

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

EVUSHELD 150 mg + 150 mg injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver eske inneholder to hetteglass:

Hvert hetteglass med tiksagevimab inneholder 150 mg tiksagevimab i 1,5 ml (100 mg/ml).

Hvert hetteglass med cilgavimab inneholder 150 mg cilgavimab i 1,5 ml (100 mg/ml).

Tiksagevimab og cilgavimab fremstilles i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-celler) ved rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon)

Klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning med pH 6,0.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Preeksponeringsprofylakse

EVUSHELD er indisert som preeksponeringsprofylakse av covid-19 hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som veier minst 40 kg (se pkt. 4.2, 5.1 og 5.2).

Behandling

EVUSHELD er indisert for behandling av voksne og ungdom (12 år og eldre som veier minst 40 kg) med covid-19, som ikke har behov for supplerende oksygen, og som har økt risiko for progresjon til alvorlig covid-19 (se pkt. 4.2, 5.1 og 5.2).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Administrering skal utføres under forhold som muliggjør håndtering av alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, som anafylaksi. Pasientene skal observeres etter administrering i henhold til lokal medisinsk praksis.

Dosering

Preeksponeringsprofylakse

Den anbefalte dosen til voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som veier minst 40 kg er 150 mg tiksagevimab og 150 mg cilgavimab (tabell 1), gitt som to separate sekvensielle intramuskulære injeksjoner.

Det er ingen tilgjengelige data på sikkerhet og effekt ved gjentatt dosering.

Behandling

Den anbefalte dosen hos voksne og ungdom, 12 år og eldre som veier minst 40 kg, er 300 mg tiksagevimab og 300 mg cilgavimab (tabell 1), gitt som to separate sekvensielle intramuskulære injeksjoner.

EVUSHELD bør gis så snart som mulig etter positiv virustest for SARS-CoV-2 og innen 7 dager etter debut av symptomer på covid-19 (se pkt. 5.1).

Tabell 1 Anbefalt dose

Indikasjon	Dose EVUSHELD tiksagevimab + cilgavimab	Dose antistoff	Antall nødvendige hetteglass ^a	Volum som trekkes opp fra hetteglasset
Preeksonerings- profylakse	150 mg + 150 mg (1 EVUSHELD-eske)	tiksagevimab 150 mg	1 hetteglass (mørkegrå hette)	1,5 ml
		cilgavimab 150 mg	1 hetteglass (hvit hette)	1,5 ml
Behandling	300 mg + 300 mg (2 EVUSHELD- esker)	tiksagevimab 300 mg	2 hetteglass (mørkegrå hette)	3,0 ml
		cilgavimab 300 mg	2 hetteglass (hvit hette)	3,0 ml

^a Hvert hetteglass er overfylt slik at det er mulig å trekke opp 150 mg (1,5 ml).

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos ungdom i alderen 12 år og eldre som veier minst 40 kg (se pkt. 5.2). Sikkerhet og effekt av EVUSHELD hos barn under 12 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til intramuskulær injeksjon.

Tiksagevimab og cilgavimab skal gis som separate sekvensielle intramuskulære injeksjoner på forskjellige injeksjonssteder i to forskjellige muskler, fortrinnsvis i setemusklene.

Hver eske inneholder to hetteglass:

- tiksagevimab injeksjonsvæske, oppløsning (mørkegrå hette),
- cilgavimab injeksjonsvæske, oppløsning (hvit hette).

For instruksjoner om håndtering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Overfølsomhet inkludert anafylaksi

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, er rapportert etter administrering av EVUSHELD (se pkt. 4.8). Dersom tegn og symptomer på en klinisk signifikant overfølsomhetsreaksjon eller anafylaksi oppstår, skal behandlingen avsluttes umiddelbart og egnet medisinsk behandling og/eller støttebehandling iverksettes.

Kardiovaskulære og/eller tromboemboliske hendelser

I PROVENT-studien opplevde flere deltakere i EVUSHELD-armen alvorlige kardiale eller tromboemboliske hendelser sammenlignet med de i placebo-armen (1,6 % versus 0,9 %). De fleste deltakerne hadde kardiovaskulære risikofaktorer og/eller historikk med kardiovaskulær sykdom som kunne forklare forekomsten av slike hendelser.

En årsakssammenheng mellom EVUSHELD og disse hendelsene har ikke blitt fastslått.

Vurder risiko og nytte før oppstart med EVUSHELD hos personer med høy risiko for kardiovaskulære eller tromboemboliske hendelser. Pasienter skal informeres om tegn og symptomer på mulige kardiovaskulære hendelser (særlig brystmerter, dyspné, malaise, ørhet og svimmelhet) og å søke umiddelbar legehjelp hvis slike symptomer oppstår.

Klinisk signifikante blødningssykdommer

Som for andre intramuskulære injeksjoner skal EVUSHELD gis med forsiktighet til pasienter med trombocytopeni eller andre koagulasjonsforstyrrelser.

Antiviral resistens

Kliniske studier med EVUSHELD ble utført når alfa-, beta-, gamma- og delta-variantene var dominerende. Effekten av tiksagevimab og cilgavimab mot noen sirkulerende SARS-CoV-2-varianter med redusert følsomhet *in vitro* er uviss (se pkt. 5.1).

Basert på kliniske data fra PROVENT er varigheten av beskyttelse etter administrering av en enkelt dose EVUSHELD (150 mg tiksagevimab og 150 mg cilgavimab) anslått å være minst 6 måneder. På grunn av den observerte reduksjonen i nøytraliseringsaktivitet *in vitro* mot omikron subvariantene BA.1, BA.1.1 (BA.1+R346K), BA.4 og BA.5 er varigheten av EVUSHELDs beskyttelse for disse subvariantene foreløpig ikke kjent.

Covid-19-vaksiner

Profylakse med EVUSHELD før eksponering er ikke en erstatning for vaksinerings hos personer der covid-19-vaksinasjon er anbefalt.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakokinetiske interaksjoner

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført hos mennesker.

Det forventes ikke at EVUSHELD metaboliseres av leverenzymmer eller elimineres via nyrene. Tiksagevimab og cilgavimab utskilles ikke via nyrene og metaboliseres ikke via cytokrom P450

(CYP)-enzymer. Interaksjoner med legemidler som utskilles via nyrene eller er CYP-substrater, -induktorer eller -hemmere er derfor usannsynlig.

Basert på farmakokinetisk modellering, hadde ikke covid-19-vaksinering etter administrering av EVUSHELD noen klinisk relevant påvirkning på clearance av EVUSHELD.

Basert på farmakokinetisk modellering, hadde immunsuppressive tilstander ingen klinisk relevant påvirkning på clearance av EVUSHELD.

Farmakodynamiske interaksjoner

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført hos mennesker.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av tiksagevimab og cilgavimab hos gravide kvinner.

