

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

EVUSHELD 150 mg + 150 mg stungulyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver askja inniheldur tvö hettuglös:

Hvert hettuglas af tixagevimabi inniheldur 150 mg tixagevimab í 1,5 ml (100 mg/ml).

Hvert hettuglas of cilgavimabi inniheldur 150 mg cilgavimab í 1,5 ml (100 mg/ml).

Tixagevimab og cilgavimab eru framleidd í eggjastokkafrumum úr kíuverskum hömstrum með raðbrigða DNA erfðatækni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hettuglas með tixagevimabi inniheldur 0,6 mg af pólýsorbati 80.

Hvert hettuglas með cilgavimabi inniheldur 0,6 mg af pólýsorbati 80.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (inndæling)

Tær til ópallýsandi, litlaus til aðeins gulleit lausn með sýrustig 6,0.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fyrirbyggjandi meðferð áður en útsetning á sér stað

EVUSHELD er ætlað til að fyrirbyggja COVID-19 áður en útsetning á sér stað hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri sem vega a.m.k. 40 kg (sjá kafla 4.2, 5.1 og 5.2).

Meðferð

EVUSHELD er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum og unglingum (12 ára og eldri sem vega a.m.k. 40 kg) með COVID-19, sem þurfa ekki súrefnisgjöf og eru í aukinni hættu á að sjúkdómur þróist yfir í svæsið COVID-19 (sjá kafla 4.2, 5.1 og 5.2).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Heilbrigðisstarfsmaður verður að gefa EVUSHELD.

Gefa skal lyfið við aðstæður þar sem hægt er að meðhöndla veruleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi. Fylgjast skal með einstaklingum eftir lyfjagjöf í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar.

Skammtar

Fyrirbyggjandi meðferð áður en útsetning á sér stað

Ráðlagður skammtur handa fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri sem vega a.m.k. 40 kg er 150 mg af tixagevimabi og 150 mg af cilgavimabi (tafla 1), gefið sem tvær aðskildar inndælingar í vöðva hvor á eftir annarri.

Engar upplýsingar um öryggi og verkun við endurtekna skammta liggja fyrir.

Vegna minnkaðrar hlutleysandi virkni *in-vitro* er tímalengd varnar EVUSHELD m.t.t. sumra afbrigða ekki þekkt (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Meðferð

Ráðlagður skammtur handa fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri sem vega a.m.k. 40 kg er 300 mg af tixagevimabi og 300 mg af cilgavimabi (tafla 1), gefið sem tvær aðskildar inndælingar í vöðva hvor á eftir annarri.

Gefa skal EVUSHELD eins fljótt og hægt er eftir að SARS-CoV-2 veirupróf mælist jákvætt og innan 7 daga frá því að einkenni COVID-19 koma fyrst fram (sjá kafla 5.1).

Tafla 1 Ráðlagður skammtur

Ábending	Skammtur EVUSHELD tixagevimab + cilgavimab	Skammtur mótefnis	Fjöldi hettuglasa sem þarf ^a	Magn sem á að draga úr hettuglasi
Fyrirbyggjandi meðferð áður en útsetning á sér stað	150 mg + 150 mg (1 EVUSHELD askja)	tixagevimab 150 mg	1 hettuglas (dökkgrátt lok)	1,5 ml
		cilgavimab 150 mg	1 hettuglas (hvítt lok)	1,5 ml
Meðferð	300 mg + 300 mg (2 EVUSHELD öskjur)	tixagevimab 300 mg	2 hettuglös (dökkgrátt lok)	3,0 ml
		cilgavimab 300 mg	2 hettuglös (hvítt lok)	3,0 ml

^a Hvert hettuglas inniheldur yfirmagn til þess að hægt sé að draga upp 150 mg (1,5 ml).

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá unglingum 12 ára og eldri sem vega a.m.k. 40 kg (sjá kafla 5.2). Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun EVUSHELD hjá börnum yngri en 12 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til notkunar í vöðva.

Tixagevimab og cilgavimab verður að gefa sem tvær aðskildar inndælingar í vöðva hvora á eftir annarri á mismunandi stungustaði í tvo mismunandi vöðva, helst í rassvöðva.

Hver askja inniheldur tvö hettuglös:

- tixagevimab stungulyf, lausn (dökkgrátt lok)
- cilgavimab stungulyf, lausn (hvítt lok).

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um meðhöndlun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ofnæmisviðbrögð þ.m.t. bráðaofnæmi

Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, m.a. bráðaofnæmi, í kjölfar notkunar á EVUSHELD (sjá kafla 4.8). Ef teikn og einkenni klínískt mikilvægs ofnæmisviðbragðs eða bráðaofnæmis koma fram á tafarlaust að hætta lyfjagjöf og grípa til viðeigandi lyfja og/eða stuðningsmeðferðar.

Hjarta- og æðatilvik og/eða segarek

Í PROVENT rannsókninni komu alvarleg hjarta- og segarekstilvik fram hjá fleiri þátttakendum í EVUSHELD hópnum samanborið við lyfleysuhópinn (1,6% samanborið við 0,9%). Meirihluti þátttakenda voru með áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma og/eða sögu um hjarta- og æðasjúkdóm sem gátu skýrt tilvikin sem komu fram.

Ekki hefur verið sýnt fram á orsakasamband milli EVUSHELD og þessara tilvika.

Íhuga skal áhættu og ávinning áður en meðferð með EVUSHELD er hafin hjá einstaklingum í mikilli hættu á að fá hjarta- og æðatilvik eða segarek. Upplýsa á sjúklinga um teikn og einkenni sem geta bent til hjarta- og æðatilvika (sérstaklega brjóstverkur, mæði, lasleiki, svima- og yfirliðstilfinning) og að þeir skuli leita tafarlaust til læknis ef þessi einkenni koma fram.

Klínískt mikilvægar blæðingaraskanir

Eins og við á um önnur lyf til inndælingar í vöðva á að gæta varúðar við gjöf EVUSHELD hjá sjúklingum með blóðflagnafæð eða einhverja storkukvilla.

Veiruónæmi

Klínísku rannsóknirnar með EVUSHELD voru gerðar þegar Alpha, Beta, Gamma og Delta afbrigðin voru ráðandi. Útbreiðsla SARS-CoV-2 veiruafrigðða getur tengst ónæmi gegn einstofna mótefnum eins og t.d. tixagevimabi og cilgavimabi. Hlutleysandi virkni EVUSHELD gegn SARS-CoV-2 veiruafrigðum *in-vitro* er sýnd í töflu 3 (sjá kafla 5.1).

Upplýsa skal sjúklinga sem fá fyrirbyggjandi meðferð með EVUSHELD um möguleikann á að gegnumbrotssýking geti átt sér stað.

Tímalengd varnar fyrir afbrigðum þar sem minnkuð hlutleysandi virkni hefur sést *in-vitro* er ekki þekkt.

Leiðbeina skal sjúklingum að leita tafarlaust læknaðstoðar ef teikn eða einkenni COVID-19 koma fram (algengustu einkennin eru hiti, hósti, þreyta og tap á bragð- eða lyktarskyni; alvarlegustu einkennin eru öndunarerfiðleikar eða mæði, málstol eða hreyfiskerðing, eða ringlun og brjóstverkur).

Ákvarðanir varðandi notkun EVUSHELD sem meðferð við COVID-19 skal taka með tilliti hvað er vitað um einkenni SARS-CoV-2 veiruaufbrigðanna í útbreiðslu, þ.m.t. landfræðileg útbreiðsla.

COVID-19 bóluefni

Fyrirbyggjandi vörn með EVUSHELD kemur ekki í staðinn fyrir bólusetningu hjá einstaklingum þar sem COVID-19 bólusetning er ráðlögð.

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 0,6 mg af pólýsorbati 80 í hverju hettuglasi með tixagevimabi og í hverju hettuglasi með cilgavimabi. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lyfjahvarfamilliverkanir

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á milliverkunum hjá mönnum.

Ekki er gert ráð fyrir að EVUSHELD umbroti fyrir tilstilli lifrarensíma eða vegna brotthvarfs um nýru. Tixagevimab og cilgavimab skiljast ekki út um nýru og umbrotna ekki fyrir tilstilli cýtókróm P450 (CYP) ensíma; þess vegna eru milliverkanir ólíklegar við lyf sem skiljast út um nýru eða eru hvarfefni, virkjar eða hemlar CYP ensíma.

Samkvæmt lyfjahvarfalíkani hafði bólusetning gegn COVID-19 eftir gjöf EVUSHELD engin klínísk áhrif sem skipta máli á úthreinsun EVUSHELD.

