

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

EVUSHELD 150 mg + 150 mg injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver karton indeholder to hætteglas:

Hvert hætteglas med tixagevimab indeholder 150 mg tixagevimab i 1,5 ml (100 mg/ml).

Hvert hætteglas med cilgavimab indeholder 150 mg cilgavimab i 1,5 ml (100 mg/ml).

Tixagevimab og cilgavimab er fremstillet i kinesisk hamster-ovarieceller (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion)

Klar til opaliserende, farveløs til svagt gul, pH 6,0 opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Præ-eksponeringsprofylakse

EVUSHELD er indiceret til præ-eksponeringsprofylakse af COVID-19 hos voksne og unge i alderen 12 år og derover, der vejer mindst 40 kg (se pkt. 4.2, 5.1 og 5.2).

Behandling

EVUSHELD er indiceret til behandling af voksne og unge (i alderen 12 år og derover, der vejer mindst 40 kg) med COVID-19, som ikke har brug for supplerende ilt, og som har øget risiko for, at sygdommen udvikler sig til alvorlig COVID-19 (se pkt. 4.2, 5.1 og 5.2).

4.2 Dosering og administration

Administration bør ske under forhold, hvor håndtering af alvorlig hypersensitivitet, såsom anafylaksi, er mulig. Personerne bør observeres efter administration i henhold til lokal medicinsk praksis.

Dosering

Præ-eksponeringsprofylakse

Den anbefalede dosis til voksne og til unge i alderen 12 år og derover, der vejer mindst 40 kg, er 150 mg tixagevimab og 150 mg cilgavimab (tabel 1) administreret som to separate sekventielle intramuskulære injektioner.

Der foreligger ingen tilgængelige data om sikkerhed og effekt ved gentagen dosering.

Behandling

Den anbefalede dosis til voksne og unge i alderen 12 år og derover, der vejer mindst 40 kg, er 300 mg tixagevimab og 300 mg cilgavimab (tabel 1) administreret som to separate sekventielle intramuskulære injektioner.

EVUSHELD skal gives hurtigst muligt efter en positiv test for SARS-CoV-2-virusinfektion og inden for 7 dage efter debut af symptomer på COVID-19 (se pkt. 5.1).

Tabel 1 **Anbefalet dosis**

Indikation	EVUSHELD-dosis tixagevimab + cilgavimab	Antistofdosis	Antal nødvendige hætteglas ^a	Volumen, der skal trækkes op af hætteglasset
Præ-eksponerings- profylakse	150 mg + 150 mg (1 EVUSHELD- karton)	tixagevimab 150 mg	1 hætteglas (mørkegrå hætte)	1,5 ml
		cilgavimab 150 mg	1 hætteglas (hvid hætte)	1,5 ml
Behandling	300 mg + 300 mg (2 EVUSHELD- kartoner)	tixagevimab 300 mg	2 hætteglas (mørkegrå hætte)	3,0 ml
		cilgavimab 300 mg	2 hætteglas (hvid hætte)	3,0 ml

^a Hvert hætteglas indeholder et overskud, så det er muligt at trække 150 mg op (1,5 ml).

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Dosisjustering er ikke nødvendig hos unge på 12 år og derover, der vejer mindst 40 kg (se pkt. 5.2). EVUSHELDs sikkerhed og effekt hos børn i alderen under 12 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Til intramuskulær injektion.

Tixagevimab og cilgavimab skal gives som separate sekventielle intramuskulære injektioner på forskellige injektionssteder i to forskellige muskler, fortrinsvis i glutealmuskulaturen.

Hver karton indeholder to hætteglas:

- tixagevimab injektionsvæske, opløsning (mørkegrå hætte);
- cilgavimab injektionsvæske, opløsning (hvid hætte).

For instruktioner for håndtering af dette lægemiddel før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Hypersensitivitet herunder anafylaksi

Alvorlige hypersensitivitetsreaktioner, herunder anafylaksi, er blevet rapporteret efter administration af EVUSHELD (se pkt. 4.8). Hvis der opstår tegn og symptomer på en klinisk signifikant hypersensitivitetsreaktion eller anafylaksi, skal administrationen straks afbrydes og passende lægemidler og/eller understøttende behandling initieres.

Kardiovaskulære og/eller tromboemboliske hændelser

I PROVENT-studiet oplevede flere deltagere i EVUSHELD-armen alvorlige kardielle eller tromboemboliske bivirkninger sammenlignet med dem i placebo-armen (1,6 % *versus* 0,9 %). De fleste af deltagerne havde kardiovaskulære risikofaktorer og/eller kardiovaskulær sygdom i anamnesen, som kunne forklare forekomsten af sådanne hændelser.

En årsagssammenhæng mellem EVUSHELD og disse hændelser er ikke blevet fastlagt.

Risici og fordele skal overvejes før initiering af EVUSHELD hos personer med høj risiko for kardiovaskulære eller tromboemboliske hændelser. Patienterne bør informeres om tegn og symptomer, der tyder på kardiovaskulær hændelse (især brystmerter, dyspnø, utilpashed, svimmelhed eller mæthed) og at søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis sådanne symptomer opstår.

Klinisk signifikante blødningsforstyrrelser

Som ved alle andre intramuskulære injektioner bør EVUSHELD gives med forsigtighed til patienter med trombocytopeni eller anden koagulationsforstyrrelse.

Antiviral resistens

De kliniske studier med EVUSHELD blev udført, da Alfa-, Beta-, Gamma- og Delta-varianterne var dominerende. Effektiviteten af tixagevimab og cilgavimab mod nogle cirkulerende SARS-CoV-2-varianter med nedsat *in vitro*-følsomhed er usikker (se pkt. 5.1).

Baseret på kliniske data fra PROVENT estimeres beskyttelsesvarigheden efter administration af en enkelt dosis af EVUSHELD (150 mg tixagevimab og 150 mg cilgavimab) til at være mindst 6 måneder. På grund af det observerede fald i *in vitro*-neutraliseringsaktivitet mod Omikron-subvarianterne BA.1, BA.1.1 (BA.1+R346K), BA.4 og BA.5 er varigheden af beskyttelsen af EVUSHELD for disse subvarianter for nuværende ikke kendt.

Vacciner mod COVID-19

Præ-eksponeringsprofylakse med EVUSHELD er ikke en erstatning for vaccination af personer, der anbefales COVID-19-vaccination.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Farmakokinetiske interaktioner

Der er ikke udført humane interaktionsstudier.

EVUSHELD forventes ikke at undergå metabolisering af leverenzymmer eller via renal elimination. Tixagevimab og cilgavimab udskilles ikke renalt og metaboliseres ikke af cytochrom P450 (CYP)-enzymmer; derfor er interaktioner med lægemidler, der udskilles renalt, eller som er substrater, inducere eller hæmmere af CYP-enzymmer, usandsynlige.

Baseret på farmakokinetisk (PK)-modellering havde COVID-19 vaccination efter administration af EVUSHELD ingen klinisk relevant indvirkning på clearance af EVUSHELD.

Baseret på PK-modellering havde immunkompromitteret tilstand ingen klinisk relevant indvirkning på clearance af EVUSHELD.