Prekliniske studier på reproduksjonstoksisitet er ikke utført med tiksagevimab og cilgavimab (se pkt. 5.3). Ved bruk av humant fostervev i kryssreaksjonsstudier med tiksagevimab og cilgavimab, ble det ikke oppdaget klinisk relevant binding. Immunglobulin G1 (IgG1)-antistoffer hos mennesker er kjent for å krysse placenta. Det er derfor mulig at tiksagevimab og cilgavimab overføres fra mor til foster. Mulig behandlingsnytte eller risiko for overføring av tiksagevimab og cilgavimab via placenta til fosteret er ikke kjent.

EVUSHELD skal kun brukes under graviditet dersom den potensielle nytten for moren oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om tiksagevimab og cilgavimab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker, men maternell IgG er kjent for å overføres til morsmelk de første dagene etter fødsel.

Siden spike-proteinet i SARS-CoV-2 er direkte mål for tiksagevimab og cilgavimab, og sett i lys av lite systemisk absorpsjon etter peroralt inntak av antistoffer, kan administrering av EVUSHELD under amming vurderes når klinisk indisert.

Fertilitet

Det er ingen data vedrørende effektene av tiksagevimab og cilgavimab på fertilitet hos mennesker. Effekter på mannlig og kvinnelig fertilitet har ikke blitt evaluert i dyrestudier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

EVUSHELD har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Totalt 4 210 voksne deltakere fikk 150 mg tiksagevimab og 150 mg cilgavimab via intramuskulær injeksjon i fase III-profylaksestudiene. De vanligste bivirkningene ($\geq 1\%$) var reaksjoner på injeksjonsstedet (1,6 %) og overfølsomhet (1,0 %).

Totalt 452 ikke sykehusinnlagte voksne pasienter med mild til moderat covid-19 har fått 300 mg tiksagevimab og 300 mg cilgavimab, via intramuskulær injeksjon, i en fase III-behandlingsstudie. Den

samlede sikkerhetsprofilen tilsvarte sikkerhetsprofilen som ble rapportert hos deltakere som fikk 150 mg tiksagevimab og 150 mg cilgavimab i profylaksestudiene. Den vanligste bivirkningen ($\geq 1\%$) var reaksjon på injeksjonsstedet (2,4 %).

Bivirkningstabell

Bivirkningene i tabell 2 er listet opp etter MedDRA organklassesystem og frekvens. Frekvensene er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 2 Bivirkningstabell

MedDRA organklassesystem	Bivirkning	Frekvens ^a
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet ^b	Vanlige
	Anafylaksi ^c	Sjeldne
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Injeksjonsrelaterte reaksjoner ^d	Mindre vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Reaksjon på injeksjonsstedet ^e	Vanlige

^a Frekvensene er basert på eksponering for 150 mg tiksagevimab og 150 mg cilgavimab i de samlede dataene fra profylaksestudiene.

^b Inkludert de foretrukne termene utslett og urtikaria.

^c Beskrevet i rapporter etter markedsføring/godkjenning (se pkt. 4.4).

^d Beskrivelse av bivirkninger rapportert under denne foretrukne termen, injeksjonsrelaterte reaksjoner, inkluderer hodepine, frysninger og rødhet, ubehag eller sårhet i nærheten av injeksjonsstedet.

^e Inkludert de foretrukne termene smerter på injeksjonsstedet, erytem på injeksjonsstedet, pruritus på injeksjonsstedet, reaksjon på injeksjonsstedet og indurasjon på injeksjonsstedet.

Pediatrik populasjon

Det er ingen tilgjengelige data for pediatriske pasienter < 18 år (se pkt. 4.2 og 5.2).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ingen spesifikk behandling for overdosering med tiksagevimab og cilgavimab. Behandling av overdosering skal bestå av generelle støttetiltak inkludert overvåking av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske status.

I kliniske studier har intramuskulære doser på opptil 300 mg hver av tiksagevimab og cilgavimab og intravenøse doser på opptil 1500 mg hver av tiksagevimab og cilgavimab blitt administrert uten dosebegrensende toksisitet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsæra og immunglobuliner, antivirale monoklonale antistoffer, ATC-kode: J06B D03.

Virkningsmekanisme

Tiksagevimab og cilgavimab er to rekombinante humane IgG1 κ monoklonale antistoffer med aminosyresubstitusjoner i Fc-delene, for å forlenge halveringstiden og for å redusere antistoffets effektorfunksjon og potensiell risiko for antistoffavhengig forsterking av sykdom (se pkt. 5.3). Tiksagevimab og cilgavimab kan simultant binde seg til SARS-CoV-2-virusets ikke-overlappende områder på spike-proteinets reseptorbindende domene (RBD). Tiksagevimab, cilgavimab og kombinasjonen av de to binder seg til spike med dissosiasjonskonstant for likevekt på henholdsvis $K_d = 2,76$ pM, 13,0 pM og 13,7 pM, og blokkerer interaksjonen med den humane ACE2-reseptoren. Dette fører til blokkering av virusopptak. Tiksagevimab, cilgavimab og kombinasjonen av de to blokkerte RBD-bindingen til den humane ACE2-reseptoren med IC_{50} -verdier på henholdsvis 0,32 nM (48 ng/ml), 0,53 nM (80 ng/ml) og 0,43 nM (65 ng/ml).

Antiviral aktivitet

I en SARS-CoV-2-virus nøytraliseringsanalyse i Vero E6-celler, nøytraliserte tiksagevimab, cilgavimab og kombinasjonen av de to SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020-isolatet) med EC_{50} -verdier på henholdsvis 60,7 pM (9 ng/ml), 211,5 pM (32 ng/ml) og 65,9 pM (10 ng/ml). Disse *in vitro*-verdiene samsvarer med klinisk effektive serumkonsentrasjoner *in vivo* på 2,2 mikrog/ml EVUSHELD.

Antiviral resistens

SARS-CoV-2 eller rekombinant vesikulært stomatittvirus som koder for SARS-CoV-2 spike-protein (pseudovirus) ble i cellekulturer dyrket i en serie av passasjer i nærvær av tiksagevimab eller cilgavimab hver for seg, eller tiksagevimab og cilgavimab i kombinasjon. Utbrytervarianter ble identifisert etter passasjer med cilgavimab, men ikke med tiksagevimab eller tiksagevimab og cilgavimab i kombinasjon.

I nøytraliseringsanalyser, ved bruk av rekombinant SARS-CoV-2 pseudovirus med individuelle spike-substitusjoner identifisert i sirkulerende SARS-CoV-2, inkluderte varianter med redusert følsomhet for tiksagevimab alene F486S (> 600-ganger) og F486V (121- til 149-ganger). Varianter med redusert følsomhet for cilgavimab alene inkluderte de med R346I (> 200-ganger), K444E (> 200-ganger), K444Q (> 200-ganger) og K444R (> 200-ganger).