Samkvæmt lyfjahvarfalíkani, hafði ónæmisbælt ástand engin klínísk áhrif sem skipta máli á úthreinsun EVUSHELD.

Lyfhrifamilliverkanir

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á milliverkunum hjá mönnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun tixagevimabs og cilgavimabs á meðgöngu.

Forklínískar rannsóknir á eiturvekunum á æxlun hafa ekki verið gerðar á tixagevimabi og cilgavimabi (sjá kafla 5.3). Í rannsóknum á krossvirkni í vef með tixagevimabi og cilgavimabi með notkun vefs úr mannafoðstri varð engin binding sem skiptir klínísku máli. Þekkt er að ónæmisglóbúlín G1 (IgG1) mótefni hjá mönnum fari yfir fylgju, þess vegna er hugsanlegt að tixagevimab og cilgavimab geti flust frá móður til fósturs. Hugsanlegur ávinningur meðferðar eða hætta á flutningi tixagevimabs og cilgavimabs yfir fylgju til fósturs er ekki þekkt.

Eingöngu á að nota EVUSHELD á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur fyrir móður vegur þyngra en hugsanleg hættu fyrir fóstur.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort tixagevimab og cilgavimab skiljist út í brjóstamjólk en þekkt er að IgG berist í mjólk fyrstu dagana eftir fæðingu.

Þar sem tixagevimab og cilgavimab beinast beint að gaddapróteini SARS-CoV-2 og í ljósi lítils altæks frásögs eftir inntöku mótefna, má íhuga gjöf EVUSHELD meðan á brjóstgjöf stendur þegar það er klínískt viðeigandi.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif tixagevimabs og cilgavimabs á frjósemi hjá mönnum. Áhrif á frjósemi hjá karl- og kvendýrum hafa ekki verið metin í dýrarannsóknunum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

EVUSHELD hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Alls hafa 4.210 fullorðnir þátttakendur fengið 150 mg af tixagevimabi og 150 mg af cilgavimabi, með inndælingu í vöðva, í III. stigs þróunaráætluninni á fyrirbyggjandi áhrifum (þ.m.t. PROVENT). Algengustu aukaverkanirnar ($\geq 1\%$) voru viðbrögð á stungustað (1,6%) og ofnæmi (1,0%).

Alls hafa 452 fullorðnir sjúklingar sem ekki voru á sjúkrahúsi með vægt til meðalsvæsið COVID-19 fengið 300 mg af tixagevimabi og 300 mg af cilgavimabi, með inndælingu í vöðva, í TACKLE. Heildaröryggi var svipað og greint hefur verið frá hjá þátttakendum sem fengu 150 mg af tixagevimabi og 150 mg af cilgavimabi í rannsóknunum á fyrirbyggjandi áhrifum. Algengasta aukaverkunin ($\geq 1\%$) var viðbrögð á stungustað (2,4%).

Tafla með aukaverkunum

Aukaverkanir í töflu 2 eru talðar upp eftir MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðni er skilgreind samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 2 Tafla með aukaverkunum

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðni ^a
Ónæmiskerfi	Ofnæmi ^b	Algengar
	Bráðaofnæmi ^c	Mjög sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Innrennslistengd viðbrögð ^d	Sjaldgæfar
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Viðbrögð á stungustað ^e	Algengar

^a Tíðni er byggð á útsetningu fyrir 150 mg af tixagevimabi og 150 mg af cilgavimabi í sameinuðum gögnum úr rannsóknunum á fyrirbyggjandi áhrifum.

^b Felur í sér kjörheitin útbrot og ofsakláði.

^c Úr skýrslum eftir markaðssetningu (sjá kafla 4.4)

- ^d Lýsing á tilfellum sem flokkast undir kjörheitið Innrennslistengd viðbrögð eru m.a. höfuðverkur, kuldaþrollur og roði, óþægindi eða eymsli nálægt stungustað.
- ^e Felur í sér kjörheitið verkur á stungustað, roði á stungustað, kláði á stungustað, viðbrögð á stungustað og hersli á stungustað.

Börn

Engar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum < 18 ára (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Engin sértæk meðferð er við ofskömmtnun tixagevimabs og cilgavimabs. Meðferð við ofskömmtnun á að fela í sér almennar stuðningsaðgerðir, m.a. fylgjast með lífsmörkum og eftirlit með klínísku ástandi sjúklingsins.

Í klínískum rannsóknum voru skammtar sem voru allt að 300 mg tixagevimab og 300 mg cilgavimab gefnir í vöðva og skammtar sem voru allt að 1.500 mg tixagevimab og 1.500 mg cilgavimab gefnir í bláæð án skammtatakmarkandi eiturvekana.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmissermi og ónæmisglóbúlín (immúnóglóbúlín), einstofna mótefni gegn veirum, ATC-flokkur: J06BD03

Verkunarháttur

Tixagevimab og cilgavimab eru tvö raðbrigða manna IgG1κ einstofna mótefni með amínósýruútskiptingar á Fc svæðunum, til þess að lengja helmingunartíma mótefnisins og til að draga úr starfsemi stýrisameinda mótefnisins og hugsanlegri hættu á mótefnaháðri sjúkdómsaukningu (sjá kafla 5.3). Tixagevimab og cilgavimab geta bundist samtímis við svæði sem skarast ekki á viðtakabindisvæði gaddapróteinsins (receptor binding domain, RBD) á SARS-CoV-2. Tixagevimab, cilgavimab og samsetning þeirra bindast við gadd með klofnunarstuðlum við jafnvægi $K_D = 2,76$ pM, 13,0 pM og 13,7 pM, talið í sömu röð, og blokka víxlverkun þess við ACE2 viðtaka hjá mönnum, og blokka þannig aðgang veirunnar. Tixagevimab, cilgavimab og samsetning þeirra blokkðu bindingu viðtakabindisvæðis við manna ACE2 viðtaka með IC_{50} gildi 0,32 nM (48 ng/ml), 0,53 nM (80 ng/ml) og 0,43 nM (65 ng/ml), talið í sömu röð.

Veiruhamlandi verkun

Í greiningu á hlutleysingu á SARS-CoV-2 veiru á Vero E6 frumum, hlutleystu tixagevimab, cilgavimab og samsetning þeirra SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 stofn) með EC_{50} gildum 60,7 pM (9 ng/ml), 211,5 pM (32 ng/ml) og 65,9 pM (10 ng/ml), talið í sömu röð. Þessi *in vitro* gildi samsvara *in vivo* klínískt virkri sermispéttni EVUSHELD sem er 2,2 µg/ml.

Veiruónæmi

SARS-CoV-2 eða raðbrigða munnblöðrubólguveira sem kóðar fyrir SARS-CoV-2 gaddapróteini (gerviveira, pseudovirus) var raðsáð (serially passaged) í frumuræktunum sem innihalda annaðhvort

tixagevimabi eða cilgavimabi í sitt hvoru lagi, eða samsetningunni tixagevimab og cilgavimab. Flótttaafbrigði (escape variants) voru greind eftir umsáningu með cilgavimabi, en hvorki með tixagevimabi né samsetningu tixagevimabs og cilgavimabis.

Í greiningum á hlutleysingu með notkun raðbrigða SARS-CoV-2 gerviveiru með einstökum gaddaútskiptingum sem greinast í SARS-CoV-2 sem eru í útbreiðslu, voru afbrigði með minnkað næmi gagnvart tixagevimabi einu sér m.a. þau sem voru með F486S (> 600 falt) og F486V (121 til 149 falt), og afbrigði með minnkað næmi gagnvart cilgavimabi einu sér voru m.a. þau sem voru með R346I (> 200 falt), K444E (> 200 falt), K444Q (> 200 falt) og K444R (> 200 falt).

Hlutleysandi virkni EVUSHELD gagnvart gerviveiru og/eða lifandi afbrigðum SARS-CoV-2 veirustofna er sýnd í töflu 3.

Upplýsingasöfnun stendur yfir til þess að geta betur skilið hvernig lítil skerðing á virkni sem sést í greiningum á upprunalegum SARS-CoV-2 veirum eða veirulíkum ögnum með gervihjúp getur samræmt klínískum niðurstöðum.