Farmakodynamiske interaktioner

Der er ikke udført humane interaktionsstudier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af tixagevimab og cilgavimab til gravide kvinder.

Der er ikke udført non-kliniske reproduktionstoksicitetsstudier med tixagevimab og cilgavimab (se pkt. 5.3). I studier af vævskrydsreaktivitet med tixagevimab og cilgavimab under anvendelse af humant føtalt væv blev der ikke påvist nogen binding af klinisk betydning. Humane immunglobulin G1 (IgG1)-antistoffer vides at passere placenta, og derfor har tixagevimab og cilgavimab potentiale til at blive overført fra moderen til det udviklende foster. Fordele eller risici ved behandlingens potentielle overførsel via placenta af tixagevimab og cilgavimab til det udviklende foster er ikke kendt.

EVUSHELD bør kun anvendes under graviditet, hvis den potentielle fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om tixagevimab og cilgavimab udskilles i human mælk, men maternel IgG er kendt for at blive udskilt i mælk i de første dage efter fødsel.

Da tixagevimab og cilgavimab direkte angriber spike-proteinet af SARS-CoV-2, og i lyset af lav systemisk absorption efter oral indtagelse af antistoffer, kan administration af EVUSHELD under amning overvejes, når det er klinisk indiceret.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningen af tixagevimab og cilgavimab på human fertilitet. Virkningen på mandlig og kvindelig fertilitet er ikke blevet evalueret i dyrestudier.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

EVUSHELD påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

I alt 4 210 voksne deltagere havde modtaget 150 mg tixagevimab og 150 mg cilgavimab via intramuskulær injektion i fase III profylaksestudierne. De mest almindelige bivirkninger ($\geq 1\%$) var reaktioner på injektionsstedet (1,6 %) og hypersensitivitet (1,0 %).

I alt 452 ambulante voksne patienter med mild til moderat COVID-19 fik i et fase III-behandlingsstudie 300 mg tixagevimab og 300 mg cilgavimab via intramuskulær injektion. Den samlede sikkerhedsprofil var magen til den, som blev rapporteret hos deltagere, som fik 150 mg tixagevimab og 150 mg cilgavimab i profylaksestudierne. Den mest almindelige bivirkning ($\geq 1\%$) var reaktioner på injektionsstedet (2,4 %).

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne i tabel 2 er opført efter MedDRA systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden er defineret i følgende kategorier: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 2 Tabel over bivirkninger

MedDRA Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed ^a
Immunsystemet	Hypersensitivitet ^b	Almindelig
	Anafylaksi ^c	Sjælden
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Injektionsrelateret reaktion ^d	Ikke almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Reaktion på injektionsstedet ^e	Almindelig

a Hyppigheden er baseret på eksponering for 150 mg tixagevimab og 150 mg cilgavimab i de samlede data fra profylaksestudierne.

b Herunder de foretrukne termer udslæt og urticaria.

c Identificeret fra rapporter efter markedsføring/efter godkendelse (se pkt. 4.4).

d Beskrivelse af hændelser rapporteret under den foretrukne term injektionsrelateret reaktion omfatter hovedpine, kulderystelser og rødme, ubehag eller ømhed i området, hvor injektionen blev givet.

e Herunder de foretrukne termer smerter på injektionsstedet, erytem på injektionsstedet, pruritus på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet og induration på injektionsstedet.

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen tilgængelige data for pædiatriske patienter < 18 år (se pkt. 4.2 og 5.2).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen specifik behandling for overdosering med tixagevimab og cilgavimab. Behandling af overdosering bør bestå af generelle understøttende foranstaltninger, herunder monitorering af vitale tegn og observation af patientens kliniske status.

I kliniske studier er intramuskulære doser på op til 300 mg hver af tixagevimab og cilgavimab og intravenøse doser på op til 1 500 mg hver af tixagevimab og cilgavimab blevet administreret uden dosisbegrænsende toksicitet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsera og immunoglobuliner, antivirale monoklonale antistoffer, ATC-kode: J06BD03.

Virkningsmekanisme

Tixagevimab og cilgavimab er to rekombinante humane IgG1k monoklonale antistoffer med aminosyresubstitutioner i Fc-regionerne til forlængelse af antistofhalveringstiden og til reduktion af antistofeffektorfunktionen og den potentielle risiko for antistofafhængig forstærkning af sygdom (se pkt. 5.3). Tixagevimab og cilgavimab kan samtidigt binde sig til ikke-overlappende områder af spike-proteinreceptorbindingsdomænet (RBD) af SARS-CoV-2. Tixagevimab, cilgavimab og kombinationen heraf binder sig til spike med ligevægtsdissociationskonstanter på henholdsvis $K_D = 2,76 \text{ pM}$, $13,0 \text{ pM}$ og $13,7 \text{ pM}$, hvilket blokerer dets interaktion med den humane ACE2-receptor og resulterer i en blokade af virusindtrængning. Tixagevimab, cilgavimab og kombinationen heraf blokerede RBD-binding til den humane ACE2-receptor med IC_{50} -værdier på henholdsvis $0,32 \text{ nM}$ (48 ng/ml), $0,53 \text{ nM}$ (80 ng/ml) og $0,43 \text{ nM}$ (65 ng/ml).

Antiviral aktivitet

I et viralt SARS-CoV-2 neutraliseringsassay på Vero E6-celler neutraliserede tixagevimab, cilgavimab og kombinationen af de to stoffer SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020-isolat) med EC_{50} -værdier på henholdsvis $60,7 \text{ pM}$ (9 ng/ml), $211,5 \text{ pM}$ (32 ng/ml) og $65,9 \text{ pM}$ (10 ng/ml). Disse *in vitro*-værdier korrelerer med *in vivo* klinisk effektive serumkoncentrationer på $2,2 \text{ mikrog/ml}$ EVUSHELD.

Antiviral resistens

SARS-CoV-2 eller rekombinant vesikulær stomatitis-virus, der koder for SARS-CoV-2 spike-protein (pseudovirus) blev serielt passeret i cellekulturer med tixagevimab eller cilgavimab alene eller i en kombination af de to stoffer. Escape-varianter blev identificeret efter passage med cilgavimab, men ikke med tixagevimab eller i en kombination af de to stoffer.

I neutraliseringsassays ved anvendelse af rekombinante SARS-CoV-2-pseudovira, der indeholder individuelle spike-substitutioner identificeret i cirkulerende SARS-CoV-2, inkluderede varianter med reduceret følsomhed over for tixagevimab alene dem med F486S (> 600 gange) og F486V (121 til 149 gange) og varianter med reduceret modtagelighed for cilgavimab alene inkluderede dem med R346I (> 200 gange), K444E (> 200 gange), K444Q (> 200 gange) og K444R (> 200 gange).

Tixagevimab og cilgavimab i kombination bibeholdt fuld til næsten fuld neutraliseringsaktivitet mod pseudovirus og/eller levende virus SARS-CoV-2 variantstammer, der indeholder alle spike-substitutioner identificeret i Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1) Delta (B.1.617.2) og Delta [+K417N] (AY.1/AY.2) og Omikron (BA.2) bekymringsvarianter. Pseudotypebestemte VLP'er, der udtrykker spike-protein og autentisk SARS-CoV-2 Omikron BA.1-variant (B.1.1.529) og Omikron BA.1.1 (B.1.1.529 [+R346K]) viste reduceret modtagelighed over for tixagevimab og cilgavimab i kombination (tabel 3).