Tiksagevimab og cilgavimab i kombinasjon opprettholdt fullstendig til nesten fullstendig nøytraliseringsaktivitet mot pseudovirus og/eller levende varianter av SARS-CoV-2-virusstammer med alle spike-substitusjoner identifisert 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) bekymringsverdige varianter. Pseudotypet VLP-er som uttrykte 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 redusert følsomhet for tiksagevimab og cilgavimab i kombinasjon (tabell 3).

Innhenting av data pågår for å få en bedre forståelse av hvordan små reduksjoner i aktivitet sett i autentisk SARS-CoV-2 eller pseudotype VLP-analyser kan korrelere med kliniske utfall.

Tabell 3

Pseudovirus og autentisk SARS-CoV-2 nøytraliseringsdata for SARS-CoV-2 variantsubstitusjoner med tixsagevimab og cilgavimab i kombinasjon

Pango-linje med spike-protein substitusjoner	Karakteristiske RBD-substitusjoner som er testet	Antall ganger reduksjon i følsomhet ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Pseudovirus ^b	Levende virus ^c	Pseudovirus ^b	Levende virus ^c
Bekymringsverdige varianter					
B.1.1.7 (alfa, UK)	N501Y	1,0 - 5,2	0,5 - 1,4	1,1 - 9,0	4 - 39,5
B.1.351 (beta, Sør-Afrika)	K417N:E484K:N501Y	2,5 - 5,5	0,9 - 3,8	5,6 - 11,4	6,5 - 256
P.1 (gamma, Brasil)	K417T:E484K:N501Y	0,8 - 1,7	0,4 - 2,0	1,8 - 2,7	3,2 - 8
B.1.617.2 (delta, India)	L452R:T478K	1 - 1,2	0,6 - 1,0	1,9 - 2,2	3 - 7,5
AY.1/AY.2 (delta [+K417N], India)	K417N:L452R:T478K	1,0	Ikke fastslått	1,9	Ikke fastslått
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 (flere land)	G339D:R346K:S371L: S373P: S375F:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: G496S:Q489R:N501Y: Y505H	424	176	466	1147
Omikron BA.2 (flere land)	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
Omikron BA.2.12.1 (USA)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452Q:S477N+T478K: E484A:Q493R:Q498R: N501Y: Y505H	5	Ikke fastslått	10,7	Ikke fastslått
Omikron BA.3 (flere land)	G339D:S371F:S373P: S375F:D405N:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: Q498R:N501Y:Y505H	16	Ikke fastslått	34,5	Ikke fastslått
Omikron BA.4 (flere land)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452R:S477N:T478K: E484A:F486V:Q498R: N501Y:Y505H	33 - 65	Ikke fastslått	65 - 69,4	Ikke fastslått

Pango-linje med spike-protein substitusjoner	Karakteristiske RBD-substitusjoner som er testet	Antall ganger reduksjon i følsomhet ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Pseudovirus ^b	Levende virus ^c	Pseudovirus ^b	Levende virus ^c
Omikron BA.5 (flere land)	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
Interessante varianter					
B.1.525 (eta, flere land)	E484K	1,8 - 3,1	Ikke fastslått	5 - 9,5	Ikke fastslått
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, India)	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	Ikke fastslått	1,1	Ikke fastslått
B.1.621 (my, Colombia)	R346K:E484K:N501Y	7,5	Ikke fastslått	17,3	Ikke fastslått
Variantavvik for videre overvåking					
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 (flere land)	E484K	3,5	Ikke fastslått	4,6	Ikke fastslått
B.1.1.519 (flere land)	T478K	1,0 - 1,4	Ikke fastslått	2,0 - 2,3	Ikke fastslått
C.36.3 (flere land)	R346S:L452R	2,3	Ikke fastslått	3,9	Ikke fastslått
B.1.214.2 (flere land)	Q414K:N450K	0,8	Ikke fastslått	1,6	Ikke fastslått
B.1.619.1 (flere land)	N440K:E484K	3,3	Ikke fastslått	7,6	Ikke fastslått
Varianter som gradvis ble redusert fra videre overvåking					
P.2 (zeta, Brasil)	E484K	2,9	Ikke fastslått	10,4	Ikke fastslått
B.1.616 (Frankrike)	V483A	0,4 - 0,5	Ikke fastslått	1,1 - 1,2	Ikke fastslått
A.23.1 (UK)	V367F	0,4	Ikke fastslått	0,5	Ikke fastslått
A.27 (flere land)	L452R:N501Y	0,8	Ikke fastslått	1,8	Ikke fastslått
AV.1 (flere land)	N439K:E484K	5,9	Ikke fastslått	13,0	Ikke fastslått

^a Intervall av redusert *in vitro*-potens gjennom flere sett med substitusjoner som opptrer samtidig og/eller forsøkslaboratorier som bruker forskningsbaserte analyser; gjennomsnittlig antall gangers endring i «half maximal inhibitory concentration» (IC₅₀) av mengde monoklonalt antistoff som kreves for 50 % reduksjon i infeksjon sammenlignet med villtype referansestamme.

^b Pseudovirus som uttrykker hele SARS-CoV-2 spike-proteinvarianten og individuelle karakteristiske spike-substitusjoner unntatt L452Q ble testet inkludert alfa (+L455F, E484K, F490S, Q493R, og/eller S494P), og delta (+K417N) som innehar ytterligere indikerte RBD-substitusjoner som ikke lenger kan påvises, eller påvises ved ekstremt lave nivåer innenfor disse linjene.

^c Autentisk SARS-CoV-2 som uttrykker hele spike-proteinvarianten ble testet inkludert alfa (+E484K eller S494P) som innehar ytterligere indikerte RBD-substitusjoner som ikke lenger påvises, eller påvises ved ekstremt lave nivåer innenfor disse linjene.

RBD, reseptorbindende domene.

Det er ikke kjent hvordan pseudovirus eller autentisk SARS-CoV-2 nøytraliseringsdata korrelerer med klinisk utfall.

I PROVENT var sekvenseringsdata som ble samlet inn ved sykdomsbesøk, tilgjengelig for 21 deltakere med symptomatisk covid-19-infeksjon (7 fikk tiksagevimab og cilgavimab, og 14 fikk placebo). Ved en allelfraksjon $\geq 25\%$ var de vanligst observerte bekymringsverdige varianter eller varianter av interesse alfa (totalt 5 hendelser, alle i placebo) og delta (totalt 7 hendelser, 6 i placebo og 1 i EVUSHELD), og det ble også observert 7 sekvenser av den opprinnelige stammen (3 i placebo og 4 i EVUSHELD).

Det er mulig at resistensassosierte varianter av tiksagevimab og cilgavimab i kombinasjon kan ha kryssresistens mot andre monoklonale antistoffer rettet mot RBD av SARS-CoV-2. Tiksagevimab og cilgavimab i kombinasjon beholdt aktivitet mot pseudovirus med individuelle SARS-CoV-2 spike-substitusjoner (E484D/K/Q, F490S, Q493R, S494P, K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, F486V og Q493K) identifisert hos varianter som unnsnapp nøytralisering («neutralisation escape variants») ved andre monoklonale RBD-antistoffer rettet mot SARS-CoV-2 spike-proteinet.