Tafla 3 Gögn um hlutleysingu gerviveiru og upprunalegrar SARS-CoV-2 veiru eftir útskiptiafbrigðum SARS-CoV-2 þegar tixagevimab og cilgavimab voru notuð saman

Pango ætt með gaddaprótein-útskiptingum	Einkennandi RBD útskiptingar sem voru prófaðar	Margfeldi minnkunar á næmi ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Gerviveira ^b	Lifandi veira ^c	Gerviveira ^b	Lifandi veira ^c
Varhugaverð afbrigði					
B.1.1.7 (Alpha, Bretland)	N501Y	1,0-5,2	0,5-1,4	1,1-9,0	4-39,5
B.1.351 (Beta, Suður-Afríka)	K417N:E484K:N501Y	2,5-5,5	0,9-3,8	5,6-11,4	6,5-256
P.1 (Gamma, Brasilía)	K417T:E484K:N501Y	0,8-1,7	0,4-2,0	1,8-2,7	3,2-8
B.1.617.2 (Delta, Indland)	L452R:T478K	1-1,2	0,6-1,0	1,9-2,2	3-7,5
AY.1/AY.2 (Delta [+K417N], Indland)	K417N:L452R:T478K	1,0	ND	1,9	ND
B.1.1.529 Omicron, BA.1 (Botswana)	G339D:S371L:S373P: S375F:K417N:N440K: G446S:S477N:T478K: E484A:Q493R:G496S: Q489R:N501Y:Y505H	132-183 ^d	12-30 ^d	51-277 ^d	147-278 ^d
Omicron BA.1.1 (fjöldi landa)	G339D:R346K:S371L: S373P: S375F:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: G496S:Q489R:N501Y: Y505H	424 ^d	176 ^d	466 ^d	1147 ^d
Omicron BA.2 (fjöldi landa)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: S477N: T478K:E484A: Q493R:Q498R:N501Y: Y505H:H655Y:N679K: P681H:N764K	3,2	5,4	9,8	35
Omicron BA.2.12.1 (Bandaríkin)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452Q:S477N:T478K: E484A:Q493R:Q498R: N501Y: Y505H	5	ND	10,7	ND

Pango ætt með gaddaprótein-útskiptingum	Einkennandi RBD útskiptingar sem voru prófaðar	Margfeldi minnkunar á næmi ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Gerviveira ^b	Lifandi veira ^c	Gerviveira ^b	Lifandi veira ^c
Omicron BA.2.75 (Indland)	G339H:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:G446S:N460K:S477N:T478K:E484A:Q498R:N501Y:Y505H	2,4-15	ND	1,2-14	ND
Omicron BA.2.75.2 (Indland)	BA.2.75:R346T:F486S	>5.000 ^e	ND	>10.000 ^e	ND
Omicron BA.3 (fjöldi landa)	G339D:S371F:S373P:S375F:D405N:K417N:N440K:G446S:S477N:T478K:E484A:Q493R:Q498R:N501Y:Y505H	16	ND	34,5	ND
Omicron BA.4 (fjöldi landa)	G339D:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:L452R:S477N:T478K:E484A:F486V:Q498R:N501Y:Y505H	33-65 ^d	ND	65-69,4 ^d	ND
Omicron BA.4.6 (Bandaríkin)	G339D:R346T:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:L452R:S477N:T478K:E484A:F486V:Q498R:N501Y:Y505H	>1.000 ^e	ND	>1.000 ^e	ND
Omicron BA.5 (fjöldi landa)	G339D:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:L452R:S477N:T478K:E484A:F486V:Q498R:N501Y:Y505H	33-65 ^d	2,8-16 ^d	65-69,4 ^d	56,6-229 ^d
Omicron BF.7 (Bandaríkin/Belgía)	BA.4:R346T	>5.000 ^e	ND	>10.000 ^e	ND
Omicron BJ.1 (fjöldi landa)	G339H:R346T:L368I:S371E:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:V445P:G446S:S477N:T478K:V483A:E484A:F490V:Q493R:Q498R:N501Y:Y505H	228-424	ND	228-848	ND
Omicron BQ.1 (Nígería)	BA.5:K444T:N460K	>2.000 ^e	ND	>10.000 ^e	ND
Omicron BQ.1.1 (fjöldi landa)	BA.5:R346T:K444T:N460K	>2.000 ^e	ND	>10.000 ^e	ND
Omicron BN.1 (fjöldi landa)	G339D:R346T:K356T:S371F:S373P:S375F:D405N:R408S:K417N:N440K:G446S:N460K:S477N:T478K:E484A:F490S:Q493R:Q498R:Y505H	68	ND	61-68	ND

Pango ætt með gaddaprótein-útskiptingum	Einkennandi RBD útskiptingar sem voru prófaðar	Margfeldi minnkunar á næmi ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Gerviveira ^b	Lifandi veira ^c	Gerviveira ^b	Lifandi veira ^c
Omicron XBB (fjöldi landa)	G339H:R346T:L368I: S371F:S373P:S375F: T376A:D405N:R408S: K417N:N440K:V445P: G446S:N460K:S477N: T478K:E484A:F486S: F490S:Q498R:N501Y: Y505H	>1.400 ^e	ND	>1.600 ^e	ND
XBB.1 (fjöldi landa)	T19I:del24-26:A27S:V83A: G142D:Y144:H146Q:Q183 E:V213E:G252V:G339H: R346T:L368I:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N:R408 S:K417N:N440K:V445P: G446S:N460K:S477N:T478 K:E484A:F486S:F490S:Q49 8R:N501Y:Y505H:D614G: H655Y:N679K:P681H: N764K:D796Y:Q954H: N969K	>5 000 ^e	ND	>10 000 ^e	ND
Omicron XBB.1.5 (fjöldi landa)	G339H:R346T:L368I: S371F:S373P:S375F: T376A:D405N:R408S: K417N:N440K:V445P: G446S:N460K:S477N: T478K:E484A:F486S: F490S:Q498R:N501Y: Y505H	>5.000 ^e	ND	>10.000 ^e	ND
Omicron XBB.1.16 (Indland)	T19I:del24-26:A27S:V83A: G142D:Y144:H146Q:E180 V:Q183E:V213E:G252V: G339H:R346T:L368I:S371F :S373P:S375F:T376A:D405 N:R408S:K417N:N440K: V445P:G446S:N460K:S477 N:T478R:E484A:F486P:F49 0S:Q498R:N501Y:Y505H: D614G:H655Y:N679K:P68 1H:N764K:D796Y:Q954H: N969K	>5 000 ^e	ND	>10 000 ^e	ND
Omicron XBB.1.5.10/EG.5 (fjöldi landa)	XBB.1.5:F456L	>5 000 ^e	ND	10 000 ^e	ND
Omicron EG.5.1 (fjöldi landa)	XBB.1.5:Q52H:F456L	>5 000 ^e	ND	10 000 ^e	ND

Pango ætt með gaddaprótein-útskiptingum	Einkennandi RBD útskiptingar sem voru prófaðar	Margfeldi minnkunar á næmi ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Gerviveira ^b	Lifandi veira ^c	Gerviveira ^b	Lifandi veira ^c
Omicron BA.2.86 (fjöldi landa)	T19I:R21T:L24-:P25-: P26-:A27S:S50L:H69-:V70-:V127F:G142D: Y144-:F157S:R158G: N211-:L212I:V213G:L216F:H245 N:A264D:I332V:G339H: K356T:S371F:S373P:S375F :T376A:R403K:D405N: R408S:K417N:N440K: V445H:G446S:N450D: L452W:N460K:S477N: T478K:N481K:V483-:E484 K:F486P:Q498R:N501Y: Y505H:E554K:A570V: D614G:P621S:H655Y:I670 V:N679K:P681R:N764K: D796Y:S939F:Q954H: N969K:P1143L	>5 000 ^e	ND	>10 000 ^e	ND
Omicron JN.1 (fjöldi landa)	T19I:R21T:L24-:P25-:P26-: A27S:S50L:H69-:V70-: V127F:G142D:Y144-:F157 S:R158G:N211-:L212I:V21 3G:L216F:H245N:A264D:I 332V:G339H:K356T:S371F :S373P:S375F:T376A:R403 K: D405N:R408S:K417N: N440K:V445H:G446S: N450D:L452W:L455S: N460K:S477N:T478K: N481K:V483-:E484K:F486 P:Q498R:N501Y: Y505H: E554K:A570V:D614G:P621 S:H655Y:I670V:N679K: P681R:N764K:D796Y:S939 F:Q954H:N969K:P1143L	>5 000 ^e	ND	>10 000 ^e	ND

^a Bil minnkaðrar virkni *in vitro* hjá fjölda samhliða útskiptinga og/eða rannsóknastofa og vel viðurkenndar greiningar notaðar; margfeldi breytingar IC₅₀ einstofna mótefnis sem þarf til að minnka sýkingu um 50% samanborið við villigerðar viðmiðunarstofn.