Indsamling af data sker løbende for bedre at forstå, hvordan små reduktioner i aktivitet set i autentiske SARS-CoV-2- eller pseudotype VLP-assays kan korrelere med kliniske resultater.

Tabel 3 Pseudovirus og autentiske SARS-CoV-2 neutraliseringsdata for SARS-CoV-2 variantsubstitutioner med tixagevimab og cilgavimab i kombination

Pango-afstamning med spike-protein-substitutioner	Karakteristiske RBD-substitutioner testet	Gange reduktion i modtagelighed ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Pseudovirus ^b	Levende virus ^c	Pseudovirus ^b	Levende virus ^c
Bekymringsvarianter					
B.1.1.7 (Alfa, Storbritannien)	N501Y	1,0 - 5,2	0,5 - 1,4	1,1 - 9,0	4 - 39,5
B.1.351 (Beta, Sydafrika)	K417N:E484K:N501Y	2,5 - 5,5	0,9 - 3,8	5,6 - 11,4	6,5 - 256
P.1 (Gamma, Brasilien)	K417T:E484K:N501Y	0,8 - 1,7	0,4 - 2,0	1,8 - 2,7	3,2 - 8
B.1.617.2 (Delta, Indien)	L452R:T478K	1 - 1,2	0,6 - 1,0	1,9 - 2,2	3 - 7,5
AY.1/AY.2 (Delta [+K417N], Indien)	K417N:L452R:T478K	1,0	ND	1,9	ND
B.1.1.529 Omikron, BA.1 (Botswana)	G339D:S371L:S373P: S375F:K417N:N440K: G446S:S477N:T478K: E484A:Q493R:G496S: Q489R:N501Y:Y505H	132 - 183	12 - 30	51 - 277	147 - 278
Omikron BA.1.1 (diverse lande)	G339D:R346K:S371L: S373P: S375F:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: G496S:Q489R:N501Y: Y505H	424	176	466	1147
Omikron BA.2 (diverse lande)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K:S 477N: T478K:E484A: Q493R:Q498R:N501Y: Y505H:H655Y:N679K:P 681H:N764K	3,2	5,4	9,8	35
Omikron BA.2.12.1 (USA)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452Q:S477N+T478K: E484A:Q493R:Q498R: N501Y: Y505H	5	ND	10,7	ND
Omikron BA.3 (diverse lande)	G339D:S371F:S373P: S375F:D405N:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: Q498R:N501Y:Y505H	16	ND	34,5	ND
Omikron BA.4 (diverse lande)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452R:S477N:T478K: E484A:F486V:Q498R: N501Y:Y505H	33 - 65	ND	65 - 69,4	ND

Pango-afstamning med spike-protein-substitutioner	Karakteristiske RBD-substitutioner testet	Gange reduktion i modtagelighed ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Pseudovirus ^b	Levende virus ^c	Pseudovirus ^b	Levende virus ^c
Omikron BA.5 (diverse lande)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452R:S477N:T478K: E484A:F486V:Q498R: N501Y:Y505H	33 - 65	4,2 - 16	65 - 69,4	56,6 - 229
Interessevarianter					
B.1.525 (Eta, diverse lande)	E484K	1,8 - 3,1	ND	5 - 9,5	ND
B.1.526 (Iota, USA)	E484K	0,8 - 3,4	0,3 - 1,8	1,9 - 5,2	1,0 - 7,0
B.1.617.1 (Kappa, Indien)	L452R:E484Q	0,9 - 3,4	0,5 - 1,3	2,5 - 5,1	2,0 - 5,0
C.37 (Lambda, Peru)	L452Q:F490S	0,7	ND	1,1	ND
B.1.621 (Mu, Colombia)	R346K:E484K:N501Y	7,5	ND	17,3	ND
Monitoreringsvarianter til yderligere overvågning					
B.1.427 / B.1.429 (Epsilon, USA)	L452R	0,8 - 2,9	1,3 - 3,5	1,0 - 4,5	5,0 - 14,0
R.1 (diverse lande)	E484K	3,5	ND	4,6	ND
B.1.1.519 (diverse lande)	T478K	1,0 - 1,4	ND	2,0 - 2,3	ND
C.36.3 (diverse lande)	R346S:L452R	2,3	ND	3,9	ND
B.1.214.2 (diverse lande)	Q414K:N450K	0,8	ND	1,6	ND
B.1.619.1 (diverse lande)	N440K:E484K	3,3	ND	7,6	ND
Varianter deeskaleret fra yderligere overvågning					
P.2 (Zeta, Brasilien)	E484K	2,9	ND	10,4	ND
B.1.616 (Frankrig)	V483A	0,4 - 0,5	ND	1,1 - 1,2	ND
A.23.1 (Storbritannien)	V367F	0,4	ND	0,5	ND
A.27 (diverse lande)	L452R:N501Y	0,8	ND	1,8	ND
AV.1 (diverse lande)	N439K:E484K	5,9	ND	13,0	ND

a Interval af reduceret *in vitro*-styrke på tværs af flere sæt af samtidigt forekommende substitutioner og/eller testlaboratorier ved brug af analyser af forskningsgrad; gennemsnitligt antal ændringer i halv maksimal inhiberende koncentration (IC₅₀) af monoklonalt antistof påkrævet for en 50 % reduktion i infektion sammenlignet med vildtype-referencestamme.

b Pseudovira, der udtrykker hele SARS-CoV-2 spike-variantproteinet og individuelle karakteristiske spike-substitutioner, undtagen L452Q, blev testet, herunder Alfa (+L455F, E484K, F490S, Q493R og/eller S494P) og Delta (+K417N) med yderligere indikerede RBD-substitutioner der ikke længere detekteres eller detekteres ved ekstremt lave niveauer inden for disse afstamninger.

c Autentisk SARS-CoV-2, der udtrykker hele varianten af spike-proteinet, blev testet, inklusive Alfa (+E484K eller S494P), der indeholder yderligere indikerede RBD-substitutioner, der ikke længere detekteres eller detekteres ved ekstremt lave niveauer inden for disse afstamninger.

ND, ikke bestemt; RBD, receptorbindingsdomæne.

Det vides ikke, hvordan data for pseudovirus eller autentisk SARS-CoV-2 neutraliseringsfølsomhed korrelerer med kliniske resultater.

I PROVENT var sekventeringsdata indsamlet ved sygdomsbesøg tilgængelige for 21 deltagere med symptomatisk COVID-19-infektion (7 fik tixagevimab og cilgavimab, og 14 fik placebo). Ved en allelfraction $\geq 25\%$ var de mest almindeligt observerede bekymringsvarianter eller interessevarianter Alfa (5 hændelser i alt; alle i placebo) og Delta (7 hændelser i alt; 6 i placebo og 1 i EVUSHELD), og 7 sekvenser af den oprindelige stamme blev også observeret (3 i placebo og 4 i EVUSHELD).

