концентрации патогенного вируса в легких на основе измерений TCID₅₀ либо поражение легких и патологическое состояние, исходя из результатов гистологического исследования). Признаков усиления вирусной репликации или повышения тяжести заболевания не наблюдалось при всех изученных дозах, включая субнейтрализующие дозы вплоть до 0,04 мг/кг.

Противовирусная резистентность

Существует потенциальный риск терапевтической неудачи из-за развития вирусных штаммов, устойчивых к тиксагвимабу и цилгавимабу. Назначающие препарат медицинские работники должны учитывать распространенность штаммов SARS-CoV-2 в их регионе, где имеются данные, при рассмотрении вариантов профилактического лечения.

Ускользающие варианты вируса были обнаружены после серии пассажей SARS-CoV-2 в клеточной культуре или репликации компетентного рекомбинантного вируса везикулярного стоматита (VSV), экспрессирующего шиповидный белок SARS-CoV-2 в присутствии тиксагвимаба или цилгавимаба по отдельности или в комбинации. Варианты вируса со сниженной восприимчивостью к цилгавимабу имели следующие аминокислотные замены в шиповидном белке: R346I (> 200 раз), K444E (> 200 раз) и K444R (> 200 раз). Не были выбраны варианты вируса, ускользающие от тиксагвимаба, или комбинации тиксагвимаба и цилгавимаба.

В тестах на нейтрализацию с использованием рекомбинантных VLP, псевдотипированных с помощью шиповидного белка SARS-CoV-2 и несущих отдельные аминокислотные замены в шиповидном белке, идентифицированные в циркулирующих вариантах SARS-CoV-2, варианты со сниженной восприимчивостью к цилгавимабу также включали варианты, несущие замены R346I (> 200 раз), K444E (> 200 раз), K444Q (> 200 раз), K444R (> 200 раз), V445A (от 21 до 51 раз), G446V (4,2 раз), N450K (9,1 раз) или L452R (5,8 раз). Варианты со сниженной восприимчивостью к тиксагвимабу включали варианты с заменами Q414R (4,6 раз), L455F (2,5 - 4,7 раз), G476S (3,3 раз), E484D (7,1 раз), E484K (6,2 - 12 раз), E484Q (3,0 раз), F486S (> 600 раз), F486V (121 - 149 раз), Q493K (2,4 - 3,2 раз), Q493R (7,9 раз), E990A (6,1 раз) или T1009I (8,2 раз). Варианты, несущие замены E484K (2,4–5,4 раз), Q493R (3,4 раз), E990A (5,7 раз) или T1009I (4,5 раз), продемонстрировали незначительное снижение восприимчивости к комбинации тиксагвимаба и цилгавимаба.

Вирусоподобные частицы, псевдотипированные с помощью вариантных штаммов шиповидного белка SARS-CoV-2 со сниженной восприимчивостью к цилгавимабу, включали варианты с заменами R346K:E484K:N501Y (Мю, 21 раз) и частицы со сниженной восприимчивостью к тиксагвимабу включали варианты, несущие замену E484K (Альфа: 18,5 раз; Бета: 3,5 - 15 раз). Аналогичные результаты были получены, в том случае, если имелись необходимые данные, в ходе тестов на нейтрализацию с использованием аутентичных вариантных штаммов SARS-CoV-2.

Нейтрализующая активность комбинации тиксагвимаба и цилгавимаба была исследована в отношении псевдотипированных VLP и/или аутентичных вариантных штаммов SARS-CoV-2, несущих все аминокислотные замены в шиповидном белке, идентифицированные в вариантах, вызывающих озабоченность, т.е. Альфа (В.1.1.7, 0,5 - 5,2 раз), Бета (В.1.351, 1,0 - 3,8 раз), Гамма (P.1, 0,4 - 2,0), Дельта (В.1.617.2, 0,6 - 1,2 раз) и Дельта [+K417N] (AY.1/ AY.2, 1,0-раз), а также в вариантах, вызывающих интерес, т.е. Эта (В.1.525, 3,1 раз), Йота (В.1.526, 0,3 - 3,4 раз), Каппа (В.1.617.1, 0,5 - 3,4 раз), Лямбда (С.37, 0,7 раз) и Мю (В.1.621, 7,5 раз). Комбинация тиксагвимаба и цилгавимаба также сохраняла нейтрализующую активность в отношении вариантов, несущих сигналы о возможной угрозе и требующие дополнительного мониторинга, т.е. Эпсилон (В.1.427/В.1.429, 0,8 - 3,5 раз), R.1 (3,5 раз), В.1.1.519 (1,4 раз), С.36.3 (2,3 раз), В.1.214.2 (0,8 раз) и В.1.619.1 (3,3 раз), а также варианты, исключенные из последующего мониторинга, т.е. В.1.616 (0,5 раз), А.23.1 (0,4 раз), А.27 (0,8 раз) и AV.1 (5,9 раз) (таблица 5).

Доступны предварительные данные о нейтрализующей активности тиксагвимаба, цилгавимаба и их комбинации в отношении вызывающего беспокойство варианта Омикрон (В.1.1.529). VLP, псевдотипы SARS-CoV-2 штамма Омикрон, показали пониженную чувствительность к тиксагвимабу (от > 600 до > 1000 раз), цилгавимабу (от > 700 до > 1000 раз) и их комбинации (от 132 до 183 раз). Аутентичные вирусы

штамма Омикрон показали пониженную чувствительность к тиксагевимабу (от 152 до 230 раз), цилгавимабу (от 12 до 268 раз) и их комбинации (от 12 до 30 раз).

Сбор данных продолжается, чтобы лучше понять, как снижение активности, наблюдаемое в экспериментах с псевдотипированными VLP или аутентичными SARS-CoV-2, может коррелировать с клиническими результатами.

Таблица 5 Данные о нейтрализующей активности препарата ЭВУШЕЛД в отношении псевдотипированных вирусоподобных частиц и аутентичного вируса SARS-CoV-2 для разных вариантов SARS-CoV-2 с разными аминокислотными заменами

Линия с аминокислотной заменой в шиповидном белке	Страна, в которой впервые выявлен	Номенклатура ВОЗ	Анализируемые ключевые замены	Кратность снижения восприимчивости* (псевдотипированные VLP†)	Кратность снижения восприимчивости* (аутентичный вирус‡)
B.1.1.7	Великобритания	Альфа	N501Y	0,5 - 5,2 раз	Без изменений§
B.1.351	Южная Африка	Бета	K417N+E484K+N501Y	Без изменений§	Без изменений§
P.1	Бразилия	Гамма	K417T+E484K+N501Y	Без изменений§	Без изменений§
B.1.617.2	Индия	Дельта	L452R+T478K	Без изменений§	Без изменений§
AY.1/AY.2	Индия	Дельта [+K417N]	K417N + L452R + T478K	Без изменений§	Без изменений§
B.1.1.529	Ботсвана	Омикрон	G339D+S371L+S373P+S375F+K417NN440K+G446S+S477N+T478K+E484A+Q493R+G496S+Q489R+N501Y+ Y505H	132-183 раза#	12-30 раз
B.1.525	Источник: несколько стран	Эта	E484K	Без изменений§	Н/О
B.1.526	США	Йота	E484K	Без изменений§	Без изменений§
B.1.617.1	Индия	Каппа	L452R+E484Q	Без изменений§	Без изменений§
C.37	Перу	Лямбда	L452Q+F490S	Без изменений§	Н/О
B.1.621	Колумбия	Мю	R346K + E484K + N501Y	7,5 раз	Н/О
B.1.427/ B.1.429	США	Эпсилон	L452R	Без изменений§	Без изменений§
R.1	Источник: несколько стран	-	E484K	Без изменений§	Н/О
B.1.1.519	Источник: несколько стран	-	T478K	Без изменений§	Н/О
B.1.616	Франция	-	V483A	Без изменений§	Н/О
A.23.1	Великобритания	-	V367F	Без изменений§	Н/О
A.27	Источник: несколько стран	-	L452R+N501Y	Без изменений§	Н/О
AV.1	Источник: несколько стран	-	N439K+E484K	5,9 раз	Н/О

* Диапазон сниженной активности в отношении многочисленных вариантов каждой линии по результатам исследовательских тестов на нейтрализацию псевдотипированных VLP; средняя кратность изменения полумаксимальной ингибирующей концентрации (EC₅₀) моноклонального антитела, необходимой для снижения инфекционности на 50 % по сравнению с эталонным штаммом дикого типа.

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

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

§ Без изменений: < 5-кратное снижение восприимчивости

#EC50=1.13 – 1.83 нМ (171 – 277 нг/мл)

Н/О - не определено; RBD - рецептор-связывающий домен.

Неизвестно, каким образом данные о восприимчивости, полученные для псевдотипированных VLP или аутентичного вируса SARS-CoV-2 в тесте на нейтрализацию, коррелируют с клиническим исходом.

В ходе исследования PROVENT были получены данные о последовательности визитов по поводу заболевания для 21 из 33 участников исследования с инфекцией SARS-CoV-2 (6 из 13 добровольцев, получавших тиксагевимаб и цилгавимаб, и 15 из 20 добровольцев, получавших плацебо). При значении доли аллелей $\geq 25\%$ 14 из 21 участника были инфицированы вариантами изучаемого вируса, включая 8 участников со штаммом Альфа (B.1.1.7) (8 из группы плацебо), 1 участника со штаммом Бета (B.1.351) (1 доброволец, получавший тиксагевимаб и цилгавимаб), 3 добровольца со штаммом Дельта (B.1.617.2) (3 из группы плацебо) и 2 добровольца со штаммом Эпсилон (B.1.429) (2 участника, получавшие тиксагевимаб и цилгавимаб). Еще семь участников были инфицированы штаммом B.1.375 (один получал тиксагевимаб и цилгавимаб) или набором линий A_1, содержащим констелляцию аминокислотных замен в шиповидном белке, включая D614G и P681H или Q677P (3 участника, получавшие тиксагевимаб и цилгавимаб, и 3 участника, получавшие плацебо). Кроме того, в группе применения тиксагевимаба и цилгавимаба была обнаружена такая замена в участке RBD шиповидного белка с долей аллелей $\geq 3\%$, как V503F.

В ходе исследования STORM CHASER были получены данные о последовательности визитов по поводу заболевания для 19 участников исследования с инфекцией SARS-CoV-2 (12 из 12 пациентов, получавших тиксагевимаб и цилгавимаб, и 7 из 7 пациентов, получавших плацебо). При значении доли аллелей $\geq 25\%$ 12 из 19 участников исследования были инфицированы вариантами вируса, вызывающими интерес, включая 9 участников со штаммом Альфа (B.1.1.7) (5 из группы применения тиксагевимаба и цилгавимаба, 4 из группы плацебо), и 3 участников со штаммом Эпсилон (B.1.427 / B.1.429) (2 из группы применения тиксагевимаба и цилгавимаба, 1 из группы плацебо). Еще семь участников были инфицированы штаммом B.1.1.519 (один, получавший тиксагевимаб и цилгавимаб) или набором линий A_1, содержащим констелляцию аминокислотных замен в шиповидном белке, включая D614G и D138H, Q675H, Q677H или V1176F (4 участника, получавшие тиксагевимаб и цилгавимаб, и 2 участника, получавшие плацебо). Кроме того, были обнаружены такие замены RBD шиповидного белка с долей аллелей $\geq 3\%$, как S325P, Del342, C361W, Del428, F429V и F515C, в группе применения тиксагевимаба и цилгавимаба.

Оценка восприимчивости (по данным теста на нейтрализацию) вариантов, идентифицированных посредством глобального мониторинга и у пациентов, принимавших тиксагевимаб и цилгавимаб, продолжается.

Возможно, варианты, связанные с резистентностью к комбинации тиксагевимаба и цилгавимаба, могут иметь перекрестную резистентность к другим моноклональным антителам, направленным против участка RBD вируса SARS-CoV-2. Тиксагевимаб и цилгавимаб при совместном введении сохраняли нейтрализующую активность против псевдотипированных VLP, содержащих отдельные аминокислотные замены в шиповидном белке вируса SARS-CoV-2 (K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, E484D/K/Q, F486V, F490S, Q493K/R и S494P), идентифицированные по результатам тестов на нейтрализацию в ускользящих вариантах иных моноклональных антител, нацеленных на участок RBD шиповидного белка SARS-CoV-2.

13 ДОКЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ

13.1 Канцерогенез, мутагенез, нарушение фертильности

Исследования канцерогенности, генотоксичности и репродуктивной токсичности тиксагевимаба и цилгавимаба не проводились.

13.2 Токсикологические и фармакологические исследования на животных

В токсикологическом исследовании на яванских макаках тиксагевимаб и цилгавимаб не приводили к развитию побочных эффектов при в/м введении.

В исследовании перекрестной реактивности тиксагевимаба и цилгавимаба в тканях с использованием тканей взрослых людей и плода не было обнаружено связывания, представляющего клиническую значимость.

Тиксагевимаб и цилгавимаб оценивали на моделях инфекции SARS-CoV-2 на макаках-резус и яванских макаках. Профилактическое введение тиксагевимаба и цилгавимаба (N=4 макаки-резус; N=3 яванские

макаки) за три дня до инфицирования предотвратило инфицирование SARS-CoV-2 верхних и нижних дыхательных путей дозозависимым образом. Профилактическое введение 4 мг/кг тиксагевимаба и цилгавимаба привело к снижению вирусной субгеномной матричной РНК (sgmRNA) на 7 log₁₀ единиц в мазках из носоглотки и к снижению sgmRNA или титра инфекционного вируса на 5 - 6 log₁₀ единиц в образцах бронхоальвеолярного лаважа на 2-й день после контрольного заражения у всех животных по сравнению с животными, получавшими плацебо.

По сравнению с плацебо профилактическое или терапевтическое введение тиксагевимаба и цилгавимаба (N = 3 яванских макаки) уменьшало повреждение легких, связанное с инфекцией SARS-CoV-2.

Применимость этих результатов к клиническим условиям неизвестна.

14 КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данные, подтверждающие это EUA, основаны на анализах, проведенных в ходе исследований PROVENT (NCT04625725) и STORM CHASER (NCT04625972). В обоих исследованиях проводили оценку безопасности и эффективности препарата ЭВУШЕЛД (150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба) для профилактики симптоматического заболевания SARS-CoV-2 (COVID-19).

Данные об эффективности, полученные в исследовании PROVENT

Исследование PROVENT — это продолжающееся рандомизированное (2:1), двойное слепое, плацебо контролируемое клиническое исследование фазы III по изучению применения препарата ЭВУШЕЛД для доконтактной профилактики COVID-19 у взрослых в возрасте ≥ 18 лет. Все добровольцы либо имели возраст ≥ 60 лет, сопутствующие заболевания, описанные в критериях включения (ожирение, стойкая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая болезнь почек, хронические заболевания печени, иммунодефицитное состояние или тяжелое или серьезное нежелательное явление в анамнезе после проведения вакцинации одобренными препаратами) либо более высокий риск инфицирования SARS-CoV-2 вследствие их жизненной ситуации или профессиональной деятельности. Ранее добровольцы не должны были получать вакцину против COVID-19. Участники получали однократную дозу (в виде двух в/м инъекций) препарата ЭВУШЕЛД или плацебо. В исследование не включали пациентов с лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе или с положительным результатом анализа на антитела SARS-CoV-2 на момент скрининга. Как только вакцина COVID-19 была доступна на местном уровне, участникам исследований по их просьбе разрешалось пройти процедуру расслепления, чтобы принять информированное решение о сроках вакцинации и пройти вакцинацию против COVID-19.

Участники с различными исходными демографическими характеристиками были равномерно распределены между группой применения ЭВУШЕЛД и группой плацебо. Средний возраст составил 57 лет (при этом 43 % добровольцев были в возрасте 60 лет и старше), 46 % были женщинами, 73 % - представителями европеоидной расы, 3 % - монголоидной расы, 17 % - негроидной расы/афроамериканцами, а 15 % были испаноязычного или латиноамериканского происхождения. Из 5 197 участников 78 % имели исходные сопутствующие заболевания или факторы, связанные с более высоким риском развития тяжелой формы COVID-19, в том числе ожирение (42 %), сахарный диабет (14 %), сердечно-сосудистое заболевание (8 %), злокачественное новообразование, включая злокачественное новообразование в анамнезе (7 %), хроническую обструктивную болезнь легких (5 %), хронические заболевания почек (5 %), хронические заболевания печени (5 %), применение иммуносупрессивных препаратов (3 %) и иммунодефицитное заболевание (< 1 %).

Для оценки основной конечной точки рассматривали случай COVID-19, если первый случай симптоматического заболевания с положительным результатом тестирования на SARS-CoV-2 методом ПЦР в реальном времени был зарегистрирован после введения препарата и до наступления 183-го дня. Основной анализ включал данные 5 172 добровольцев, имевших отрицательный результат тестирования на SARS-CoV-2 методом ПЦР в реальном времени на момент начала исследования, из которых 3 441 участник получал препарат ЭВУШЕЛД, а 1 731 - плацебо. В анализ были включены лишь события, которые были зарегистрированы до процедуры расслепления или вакцинации. Применение препарата ЭВУШЕЛД привело к статистически значимому (p-значение < 0,001) 77 % снижению частоты развития симптоматического заболевания (COVID-19) с положительным результатом тестирования на SARS-CoV-2 методом ПЦР в реальном времени в сравнении с плацебо (таблица 6). Во время анализа средняя продолжительность периода последующего наблюдения после терапии составляла 83 дня (диапазон: 3 - 166 дней).

Подобные результаты были получены для участников, принимавших препарат ЭВУШЕЛД, в сравнении с добровольцами, принимавшими плацебо, с точки зрения снижения частоты развития симптоматического заболевания с положительным результатом тестирования на SARS-CoV-2 методом ПЦР в реальном времени или смерти по любой причине (12 из 3 441 участника в сравнении с 19 из 1 731 участника соответственно) в сочетании со 69 % относительным снижением риска (95 % ДИ: 36, 85; p-значение = 0,002), а также снижения частоты развития симптоматического заболевания с положительным результатом тестирования на SARS-CoV-2 методом ПЦР в реальном времени вне зависимости от хронологической взаимосвязи с процедурой расслепления или вакцинацией (10/3 441 участника и 22/1 731 соответственно) в сочетании с 77 % относительным снижением риска (95 % ДИ: 52, 89; p-значение < 0,001).

Таблица 6. Частота развития симптоматического заболевания COVID-19 у взрослых (исследование PROVENT)

	N*	Число явлений, n (%)	Относительное снижение риска, % (95 % ДИ)
ЭВУШЕЛД†	3 441	8 (0,2 %)	77 % (46, 90)
Плацебо	1 731	17 (1,0 %)	

N = количество участников исследования, включенных в анализ; ДИ = доверительный интервал

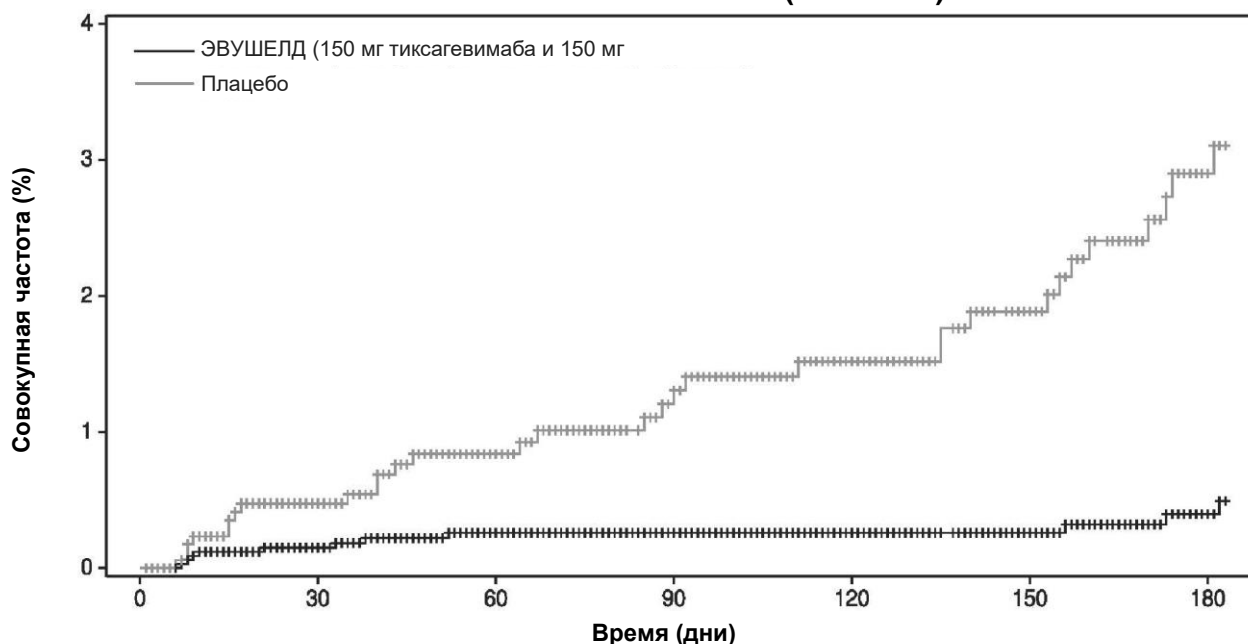
* данные, полученные для участников исследования, цензурировали после вакцинации или прохождения процедуры расслепления для последующей вакцинации, в зависимости от того, что произойдет ранее

† доза препарата ЭВУШЕЛД (150 мг тиксагевимаба и 150 мг цилгавимаба)

Среди участников исследования, получавших препарат ЭВУШЕЛД, не было тяжелых/критических случаев COVID-19 (определяемых как симптоматическое заболевание с положительным результатом анализа на SARS-CoV-2 методом ПЦР в реальном времени, характеризующееся, по крайней мере, развитием пневмонии [лихорадка, кашель, тахипноэ или одышка, легочные инфильтраты] или гипоксемией ($SpO_2 < 90\%$ в комнатной атмосфере и/или тяжелый респираторный дистресс синдром] и оценкой 5 или выше по шкале оценки клинического течения, разработанной ВОЗ [WHO Clinical Progression Scale]) по сравнению с одним таким случаем (0,1 %) среди добровольцев, получавших плацебо.

Была задана дата сбора дополнительных данных для проведения вторичных анализов обновленных данных по безопасности и эффективности. Средняя продолжительность периода последующего наблюдения составила 6,5 месяцев как в группе применения препарата ЭВУШЕЛД, так и в группе плацебо. Снижение относительного риска SARS-CoV-2 ОТ-ПЦР-положительного симптоматического заболевания составило 83 % (95 % ДИ: 66, 91), при этом 11/3 441 (0,3 %) случаев было отмечено в группе применения препарата ЭВУШЕЛД, а 31/1 731 (1,8 %) случаев в группе применения плацебо (см. рисунок 1). Эти результаты согласуются с данными о продолжительности защиты, полученными путем популяционного фармакокинетического моделирования [см. раздел «Клиническая фармакология» (12.3)]. Среди участников, получавших препарат ЭВУШЕЛД, не было зарегистрировано тяжелых/критических форм COVID-19, а в группе плацебо было отмечено пять таких случаев.

Рисунок 1. Метод Каплана-Мейера: совокупная частота развития симптоматического заболевания COVID-19* (PROVENT)



Число участников, подверженных риску

ЭВУШЕЛД	3441	2957	2393	2054	1815	1667	1044
Плацебо	1731	1483	1177	991	856	774	472

* Пациенты, у которых не развилось случаев, соответствующих основной конечной точке (и которые не прекратили исследование), были цензурированы на 183-й день. Участники, которые прошли процедуры расслепления/вакцинировались перед развитием явления, также были цензурированы на более раннюю временную точку до процедуры расслепления/вакцинации.

Данные об эффективности из исследования STORM CHASER

Исследование STORM CHASER — это продолжающееся рандомизированное (2:1), двойное слепое плацебо контролируемое, клиническое исследование фазы III по изучению применения препарата ЭВУШЕЛД для постконтактной профилактики COVID-19 у взрослых в возрасте ≥ 18 лет. Участники, которые ранее не вакцинировались против COVID-19, были включены в исследование после потенциального контакта (в течение 8 дней) с лицом с лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 (симптоматической или бессимптомной). Добровольцы получали однократную дозу (в виде двух в/м инъекций) препарата ЭВУШЕЛД или плацебо. В исследование не включали пациентов с лабораторно подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе или с положительным результатом анализа на антитела SARS-CoV-2 на момент скрининга. Как только вакцина COVID-19 была доступна на локальном уровне, участникам по их просьбе разрешалось пройти процедуру расслепления, чтобы принять информированное решение о сроках вакцинации и пройти вакцинацию против COVID-19.

Из 1 121 участника, рандомизированного в группы применения препарата ЭВУШЕЛД (N = 749) или плацебо (N = 372), 48 добровольцев имели положительный результат анализа на SARS-CoV-2 (анализ мазков из носоглотки методом ПЦР в реальном времени) на момент начала исследования.

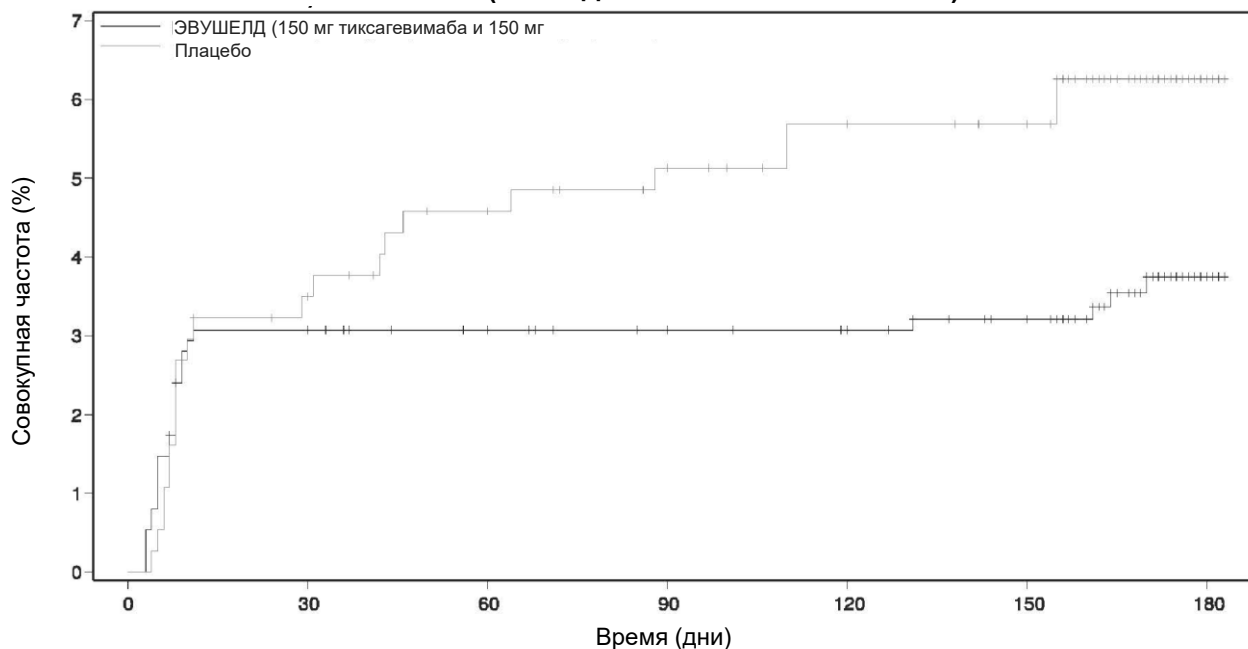
Основной анализ эффективности, т.е. сравнение частоты развития первого случая симптоматического заболевания SARS-CoV-2 с положительным результатом тестирования методом ПЦР в реальном времени после терапии, но до 183-го дня исследования, не продемонстрировал статистически достоверной разницы при сравнении препарата ЭВУШЕЛД с плацебо: 23 случая симптоматического COVID-19 отмечено для препарата ЭВУШЕЛД (3,1 %) и 17 случаев для плацебо (4,6 %) (33 % относительное снижение риска, 95 % ДИ: -26, 65). Во время анализа средняя продолжительность периода последующего наблюдения после применения препарата составила 49 дней (диапазон: 5 - 115 дней).

Исследование не показало пользы терапии препаратом ЭВУШЕЛД с точки зрения профилактики симптоматического заболевания COVID-19 в течение первых 30 дней после рандомизации, что приводит к ограничению применения препарата для постконтактной профилактики [см. раздел [«Разрешение на экстренное применение» \(1\)](#)]. Однако была выявлена высокая доля случаев

симптоматического заболевания COVID-19 среди пациентов, получавших плацебо, после 29-го дня (см. рисунок 2 ниже; данные ретроспективного обновленного анализа эффективности с использованием средней продолжительности периода последующего наблюдения 6,5 месяцев).

Препарат ЭВУШЕЛД не одобрен для постконтактной профилактики COVID-19 у людей, которые контактировали с лицом, инфицированным SARS-CoV-2.

Рисунок 2. Метод Каплана-Мейера: совокупная частота развития симптоматического заболевания COVID-19* (исследование STORM CHASER)



Число участников, подверженных риску

ЭВУШЕЛД	749	724	718	713	711	705	393
Плацебо	372	357	350	344	339	337	167

* Участники, у которых не развились события, соответствующие основной конечной точке (и которые не прекратили исследование), были цензурированы на 183-й день.

16 ПОСТАВКА/ХРАНЕНИЕ И ОБРАЩЕНИЕ

Способ поставки

В каждой картонной пачке лекарственного препарата ЭВУШЕЛД содержится два флакона (таблица 7):

- 1 однодозовый флакон с раствором для внутримышечного введения тиксагевимаба, который представляет собой стерильный, не содержащий консервантов, раствор от прозрачного до опалесцирующего, от бесцветного до желтоватого цвета.
- 1 однодозовый флакон с раствором для внутримышечного введения цилгавимаба, который представляет собой стерильный, не содержащий консервантов, раствор от прозрачного до опалесцирующего, от бесцветного до желтоватого цвета.

Таблица 7. Содержимое картонной пачки препарата ЭВУШЕЛД

Картонная пачка (2 флакона в пачке)	Компоненты	
	1 флакон тиксагевимаба 150 мг/1,5 мл (100 мг/мл) (колпачок темно-серого цвета)	1 флакон цилгавимаба 150 мг/1,5 мл (100 мг/мл) (колпачок белого цвета)

Хранение и обращение

Хранить неоткрытые флаконы в холодильнике при температуре от 2°C до 8°C (от 36°F до 46°F) в оригинальной картонной пачке для защиты от света. Выбросить неиспользованную часть.

НЕ ЗАМОРАЖИВАТЬ. НЕ ВСТРЯХИВАТЬ.

17 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ КОНСУЛЬТИРОВАНИЯ ПАЦИЕНТА


Являясь медицинским работником, вы должны сообщить пациенту, его родителю и/или опекуну информацию в соответствии с «ИНФОРМАЦИОННЫМ БЮЛЛЕТЕНЕМ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, ИХ РОДИТЕЛЕЙ ИЛИ ОПЕКУНОВ» и предоставить им копию данного информационного бюллетеня до введения лекарственного препарата ЭВУШЕЛД.

Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы

Перед терапией пациентов следует проинформировать, что у участников исследования, которые принимали препарат ЭВУШЕЛД, в сравнении с группой плацебо, чаще развивались такие серьезные нежелательные явления как инфаркт миокарда и сердечная недостаточность. Пациентам рекомендуется незамедлительно обращаться за медицинской помощью при развитии у них признаков или симптомов, подтверждающих развитие нежелательного явления со стороны сердечно-сосудистой системы [см. раздел [«Особые предупреждения и меры предосторожности при использовании» \(5.3\)](#)].

Для получения дополнительной информации посетите веб-сайт или позвоните по телефону, указанному ниже.

Чтобы получить доступ к последним информационным бюллетеням лекарственного препарата ЭВУШЕЛД, отсканируйте приведенный ниже QR-код.

Веб-сайт	Телефонный номер
Website http://www.laab.azcovid-19.com 	тел. +7495 7995699

18 ИНФОРМАЦИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ

Держатель регистрационного удостоверения: «АстраЗенека ЮК Лтд» (AstraZeneca UK Ltd), Кембридж, Великобритания

Производитель: «Самсунг Байолоджикс» (Samsung Biologics), 300 Сонгдо био-даэро, Йонсу-гу, Инчхон 21987, Республика Корея



© «АстраЗенека» (AstraZeneca) 2021. Авторские права защищены.