^b Gerviveirur sem tjá allt SARS-CoV-2 gaddaafbrigðispróteinið og einstaka einkennandi gaddaútskiptingar fyrir utan L452Q voru prófaðar þ.m.t. Alpha (+L455F, E484K, F490S, Q493R, og/eða S494P), og Delta (+K417N) með viðbótar RBD útskiptingum sem greinast ekki lengur eða greinast í afar litlum mæli innan þessara ætta.

^c Upprunalegar SARS-CoV-2 sem tjá allt gaddaprótein afbrigðisins voru prófaðar þ.m.t. Alpha (+E484K eða S494P) með viðbótar RBD útskiptingum sem greinast ekki lengur eða greinast í afar litlum mæli innan þessara ætta.

^d Tímalengd varnar fyrir þetta afbrigði er ekki þekkt.

^e Ólíklegt er að samsetningin tixagevimab og cilgavimab virki gegn þessu afbrigði. ND, ekki ákvarðað; RBD, viðtakabindisvæði gaddapróteins.

Ekki er þekkt hvernig hlutleysingargögn um næmi gerviveiru eða upprunalegrar SARS-CoV-2 veiru samræmist klínískum niðurstöðum.

Í PROVENT lágu fyrir gögn um raðgreiningu sem safnað var við heimsókn vegna veikinda hjá 21 þátttakanda með COVID-19 með einkennum (7 fengu tixagevimab og cilgavimab og 14 fengu lyfleysu). Við genasamsætubrot $\geq 25\%$ voru algengustu varhugaverðu afbrigðin eða áhugaverðu afbrigðin Alpha (alls 5 tilvik, öll í lyfleysuhópnum) og Delta (alls 7 tilvik, 6 í lyfleysuhópnum og 1 í

EVUSHELD hópnum), einnig voru 7 tilvik með raðir úr upphaflega stofninum (3 í lyfleysuhópnum og 4 í EVUSHELD hópnum).

Mögulegt er að afbrigði sem tengjast ónæmi gagnvart samsetningunni tixagevimab og cilgavimab hafi krossónæmi gagnvart öðrum einstofna mótefnum sem beinast að RBD á SARS-CoV-2. Samsetningin tixagevimab og cilgavimab hélt virkni gagnvart gerviveirum með einstaka SARS-CoV-2 gaddaútskiptingar (E484D/K/Q, F490S, Q493R, S494P, K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, F486V, og Q493K) sem greindust hjá hlutleysandi flóttaafbrigðum annarra einstofna mótefna sem beinast að RBD á gaddapróteini SARS-CoV-2.

Í TACKLE lágu fyrir gögn við upphaf um raðgreiningu hjá 749 þátttakendum (382 fengu tixagevimab og cilgavimab og 367 fengu lyfleysu). Við genasamsætubrot $\geq 25\%$ var hlutfall þátttakenda sem voru sýktir af varhugaverðum afbrigðum eða áhugaverðum afbrigðum í jafnvægi milli meðferðarhópanna, þ.m.t. þátttakenda með Alpha, Beta, Gamma, Delta, Lambda og Mu.

Lyfhrif

Eftir 150 mg skammt af tixagevimabi og 150 mg skammt af cilgavimabi í vöðva í PROVENT á degi 8, 29, 58, 92, 183 og 366, var GMT fyrir hlutleysandi mótefni 19, 23, 18, 14, 6 og 3 falt herra, talið í sömu röð, en GMT mælt í plasma af bataskeiði úr COVID-19 sjúklingum (GMT= 30,8).

Eftir stakan 300 mg skammt af tixagevimabi og 300 mg skammt af cilgavimabi í vöðva í TACKLE, jókst GMT fyrir hlutleysandi mótefni um meira en 5 falt í EVUSHELD hópnum til og með degi 169 samanborið við lyfleysuhópinn: 16, 14, 22, 18 og 5,3 falt samanborið við lyfleysu á degi 6, 15, 29, 85, og 169, talið í sömu röð.

Ónæmissvörun

Í PROVENT, í kjölfar staks skammts af EVUSHELD (150 mg af tixagevimabi og 150 mg af cilgavimabi), greindust meðferðartengd mótefni gegn tixagevimabi hjá 7,6% (234/3085), gegn cilgavimabi hjá 11,3% (341/3024) og gegn EVUSHELD hjá 13,1% (403/3086) þátttakenda þar sem hægt var að meta ADA og fengu EVUSHELD.

Í TACKLE, í kjölfar staks skammts af EVUSHELD (300 mg af tixagevimabi og 300 mg af cilgavimabi), greindust meðferðartengd mótefni gegn tixagevimabi hjá 7,3% (27/372), gegn cilgavimabi hjá 12,7% (46/363) og gegn EVUSHELD hjá 14,5% (54/373) þátttakenda þar sem hægt var að meta ADA.

Ekkert sem bendir til tengsla ADA við áhrif á lyfjahvörf og öryggi hefur komið fram.

Verkun

Fyrirbyggjandi meðferð gegn COVID-19

PROVENT var III. stigs, slembiröðuð (2:1) tvíblind, klínísk samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem lagt var mat á EVUSHELD sem fyrirbyggjandi meðferð áður en útsetning fyrir COVID-19 á sér stað hjá fullorðnum ≥ 18 ára. Skráðir þátttakendur voru einstaklingar sem taldir voru í aukinni hættu á að sýna ófullnægjandi svörun við bólusetningu (vegna aldurs ≥ 60 ára, annarra sjúkdóma, langvinnra sjúkdóma sem fyrir eru, ónæmisskerðingar eða vegna ópols gagnvart bólusetningu) eða í aukinni hættu á SARS-CoV-2 sýkingu (vegna staðsetningar eða aðstæðna við skráningu í rannsókn, t.d. heilbrigðisstarfsmenn þ.m.t. starfsfólk á hjúkrunarheimilum, fólk sem vinnur á hættusvæðum í iðnaði eða lifir í mikilli nálægð við aðra, t.d. einstaklingar á stúdentagörðum eða í hermannaskálum). Þátttakendur fengu annaðhvort 150 mg tixagevimab og 150 mg cilgavimab eða lyfleysu, gefið sem tvær aðskildar inndælingar í vöðva. Í rannsókninni voru þátttakendur útilokaðir ef þeir voru með sögu um SARS-CoV-2 sýkingu staðfesta á rannsóknastofu eða voru SARS-CoV-2 mótefnajákvæðir við skimun.

Við upphaf var jafnvægi á lýðfræðilegum þáttum í EVUSHELD hópnum og lyfleysuhópnum. Miðgildi aldurs var 57 ár (24% þátttakenda voru 65 ára eða eldri og 4% þátttakenda voru 75 ára eða eldri), 46% þátttakendur voru konur, 73% voru hvítir, 3% voru asískir, 17% voru svartir/afískir Ameríkanar og 15% voru af rómönskum uppruna. Af 5.197 þátttakendum voru 78% við upphaf rannsóknar með aðra sjúkdóma eða þætti sem tengjast aukinni hættu á svæsnu COVID-19, þ.m.t. offitu (42%), sykursýki (14%), hjarta- eða æðasjúkdóm (8%), krabbamein, þ.m.t. með sögu um krabbamein (7%), langvinna lungnateppu (5%), langvarandi nýrnasjúkdóm (5%), langvarandi lifrarsjúkdóm (5%), notuðu ónæmisbælandi lyf (3%) eða með ónæmisbælandi sjúkdóm (< 1%).

Í aðalgreiningunni voru 5.172 þátttakendur sem voru SARS-CoV-2 RT-PCR neikvæðir við upphaf, þar af fékk 3.441 EVUSHELD og 1.731 fékk lyfleysu. EVUSHELD dró marktækt (p -gildi <0,001) úr hættu á SARS-CoV-2 RT-PCR jákvæðum-sjúkdómi með einkennum (COVID-19) samanborið við lyfleysu (tafla 4). Miðgildi eftirfylgni eftir gjöf var 83 dagar.

Tafla 4 Nýgengi COVID-19

	N	Fjöldi tilvika ^a , n (%)	Hlutfallsleg áhættuminnkun, % (95% CI)
EVUSHELD ^b	3.441	8 (0,2%)	77% (46, 90)
Lyfleysa	1.731	17 (1,0%)	

CI = Öryggisbil, N = fjöldi þátttakenda í greiningunni.

^a Aðalendapunktur, þátttakandi var skilgreindur með COVID-19 ef fyrsta tilfelli þeirra af SARS-CoV-2 RT-PCR jákvæðum-sjúkdómi með einkennum kom fram eftir gjöf og fyrir dag 183.