Det er muligt, at resistensassocierede varianter af tixagevimab og cilgavimab sammen kunne have krydsresistens over for andre monoklonale antistoffer rettet mod RBD af SARS-CoV-2. Tixagevimab og cilgavimab bevarede tilsammen aktivitet mod pseudovirus, der indeholder individuelle SARS-CoV-2 spike-substitutioner (E484D/K/Q, F490S, Q493R, S494P, K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, F486V og Q493K) identificeret i neutraliserende escape varianter af andre monoklonale antistoffer, der er målrettet RBD af SARS-CoV-2 RBD spike protein.

Ved første besøg i TACKLE var sekventeringsdata tilgængelige for 748 deltagere (382 fik tixagevimab og cilgavimab, og 367 fik placebo). I en allelfraction $\geq 25\%$ var andelen af deltagere, som var inficeret med bekymrings- eller interessevarianter, afbalanceret på tværs af behandlingsgrupperne, herunder deltagere med Alfa, Beta, Gamma, Delta, Lambda og My.

Farmakodynamisk virkning

I PROVENT, efter en intramuskulær dosis af 150 mg tixagevimab og 150 mg cilgavimab, på dag 8, 29, 58, 92, 183 og 366 var de neutraliserende antistof GMT'er henholdsvis 19, 23, 18, 14, 6 og 3 gange højere end GMT målt i rekonvalescent plasma fra COVID-19-patienter (GMT= 30,8).

I TACKLE, efter en enkelt intramuskulær dosis af 300 mg tixagevimab og 300 mg cilgavimab, blev der observeret en mere end 5 gange stigning i de neutraliserende antistof GMT'er i EVUSHELD-gruppen til og med dag 169 *versus* placebogruppen med en stigning på 16, 14, 22, 18 og 5,3 gange i forhold til placebo på henholdsvis dag 6, 15, 29, 85 og 169.

Immunogenicitet

I PROVENT blev behandlingsrelaterede anti-tixagevimab, anti-cilgavimab og anti-EVUSHELD antistoffer påvist efter en enkelt EVUSHELD-dosis (150 mg tixagevimab og 150 mg cilgavimab) hos 7,6 % (234/3 085), 11,3 % (341/3 024) og 13,1 % (403/3 086) ADA-evaluerbare deltagere, der modtog EVUSHELD.

I TACKLE blev behandlingsrelaterede anti-tixagevimab, anti-cilgavimab og anti-EVUSHELD antistoffer påvist efter en enkelt EVUSHELD-dosis (300 mg tixagevimab og 300 mg cilgavimab) hos henholdsvis 7,3 % (27/372), 12,7 % (46/363) og 14,5 % (54/373) ADA-evaluerbare deltagere.

Der er ikke observeret tegn på en sammenhæng mellem ADA og nogen indvirkning på PK eller sikkerhed.

Klinisk virkning

Profylakse af COVID-19

PROVENT var et randomiseret (2:1), dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk fase III-studie, der undersøger EVUSHELD til præ-eksponeringsprofylakse af COVID-19 hos voksne ≥ 18 år. De inkluderede deltagere var personer, der blev anset for at have øget risiko for utilstrækkeligt respons på aktiv immunisering (på grund af alder ≥ 60 år, komorbiditet, allerede eksisterende kronisk sygdom, immunkompromitteret eller intolerant over for vaccination) eller med øget risiko for SARS-CoV-2 infektion (på grund af deres placering eller omstændigheder på tidspunktet for inkludering, for

eksempel sundhedspersonale, herunder personale til langtidsplejefaciliteter, der arbejder i industrielle højrisikomiljøer eller bor tæt, herunder studerende på sovesale og militærkaserner). Deltagerne modtog enten 150 mg tixagevimab og 150 mg cilgavimab eller placebo administreret som to separate intramuskulære injektioner. Studiet ekskluderede deltagere med en anamnese med laboratoriebekræftet SARS-CoV-2 infektion eller SARS-CoV-2 antistofpositiv ved screening.

Baseline-demografien var velafbalanceret på tværs af EVUSHELD- og placeboarmen. Medianalderen var 57 år (24 % af deltagerne var i alderen 65 år eller derover og 4 % af deltagerne var 75 år eller derover), 46 % af deltagerne var kvinder, 73 % var hvide, 3 % var asiatiske, 17 % var sorte/afroamerikanere og 15 % var latinamerikanske. Ud af de 5 197 deltagere havde 78 % *baseline*-komorbiditet eller karakteristika forbundet med en øget risiko for alvorlig COVID-19, herunder fedme (42 %), diabetes (14 %), kardiovaskulære sygdomme (8 %), cancer, herunder cancer i anamnesen (7 %), kronisk obstruktiv lungesygdom (5 %), kronisk nyresygdom (5 %), kronisk lever sygdom (5 %), i behandling med immunsuppressiv medicin (3 %) og immunsuppressiv sygdom (< 1%).

Den primære analyse omfattede 5 172 deltagere, som var SARS-CoV-2 RT-PCR-negative ved *baseline*, hvoraf 3 441 modtog EVUSHELD og 1 731 modtog placebo. EVUSHELD reducerede signifikant (p -værdi < 0,001) risikoen for SARS-CoV-2 RT-PCR positiv symptomatisk sygdom (COVID 19) sammenlignet med placebo (tabel 4). Den mediane opfølgningstid efter administration var 83 dage.

Tabel 4 Incidens af COVID-19

	N	Antal hændelser ^a , n (%)	Relativ risikoreduktion, % (95 % CI)
EVUSHELD ^b	3 441	8 (0,2 %)	77 % (46, 90)
Placebo	1 731	17 (1,0 %)	

CI = Konfidensinterval, N = antal deltagere i analysen.

a Primært endepunkt, en deltager blev defineret som et COVID-19-tilfælde, hvis deres første tilfælde af SARS-CoV-2 RT-PCR positiv symptomatisk sygdom opstod efter administration og før dag 183.

b 150 mg tixagevimab og 150 mg cilgavimab.