I TACKLE var sekvenseringsdata ved baselinebesøket tilgjengelig for 748 deltakere (382 fikk tiksagevimab og cilgavimab, og 367 fikk placebo). Ved en allelfraksjon $\geq 25\%$ var andelen deltakere som ble infisert med bekymringsverdige varianter eller varianter av interesse, balansert mellom behandlingsgruppene, inkludert deltakere med alfa, beta, gamma, delta, lambda og my.

Farmakodynamiske effekter

I PROVENT, etter en intramuskulær dose med 150 mg tiksagevimab og 150 mg cilgavimab, var GMT av nøytraliserende antistoffer 19, 23, 18, 14, 6 og 3 ganger høyere ved henholdsvis dag 8, 29, 58, 92, 183 og 366 enn GMT målt i konvalesentplasma fra covid-19-pasienter (GMT = 30,8).

I TACKLE, etter en intramuskulær enkeltdose med 300 mg tiksagevimab og 300 mg cilgavimab, ble det observert en mer enn 5 ganger høyere GMT av nøytraliserende antistoffer i EVUSHELD-gruppen til og med dag 169 sammenlignet med placebo-gruppen: 16, 14, 22, 18 og 5,3 ganger høyere enn placebo ved henholdsvis dag 6, 15, 29, 85 og 169.

Immunogenisitet

I PROVENT ble behandlingsfremkommende anti-tiksagevimab, anti-cilgavimab og anti-EVUSHELD antistoffer påvist etter en enkelt EVUSHELD-dose (150 mg tiksagevimab og 150 mg cilgavimab) hos 7,6 % (234/3085), 11,3 % (341/3024) og 13,1 % (403/3086) ADA-evaluerbare deltakere som fikk EVUSHELD.

I TACKLE ble behandlingsfremkommende anti-tiksagevimab, anti-cilgavimab og anti-EVUSHELD antistoffer påvist etter en enkelt EVUSHELD-dose (300 mg tiksagevimab og 300 mg cilgavimab) hos henholdsvis 7,3 % (27/372), 12,7 % (46/363) og 14,5 % (54/373) av ADA-evaluerbare deltakere.

Det er ikke observert noen tegn på en sammenheng av ADA som påvirket farmakokinetikk eller sikkerhet.

Klinisk effekt

Profylakse mot covid-19

PROVENT var en fase III, randomisert (2:1), dobbelblindet, placebokontrollert klinisk studie som undersøkte EVUSHELDS preeksponeringsprofylakse mot covid-19 hos voksne ≥ 18 år. Alle deltakerne i studien ble ansett å ha økt risiko for utilstrekkelig respons på aktiv immunisering (pga. alder ≥ 60 år, komorbiditet, preeksisterende kronisk sykdom, svekket immunforsvar eller intoleranse for vaksine) eller økt risiko for SARS-CoV-2-infeksjon (pga. deres lokasjon eller omstendighetene rundt tidspunktet for oppstart av studien, f.eks. helsepersonell, deriblant ansatte på langtidspleiehjem, arbeidsplass i industri med høy risiko, eller bosatt i områder med høy befolkningstetthet, inkludert studenter i kollektiv og militærbrakker). Deltakerne fikk enten 150 mg tiksagevimab og 150 mg cilgavimab eller placebo gitt som to separate intramuskulære injeksjoner. Studien ekskluderte

deltakere med tidligere laboratoriebekreftet SARS-CoV-2-infeksjon eller positiv SARS-CoV-2-antistoff prøve ved screening.

Baseline-demografi var godt balansert på tvers av EVUSHELD- og placebo-armene. Median alder var 57 år (med 24 % deltakere i alderen 65 år eller eldre og 4 % deltakere i alderen 75 år eller eldre), 46 % av deltakerne var kvinner, 73 % var hvite, 3 % var asiatiske, 17 % mørkhudete/afroamerikanske og 15 % latinamerikanske. Av 5197 deltakere hadde, ved baseline, 78 % komorbiditeter eller karakteristika assosiert med en økt risiko for alvorlig covid-19, inkludert fedme (42 %), diabetes (14 %), kardiovaskulær sykdom (8 %), kreft, inkludert tidligere historikk med kreft (7 %), kronisk obstruktiv lungesykdom (5 %), kronisk nyresykdom (5 %), kronisk leversykdom (5 %), immunsuppressive legemidler (3 %) og immunsuppressiv sykdom (< 1 %).

Primæranalysen inkluderte 5172 deltakere som var SARS-CoV-2 RT-PCR-negative ved baseline. Av disse fikk 3441 EVUSHELD og 1731 fikk placebo. EVUSHELD reduserte signifikant (p-verdi < 0,001) risikoen for SARS-CoV-2 RT-PCR-positiv symptomatisk sykdom (covid-19) sammenlignet med placebo (tabell 4). Median oppfølgingstid etter administrering var 83 dager.

Tabell 4 Forekomst av covid-19

	N	Antall hendelser ^a , n (%)	Relativ risikoreduksjon, % (95 % KI)
EVUSHELD ^b	3441	8 (0,2 %)	77 % (46, 90)
Placebo	1731	17 (1,0 %)	

KI = Konfidensintervall, N= antall deltakere i analysen.

^a Primært endepunkt, en deltaker ble definert som en covid-19-hendelse dersom deres første hendelse med SARS-CoV-2 RT-PCR-positiv symptomatisk sykdom oppstod etter administrering og før dag 183.

^b 150 mg tixagevimab og 150 mg cilgavimab.

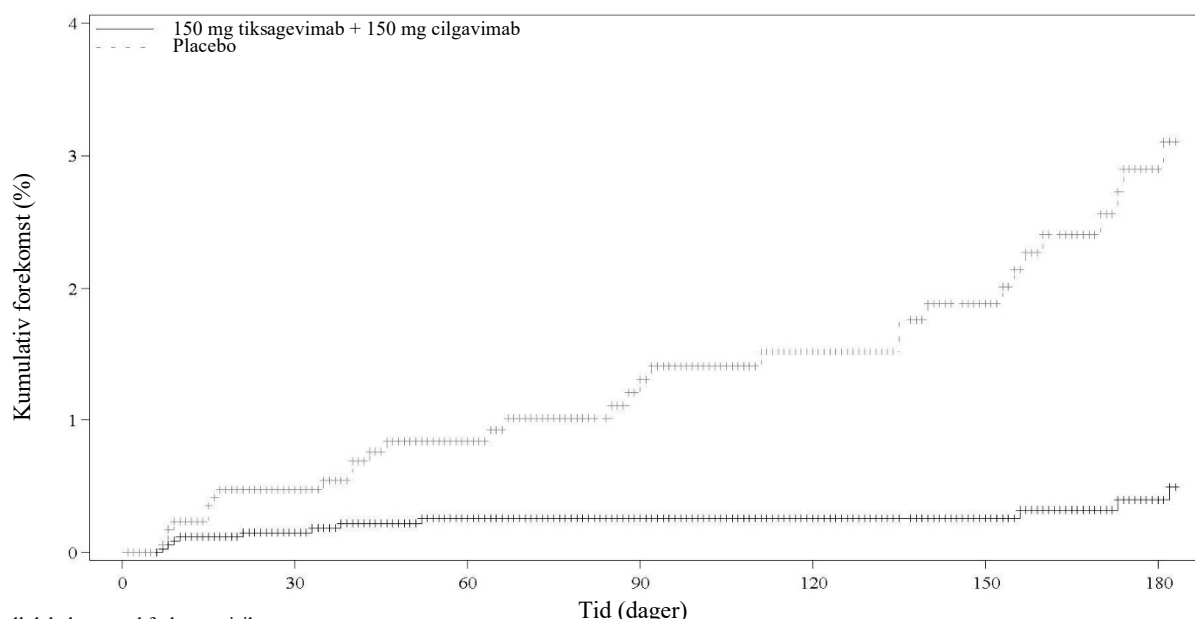
Effekten var konsistent på tvers av predefinerte subgrupper inkludert alder, kjønn, etnisitet og baseline komorbiditet eller karakteristika forbundet med en økt risiko for alvorlig covid-19.

Blant deltakerne som fikk EVUSHELD var det ingen alvorlige/kritiske covid-19-hendelser (definert som SARS-CoV-2 RT-PCR-positiv symptomatisk sykdom karakterisert ved minst enten pneumoni [feber, hoste, takypné eller dyspné, og lungeinfiltrat] eller hypoksemi [$SpO_2 < 90\%$ i romluft og/eller alvorlig åndenødssyndrom] og WHO «Clinical Progression Scale» score på 5 eller mer) sammenlignet med én hendelse (0,1 %) blant deltakere som fikk placebo.

En ytterligere data cut-off ble utført for å sikre post-hoc oppdaterte sikkerhets- og effektanalyser. Median oppfølging var 6,5 måneder for deltakere i både EVUSHELD- og placeboarmene. Relativ risikoreduksjon for SARS-CoV-2 RT-PCR-positiv symptomatisk sykdom var 83 % (95 % KI 66, 91), med 11/3441 (0,3 %) hendelser i EVUSHELD-armen og 31/1731 (1,8 %) hendelser i placeboarmen, se figur 1). Blant deltakere som fikk EVUSHELD var det ingen alvorlige/kritiske covid-19-hendelser sammenlignet med fem hendelser blant deltakerne som fikk placebo.

I en eksplorativ analyse av alle deltakere som fikk EVUSHELD eller placebo, inkludert 25 deltakere som i etterkant ble funnet å være SARS-CoV-2 RT-PCR-positive ved baseline, var den relative risikoreduksjonen for SARS-CoV-2 RT-PCR-positiv symptomatisk sykdom 78 % (95 % KI 59, 88), med 14/3460 (0,4%) hendelser i EVUSHELD-armen og 31/1737 (1,8 %) hendelser i placeboarmen ved median oppfølging på 6,5 måneder.

Figur 1 Kaplan Meier: Kumulativ forekomst av symptomatisk covid-19



Antall deltakere med forhøyet risiko	3441	2957	2393	2054	1815	1667	1044
EVUSHELD	3441	2957	2393	2054	1815	1667	1044
Placebo	1731	1483	1177	991	856	774	472

De dominerende SARS-CoV-2-variantene som sirkulerte i tidsrommet representert i figur 1, var alfa, beta, gamma, epsilon og delta. Basert på forekomsten av hendelser knyttet til det primære endepunktet, var effektvarigheten 6 måneder.

Behandling av mild til moderat covid-19

TACKLE var en fase III, randomisert (1:1), dobbeltblindet, placebokontrollert klinisk studie som undersøkte EVUSHELD til behandling av voksne pasienter med mild til moderat covid-19. Personene som ble registrert i studien, var ikke vaksinert mot covid-19, var ikke innlagt på sykehus for å få behandling mot covid-19, og hadde minst 1 eller flere covid-19-symptomer av minst mild alvorlighetsgrad. Behandlingen ble igangsatt innen 3 dager etter at positiv test for SARS-CoV-2-virusinfeksjon ble avlagt, og innen ≤ 7 dager etter debut av symptomer på covid-19. Pasientene fikk standard behandling og enten 300 mg tixagevimab og 300 mg cilgavimab (N = 413) eller placebo (N = 421), gitt som to separate intramuskulære injeksjoner. Deltakerne ble stratifisert etter tid fra symptomdebut (≤ 5 dager versus > 5 dager) og risiko for progresjon til alvorlig covid-19 (høy risiko versus lav risiko).

Demografi og sykdomskarakteristikk var godt balansert på tvers av behandlings- og placebogrupperne. Ved baseline var median alder 46 år (13 % av forsøkspersonene var 65 år eller eldre), 50 % av deltakerne var kvinner, 62 % var hvite, 5,6 % var asiatiske, 4,0 % var mørkhudete, og 52 % var latinamerikanske. Flertallet av deltakerne (84 %) var seronegative ved baseline, og 90 % ble ansett for å ha høyere risiko for progresjon til alvorlig covid-19, definert som enten personer i alderen 65 år og eldre ved randomiseringen eller personer i alderen < 65 år med minst én medisinsk tilstand eller annen faktor som gjorde at de hadde høyere risiko for progresjon til alvorlig covid-19. Komorbiditeter forbundet med høy risiko omfattet: fedme (BMI ≥ 30) (43 %), røyking (nåværende eller tidligere) (40 %), hypertensjon (28%), kronisk lungesykdom eller moderat til alvorlig astma (12 %), diabetes (12 %), kardiovaskulær sykdom (inkludert tidligere slag) (9 %), immunkompromittering (på grunn av organtransplantasjon, blod- eller beinmargstransplantasjon, immunsvikt, HIV, bruk av kortikosteroider eller bruk av andre immunsuppressive legemidler) (5 %), kreft (4 %), kronisk nyresykdom (2 %) eller kronisk leversykdom (2 %).

Ved baseline hadde 88 % av pasientene covid-19 av grad 2 i henhold til WHO «Clinical Progression Scale», og 12 % hadde grad 3 i henhold til WHO «Clinical Progression Scale». Median symptomvarighet før behandling var 5 dager.

Det primære effektendepunktet var en sammensetning av enten alvorlig covid-19 eller død uansett årsak ved dag 29, blant deltakere som fikk behandling innen 7 dager etter symptomdebut og ikke var innlagt på sykehus ved baseline. Alvorlig covid-19 ble definert som karakterisert ved enten pneumoni (feber, hoste, takypné eller dyspné, og lungeinfiltrat sett på røntgen thorax eller CT-skanning av lungene) eller hypoksemi ($SpO_2 < 90\%$ i romluft og/eller alvorlig åndenødssyndrom) og en WHO «Clinical Progression Scale» score på 5 eller mer. EVUSHELD viste en statistisk signifikant reduksjon i alvorlig covid-19 eller død uansett årsak sammenlignet med placebo (tabell 5). På grunn av den lille utvalgsstørrelsen kan det ikke trekkes noen konklusjon når det gjelder effekt hos seropositive pasienter.

Tabell 5 Forekomst av alvorlig covid-19 eller død uansett årsak til og med dag 29

Populasjon	Behandling	N	Antall hendelser, n (%)	Relativ risikoreduksjon, % (95 % KI)	p-verdi ^a
Ikke sykehusinnlagte pasienter dosert ≤ 7 dager etter symptomdebut (mFAS)	EVUSHELD ^b	407	18 (4,4 %)	50 % (15, 71)	p = 0,010
	Placebo	415	37 (8,9 %)		
Alle randomiserte deltakere, inkludert sykehusinnlagte og ikke sykehusinnlagte pasienter (FAS)	EVUSHELD ^b	446	24 (5,4 %)	42 % (5, 64)	p = 0,028
	Placebo	444	44 (9,2 %)		

KI = konfidensintervall, N = antall deltakere i analysen, mFAS= modifisert fullt analysesett, FAS = fullt analysesett

a. Resultater av en CMH-test stratifisert etter tid etter symptomdebut (≤ 5 vs. > 5 dager), og risiko for progresjon til alvorlig covid-19 (høy vs. lav).

b. 300 mg tixagevimab og 300 mg cilgavimab
Manglende responsdata ble ikke imputert.

Relativ risikoreduksjon var 67 % (95 % KI på 31, 84) blant ikke sykehusinnlagte pasienter dosert innen 5 dager etter symptomdebut (p = 0,002).

Resultatene av det primære sammensatte endepunktet ble drevet av forekomsten av alvorlig covid-19. Frem til dag 29 hadde det blitt rapportert 7 dødsfall, 3 i EVUSHELD-armen og 4 i placeboarmen. Av de 7 dødsfallene var det 2 som ikke var relatert til covid-19. Begge disse dødsfallene var i EVUSHELD-armen og bidro til det primære sammensatte endepunktet.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med EVUSHELD i en eller flere undergrupper av den pediatrik populasjonen ved covid-19-profylakse og -behandling (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til tixagevimab og cilgavimab er sammenlignbare, lineære og doseproporsjonale mellom 150 mg tixagevimab og 150 mg cilgavimab og 1500 mg tixagevimab og 1500 mg cilgavimab etter en enkel intravenøs administrasjon. Populasjonsfarmakokinetisk analyse av data fra friske frivillige og pasienter registrert i tre fase III-studier av tixagevimab og cilgavimab gitt som profylakse før eksponering (PROVENT), profylakse etter eksponering (STORMCHASER) og behandling av mild til moderat covid-19 (TACKLE), samt data fra ytterligere fem fase I- og fase II-studier, med doser fra 300 mg (150 mg tixagevimab og 150 mg cilgavimab) til 600 mg (300 mg tixagevimab og 300 mg cilgavimab) via intramuskulær administrering og 300 mg (150 mg

tiksagevimab og 150 mg cilgavimab) til 3000 mg (1500 mg tiksagevimab og 1500 mg cilgavimab) via intravenøs administrering, støtter doseproporsjonalitet for tiksagevimab, cilgavimab og EVUSHELD.

Absorpsjon

Basert på populasjonsfarmakokinetisk modellering var predikert median (90 % prediksjonsintervall [PI]) maksimal serumkonsentrasjon (C_{max}) for EVUSHELD 26,9 mikrog/ml (90 % PI: 12,6, 53,7) etter en intramuskulær enkeltdose med 150 mg tiksagevimab og 150 mg cilgavimab. Median tid til C_{max} ble nådd (T_{max}), var 19 dager (90 % PI: 5, 45).

Etter en intramuskulær enkeltdose med 300 mg tiksagevimab og 300 mg cilgavimab var predikert C_{max} for EVUSHELD 53,9 mikrog/ml (90 % PI: 25,2, 107,3), som ble nådd ved en median T_{max} på 19 dager (90 % PI: 5, 46).

Estimert absolutt biotilgjengelighet var 67,1 % for EVUSHELD, 61,5 % for tiksagevimab og 65,8 % for cilgavimab.

Distribusjon

Basert på farmakokinetisk modellering var sentralt distribusjonsvolum 3,17 l for tiksagevimab og 3,52 l for cilgavimab. Perifert distribusjonsvolum var 1,77 l for tiksagevimab og 1,82 l for cilgavimab.

Biotransformasjon

Tiksagevimab og cilgavimab forventes å brytes ned i mindre peptider og aminosyrekomponenter via katabolske veier, på samme måte som endogene IgG antistoffer.

Eliminasjon

Median clearance (CL) (95 % KI) var på 0,050 (0,049, 0,052) l/dag for EVUSHELD, 0,046 (0,044, 0,047) l/dag for tiksagevimab og 0,052 (0,049, 0,054) l/dag for cilgavimab med interindividuell variasjon på henholdsvis 43 %, 41 % og 44 %. Estimert populasjonsmedian (5. og 95. persentil) terminal eliminasjonshalveringstid var på 79 (46, 101) dager for EVUSHELD, 81 (49, 106) dager for tiksagevimab og 78 (49, 97) dager for cilgavimab.

Etter en intramuskulær enkeltdose på 150 mg tiksagevimab og 150 mg cilgavimab var predikert median EVUSHELD-serumkonsentrasjon 24,5 mikrog/ml (90 % PI: 11,8, 44,8) ved dag 29 og 6,2 mikrog/ml (90 % PI: 1,8, 14,7) ved dag 183.

Etter en intramuskulær enkeltdose på 300 mg tiksagevimab og 300 mg cilgavimab var predikert median EVUSHELD-serumkonsentrasjon 49,1 mikrog/ml (90 % PI: 23,6, 89,5) ved dag 29 og 12,5 mikrog/ml (90 % PI: 3,6, 29,3) ved dag 183.

Det var ingen klinisk relevant forskjell i clearance av tiksagevimab eller cilgavimab mellom deltakere med covid-19 registrert i TACKLE og deltakere registrert i profylaksestudiene.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen spesifikke studier er utført for å undersøke effekten nedsatt nyrefunksjon har på farmakokinetikken til tiksagevimab og cilgavimab.

Tiksagevimab og cilgavimab utskilles ikke intakt via urinen. Nedsatt nyrefunksjon forventes derfor ikke å påvirke eksponeringen av tiksagevimab og cilgavimab signifikant. På samme måte forventes ikke dialyse å påvirke farmakokinetikken til tiksagevimab og cilgavimab.

Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser er det ingen forskjell i clearance av tiksagevimab og cilgavimab hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (vurdert via baseline eGFR og kreatinin-clearance) sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. I den farmakokinetiske populasjonsmodellen var det utilstrekkelig antall deltakere med alvorlig nedsatt nyrefunksjon til å kunne konkludere.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen spesifikke studier er utført for å undersøke effektene nedsatt leverfunksjon har på farmakokinetikken til tiksagevimab og cilgavimab. Nedsatt leverfunksjon forventes å ha lite påvirkning på farmakokinetikken til tiksagevimab og cilgavimab.

Det er forventet at tiksagevimab og cilgavimab kataboliseres av flere vev via proteolytisk nedbryting til aminosyrer og resirkulering til andre proteiner. Det er derfor ikke forventet at nedsatt leverfunksjon påvirker eksponeringen til tiksagevimab og cilgavimab.

Eldre

Av deltakerne i den samlede farmakokinetikkanalysen var 17,6 % (N = 871) 65 år eller eldre og 3,2 % (N = 156) 75 år eller eldre. Det er ingen forskjell av klinisk betydning i tiksagevimab og cilgavimabs farmakokinetikk hos geriatrike personer (≥ 65 år) sammenlignet med yngre personer.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til tiksagevimab og cilgavimab hos individer < 18 år har ikke blitt undersøkt.

Ved bruk av populasjonsfarmakokinetisk modellering og simulering er det forventet at anbefalt doseringsregime gir sammenlignbar serumeksponering for tiksagevimab og cilgavimab hos ungdom i alderen 12 år eller eldre som veier minst 40 kg som observert hos voksne, siden voksne med tilsvarende kroppsvekt er inkludert i de kliniske profylakse- og behandlingsstudiene.

Høy kroppsvekt

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse ble det observert en reduksjon i maksimal EVUSHELD-serumkonsentrasjon og konsentrasjon ved 6 måneder med økt kroppsvekt. Både maksimal serumkonsentrasjon og konsentrasjon ved 6 måneder hos en voksen som veier 108 kg (87,5. persentil), ble antatt å være omtrent 24 % lavere enn hos en voksen som veier 81 kg (median).

Andre spesielle populasjoner

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse hadde kjønn, alder, rase, etnisitet, kardiovaskulær sykdom, diabetes og immunsupprimering ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til tiksagevima og cilgavimab.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Karsinogenitet, mutagenitet og reproduksjonstoksiske studier har ikke blitt utført med tiksagevimab og cilgavimab.

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av vevsbinding og en toksisitetstudie med enkeltdoser til cynomolgusaper, inkludert vurdering av sikkerhetsfarmakologi og lokal toleranse.

Antistoffavhengig forsterking (ADE) av infeksjon

Muligheten tiksagevimab og cilgavimab har til å mediere antistoffavhengig virusopptak ble undersøkt i Raji-celler som uttrykker Fc γ R2, ko-inkubert med rekombinant virus pseudotypet med SARS-CoV-2 spike-protein, med antistoffkonsentrasjoner med en variasjon på 6,6 nM (1 mikrog/ml) til 824 pM (125 ng/ml). Tiksagevimab, cilgavimab og kombinasjonen av disse to, medierte ikke opptak av pseudovirus inn i disse cellene.

Muligheten for ADE ble også vurdert i en ikke-human primatmodell for SARS-CoV-2 ved bruk av EVUSHELD. Intravaskulær administrering før virusinnokulering resulterte i en doseavhengig

forbedring i alle målte utfall (total av viralt RNA i lungene eller neselimhinnen, infeksiøse virusnivåer i lungene basert på TCID₅₀-målinger, og lungeskade og patologi basert på histologiske målinger). Forsterkning av sykdom ble ikke observert hos noen av dosene som ble evaluert, inkludert sub-nøytraliserende doser ned til 0,04 mg/kg.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Histidin
Histidinhydrokloridmonohydrat
Sukrose
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

2 år.

Klargjorte sprøyter

De klargjorte sprøytene skal administreres umiddelbart. Hvis umiddelbar administrering ikke er mulig, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og betingelser før bruk og vil normalt ikke være lenger enn 4 timer ved 2 °C til 25 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Skal ikke fryses.
Skal ikke ristes.

For oppbevaringsbetingelser etter første punktering av hetteglassene og klargjøring av sprøytene, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass med tiksagevimab

1,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i et klart hetteglass av glass lukket med hette av klorobutylelastomer og forseglet med en flip-off hette i mørkegrå aluminium.

Hetteglass med cilgavimab

1,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning i et klart hetteglass av glass lukket med hette av klorobutylelastomer og forseglet med en flip-off hette i hvit aluminium.

Pakningsstørrelser: Hver eske inneholder 2 hetteglass: 1 hetteglass med tiksagevimab og 1 hetteglass med cilgavimab.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner om håndtering

Dette legemidlet skal håndteres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre at hver dose er steril.

Undersøk hetteglassene visuelt for partikler og misfarging. Både tiksagevimab og cilgavimab er klare til opaliserende, fargeløse til svakt gule oppløsninger. Kast hetteglassene hvis oppløsningen er uklar, misfarget eller synlige partikler observeres. Ikke rist hetteglassene.

Hver dose med tiksagevimab og cilgavimab trekkes inn i to separate sprøyter for intramuskulær administrering i to forskjellige muskler, fortrinnsvis i setemusklene.

For oppbevaringsbetingelser for klargjorte sprøyter, se pkt. 6.3.

Ikke anvendt oppløsning skal kastes.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1651/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. mars 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

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

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 til tilvirker ansvarlig for batch release

AstraZeneca AB
Gärtunavägen,
SE-152 57 Södertälje,
Sverige

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);

- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

EVUSHELD 150 mg + 150 mg injeksjonsvæske, oppløsning
tiksagevimab + cilgavimab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass med tiksagevimab inneholder 150 mg tiksagevimab i 1,5 ml (100 mg/ml).
Hvert hetteglass med cilgavimab inneholder 150 mg cilgavimab i 1,5 ml (100 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, sukrose, polysorbat 80, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass tiksagevimab
1 hetteglass cilgavimab
tiksagevimab 150 mg/1,5 ml
cilgavimab 150 mg/1,5 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intramuskulær bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Skal ikke fryses.
Skal ikke ristes.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1651/001

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

EVUSHELD 150 mg injeksjon
tiksagevimab

i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

150 mg/1,5 ml

6. ANNET

AstraZeneca

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

EVUSHELD 150 mg injeksjon
cilgavimab

i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

150 mg/1,5 ml

6. ANNET

AstraZeneca

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

EVUSHELD 150 mg + 150 mg injeksjonsvæske, oppløsning tiksagevimab + cilgavimab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva EVUSHELD er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får EVUSHELD
3. Hvordan EVUSHELD gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan EVUSHELD oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva EVUSHELD er og hva det brukes mot

EVUSHELD består av to virkestoffer, tiksagevimab og cilgavimab. Begge virkestoffene er legemidler som kalles *monoklonale antistoffer*. Disse antistoffene er proteiner som binder seg til et spesifikt protein på SARS-CoV-2, viruset som forårsaker covid-19. Ved å binde seg til dette proteinet, hindrer de viruset i å trene inn i cellene hos mennesker.

EVUSHELD brukes før eksponering av covid-19 til å forebygge infeksjon (profylakse) hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som veier minst 40 kg.

EVUSHELD brukes til å behandle voksne og ungdom, 12 år og eldre som veier minst 40 kg, som har covid-19, og som:

- ikke trenger supplerende oksygen for å behandle covid-19
- har økt risiko for at sykdommen blir alvorlig, basert på legens vurdering

2. Hva du må vite før du får EVUSHELD

Bruk ikke EVUSHELD:

- dersom du er **allergisk** overfor tiksagevimab, cilgavimab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du får EVUSHELD

- dersom du har lavt antall blodplater (som bidrar til koagulering av blodet), koagulasjonsforstyrrelser eller du tar et legemiddel for å forebygge blodpropp (en antikoagulant).
- hvis du noen gang har fått en alvorlig allergisk reaksjon eller pustevansker etter at du tidligere har fått EVUSHELD.

Kontakt lege, apotek eller sykepleier, eller få umiddelbar medisinsk hjelp:

- dersom du merker symptomer på en **hendelse relatert til hjertet**, som:
 - brystmerter
 - kortpustethet
 - generell følelse av uvelhet, sykdom eller ubehag
 - ørhet eller svimmelhet
- dersom du merker tegn på en **alvorlig allergisk reaksjon**, som:
 - pustevansker eller svelgevansker
 - hevelse i ansikt, lepper, tunge eller hals
 - kraftig hudkløe, med rødt utslett eller hevede områder

Barn og ungdom

EVUSHELD skal ikke gis til barn under 12 år eller med kroppsvekt under 40 kg.

Andre legemidler og EVUSHELD

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette er fordi det enda ikke er kjent om dette legemidlet påvirker andre legemidler, eller om det blir påvirket av andre legemidler.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller sykepleier dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid.

- Dette er fordi det ikke er nok informasjon til å være sikker på at dette legemidlet er trygt å bruke under graviditet.
- Dette legemidlet vil bare brukes hvis mulig nytte av behandlingen veier opp for mulig risiko for moren og det ufødte barnet.

Snakk med lege eller sykepleier dersom du ammer.

- Dette er fordi det enda ikke er kjent om dette legemidlet går over i morsmelk hos mennesker, eller hvilke effekter det kan ha for barnet eller melkeproduksjonen.
- Legen vil hjelpe deg å bestemme om du skal fortsette å amme eller starte behandling med dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke sannsynlig at EVUSHELD vil påvirke din evne til å kjøre eller bruke maskiner.

3. Hvordan EVUSHELD gis

Den anbefalte dosen ved profylakse (forebygging) før eksponering er 300 milligram (mg), gitt som to injeksjoner:

- 150 mg tiksagevimab
- 150 mg cilgavimab

Den anbefalte dosen ved behandling av mild til moderat covid-19 er 600 mg, gitt som to injeksjoner:

- 300 mg tiksagevimab
- 300 mg cilgavimab

EVUSHELD består av to separate oppløsninger, én som inneholder tiksagevimab og én som inneholder cilgavimab. De vil gis til deg av lege eller sykepleier som **injiserer hver av dem inn i separate muskler**. Vanligvis én i hver setemuskel. Du vil få de 2 injeksjonene etter hverandre.

Lege eller sykepleier vil bestemme hvor lenge du skal overvåkes etter at du har fått legemidlet, i tilfeller du får bivirkninger.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger

Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)

- overfølsomhetsreaksjoner (utslett eller kløende rødt utslett med hevede områder)
- reaksjoner på injeksjonsstedet (smerter, rødme, kløe, hevelse i området der injeksjonen ble satt)

Mindre vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer)

- injeksjonsrelaterte reaksjoner (som hodepine, frysninger og rødme, ubehag eller sårhet i området der injeksjonen ble satt)

Sjeldne (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 personer)

- akutt, alvorlig allergisk reaksjon med pustevansker, hevelse, svimmelhet, raske hjerteslag, svette og tap av bevissthet (anafylaksi)

Melding av bivirkninger

Kontakt **lege, apotek eller sykepleier** dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan EVUSHELD oppbevares

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Lege, apotek eller sykepleier er ansvarlig for oppbevaring av dette legemidlet, og for å kaste ubrukt preparat på riktig måte. Påfølgende informasjon er bare beregnet for helsepersonell.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten på hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Uåpnede hetteglass:

- Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
- Skal ikke fryses.
- Skal ikke ristes.
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Klargjorte sprøyter skal brukes umiddelbart. Om nødvendig kan klargjorte sprøyter oppbevares i maksimalt 4 timer ved 2 °C til 25 °C.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av EVUSHELD

Virkestoffer er:

- tixagevimab – 150 mg i 1,5 ml oppløsning
- cilgavimab – 150 mg i 1,5 ml oppløsning

Andre innholdsstoffer er histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, sukrose, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan EVUSHELD ser ut og innholdet i pakningen

EVUSHELD inneholder to klare hetteglass med injeksjonsvæske:

- Injeksjonsvæske med tiksagevimab (mørkegrå hette) er en klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning.
- Injeksjonsvæske med cilgavimab (hvit hette) er en klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning.

Hver eske inneholder 2 hetteglass: 1 hetteglass med tiksagevimab og 1 hetteglass med cilgavimab.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tilvirker

AstraZeneca AB
Gärtunavägen,
SE-152 57 Södertälje,
Sverige

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Polska

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

France

Portugal

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Administrering

- Dette legemidlet skal håndteres av helsepersonell ved bruk av aseptisk teknikk for å sikre at hver dose er steril.
- Tiksagevimab og cilgavimab skal undersøkes visuelt for partikler og misfarging før administrering. Både tiksagevimab og cilgavimab er klare til opaliserende, fargeløse til svakt gule oppløsninger. Kast hetteglassene hvis oppløsningen er uklar, misfarget eller inneholder synlige partikler.
- Hetteglassene skal ikke ristes.
- Dersom hetteglassene ikke brukes umiddelbart etter første punktering, kan legemidlet i hetteglasset oppbevares i 4 timer ved 2 °C til 25 °C. Bruker er ansvarlig for oppbevaringstid og betingelser.
- Hver dose med tiksagevimab og cilgavimab trekkes opp i to separate sprøyter og administreres intramuskulært i to forskjellige muskler, fortrinnsvis i setemusklene.
- Hvert hetteglass er overfylt slik at det er mulig å trekke opp 1,5 ml. Ubrukte rester i hetteglasset kastes.
- De klargjorte sprøytene administreres umiddelbart.

- Dersom umiddelbar administrering ikke er mulig er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og betingelser før bruk, som normalt ikke vil være lenger enn 4 timer ved 2 °C til 25 °C.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.