^b 150 mg tixagevimab og 150 mg cilgavimab.

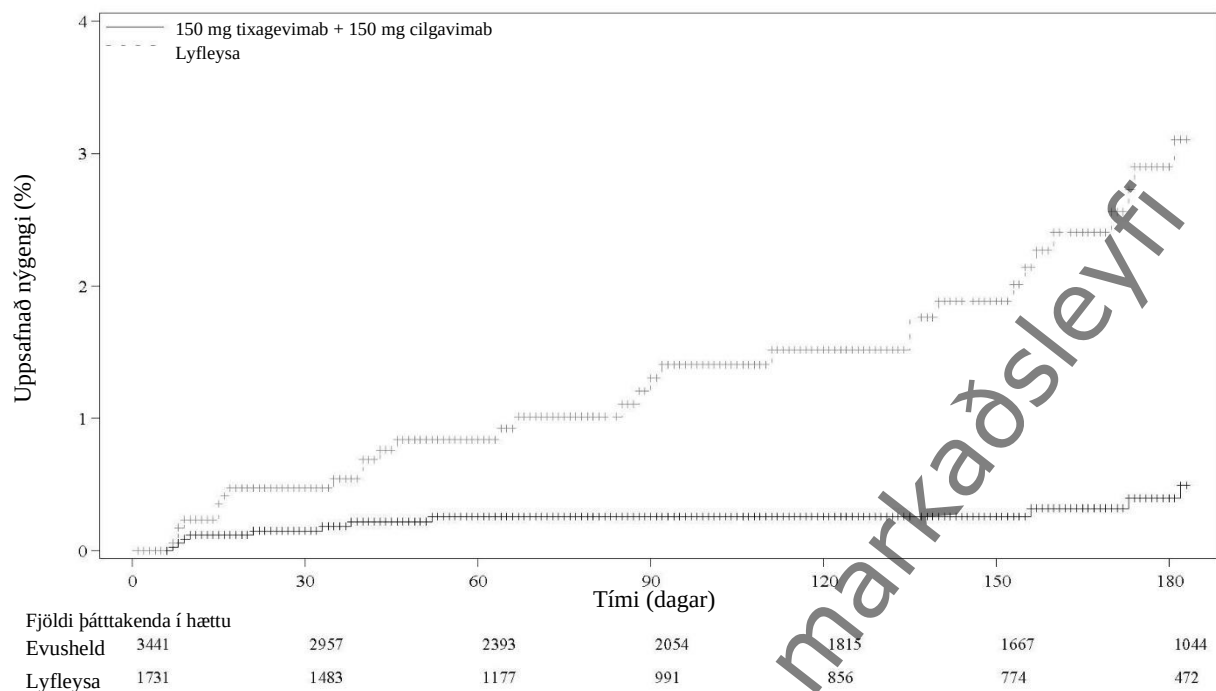
Samræmi var á verkun hjá fyrirframskilgreindum undirhópum, þ.m.t. aldur, kyn, þjóðerni og aðrir sjúkdómar eða einkenni við upphaf sem tengjast aukinni hættu á svæsnu COVID-19.

Hjá þátttakendum sem fengu EVUSHELD voru engin svæsin/mjög alvarleg COVID-19 tilfelli (skilgreint sem SARS-CoV-2 RT-PCR-jákvæður sjúkdómur með einkennum sem lýsir sér með a.m.k. annaðhvort lungnabólgu [hiti, hósti, hraðöndun eða mæði og lungnaíferð] eða súrefnisskortir [SpO_2 <90% í herbergislofti og/eða veruleg andrauð] og skor WHO skala fyrir versnun (Clinical Progression Scale) 5 eða hærri) samanborið við eitt tilfelli (0,1%) hjá þátttakendum sem fengu lyfleysu.

Annarri lokadagsetningu gagnasöfnunar var bætt við svo hægt væri að uppfæra greiningu á öryggi og verkun eftir á (post-hoc); miðgildi eftirfylgni var 6,5 mánuðir bæði hjá þátttakendum í EVUSHELD hópnum og lyfleysuhópnum. Hlutfallsleg áhættuminnkun með tilliti til SARS-CoV-2 RT-PCR-jákvæðs sjúkdóms með einkennum var 83% (95% CI 66, 91), með 11/3.441 (0,3%) tilfelli í EVUSHELD hópnum og 31/1.731 (1,8%) í lyfleysuhópnum (sjá mynd 1). Enginn þátttakendanna sem fékk EVUSHELD fékk svæsið/mjög alvarlegt COVID-19 samanborið við fimm tilfelli hjá þátttakendum sem fengu lyfleysu.

Í könnunargreiningu á öllum þátttakendum sem fengu EVUSHELD eða lyfleysu, þ.m.t. 25 þátttakendum sem kom svo í ljós að höfðu verið SARS-CoV-2 RT-PCR-jákvæðir við upphaf rannsóknar, var hlutfallsleg áhættuminnkun með tilliti til SARS-CoV-2 RT-PCR-jákvæðs sjúkdóms með einkennum 78% (95% CI 59, 88), með 14/3.460 (0,4%) tilfelli í EVUSHELD hópnum og 31/1.737 (1,8%) tilfelli í lyfleysuhópnum með miðgildi eftirfylgni 6,5 mánuðir.

Mynd 1 Kaplan Meier: Uppsafnað nýgengi COVID-19 með einkennum



Ráðandi SARS-CoV-2 afbrigðin á tímabilinu á mynd 1 voru Alpha, Beta, Gamma, Epsilon og Delta. Byggt á tíðni tilvika aðalendapunkts var verkunarlengd 6 mánuðir.

Meðferð við vægu til meðalsvæsu COVID-19

TACKLE var III. stigs, slembiröðuð (1:1) tvíblind, klínísk samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem lagt var mat á EVUSHELD sem meðferð við vægu til meðalsvæsu COVID-19 hjá fullorðnum sjúklingum. Skráðir þátttakendur voru einstaklingar sem höfðu ekki verið bólusettir gegn COVID-19, sem höfðu ekki fengið meðferð við COVID-19 á sjúkrahúsi og höfðu a.m.k. 1 eða fleiri COVID-19 einkenni sem eru a.m.k. væg að alvarleika. Meðferð hófst innan 3 daga frá því að sýni mældist jákvætt fyrir SARS-CoV-2 veirusýkingu og innan ≤ 7 daga frá því að COVID-19 einkenni komu fyrst fram. Sjúklingar fengu staðlaða meðferð og annaðhvort 300 mg tixagevimab og 300 mg cilgavimab ($N=413$) eða lyfleysu ($N=421$), gefið sem tvær aðskildar inndælingar í vöðva. Sjúklingum var lagskipt eftir tíma frá því að einkennum komu fyrst fram (≤ 5 dagar á móti >5 dagar) og hættu á að sjúkdómur þróist yfir í svæsið COVID-19 (mikil hætta á móti lítilli hætta).

Jafnvægi var á lýðfræðilegum þáttum og sjúkdómseinkennum í meðferðarhópnum og lyfleysuhópnum. Við upphaf var miðgildi aldurs 46 ár (13% þátttakenda voru 65 ára eða eldri), 50% þátttakenda voru konur, 62% voru hvítir, 5,6% voru asískir, 4,0% voru svartir og 52% voru af rómönskum uppruna. Meirihluti sjúklinga (84%) voru sermineikvæðir við upphaf og 90% voru taldir vera í meiri hætta á að fá svæsið COVID-19, skilgreint sem annaðhvort einstaklingar 65 ára eða eldri við slembiröðun eða einstaklingar < 65 ára og með a.m.k. eitt sjúkdómsástand eða annað sem gerði það að verkum að þeir voru í meiri hætta á að fá svæsið COVID-19. Til annarra þátta sem tengjast mikilli hætta teljast m.a.: offita ($BMI \geq 30$) (43%), reykingar (núverandi eða fyrrverandi) (40%), háþrýstingur (28%), langvarandi lungnasjúkdómur eða meðalsvæsin til svæsin astmi (12%), sykursýki (12%), hjarta- og æðasjúkdómar (þ.m.t. saga um slag) (9%), ónæmisbælandi ástand (vegna líffæraígræðslu, blóð- eða beinmergsígræðslu, ónæmisbrests, HIV, notkunar barkstera eða notkunar annarra ónæmisbælandi lyfja) (5%), krabbamein (4%), langvarandi nýrnasjúkdómur (2%) eða langvarandi lifrarsjúkdómur (2%).