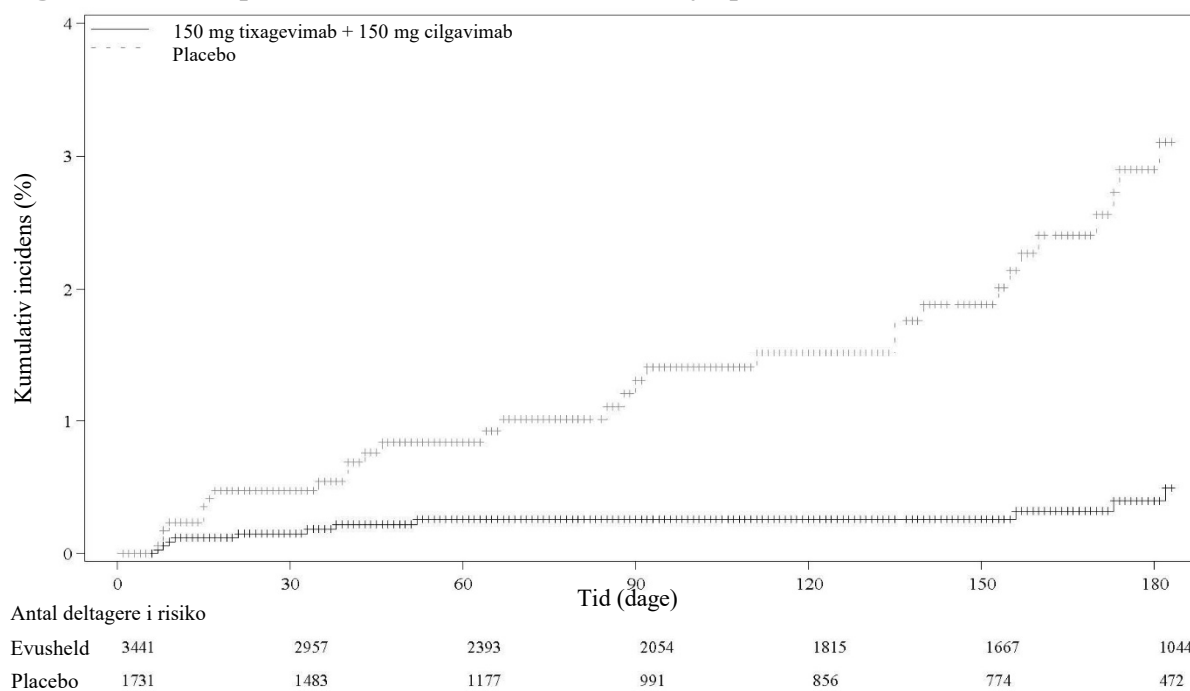
Virkingen var konsistent på tværs af foruddefinerede undergrupper, herunder alder, køn, etnicitet og *baseline*-komorbiditeter eller karakteristika forbundet med en øget risiko for alvorlig COVID-19.

Blandt deltagere, der fik EVUSHELD, var der ingen alvorlige/kritiske COVID-19 hændelser (defineret som SARS-CoV-2 RT-PCR-positiv symptomatisk sygdom karakteriseret ved et minimum af enten lungebetændelse [feber, hoste, takypnø eller dyspnø, og lungeinfiltrater] eller hypoxæmi [SpO_2 < 90 % i almindelig luft og/eller alvorlig åndedrætsbesvær] og en WHO-score på Clinical Progression Scale på 5 eller højere) sammenlignet med én hændelse (0,1 %) blandt deltagere, der fik placebo.

En yderligere data cut-off blev udført for at tilvejebringe post-hoc opdaterede sikkerheds- og virkningsanalyser; medianopfølgningen var 6,5 måneder for deltagere i både EVUSHELD- og placeboarmen. Den relative risikoreduktion af SARS-CoV-2 RT-PCR-positiv symptomatisk sygdom var 83 % (95 % CI 66, 91), med 11/3 441 (0,3 %) hændelser i EVUSHELD-armen og 31/1 731 (1,8 %) hændelser i placeboarmen, se figur 1). Blandt deltagere, der fik EVUSHELD, var der ingen alvorlige/kritiske COVID-19 hændelser sammenlignet med 5 hændelser blandt deltagere, der fik placebo.

I eksplorative analyser af alle deltagere, som fik EVUSHELD eller placebo, inklusive 25 deltagere, der efterfølgende blev fundet at have været SARS-CoV-2 RT-PCR-positive ved *baseline*, var den relative risikoreduktion for SARS-CoV-2 RT-PCR-positiv symptomatisk sygdom 78 % (95 % CI 59, 88) med 14/3 460 (0,4%) hændelser i EVUSHELD-armen og 31/1 737 (1,8%) hændelser i placeboarmen ved en median opfølgning på 6,5 måneder.

Figur 1 Kaplan Meier: Kumulativ incidens af symptomatisk COVID-19



De dominerende SARS-CoV-2-varianter, som var i omløb i den tidsperiode, og som er repræsenteret i figur 1, var Alfa, Beta, Gamma, Epsilon og Delta. På baggrund af forekomsten af primære endepunktshændelser var effektens varighed 6 måneder.

Behandling af mild til moderat COVID-19

TACKLE var et randomiseret (1:1), dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk fase III-studie, der undersøger EVUSHELD til behandling af voksne patienter med mild til moderat COVID-19. Studiet inkluderede personer, der ikke havde fået COVID-19-vaccination, som ikke var hospitalsindlagt til behandling af COVID-19, og som havde mindst 1 eller flere symptomer på COVID-19, som var i det mindste af mild sværhedsgrad. Behandlingen blev indledt inden for 3 dage efter at have fået en positiv test for SARS-CoV-2-virusinfektion og inden for ≤ 7 dage efter debut af symptomer på COVID-19. Patienterne fik standardbehandling og enten 300 mg tixagevimab og 300 mg cilgavimab (N= 413) eller placebo (N= 421), der blev administreret som to separate intramuskulære injektioner. Deltagerne blev stratificeret efter tid fra symptomdebut (≤ 5 dage *versus* >5 dage) og risiko for progression til alvorlig COVID-19 (høj risiko *versus* lav risiko).

Demografi og sygdoms karakteristika var velbalancerede på tværs af behandlings- og placebo grupperne. Ved *baseline* var medianalderen 46 år (hvor 13 % af forsøgspersonerne var 65 år eller derover), 50 % af deltagerne var kvinder, 62 % var hvide, 5,6 % var asiatiske, 4,0 % var sorte, og 52 % var spanskamerikanske/latinamerikanske. Størstedelen af deltagerne (84 %) var seronegative ved *baseline*, og 90 % blev anset for at have højere risiko for at udvikle alvorlig COVID-19, der defineres som enten personer i alderen 65 år og derover ved randomisering eller personer i alderen < 65 år, som har mindst én medicinsk tilstand eller anden faktor, der medfører en højere risiko for progression til alvorlig COVID-19. Komorbiditeter med høj risiko omfattede: svær overvægt (BMI ≥ 30) (43 %), rygning (nuværende eller tidligere) (40 %), hypertension (28 %), kronisk lungesygdom eller moderat til svær astma (12 %), diabetes (12 %), kardiovaskulær sygdom (herunder tidligere slagtilfælde) (9 %), immunkompromitteret tilstand (fra transplantation af faste organer, blod- eller knoglemarvstransplantation, immundefekter, hiv, brug af kortikosteroider eller brug af andre immunsupprimerende lægemidler) (5 %), cancer (4 %), kronisk nyresygdom (2 %) eller kronisk leversygdom (2 %).

Ved *baseline* havde 88 % af patienterne en WHO-score på Clinical Progression Scale på 2, og 12 % havde en WHO-score på Clinical Progression Scale på 3 for COVID-19, og medianvarigheden af symptomer før behandling var 5 dage.