Við upphaf voru 88% sjúklinga með COVID-19 með skor WHO skala fyrir versnun (Clinical Progression Scale) 2 og 12% voru með skor WHO skala fyrir versnun (Clinical Progression Scale) 3, miðgildi lengdar einkenna áður en meðferð hófst var 5 dagar.

Aðalendapunktur verkunar samanstóð af annaðhvort svæðu COVID-19 eða dauðsfalli af hvaða orsök sem er fram að degi 29, hjá þátttakendum sem fengu meðferð innan 7 daga frá því að einkennum komu fyrst fram og voru ekki á sjúkrahúsi við upphaf rannsóknar. Svæðið COVID-19 var skilgreint sem sjúkdómur sem einkenndist annaðhvort af lungnabólgu (hiti, hósti, hraðöndun eða mæði og lungnaíferð sem sést á röntgenmynd af brjóstholi eða lungnasneiðmyndatöku) eða súrefnisskort (SpO₂ <90% í herbergislofti og/eða veruleg andnað) og skor WHO skala fyrir versnun (Clinical Progression Scale) 5 eða hærri. EVUSHELD sýndi tölfræðilega marktæka fækkun tilvika af svæðu COVID-19 eða dauðsfalli af hvaða orsök sem er samanborið við lyfleysu (tafla 5). Vegna lítillar úrtaksstærðar er ekki hægt að draga ályktanir um verkun hjá sermijákvæðum sjúklingum.

Tafla 5 Nýgengi svæðis COVID-19 eða dauðsfalls af hvaða orsök sem er til og með degi 29

Þýði	Meðferð	N	Fjöldi tilvika, n (%)	Hlutfallsleg áhættuminnkun, % (95% CI)	p-gildi ^a
Sjúklingar utan sjúkrahúss sem fengu meðferð ≤7 dögum frá því að einkennum komu fyrst fram (mFAS)	EVUSHELD ^b	407	18 (4,4%)	50% (15, 71)	p= 0,010
	Lyfleysa	415	37 (8,9%)		
Allir slembiraðaðir þátttakendur, þ.m.t. sjúklingar innan og utan sjúkrahúss (FAS)	EVUSHELD ^b	446	24 (5,4%)	42% (5, 64)	p= 0,028
	Lyfleysa	444	41 (9,2%)		

CI = Öryggisbil, N= Fjöldi þátttakenda í greiningunni, mFAS= Aðlagð fullt greiningarmengi, FAS= Fullt greiningarmengi

a. Niðurstöður úr CMH prófi lagskiptar eftir tíma frá því að einkennum komu fyrst fram (≤ 5 á móti > 5 dagar) og hættu á að fá svæðið COVID-19 (mikil á móti lítilli).

b. 300 mg tixagevimab og 300 mg cilgavimab.

Gögn um svörun sem vantaði voru ekki tilreiknuð.

Hlutfallsleg áhættuminnkun var 67% (95% CI var 31, 84) hjá sjúklingum utan sjúkrahúss sem fengu meðferð innan við 5 dögum frá því að einkennum komu fyrst fram (p= 0,002).

Niðurstöður samsetta aðalendapunktsins voru knúnar áfram af nýgengi svæðis COVID-19. Fram að degi 29 hafði verið greint frá 7 dauðsföllum, 3 í EVUSHELD hópnum og 4 í lyfleysuhópnum. Af þessum 7 dauðsföllum voru 2 ekki tengd COVID-19. Bæði voru í EVUSHELD hópnum og voru hluti af samsetta aðalendapunktinum.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á EVUSHELD hjá einum eða fleiri undirhópnum barna til að fyrirbyggja og meðhöndla COVID-19 (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf tixagevimabs og cilgavimabs eru sambærileg, línuleg og í réttu hlutfalli við skammta á bilinu 150 mg af tixagevimabi og 150 mg af cilgavimabi til 1.500 mg af tixagevimabi og 1.500 mg af cilgavimabi eftir staka gjöf í bláæð. Lyfjahvarfabýðisgreining á gögnum frá heilbrigðum sjálfbodaliðum og sjúklingum sem tóku þátt í þremur III. stigs rannsóknum á tixagevimabi og cilgavimabi sem fyrirbyggjandi meðferð áður en útsetning á sér stað (PROVENT), fyrirbyggjandi meðferð eftir að útsetning á sér stað (STORMCHASER) og sem meðferð við vægu til meðalsvæðu COVID-19 (TACKLE), sem og gögnum úr fimm I. stigs og II. stigs rannsóknum til viðbótar, með skömmtum á bilinu 300 mg (150 mg af tixagevimabi og 150 mg af cilgavimabi) til 600 mg (300 mg af tixagevimabi og 300 mg af cilgavimabi) gefnum í vöðva og 300 mg (150 mg af tixagevimabi og 150 mg af cilgavimabi) til 3.000 mg (1.500 mg af tixagevimabi og 1.500 mg af cilgavimabi) gefnum í bláæð, styður rétt hlutfall við skammta fyrir tixagevimab, cilgavimab og EVUSHELD.

Frásög

Samkvæmt þýðislyfjahvarfalíkani, eftir staka gjöf 150 mg af tixagevimabi og 150 mg af cilgavimabi í vöðva var áætlað miðgildi (90% spábil (PI)) hámarksþéttni (C_{max}) EVUSHELD í sermi 26,9 µg/ml (90% PI: 12,6; 53,7), miðgildi tíma fram að C_{max} (T_{max}) var 19 dagar (90% PI: 5; 46).

Eftir staka gjöf 300 mg af tixagevimabi og 300 mg af cilgavimabi í vöðva var áætlað C_{max} fyrir EVUSHELD 53,9 µg/ml (90% PI: 25,2; 107,3), miðgildi T_{max} var 19 dagar (90% PI: 5; 46).

Áætluð nýting var 67,1% fyrir EVUSHELD, 61,5% fyrir tixagevimab og 65,8% fyrir cilgavimab.

Dreifing

Samkvæmt lyfjahvarfalíkani var miðlægt dreifingarrúmmál 3,17 lítrar fyrir tixagevimab og 3,52 lítrar fyrir cilgavimab. Útlægt dreifingarrúmmál var 1,77 lítrar fyrir tixagevimab og 1,82 lítrar fyrir cilgavimab.

Umbrot

Gert er ráð fyrir að tixagevimab og cilgavimab brotni niður í smá peptíð og stakar amínósýrur með niðurbrotsferli á sama hátt og innræn IgG mótefni.

Brotthvarf

Miðgildi (95% CI) úthreinsunar var 0,050 (0,049; 0,052) l/dag fyrir EVUSHELD, 0,046 (0,044; 0,047) l/dag fyrir tixagevimab og 0,052 (0,049; 0,054) l/dag fyrir cilgavimab með breytileika milli einstaklinga sem var 43% fyrir EVUSHELD, 41% fyrir tixagevimab og 44% fyrir cilgavimab. Áætlað miðgildi (5. og 95. hundraðsmark) lokahelmingunartíma brotthvarfs samkvæmt þýðisgreiningu var 79 (46, 101) dagar fyrir EVUSHELD, 81 (49, 106) dagar fyrir tixagevimab og 78 (49, 97) dagar fyrir cilgavimab.

Eftir staka gjöf 150 mg af tixagevimabi og 150 mg af cilgavimabi í vöðva var áætlað miðgildi þéttni EVUSHELD í sermi 24,5 µg/ml (90% PI: 11,8; 44,8) á degi 29 og 6,2 µg/ml (90% PI: 1,8; 14,7) á degi 183.

Eftir staka gjöf 300 mg af tixagevimabi og 300 mg af cilgavimabi í vöðva var áætlað miðgildi þéttni EVUSHELD í sermi 49,1 µg/ml (90% PI: 23,6; 89,5) á degi 29 og 12,5 µg/ml (90% PI: 3,6; 29,3) á degi 183.

Enginn munur sem skipti máli klínískt var á úthreinsun tixagevimabs eða cilgavimabs milli þátttakenda með COVID-19 sem tóku þátt í TACKLE og þeim sem tóku þátt í rannsóknunum á fyrirbyggjandi meðferð.

Sérstakir hópar

Skert nýrnastarfsemi

Engar sérstakar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf tixagevimabs og cilgavimabs.

Brotthvarf tixagevimabs og cilgavimabs á óbreyttu formi er ekki með þvagi, því er ekki talið að skert nýrnastarfsemi hafi marktæk áhrif á útsetningu fyrir tixagevimabi og cilgavimabi. Á sama hátt er ekki gert ráð fyrir að skilun hafi áhrif á lyfjahvörf tixagevimabs og cilgavimabs.

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er enginn munur á úthreinsun tixagevimabs og cilgavimabs hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (metið samkvæmt eGFR við upphaf og kreatínínúthreinsun)

samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Samkvæmt þýðislíkani fyrir lyfjahlvörf voru of fáir þátttakendur með verulega skerta nýrnastarfsemi til þess að hægt sé að draga einhverjar ályktanir.

Skert lifrarstarfsemi

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar til að meta áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahlvörf tixagevimabs og cilgavimabs. Gert er ráð fyrir að áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahlvörf tixagevimabs og cilgavimabs séu lítil.

Gert er ráð fyrir að tixagevimab og cilgavimab brotni niður í aminosýrur með próteinsundrun í mörgum vefjum og endurnýtt í önnur prótein, þess vegna er ekki gert ráð fyrir að skert lifrarstarfsemi hafi áhrif á útsetningu fyrir tixagevimabi og cilgavimabi.

Aldraðir

Af þátttakendum í sameiginlegu lyfjahlvorfagreiningunni voru 17,6% (N= 871) 65 ára eða eldri og 3,2% (N= 156) 75 ára eða eldri. Enginn klínískt mikilvægur munur er á lyfjahlvörfum tixagevimabs og cilgavimabs hjá öldruðum (≥ 65 ára) samanborið við yngri einstaklinga.

Börn

Lyfjahlvörf tixagevimabs og cilgavimabs hjá einstaklingum <18 ára hafa ekki verið metin.

Með því að nota þýðislyfjahlvorfalíkan og hermun er gert ráð fyrir að ráðlagður meðferðarskammtur valdi sambærilegri útsetningu fyrir tixagevimabi og cilgavimabi í sermi hjá unglingum 12 ára eða eldri sem vega a.m.k. 40 kg eins og kom fram hjá fullorðnum, þar sem fullorðnir með svipaða líkamsþyngd voru hafðir með í klínísku rannsóknunum á fyrirbyggjandi meðferð og meðferð.

Einstaklingar í yfirþyngd

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum sást lækkun á hámarksþéttni EVUSHELD í sermi og þéttni eftir 6 mánuði samfara aukinni líkamsþyngd. Áætlað var að bæði hámarksþéttni í sermi og þéttni eftir 6 mánuði hjá fullorðnum þyngri en 108 kg (87,5 hundraðsmark) væru um það bil 24% lægri en hjá fullorðnum sem vega 81 kg (miðgildi).

Aðrir sérstakir hópar

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum hafði kyn, aldur, kynþáttur, þjóðerni, hjarta- og æðasjúkdómur, sykursýki og ónæmisskerðing engin klínískt mikilvæg áhrif á lyfjahlvörf tixagevimabs og cilgavimabs.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Rannsóknir á krabbameinsmyndun, framköllun stökkbreytinga og eiturvekunum á æxlun hafa ekki verið gerðar á tixagevimabi og cilgavimabi.

Forklínískar upplýsingar benda ekki til sérstakrar hættu fyrir menn á grundvelli rannsókna á bindingu við vef og eiturvekunum eftir stakan skammt hjá cynomolgus öpum, þ.m.t. mat á lyfjafræðilegu öryggi og staðbundnu þoli.

Mótefnaháð aukning sýkingar (antibody-dependent enhancement, ADE)

Hæfileiki tixagevimabs og cilgavimabs til að miðla mótefnaháðum veiruaðgangi var metinn í Raji frumum sem tjá FcγRII sem voru inkúberaðar með raðbrigða veiru með gervihjúp með SARS-CoV-2 gaddaprótein, við mótefnahéttu á bilinu 6,6 nM (1 µg/ml) til 824 pM (125 ng/ml). Tixagevimab, cilgavimab og samsetning þeirra miðluðu ekki aðgangi gerviveiru inn í þessar frumur.

Hæfileiki til að miðla mótefnaháðri aukningu var einnig metinn í SARS-CoV-2 líkani í primötum öðrum en mönnum með notkun EVUSHELD. Gjöf í æð fyrir veirusáningu leiddi til skammtaháðra framfara fyrir allar mældar niðurstöður (heildarveiru RNA í lungum eða nefslímhúð, smitandi veirumagn í lungum samkvæmt TCID₅₀ mælingum og lungnaskaði og skemmdir samkvæmt

vefjafræðilegum mælingum). Ekkert benti til sjúkdómsaukningar við þá skammta sem metnir voru þ.m.t. við skammta sem voru minni en hlutleysandi skammtar svo litlir sem 0,04 mg/kg.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Histidín
Histidínhýdróklóríð einhýdrat
Súkrósi
Pólýsorbit 80 (E 433)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

3 ár.

Sprautur eftir blöndun

Nota þarf sprauturnar tafarlaust eftir blöndun. Ef ekki er mögulegt að gefa lyfið strax er geymslutími og skilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og er yfirleitt ekki lengri en 4 klst. við 2°C til 25°C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C-8 °C).
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
Má ekki frjósa.
Má ekki hrista.

Geymsluskilyrði eftir að hettuglós hafa verið rofin og blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Tixagevimab hettuglas

1,5 ml stungulyf, lausn í gagnsæju glerhettuglasi lokað með teygjanlegum klórbútýltappa, innsiglað með dökkgráu álsnelluloki.

Cilgavimab hettuglas

1,5 ml stungulyf, lausn í gagnsæju glerhettuglasi lokað með teygjanlegum klórbútýltappa, innsiglað með hvítu álsnelluloki.

Pakkningastærð: Hver askja inniheldur 2 hettuglós: 1 hettuglas af tixagevimabi og 1 hettuglas af cilgavimabi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Leiðbeiningar um meðhöndlun

Meðferð lyfsins á að vera í höndum heilbrigðisstarfsmanna og vinna á með smitgát til að tryggja að hver skammtur haldist sæfður.

Skoða á hettuglösinn með tilliti til agna og mislitunar. Bæði tixagevimab og cilgavimab eru tærar til ópallýsandi, litlausar til aðeins gulleitar lausnir. Hettuglösunum á að farga ef lausnin er skýjuð, mislituð eða inniheldur sjáanlegar agnir. Ekki má hrista hettuglösinn.

Hver skammtur af tixagevimabi og cilgavimabi er dreginn upp í tvær aðskildar sprautur og gefinn í tvo mismunandi vöðva, helst í rassvöðva.

Geymsluskilyrði fyrir sprautur eftir blöndun, sjá kafla 6.3.

Farga á ónotaðri lausn.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1651/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. mars 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ABYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Lonza Biologics
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801,
Bandaríkin

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

AstraZeneca AB
Gärtunavägen,
SE-152 57 Södertälje,
Svíþjóð

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskytt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Eyrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

EVUSHELD 150 mg + 150 mg stungulyf, lausn
tixagevimab + cilgavimab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas með tixagevimabi inniheldur 150 mg tixagevimab í 1,5 ml (100 mg/ml).
Hvert hettuglas með cilgavimabi inniheldur 150 mg cilgavimab í 1,5 ml (100 mg/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: histidín, histidínhýdróklóríð einhýdrat, súkrósi, pólýsorbat 80 (E 433), vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 hettuglas með tixagevimabi

1 hettuglas með cilgavimabi

tixagevimab 150 mg/1,5 ml

cilgavimab 150 mg/1,5 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í vöðva

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Geymið í kæli.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
Má ekki frjósa.
Má ekki hrista.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1651/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

Á pakkníngunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MIÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

EVUSHELD 150 mg stungulyf
tixagevimab

i.m.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

150 mg/1,5 ml

6. ANNAÐ

AstraZeneca

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MIÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

EVUSHELD 150 mg stungulyf
cilgavimab

i.m.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

150 mg/1,5 ml

6. ANNAÐ

AstraZeneca

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

EVUSHELD 150 mg + 150 mg stungulyf, lausn tixagevimab + cilgavimab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um EVUSHELD og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota EVUSHELD
3. Hvernig nota á EVUSHELD
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á EVUSHELD
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um EVUSHELD og við hverju það er notað

EVUSHELD samanstendur af tveimur virkum efnum: tixagevimab og cilgavimab. Þessi lyf kallast bæði einstofna mótefni. Þessi mótefni eru prótein sem bindast við ákveðið prótein á SARS-CoV-2, veirunni sem veldur COVID-19. Með því að bindast við þetta prótein koma þau í veg fyrir að veiran komist inn í frumur hjá mönnum.

EVUSHELD er ætlað til að fyrirbyggja COVID-19 áður en útsetning á sér stað hjá fullorðnum og unglingum 12 ára og eldri sem vega a.m.k. 40 kg.