Det primære effektendepunkt var sammensat af enten alvorlig COVID-19 eller dødsfald af enhver årsag ved dag 29 hos deltagere, som modtog behandling inden for 7 dage fra symptomdebut, og som ikke var hospitalsindlagt ved *baseline*. Alvorlig COVID-19 blev defineret som kendetegnet ved enten pneumoni (feber, hoste, takypnø eller dyspnø og lungeinfiltrater observeret på røntgen af eller CT-scanning af lungerne) eller hypoksæmi ($SpO_2 < 90\%$ i rumluft og/eller alvorligt åndedrætsbesvær) og en WHO-score på Clinical Progression Scale på 5 eller højere. EVUSHELD udviste en statistisk signifikant reduktion i alvorlig COVID-19 eller dødsfald af enhver årsag sammenlignet med placebo (tabel 5). På grund af den lille prøvestørrelse kan der ikke konkluderes noget om virkningen hos seropositive patienter.

Tabel 5 Forekomst af alvorlig COVID-19 eller dødsfald af enhver årsag til og med dag 29

Population	Behandling	N	Antal hændelser, n (%)	Relativ risikoreduktion, % (95 % CI)	p-værdi ^a
Ambulante patienter, som fik dosis ≤ 7 dage fra symptomdebut (mFAS)	EVUSHELD ^b	407	18 (4,4 %)	50 % (15, 71)	p= 0,010
	Placebo	415	37 (8,9 %)		
Alle randomiserede deltagere, herunder hospitalsindlagte og ambulante patienter (FAS)	EVUSHELD ^b	446	24 (5,4 %)	42 % (5, 64)	p= 0,028
	Placebo	444	44 (9,2 %)		

CI = Konfidensinterval, N= Antal deltagere inkluderet i analyse, mFAS= Modificeret fuldt analysesæt, FAS= Fuldt analysesæt

a. Resultater fra en CMH-test stratificeret efter tid fra symptomdebut (≤ 5 vs. > 5 dage) og risiko for progression til alvorlig COVID-19 (høj vs. lav).

b. 300 mg tixagevimab og 300 mg cilgavimab
Manglende responsdata blev ikke tilskrevet.

Den relative risikoreduktion var 67 % (95 % CI af 31, 84) hos ambulante patienter, som fik dosis inden for 5 dage efter symptomdebut (p= 0,002).

Resultaterne for det primære sammensatte endepunkt blev drevet af forekomsten af alvorlig COVID-19. Indtil dag 29 blev der rapporteret 7 dødsfald, 3 i EVUSHELD-armen og 4 i placeboarmen. Ud af de 7 dødsfald var de 2 ikke COVID-19-relateret. Begge disse forekom i EVUSHELD-armen og bidrog til det primære sammensatte endepunkt.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med EVUSHELD i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved profylakse og behandling af COVID-19 (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Farmakokinetikken for tixagevimab og cilgavimab er sammenlignelig, lineær og dosisproportional mellem 150 mg tixagevimab og 150 mg cilgavimab og 1 500 mg tixagevimab og 1 500 mg cilgavimab efter en enkelt intravenøs administration. Populationsfarmakokinetisk analyse af data fra raske forsøgspersoner og patienter, som deltog i tre fase III-studier med tixagevimab og cilgavimab i præeksponeringsprofylakse (PROVENT), posteksponeringsprofylakse (STORMCHASER) og behandling af let til moderat COVID-19 (TACKLE), samt data fra fem yderligere fase I- og fase II-studier, med doser varierende fra 300 mg (150 mg tixagevimab og 150 mg cilgavimab) til 600 mg (300 mg tixagevimab og 300 mg cilgavimab) intramuskulær administration og 300 mg (150 mg tixagevimab og 150 mg cilgavimab) til 3 000 mg (1 500 mg tixagevimab og 1 500 mg

cilgavimab) intravenøs administration understøtter dosisproportionalitet for tixagevimab, cilgavimab og EVUSHELD.

Absorption

Baseret på PK-modellering efter en enkelt intramuskulær dosis på 150 mg tixagevimab og 150 mg cilgavimab var den forudsagte mediane (90 % prognoseinterval [PI]) maksimale serumkoncentration (C_{max}) af EVUSHELD 26,9 mikrog/ml (90 % PI: 12,6, 53,7); mediantid til opnåelse af C_{max} (T_{max}) var 19 dage (90 % PI: 5, 45).

Efter en enkelt intramuskulær dosis på 300 mg tixagevimab og 300 mg cilgavimab var det forudsagte C_{max} af EVUSHELD 53,9 mikrog/ml (90 % PI: 25,2, 107,3), hvilket blev opnået ved en median T_{max} på 19 dage (90 % PI: 5, 46).

Den estimerede absolutte biotilgængelighed var 67,1 % for EVUSHELD, 61,5 % for tixagevimab og 65,8 % for cilgavimab.

Fordeling

Baseret på PK-modellering var det centrale distributionsvolumen 3,17 l for tixagevimab og 3,52 l for cilgavimab. Det perifere distributionsvolumen var 1,77 l for tixagevimab og 1,82 l for cilgavimab.

Biotransformation

Tixagevimab og cilgavimab forventes at blive nedbrudt til små peptider og aminosyrekomponenter via kataboliske veje på samme måde som endogene IgG-antistoffer.

Elimination

Clearance (CL)-medianen (95 % CI) var 0,050 (0,049, 0,052) l/dag for EVUSHELD, 0,046 (0,044, 0,047) l/dag for tixagevimab og 0,052 (0,049, 0,054) l/dag for cilgavimab med interindividuel variabilitet på henholdsvis 43 %, 41 % og 44 %. Den estimerede populationsmediane (5. og 95. percentil) terminale eliminationshalveringstid var 79 (46, 101) dage for EVUSHELD, 81 (49, 106) dage for tixagevimab og 78 (49, 97) dage for cilgavimab.

Efter en enkelt intramuskulær dosis på 150 mg tixagevimab og 150 mg cilgavimab var den forudsagte mediane serumkoncentration af EVUSHELD 24,5 mikrog/ml (90 % PI: 11,8, 44,8) på dag 29 og 6,2 mikrog/ml (90 % PI: 1,8, 14,7) på dag 183.

Efter en enkelt intramuskulær dosis på 300 mg tixagevimab og 300 mg cilgavimab var den forudsagte mediane serumkoncentration af EVUSHELD 49,1 mikrog/ml (90 % PI: 23,6, 89,5) på dag 29 og 12,5 mikrog/ml (90 % PI: 3,6, 29,3) på dag 183.

Der var ingen klinisk relevante forskelle i clearance af tixagevimab eller cilgavimab blandt deltagerne med COVID-19, som deltog i TACKLE, sammenlignet med dem, der deltog i profylaksestudierne.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført specifikke studier for at undersøge virkningen af nedsat nyrefunktion på farmakokinetikken af tixagevimab og cilgavimab.

Tixagevimab og cilgavimab elimineres ikke intakt i urinen, hvorfor nedsat nyrefunktion ikke forventes at påvirke eksponeringen af tixagevimab og cilgavimab signifikant. Tilsvarende forventes dialyse ikke at påvirke PK af tixagevimab og cilgavimab.

Baseret på PK-populationsanalyse er der ingen forskel i clearance af tixagevimab og cilgavimab hos patienter med nedsat nyrefunktion (vurderet via *baseline* eGFR og kreatinclearance) sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. I populations-PK-modellen var der et utilstrækkeligt antal deltagere med alvorligt nedsat nyrefunktion til at kunne drage nogle konklusioner.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført specifikke studier for at undersøge virkningerne af nedsat leverfunktion på PK af tixagevimab og cilgavimab. Påvirkningen af nedsat leverfunktion på PK af tixagevimab og cilgavimab forventes at være lav.

Tixagevimab og cilgavimab forventes at blive kataboliseret af flere væv gennem proteolytisk nedbrydning til aminosyrer og recirkulering til andre proteiner; derfor forventes nedsat leverfunktion ikke at påvirke eksponeringen af tixagevimab og cilgavimab.

Ældre

Ud af deltagerne i den samlede farmakokinetiske analyse var 17,6 % (N= 871) 65 år eller derover, og 3,2 % (N= 156) var 75 år eller derover. Der er ingen klinisk betydningsfuld forskel i PK af tixagevimab og cilgavimab hos geriatriske personer (≥ 65 år) sammenlignet med yngre personer.

Pædiatrisk population

PK af tixagevimab og cilgavimab hos personer <18 år er ikke blevet evalueret.

Ved brug af farmakokinetisk modellering og -simulering forventes det anbefalede doseringsregime at resultere i sammenlignelige serumeksponeringer af tixagevimab og cilgavimab hos unge i alderen 12 år eller derover, som vejer mindst 40 kg, med dem som er observeret hos voksne, da voksne med lignende legemsvægt har været inkluderet i de kliniske studier af profylakse og behandling.

Høj legemsvægt

Baseret på populationsfarmakokinetiske analyser blev der observeret et fald i maksimal EVUSHELD serumkoncentration og koncentration efter 6 måneder med øget legemsvægt. Den maksimale serumkoncentration og koncentration efter 6 måneder hos en voksen, der vejer 108 kg (87,5 percentil), blev begge forudsagt at være ca. 24 % lavere end hos en voksen, der vejer 81 kg (median).

Andre særlige populationer

Baseret på en populations-PK-analyse havde køn, alder, race, etnicitet, kardiovaskulær sygdom, diabetes og immunkompromittering ingen klinisk relevant effekt på PK af tixagevimab og cilgavimab.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Karcinogenese, mutagenese og reproduktionstoksikologiske studier er ikke blevet udført med tixagevimab og cilgavimab.

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra studier af vævsbinding og et studie af toksicitet efter en enkeltdosis i cynomolgusaber, herunder vurdering af sikkerhedsfarmakologi og lokal tolerance.

Antistofafhængig forstærkning (ADE) af infektion

Potentialet for tixagevimab og cilgavimab til at mediere antistofafhængig viral indtrængning blev vurderet i Fc γ R2-udtrykkende Raji-celler co-inkuberet med rekombinant virus pseudotypebestemt med SARS-CoV-2 spike-protein, med antistofkoncentrationer i et område på 6,6 nM (1 mikrog/ml) til 824 pM (125 ng/ml). Tixagevimab, cilgavimab og kombinationen heraf medierede ikke indtrængning af pseudovirus i disse celler.

Potentialet for ADE blev også evalueret i en ikke-human primatmodel af SARS-CoV-2 ved hjælp af EVUSHELD. Intravaskulær administration før virusinokulering resulterede i en dosisafhængig forbedring af alle målte resultater (totalt viralt RNA i lungerne eller næseslimhinden, niveauer af

infektøse vira i lungerne baseret på TCID₅₀-målinger, og lungeskade samt patologi baseret på histologiske målinger). Der blev ikke observeret tegn på forværring af sygdom ved nogen evalueret dosis, inklusive sub-neutraliserende doser ned til 0,04 mg/kg.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Histidin

Histidinhydrochloridmonohydrat

Saccharose

Polysorbat 80

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Ikke anbrudt hætteglas

2 år.

Klargjorte sprøjter

De klargjorte injektionssprøjter skal administreres med det samme. Hvis umiddelbar administration ikke er mulig, er opbevaringstider og -betingelser før og under anvendelse brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 4 timer ved 2 °C til 25 °C.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod lys.

Må ikke nedfryses.

Må ikke omrystes.

For opbevaringsbetingelser efter anbrud af hætteglas og klargøring af sprøjterne, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Tixagevimab hætteglas

1,5 ml injektionsvæske, opløsning i et klart hætteglas lukket med en chlorbutylelastomerprop forseget med en mørkegrå aluminiumsflip-off-hætte.

Cilgavimab hætteglas

1,5 ml injektionsvæske, opløsning i et klart hætteglas lukket med en chlorbutylelastomerprop forseget med en hvid aluminiumsflip-off-hætte.

Pakningsstørrelse: Hver karton indeholder 2 hætteglas: 1 hætteglas med tixagevimab og 1 hætteglas med cilgavimab.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Instruktioner for håndtering

Dette lægemiddel skal håndteres af sundhedspersonale ved brug af aseptisk teknik for at sikre steriliteten af hver dosis.

Inspicér hætteglassene visuelt for partikler og misfarvning. Både tixagevimab og cilgavimab er klare til opaliserende, farveløse til svagt gule opløsninger. Kassér hætteglassene, hvis opløsningen er uklar, misfarvet eller der observeres synlige partikler. Ryst ikke hætteglassene.

Hver dosis tixagevimab og cilgavimab trækkes op i to separate sprøjter, der skal administreres intramuskulært i to forskellige muskler, fortrinsvis i glutealmusklerne.

For opbevaringsbetingelser for de klargjorte sprøjter, se pkt. 6.3.

Eventuel ubrugt opløsning skal kasseres.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1651/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. marts 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det biologisk aktive stof

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

Lonza Biologics
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801,
USA

WuXi Biologics Co., Ltd.
108 Meiliang Road,
Mashan, Binhu District, Wuxi, Jiangsu 214092,
Folkerepublikken Kina

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

AstraZeneca AB
Gärtnavägen,
SE-152 57 Södertälje,
Sverige

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

EVUSHELD 150 mg + 150 mg injektionsvæske, opløsning
tixagevimab + cilgavimab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas med tixagevimab indeholder 150 mg tixagevimab i 1,5 ml (100 mg/ml).
Hvert hætteglas med cilgavimab indeholder 150 mg cilgavimab i 1,5 ml (100 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, saccharose, polysorbat 80, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas tixagevimab
1 hætteglas cilgavimab
tixagevimab 150 mg/1,5 ml
cilgavimab 150 mg/1,5 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.
Må ikke nedfryses.
Må ikke omrystes.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1651/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

EVUSHELD 150 mg injektion
tixagevimab

i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

150 mg/1,5 ml

6. ANDET

AstraZeneca

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

EVUSHELD 150 mg injektion
cilgavimab

i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

150 mg/1,5 ml

6. ANDET

AstraZeneca

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

EVUSHELD 150 mg + 150 mg injektionsvæske, opløsning tixagevimab + cilgavimab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får EVUSHELD
3. Sådan får du EVUSHELD
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

EVUSHELD består af to aktive stoffer, tixagevimab og cilgavimab. Begge er lægemidler, der kaldes *monoklonale antistoffer*. Disse antistoffer er proteiner, der binder sig til et specifikt protein på SARS-CoV-2, den virus, der forårsager COVID-19. Ved at binde sig til dette protein forhindrer de virussen i at trænge ind i celler hos mennesker.

EVUSHELD anvendes til forebyggelse (præ-eksponeringsprofylakse) af COVID-19 infektion hos voksne og unge i alderen 12 år og derover, der vejer mindst 40 kg.

EVUSHELD anvendes til behandling af voksne og unge i alderen fra 12 år, der vejer mindst 40 kg, og har COVID-19, som:

- ikke har brug for supplerende ilt til behandling af COVID-19, og
- har øget risiko for, at sygdommen udvikler sig alvorlig baseret på lægens vurdering.

2. Det skal du vide, før du får EVUSHELD

Du må ikke få dette lægemiddel

- hvis du **er allergisk** over for tixagevimab, cilgavimab eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du får EVUSHELD

- hvis du har et lavt indhold af blodplader i blodet (der hjælper med størkning af blod), hvis du har problemer med blodpropper eller hvis du tager blodfortyndende medicin (antikoagulantia).
- hvis du nogensinde har haft en alvorlig allergisk reaktion eller vejrtrækningsproblemer, efter at du tidligere har fået EVUSHELD.

Fortæl det til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, eller få straks lægehjælp:

- hvis du bemærker eventuelle symptomer på **hjertesvigt**, såsom:
 - brystmerter
 - åndenød
 - en generel følelse af ubehag, sygdom eller mangel på velvære
 - føler dig svimmel eller mat.
- hvis du bemærker eventuelle tegn på en **alvorlig allergisk reaktion** såsom:
 - vejrtrækningsbesvær eller synkebesvær
 - hævelser af ansigt, læber, tunge eller hals
 - voldsom kløe på huden med rødt udslæt eller hævede buler.

Børn og unge

EVUSHELD må ikke gives til børn under 12 år eller som vejer under 40 kg.

Brug af andre lægemidler sammen med EVUSHELD

Fortæl lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette skyldes, at det endnu ikke vides, om dette lægemiddel påvirker andre lægemidler, eller om den kan blive påvirket af andre lægemidler.

Graviditet og amning

Fortæl lægen eller sygeplejersken, hvis du er gravid eller har mistanke om, at du er gravid.

- Dette skyldes, at der ikke er nok information til at vide, om dette lægemiddel er sikkert til brug under graviditet.
- Dette lægemiddel vil kun blive givet, hvis de potentielle fordele ved behandlingen opvejer de potentielle risici for moderen og det ufødte barn.

Fortæl lægen eller sygeplejersken, hvis du ammer.

- Dette skyldes, at det endnu ikke vides, om dette lægemiddel udskilles i human modermælk, eller hvad virkningerne kan være på barnet eller mælkeproduktionen.
- Din læge vil hjælpe dig med at beslutte, om du skal fortsætte med at amme eller starte behandling med dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er usandsynligt, at EVUSHELD vil påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

3. Sådan får du EVUSHELD

Den anbefalede dosis til forebyggelse (præ-eksponeringsprofylakse) er 300 milligram (mg) givet som to injektioner:

- 150 mg tixagevimab
- 150 mg cilgavimab

Den anbefalede dosis til behandling af mild til moderat COVID-19 er 600 mg givet som to injektioner:

- 300 mg tixagevimab
- 300 mg cilgavimab

EVUSHELD består af to separate opløsninger; den ene indeholder tixagevimab, og den anden indeholder cilgavimab. Du vil få dem af din læge eller sygeplejerske som vil **injicere hver opløsning i en separat muskel**, normalt én i musklen i hver balde. De 2 injektioner gives efter hinanden.

Din læge eller sygeplejerske vil beslutte, hvor længe du skal overvåges, efter du har fået medicinen. Dette er i tilfælde af, at du får bivirkninger.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- overfølsomhedsreaktion (udslæt eller et kløende rødt udslæt eller hævede buler)
- reaktion på injektionsstedet (smerter, rødme, kløe, hævelse i området, hvor injektionen blev givet)

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- reaktioner relateret til injektionen (disse kan f.eks. omfatte hovedpine, kulderystelser og rødme, ubehag eller ømhed i nærheden af det sted, hvor injektionen blev givet)

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 personer)

- pludselig, alvorlig allergisk reaktion med vejrtrækningsbesvær, hævelse, ørthed, hurtig puls, svedtendens og bevidsthedstab (anafylaksi)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du **tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken**. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken er ansvarlig for opbevaring af dette lægemiddel samt korrekt bortskaffelse af produktet. Følgende oplysninger er tiltænkt sundhedspersonalet.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og hætteglasetiketten efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Uåbnede hætteglas:

- Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
- Må ikke nedfryses.
- Må ikke omrystes.
- Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Klargjorte injektionssprøjter skal bruges straks. Om nødvendigt, kan de klargjorte injektionssprøjter opbevares i maksimalt 4 timer ved 2 °C til under 25 °C.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

EVUSHELD indeholder

Aktive stoffer:

- tixagevimab – 150 mg i 1,5 ml opløsning.
- cilgavimab – 150 mg i 1,5 ml opløsning.

Øvrige indholdsstoffer: histidin, histidinhydrochloridmonohydrat, saccharose, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

EVUSHELD indeholder to klare hætteglas af glas med injektionsvæske, opløsning:

- Tixagevimab injektionsvæske, opløsning (mørkegrå hætte) er en klar til opaliserende, farveløs til svagt gul opløsning.
- Cilgavimab injektionsvæske, opløsning (hvid hætte) er en klar til opaliserende, farveløs til svagt gul opløsning.

Hver karton indeholder 2 hætteglas: 1 hætteglas med tixagevimab og 1 hætteglas med cilgavimab.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Fremstiller

AstraZeneca AB
Gärtunavägen,
SE-152 57 Södertälje,
Sverige

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Administration

- Dette lægemiddel skal håndteres af sundhedspersonale ved hjælp af aseptisk teknik for at sikre sterilitet af begge doser.
- Tixagevimab og cilgavimab skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Både tixagevimab og cilgavimab er klare til opaliserende, farveløse til svagt gule opløsninger. Bortskaf hætteglassene, hvis opløsningen er uklar, misfarvet, eller du kan se synlige partikler.
- Hætteglassene må ikke omrystes.
- Efter anbrud af hætteglas kan lægemidlet i hætteglasset opbevares i 4 timer ved 2 °C til 25 °C, hvis det ikke straks anvendes. Opbevaringstider og -betingelser under anvendelse er brugerens ansvar.
- Hver dosis med tixagevimab og cilgavimab trækkes op i to separate sprøjter til intramuskulær injektion i to forskellige muskler, fortrinsvis i glutealmusklerne.
- Der er inkluderet et overskud i hvert hætteglas, så det er muligt at trække 1,5 ml op. Kassér eventuelt ubrugt opløsning, som er tilbage i hætteglasset.
- De klargjorte injektionssprøjter skal administreres straks.
- Hvis administration ikke er mulig straks, er opbevaringstider og -betingelser før og under anvendelse brugerens ansvar og må normalt ikke overstige 4 timer ved 2 °C til 25 °C.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.