EVUSHELD er notað hjá fullorðnum og unglingum, 12 ára og eldri sem vega a.m.k. 40 kg, með COVID-19 sem:

- þurfa ekki á súrefnisgjöf að halda til að meðhöndla COVID-19 og
- eru í aukinni hættu á að sjúkdómurinn verði alvarlegur samkvæmt mati læknisins.

2. Áður en byrjað er að nota EVUSHELD

Ekki má nota EVUSHELD

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir tixagevimabi, cilgavimabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en EVUSHELD er notað:

- ef þú ert með of fáar blóðflögur (sem hjálpa til við blóðstorknun), einhver blóðstorkuvandamál eða tekur lyf sem hindra blóðstorknun (segavarnarlyf).
- ef þú hefur fengið veruleg ofnæmisviðbrögð eða öndunarerfiðleika eftir að þér hefur verið gefið EVUSHELD áður.

COVID-19 er af völdum mismunandi afbrigða SARS-CoV-2 veirunnar sem breytast með tímanum. EVUSHELD getur haft minni varnandi áhrif gegn COVID-19 af völdum sumra afbrigða en annarra.

Hafðu strax samband við lækinn ef þú færð einkenni COVID-19. COVID-19 hefur mismunandi áhrif á fólk:

- algengustu einkennin eru hiti, hósti, þreyta og tap á bragð- eða lyktarskyni;
- alvarlegustu einkennin eru öndunarerfiðleikar eða mæði, málstol eða hreyfiskerðing, eða ringlun og brjóstverkur.

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita eða fáðu lækniaðstoð án tafar

- ef þú finnur fyrir einhverjum einkennum **frá hjarta**, eins og:
 - verk fyrir brjósti
 - mæði
 - almennum óþægindum, veikindum eða vanlíðan
 - svima eða yfirliði.
- ef þú finnur fyrir einhverjum einkennum **verulegra ofnæmisviðbragða**, eins og:
 - öndunar- eða kyngingarerfiðleikum
 - þrota í andliti, vörum, tungu eða hálsi
 - verulegum kláða í húð með rauðum útbrotum eða upphleyptum hnúðum.

Börn og unglingar

EVUSHELD á ekki að gefa börnum yngri en 12 ára eða þeim sem vega minna en 40 kg.

Notkun annarra lyfja samhliða EVUSHELD

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er vegna þess að enn er ekki vitað hvort þetta lyf hafi áhrif á önnur lyf, eða hvort önnur lyf hafi áhrif á þetta lyf.

Meðganga og brjóstgjöf

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing vita ef þú ert þunguð eða gætir verið þunguð.

- Þetta er vegna þess að ekki liggja fyrir nægilegar upplýsingar til að skera úr um hvort öruggt sé að nota lyfið á meðgöngu.
- Lyfið verður eingöngu notað ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir móður og ófætt barn.

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing vita ef þú ert með barn á brjósti.

- Þetta er vegna þess að ekki er enn vitað hvort lyfið berst í brjóstmjólk – eða hvaða áhrif það hefur á barnið eða mjólkurframleiðslu.
- Læknirinn mun aðstoða þig við að ákveða hvort halda skuli brjóstgjöf áfram eða hefja meðferð með þessu lyfi.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að EVUSHELD hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

EVUSHELD inniheldur pólýsorbát 80

Lyfið inniheldur 0,6 mg af pólýsorbati 80 í hverju hettuglasi með tixagevimabi og í hverju hettuglasi með cilgavimabi. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið læknum frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

3. Hvernig nota á EVUSHELD

Ráðlagður skammtur sem fyrirbyggjandi meðferð áður útsetning á sér stað (forvörn) er 300 milligrömm (mg), gefinn sem tvær inndælingar:

- 150 mg af tixagevimabi
- 150 mg af cilgavimabi

Ráðlagður skammtur sem meðferð við vægu til meðalalvarlegu COVID-19 er 600 milligrömm (mg), gefinn sem tvær inndælingar:

- 300 mg af tixagevimabi

- 300 mg af cilgavimabi

EVUSHELD samanstendur af tveimur aðskildum lausnum, ein sem inniheldur tixagevimab og ein sem inniheldur cilgavimab. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn gefur þér lyfin, þau munu **gefa hvora inndælingu fyrir sig í sitt hvorn vöðvann**, yfirleitt eina inndælingu í vöðva í hvorri rasskinn. Inndælingarnar tvær verða gefnar hvor á eftir annarri.

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur munu ákveða hversu lengi þarf að fylgjast með þér eftir að þú hefur fengið lyfið. Þetta er ef þú færð einhverjar aukaverkanir.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- ofnæmisviðbrögð (útbrot eða rauð kláðaútbrot eða upphleyptir hnúðar)
- viðbrögð á stungustað (verkur, roði, kláði, þroti nálægt stungustað)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- innrennslistengd viðbrögð (til dæmis höfuðverkur, kuldahrollur og roði, óþægindi eða eymsli nálægt stungustað)

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- skyndileg, veruleg ofnæmisviðbrögð með öndunarerfiðleikum, þrota, svima, hröðum hjartslætti, svitamyndun og meðvitundarleysi (bráðaofnæmi)

Tilkynning aukaverkana

Látið **lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn** vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á EVUSHELD

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn eru ábyrg fyrir geymslu lyfsins og réttri förgun ónotaðs lyfs. Eftirfarandi upplýsingar eru ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og miðanum á hettuglasinu eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Órofin hettuglös:

- Geymið í kæli (2°C - 8°C).
- Má ekki frjósa.
- Má ekki hrista.
- Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Tilbúnaðar sprautur á að nota strax. Ef nauðsyn krefur má geyma tilbúnaðar sprautur að hámarki í 4 klst. við 2°C til 25°C.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

EVUSHELD inniheldur

Virku innihaldsefnin eru:

- tixagevimab – 150 mg í 1,5 ml lausn.
- cilgavimab – 150 mg í 1,5 ml lausn.

Önnur innihaldsefni eru histidín, histidínhýdróklóríð einhýdrat, súkrósi, pólýsorbit 80 (E 433) og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti EVUSHELD og pakkningastærðir

EVUSHELD inniheldur tvö gegnsæ glerhettuglós með stungulyfi, lausn:

- Tixagevimab stungulyf, lausn (dökkgrátt lok) er tær til ópallýsandi, litlaus til aðeins gulleit lausn.
- Cilgavimab stungulyf, lausn (hvítt lok) er tær til ópallýsandi, litlaus til aðeins gulleit lausn.

Hver askja inniheldur 2 hettuglós: 1 hettuglas af tixagevimabi og 1 hettuglas af cilgavimabi.

Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Framleiðandi

AstraZeneca AB
Gärtunavägen,
SE-152 57 Södertälje,
Svíþjóð

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti

AstraZeneca

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge

AstraZeneca AS

Tel: +372 6549 600

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

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca

Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC

Tel: +353 1609 7100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

Italia

AstraZeneca S.p.A.

Tel: +39 02 00704500

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB

Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Lyfjagjöf

- Meðferð lyfsins á að vera í höndum heilbrigðisstarfsmanna og vinna á með smitgát til að tryggja að hver skammtur haldist sæfður.
- Fyrir lyfjagjöf á að skoða tixagevimab og cilgavimab með tilliti til agna og mislitunar. Bæði tixagevimab og cilgavimab eru tærar til ópallýsandi, litlausar til aðeins gulleitar lausnir. Hettuglösunum á að farga ef lausnin er skýjuð, mislituð eða inniheldur sjáanlegar agnir.
- Ekki má hrista hettuglösin.

- Eftir að hettuglösín hafa verið rofin má geyma lyfið í hettuglösunum í 4 klst. við 2°C til 25°C ef lyfið er ekki notað tafarlaust. Geymslutími og skilyrði eru á ábyrgð notanda.
- Draga skal viðeigandi skammt af tixagevimabi upp í eina sprautu og draga viðeigandi skammt af cilgavimabi upp í aðra sprautu. Gefa skal sprauturnar tvær í tvo mismunandi vöðva, helst í rassvöðva.
- Hvert hettuglas inniheldur yfirmagn til þess að hægt sé að draga upp 1,5 ml. Farga á ónotaðri lausn í hettuglasinu.
- Gefa á sprauturnar tafarlaust eftir blöndun.
- Ef ekki er mögulegt að gefa lyfið tafarlaust er geymslutími og skilyrði fyrir notkun á ábyrgð notanda og er yfirleitt ekki lengri en 4 klst. við 2°C til 25°C.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi