

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

EVUSHELD 150 mg + 150 mg injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kartong innehåller två injektionsflaskor:

Varje injektionsflaska med tixagevimab innehåller 150 mg tixagevimab i 1,5 ml (100 mg/ml).

Varje injektionsflaska med cilgavimab innehåller 150 mg cilgavimab i 1,5 ml (100 mg/ml).

Tixagevimab och cilgavimab produceras med rekombinant DNA-teknik i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion)

Klar till opalescent, färglös till svagt gul lösning, pH 6.0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pre-expositionsprofylax

EVUSHELD är avsett som pre-expositionsprofylax mot covid-19 hos vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre, som väger minst 40 kg (se avsnitt 4.2, 5.1 och 5.2).

Behandling

EVUSHELD är avsett för behandling av covid-19 hos vuxna och ungdomar (i åldern 12 år och äldre, som väger minst 40 kg) som inte behöver extra syrgas och som har en ökad risk för att utveckla svår covid-19 (se avsnitt 4.2, 5.1 och 5.2).

4.2 Dosering och administreringsätt

Administreringen ska ske under förhållanden där behandling av allvarliga överkänslighetsreaktioner, t.ex. anafylaxi, är möjlig. Efter administrering ska patienterna övervakas i enlighet med gällande medicinsk praxis.

Dosering

Pre-expositionsprofylax

Rekommenderad dos till vuxna och ungdomar 12 år och äldre, som väger minst 40 kg, är 150 mg tixagevimab och 150 mg cilgavimab (tabell 1) administrerat som två separata, på varandra följande, intramuskulära injektioner.

Det finns inga tillgängliga data gällande säkerhet och effekt vid upprepad dosering.

Behandling

Rekommenderad dos till vuxna och ungdomar 12 år och äldre, som väger minst 40 kg, är 300 mg tixagevimab och 300 mg cilgavimab (tabell 1) administrerat som två separata, på varandra följande, intramuskulära injektioner.

EVUSHELD ska ges så snart som möjligt efter ett positivt virustest för SARS-CoV-2 och inom 7 dagar efter symtomdebuten för covid-19 (se avsnitt 5.1).

Tabell 1 **Rekommenderad dos**

Indikation	Dos av EVUSHELD tixagevimab + cilgavimab	Antikropps- dos	Antal injektionsflaskor som behövs^a	Volym att dra upp från injektionsflaskan
Pre-expositions- profylax	150 mg + 150 mg (1 EVUSHELD-kartong)	tixagevimab 150 mg	1 injektionsflaska (mörkgrått lock)	1,5 ml
		cilgavimab 150 mg	1 injektionsflaska (vitt lock)	1,5 ml
Behandling	300 mg + 300 mg (2 EVUSHELD-kartonger)	tixagevimab 300 mg	2 injektionsflaskor (mörkgrått lock)	3,0 ml
		cilgavimab 300 mg	2 injektionsflaskor (vitt lock)	3,0 ml

^a Varje injektionsflaska innehåller en överfyllning som gör det möjligt att dra upp 150 mg (1,5 ml).

Äldre

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Ingen dosjustering krävs hos ungdomar 12 år och äldre som väger minst 40 kg (se avsnitt 5.2). Säkerhet och effekt för EVUSHELD för barn under 12 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

För intramuskulär injektion.

Tixagevimab och cilgavimab måste ges som separata, på varandra följande, intramuskulära injektioner på olika injektionsställen i två olika muskler, företrädesvis i glutealmusklerna.

Varje kartong innehåller två injektionsflaskor:

- tixagevimab injektionsvätska, lösning (mörkgrått lock),
- cilgavimab injektionsvätska, lösning (vitt lock).

Anvisningar om hantering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Överkänslighet inklusive anafylaxi

Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, har rapporterats efter administrering av EVUSHELD (se avsnitt 4.8). Om tecken och symtom på en kliniskt signifikant överkänslighetsreaktion eller anafylaxi uppstår, avbryt omedelbart administreringen och sätt in lämpliga läkemedel och/eller understödande behandling.

Kardiovaskulära och/eller tromboemboliska händelser

I PROVENT-studien rapporterade fler deltagare allvarliga hjärtbiverkningar eller tromboemboliska biverkningar i EVUSHELD-armen jämfört med placeboarmen (1,6 % jämfört med 0,9 %). Majoriteten av deltagarna hade kardiovaskulära riskfaktorer och/eller kardiovaskulär sjukdom i anamnesen, vilket kan förklara förekomsten av sådana händelser.

Ett orsakssamband mellan EVUSHELD och dessa händelser har inte fastställts.

Riskerna och fördelarna med EVUSHELD bör övervägas innan behandling påbörjas hos personer med hög risk för kardiovaskulära eller tromboemboliska händelser. Patienter bör informeras om tecken eller symtom som tyder på kardiovaskulära händelser (särskilt bröstsmärtor, dyspné, sjukdomskänsla, yrsel eller svimning) och att omedelbart uppsöka vård om sådana symtom uppstår.

Kliniskt signifikant blödningssjukdom

Liksom för andra intramuskulära injektioner ska EVUSHELD ges med försiktighet till patienter med trombocytopeni eller någon form av koagulationsrubbnig.

Antiviral resistens

De kliniska studierna med EVUSHELD utfördes då alfa-, beta-, gamma-, och deltavarianterna dominerade. Effekten av tixagevimab och cilgavimab mot vissa cirkulerande SARS-CoV-2-varianter med minskad känslighet *in vitro* är osäker (se avsnitt 5.1).

Baserat på kliniska data från PROVENT uppskattas varaktigheten av skyddet efter profylaktisk administrering av en engångsdos av EVUSHELD (150 mg tixagevimab och 150 mg cilgavimab) till minst 6 månader. På grund av den minskade neutraliseringsaktiviteten *in vitro* mot omikron-subvarianterna BA.1, BA.1.1 (BA.1+R346K), BA.4 och BA.5 är varaktigheten av skyddet av EVUSHELD för dessa subvarianter för närvarande inte känd.

Covid-19-vacciner

Pre-expositionsprofylax med EVUSHELD är inte ett alternativ till vaccination hos de individer där vaccination mot covid-19 rekommenderas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakokinetiska interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts på människa.

EVUSHELD förväntas inte genomgå metabolism av leverenzymmer eller renal eliminering. Tixagevimab och cilgavimab utsöndras inte renalt och metaboliseras inte via cytokrom P450-enzymmer (CYP). Interaktioner med läkemedel som utsöndras renalt, eller som är substrat, inducerare eller hämmare av CYP-enzymmer, är därför inte troliga.

Vaccination mot covid-19 efter administrering av EVUSHELD hade ingen kliniskt relevant påverkan på clearance av EVUSHELD, baserat på farmakokinetisk (PK) modellering.

Tillstånd med nedsatt immunförsvar hade ingen klinisk relevant påverkan på clearance av EVUSHELD, baserat på PK-modellering.

Farmakodynamiska interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts på människa.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av tixagevimab och cilgavimab hos gravida kvinnor.

Djurstudier vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter har inte utförts med tixagevimab och cilgavimab (se avsnitt 5.3). I korsreaktivitetsstudier med tixagevimab och cilgavimab på human fostervävnad sågs ingen bindning av klinisk betydelse. Humana G1-immunglobuliner (IgG1)-antikroppar är kända att passera placenta. Tixagevimab och cilgavimab har därför potential att överföras från modern till fostret. Den potentiella behandlingsnyttan eller risken för fostret vid passage av tixagevimab och cilgavimab över placenta är inte känd.

EVUSHELD ska endast användas under graviditet om den förväntade nyttan för modern motiverar den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om tixagevimab och cilgavimab utsöndras i bröstmjölk men det är känt att moderns IgG överförs till bröstmjölk under de första dygnet efter födseln.

Eftersom tixagevimab och cilgavimab är riktade direkt mot spikeproteinerna på SARS-CoV-2 och eftersom systemisk absorption efter oralt intag av antikroppar är låg, kan administrering av tixagevimab och cilgavimab övervägas under amning när det är kliniskt indikerat.

Fertilitet

Det finns inga data gällande effekt av tixagevimab och cilgavimab på fertilitet hos människa. Effekt på manlig och kvinnlig fertilitet har inte utvärderats i djurstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

EVUSHELD har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Totalt har 4 210 vuxna försökspersoner fått 150 mg tixagevimab och 150 mg cilgavimab, via intramuskulär injektion, i profylaktiska fas III-studier. De vanligaste biverkningarna ($\geq 1\%$) var reaktioner vid injektionsstället (1,6 %) och överkänslighet (1,0 %).

Totalt har 452 vuxna patienter, som inte var inlagda på sjukhus, med lindrig till måttlig covid-19-sjukdom fått 300 mg tixagevimab och 300 mg cilgavimab, via intramuskulär injektion, i en fas III-behandlingsstudie. Den totala säkerhetsprofilen liknade den som rapporterades hos deltagare som fick 150 mg tixagevimab och 150 mg cilgavimab i profylaxstudierna. Den vanligaste biverkningen ($\geq 1\%$) var reaktion vid injektionsstället (2,4 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningar i tabell 2 är listade efter MedDRA organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 2 Tabell över biverkningar

MedDRA organsystem	Biverkning	Frekvens ^a
Immunsystemet	Överkänslighet ^b	Vanliga
	Anafylaxi ^c	Sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Injektionsrelaterad reaktion ^d	Mindre vanliga
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Reaktion vid injektionsstället ^e	Vanliga

^a Frekvenserna baseras på exponering för 150 mg tixagevimab och 150 mg cilgavimab i poolade data från profylaxstudierna.

^b Inklusive de föredragna termerna utslag och urtikaria.

^c Identifierat från rapporter efter marknadsintroduktion/godkännande för försäljning (se avsnitt 4.4).

^d Beskrivning av händelser rapporterade under den föredragna termen Injektionsrelaterad reaktion inkluderar huvudvärk, frossa och rodnad, obehag eller ömhet nära injektionsstället.

^e Inklusive de föredragna termerna smärta vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället, pruritus vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället och induration vid injektionsstället.

Pediatrisk population

Inga data finns tillgängliga gällande pediatrika patienter < 18 år (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)**.

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling vid överdosering av tixagevimab och cilgavimab. Behandling vid överdosering ska utgöras av allmänna understödande åtgärder inklusive monitorering av vitala tecken och observation av patientens kliniska status.

Doser på upp till 300 mg vardera av tixagevimab och cilgavimab intramuskulärt och 1 500 mg vardera av tixagevimab och cilgavimab intravenöst har administrerats i kliniska studier, utan dosbegränsande toxicitet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsera och immunglobuliner, antivirala monoklonala antikroppar, ATC-kod: J06BD03

Verkningsmekanism

Tixagevimab och cilgavimab är två rekombinanta humana IgG1 κ monoklonala antikroppar med aminosyrasubstitutioner i Fc-regionerna, för att förlänga antikroppshalveringstiden och för att minska antikropparnas effektorfunktion och potentiell risk för antikropsberoende förstärkning av sjukdomen (se avsnitt 5.3). Tixagevimab och cilgavimab binder till icke-överlappande epitoper på spikeproteinets receptorbindande domän (RBD) hos SARS-CoV-2. Tixagevimab, cilgavimab och kombinationen av dem binder till spikeproteinets med jämviktsdissociationskonstant $KD = 2,76 \text{ pM}$, $13,0 \text{ pM}$ respektive $13,7 \text{ pM}$. Detta förhindrar att spikeproteinets binder till den humana ACE2-receptorn, därmed förhindras virus att komma in i cellerna. Tixagevimab, cilgavimab och kombinationen av dem, blockerade RBD-bindningen till den humana ACE2-receptorn med IC_{50} -värden på $0,32 \text{ nM}$ (48 ng/ml), $0,53 \text{ nM}$ (80 ng/ml) respektive $0,43 \text{ nM}$ (65 ng/ml).

Antiviral aktivitet

I en SARS-CoV-2-virusneutraliseringstest på Vero E6-celler neutraliserade tixagevimab, cilgavimab och kombination av dem SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020-isolat) med EC_{50} -värden på $60,7 \text{ pM}$ (9 ng/ml), $211,5 \text{ pM}$ (32 ng/ml) respektive $65,9 \text{ pM}$ (10 ng/ml). Dessa *in vitro*-värden överensstämmer med den kliniskt effektiva serumkoncentrationen *in vivo* av EVUSHELD på $2,2 \text{ }\mu\text{g/ml}$.

Antiviral resistens

SARS-CoV-2 eller rekombinant vesikulärt stomatitvirus som kodade för SARS-CoV-2-spikeprotein (pseudovirus) passerades i serie i cellkulturer i närvaro av tixagevimab eller cilgavimab individuellt, eller tixagevimab i kombination med cilgavimab. Resistenta varianter identifierades efter passage med cilgavimab men inte med tixagevimab eller tixagevimab i kombination med cilgavimab.

I neutraliseringstester med rekombinant SARS-CoV-2 pseudovirus som innehåller individuella spikesubstitutioner som identifierats i cirkulerande SARS-CoV-2, inkluderade varianter med minskad känslighet mot enbart tixagevimab dem med F486S (> 600 gånger) och F486V (121 till 149 gånger) och varianter med minskad känslighet mot enbart cilgavimab inkluderade dem med R346I (> 200 gånger), K444E (> 200 gånger), K444Q (> 200 gånger) och K444R (> 200 gånger).

Tixagevimab i kombination med cilgavimab bibehöll fullständig till nära fullständig neutraliserande aktivitet mot pseudovirus och/eller levande stammar av SARS-CoV-2-virusvarianter vilka innehöll alla spikesubstitutioner som identifierats i alfa (B.1.1.7), beta (B.1.351), gamma (P.1) delta (B.1.617.2) och delta [+K417N] (AY.1/AY.2) och omikron (BA.2) varianter av särskild betydelse. Pseudotypat spikeprotein som uttrycker VLP och autentisk SARS-CoV-2 omikronvariant BA.1 (B.1.1.529) och omikron BA.1.1 (B.1.1.529 [+R346K]) visade minskad känslighet mot tixagevimab i kombination med cilgavimab (Tabell 3).

Insamling av data pågår för att bättre förstå hur små minskningar i aktivitet som ses i autentiska SARS-CoV-2 eller pseudotypade VLP-tester eventuellt korrelerar med kliniska utfall.

Tabell 3 Data avseende neutralisering av pseudovirus och autentisk SARS-CoV-2 substitutionsvarianter med tixagevimab i kombination med cilgavimab

Varianter med substitutioner i spikeproteinet	Karakteristiska RBD-substitutioner som testats	Antal gånger minskad känslighet ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Pseudovirus ^b	Levande virus ^c	Pseudovirus ^b	Levande virus ^c
Varianter av särskild betydelse					
B.1.1.7 (alfa, Storbritannien)	N501Y	1,0 – 5,2	0,5 - 1,4	1,1 – 9,0	4 - 39,5
B.1.351 (beta, Sydafrika)	K417N:E484K:N501Y	2,5 – 5,5	0,9 - 3,8	5,6 - 11,4	6,5 - 256
P.1 (gamma, Brasilien)	K417T:E484K:N501Y	0,8 - 1,7	0,4 – 2,0	1,8 - 2,7	3,2 - 8
B.1.617.2 (delta, Indien)	L452R:T478K	1 - 1,2	0,6 - 1,0	1,9 - 2,2	3 - 7,5
AY.1/AY.2 (delta [+K417N], Indien)	K417N:L452R:T478K	1,0	ND	1,9	ND
B.1.1.529 Omikron, BA.1 (Botswana)	G339D:S371L:S373P: S375F:K417N:N440K: G446S:S477N:T478K: E484A:Q493R:G496S: Q489R:N501Y:Y505H	132 - 183	12 - 30	51 - 277	147 - 278
Omikron BA.1.1 (flera länder)	G339D:R346K:S371L: S373P: S375F:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: G496S:Q489R:N501Y: Y505H	424	176	466	1147
Omikron BA.2 (flera länder)	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	ND	10,7	ND
Omikron BA.3 (flera länder)	G339D:S371F:S373P: S375F:D405N:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: Q498R:N501Y:Y505H	16	ND	34,5	ND

Varianter med substitutioner i spikeproteinet	Karakteristiska RBD-substitutioner som testats	Antal gånger minskad känslighet ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Pseudovirus ^b	Levande virus ^c	Pseudovirus ^b	Levande virus ^c
Omikron BA.4 (flera länder)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452R:S477N:T478K: E484A:F486V:Q498R: N501Y:Y505H	33 - 65	ND	65 - 69,4	ND
Omikron BA.5 (flera länder)	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
Varianter av intresse					
B.1.525 (eta, flera länder)	E484K	1,8 - 3,1	ND	5 - 9,5	ND
B.1.526 (iota, USA)	E484K	0,8 - 3,4	0,3 - 1,8	1,9 - 5,2	1,0 - 7,0
B.1.617.1 (kappa, Indien)	L452R:E484Q	0,9 - 3,4	0,5 - 1,3	2,5 - 5,1	2,0 - 5,0
C.37 (lambda, Peru)	L452Q:F490S	0,7	ND	1,1	ND
B.1.621 (mu, Colombia)	R346K:E484K:N501Y	7,5	ND	17,3	ND
Varianter uppmärksammade för ytterligare övervakning					
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 (flera länder)	E484K	3,5	ND	4,6	ND
B.1.1.519 (flera länder)	T478K	1,0 - 1,4	ND	2,0 - 2,3	ND
C.36.3 (flera länder)	R346S:L452R	2,3	ND	3,9	ND
B.1.214.2 (flera länder)	Q414K:N450K	0,8	ND	1,6	ND
B.1.619.1 (flera länder)	N440K:E484K	3,3	ND	7,6	ND
Varianter som nedgraderats för ytterligare övervakning					
P.2 (zeta, Brasilien)	E484K	2,9	ND	10,4	ND
B.1.616 (Frankrike)	V483A	0,4 - 0,5	ND	1,1 - 1,2	ND

Varianter med substitutioner i spikeproteinet	Karakteristiska RBD-substitutioner som testats	Antal gånger minskad känslighet ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Pseudovirus ^b	Levande virus ^c	Pseudovirus ^b	Levande virus ^c
A.23.1 (Storbritannien)	V367F	0,4	ND	0,5	ND
A.27 (flera länder)	L452R:N501Y	0,8	ND	1,8	ND
AV.1 (flera länder)	N439K:E484K	5,9	ND	13,0	ND

^a Intervall för minskning av potensen in vitro för flera uppsättningar av samtidigt inträffade substitutioner och/eller testlaboratorier med hjälp av analyser av forskningsgrad; genomsnittlig ökning av halv maximal hämmande koncentration (IC₅₀) av monoklonala antikroppar som krävdes för en 50 % minskning av infektion jämfört med vilda referensstammar.

^b Pseudovirus som uttryckte hela SARS-CoV-2 spikeproteinvarianten och individuella karakteristiska spiksubstitutioner förutom L452Q testades, inklusive alfa (+L455F, E484K, F490S, Q493R, och/eller S494P), och delta (+K417N) som härbärgerade ytterligare indikerade RBD-substitutioner som inte längre detekteras eller detekteras vid extremt låga nivåer inom dessa linjer.

^c Autentisk SARS-CoV-2 som uttryckte hela spikeproteinvarianten testades inklusive alfa (+E484K eller S494P) som härbärgerade ytterligare indikerade RBD-substitutioner som inte längre detekteras eller detekteras vid extremt låga nivåer inom dessa linjer.

ND, ej bestämd (not determined); RBD, receptorbindande domän.

Det är inte känt hur data avseende känsligheten för neutralisering hos pseudovirus eller autentiska SARS-CoV-2 korrelerar med kliniskt utfall.

I PROVENT var sekvenseringsdata som samlats in vid sjukdomsbesök tillgängliga för 21 deltagare med symtomatisk covid-19-infektion (7 som fick tixagevimab och cilgavimab och 14 som fick placebo). Vid en allelfraktion ≥ 25 % var de vanligaste observerade varianterna av särskild betydelse eller varianterna av intresse alfa (5 totala händelser; alla i placeboarmen) och delta (7 totala händelser; 6 i placeboarmen och 1 i EVUSHELD-armen). Även 7 sekvenser från den ursprungliga stammen observerades (3 i placeboarmen och 4 i EVUSHELD-armen).

Det är möjligt att varianter som förknippas med resistens mot tixagevimab och cilgavimab tillsammans kan ha korsresistens mot andra monoklonala antikroppar riktade mot RBD av SARS-CoV-2. Tixagevimab och cilgavimab bibehöll tillsammans aktiviteten mot pseudovirus som innehöll individuella SARS-CoV-2 spiksubstitutioner (E484D/K/Q, F490S, Q493R, S494P, K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, F486V, och Q493K) som identifierades i neutraliserande flyktvarianter av andra monoklonala antikroppar som är riktade mot spikeproteinet på SARS-CoV-2.

I TACKLE var sekvenseringsdata från besök vid baslinjen tillgängliga för 748 deltagare (382 fick tixagevimab och cilgavimab och 367 fick placebo). Vid en allelfraktion ≥ 25 % var andelen deltagare infekterade med varianter av särskild betydelse eller varianter av intresse balanserad mellan behandlingsgrupperna, inklusive deltagare med alfa, beta, gamma, delta, lambda och my.

Farmakodynamisk effekt

Efter en intramuskulär dos på 150 mg tixagevimab och 150 mg cilgavimab i PROVENT var GMT för neutraliserande antikroppar 19, 23, 18, 14, 6 och 3 gånger större vid dag 8, 29, 58, 92, 183 respektive 366 än GMT som uppmättes i plasma från patienter som tillfrisknade från covid-19 (GMT = 30,8).

Efter en intramuskulär engångsdos på 300 mg tixagevimab och 300 mg cilgavimab i TACKLE observerades en mer än 5-faldig ökning i GMT för neutraliserande antikroppar i EVUSHELD-armen fram till dag 169 jämfört med placeboarmen: 16, 14, 22, 18 och 5,3 gånger större jämfört med placebo vid dag 6, 15, 29, 85 respektive 169.

Immunogenicitet

I PROVENT, efter en engångsdos av EVUSHELD (150 mg tixagevimab och 150 mg cilgavimab), detekterades behandlingsutlösta anti-tixagevimab-, anti-cilgavimab- och anti-EVUSHELD-antikroppar hos 7,6 % (234/3 085), 11,3 % (341/3 024) respektive 13,1 % (403/3 086) deltagare som fick EVUSHELD och som kunde utvärderas med avseende på ADA.

I TACKLE detekterades behandlingsutlösta anti-tixagevimab-, anti-cilgavimab och anti-EVUSHELD-antikroppar hos 7,3 % (27/372), 12,7 % (46/363) respektive 14,5 % (54/373) av deltagare som fick en engångsdos av EVUSHELD (300 mg tixagevimab och 300 mg cilgavimab) och som kunde utvärderas med avseende på ADA.

Inga bevis på ett samband med ADA med påverkan på farmakokinetik eller säkerhet har observerats.

Klinisk effekt

Profylax mot covid-19

PROVENT var en randomiserad (2:1), dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie i vilken EVUSHELD studerades avseende profylax före covid-19-exponering hos vuxna ≥ 18 års ålder. Inkluderade deltagare var individer med ökad risk för att få ett otillräckligt svar på aktiv immunisering (p.g.a. ålder ≥ 60 år, samtidig sjukdom, befintlig kronisk sjukdom, nedsatt immunförsvar eller intolerans mot vaccin) eller ha ökad risk för att få en SARS-CoV-2-infektion (p.g.a. var de befann sig eller omständigheterna vid tiden för inklusion, t.ex. vårdanställda inklusive personal på institutioner för långtidsvård, de som arbetar i industrimiljöer med hög risk eller bor trångt, inklusive studenter i studenthem och militärbaracker). Deltagarna fick antingen 150 mg tixagevimab och 150 mg cilgavimab eller placebo, administrerat som två separata intramuskulära injektioner. I studien ingick inte patienter som hade laboratoriebekräftad SARS-CoV-2-infektion i anamnesen eller som var positiva för SARS-CoV-2-antikroppar vid screening.

Demografin vid baslinjen var väl balanserad mellan EVUSHELD- och placeboarmen. Medianåldern var 57 år (där 24 % av deltagarna var 65 år eller äldre och 4 % av deltagarna var 75 år eller äldre), 46 % av deltagarna var kvinnor, 73 % var vita, 3 % var asiater, 17 % var svarta/afroamerikaner och 15 % var av spanskt/latinamerikanskt ursprung. Av de 5 197 deltagarna hade 78 % komorbiditet eller karakteristika som förknippades med en ökad risk för svår covid-19-sjukdom vid baslinjen, inklusive fetma (42 %), diabetes (14 %), hjärtkärlsjukdom (8 %), cancer, inklusive cancer i anamnesen (7 %), kronisk obstruktiv lungsjukdom (5 %), kronisk njursjukdom (5 %), kronisk leversjukdom (5 %), immunosuppressiv behandling (3 %) och immunosuppressiv sjukdom (< 1 %).

Primäranalysen inkluderade 5 172 deltagare som var RT-PCR-negativa för SARS-CoV-2 vid baslinjen, av vilka 3 441 fick EVUSHELD och 1 731 fick placebo. EVUSHELD minskade signifikant (p-värde $< 0,001$) risken för RT-PCR-positiv symtomatisk SARS-CoV-2-sjukdom (covid-19) jämfört med placebo (tabell 4). Medianuppföljningstiden efter dosering var 83 dagar.

Tabell 4 Incidens av covid-19

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

KI = konfidensintervall, N = antal deltagare i analysen.

^a Primärt effektmått, en deltagare definierades som covid-19-fall om deras första fall av RT-PCR-positiv symtomatisk SARS-CoV-2-sjukdom inträffade efter administrering och före dag 183.

^b 150 mg tixagevimab och 150 mg cilgavimab.

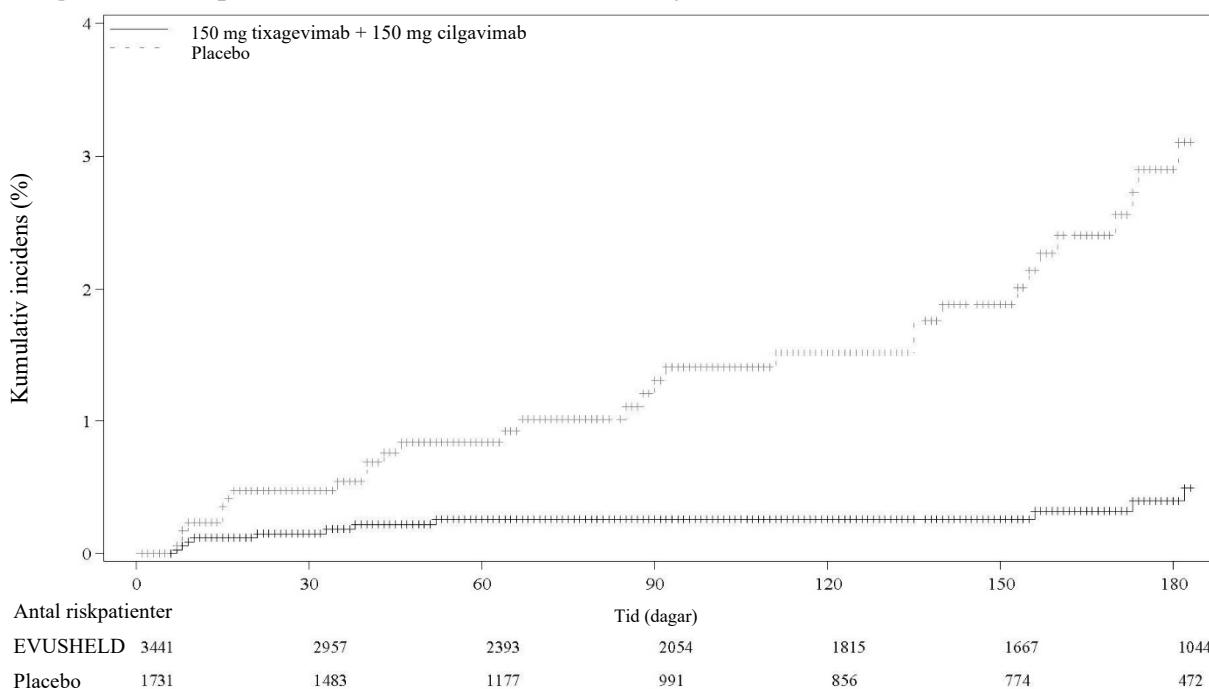
Effekten var överensstämmande mellan fördefinierade subgrupper inklusive ålder, kön, etnicitet samt komorbiditet eller karakteristika som förknippades med en ökad risk för svår covid-19-sjukdom vid baslinjen.

Bland deltagare som fick EVUSHELD inträffade inga svåra/kritiska covid-19-händelser (definierade som RT-PCR-positiv symtomatisk SARS-CoV-2-sjukdom minst karakteriserad av antingen lunginflammation [feber, hosta, takypné eller dyspné, och lunginfiltrat] eller hypoxemi [$SpO_2 < 90\%$ i rumsluft och/eller svåra andningsbesvär] och fem eller fler poäng på WHO:s kliniska progressionskala jämfört med en händelse (0,1 %) bland deltagare som fick placebo.

Ytterligare ett data cut-off utfördes för att tillhandahålla uppdaterade säkerhets- och effekttanalyser post-hoc; medianuppföljningstiden var 6,5 månader för deltagare i både EVUSHELD- och placeboarmen. Den relativa riskreduktionen för RT-PCR-positiv symtomatisk SARS-CoV-2-sjukdom var 83 % (95 % KI: 66, 91) med 11/3 441 (0,3 %) händelser i EVUSHELD-armen och 31/1 731 (1,8 %) händelser i placebo-armen, (se figur 1). Bland deltagare som fick EVUSHELD var det inga svåra/kritiska covid-19-händelser jämfört med fem händelser bland deltagarna som fick placebo.

I explorativa analyser av alla deltagare som fick EVUSHELD eller placebo, inklusive 25 deltagare som efteråt befunnits ha varit SARS-CoV-2 RT-PCR-positiva vid baslinjen, var den relativa riskreduktionen för symtomatisk SARS-CoV-2 RT-PCR-positiv sjukdom 78 % (95 % KI 59, 88) med 14/3 460 (0,4 %) händelser i EVUSHELD-armen och 31/1 737 (1,8 %) händelser i placebo-armen vid en medianuppföljningstid på 6,5 månader.

Figur 1 Kaplan Meier: Kumulativ incidens av symtomatisk covid-19



De dominerande varianterna av SARS-CoV-2 som cirkulerade under tidsperioden som visas i figur 1 var alfa, beta, gamma, epsilon och delta. Baserat på incidensen av primära effektmått varade effekten i 6 månader.

Behandling av lindrig till måttlig covid-19

TACKLE var en randomiserad (1:1), dubbelblind, placebokontrollerad klinisk fas III-studie i vilken EVUSHELD utvärderades avseende behandling av vuxna patienter med lindrig till måttlig covid-19. Studien inkluderade individer som inte hade fått covid-19-vaccination, som inte var inlagda på sjukhus för behandling av covid-19 och som hade minst 1 eller flera covid-19-symtom som var åtminstone lindriga i svårighetsgrad. Behandlingen påbörjades inom 3 dagar från att provet som gav ett positivt testresultat för SARS-CoV-2-virusinfektion tagits och inom ≤ 7 dagar efter symtomdebuten för covid-19. Patienterna fick standardbehandling och antingen 300 mg tixagevimab och 300 mg cilgavimab (N = 413) eller placebo (N = 421), administrerat som två separata intramuskulära injektioner. Deltagarna stratifierades enligt tid från symtomdebut (≤ 5 dagar jämfört med > 5 dagar) och risk för progression till svår covid-19 (hög risk jämfört med låg risk).

Demografin och sjukdomskaraktäristika var väl balanserade mellan behandlings- och placebo grupperna. Vid baslinjen var medianåldern 46 år (med 13 % av försökspersonerna i åldern 65 år eller äldre), 50 % av deltagarna var kvinnor, 62 % var vita, 5,6 % var asiater, 4,0 % var svarta och 52 % var av spanskt/latinamerikanskt ursprung. Majoriteten av deltagarna (84 %) var seronegativa vid baslinjen, och 90 % ansågs ha högre risk för progression till svår covid-19, definierat som antingen individer i åldern 65 år och äldre vid randomisering eller individer i åldern < 65 år och med minst en sjukdom eller annan faktor som förknippades med högre risk för progression till svår covid-19. Komorbiditeter med hög risk inkluderade: fetma (BMI ≥ 30) (43 %), rökning (nuvarande eller tidigare) (40 %), hypertoni (28 %), kronisk lungsjukdom eller måttlig till svår astma (12 %), diabetes (12 %), kardiovaskulär sjukdom (inklusive stroke i anamnesen) (9 %), nedsatt immunförsvar (från transplantation av solida organ, blod- eller benmärgstransplantation, immunbrist, hiv, användning av kortikosteroider eller användning av andra immunsuppressiva läkemedel) (5 %), cancer (4 %), kronisk njursjukdom (2 %) eller kronisk leversjukdom (2 %).

Vid baslinjen hade 88 % av patienterna två poäng på WHO:s kliniska progressionsskala och 12 % hade tre poäng på WHO:s kliniska progressionsskala för covid-19, medianvaraktigheten av symtomen före behandlingen var 5 dagar.

Det primära effektmåttet var en sammansättning av antingen svår covid-19 eller död av vilken som helst orsak fram till dag 29, hos deltagare som fick behandling inom 7 dagar efter symtomdebut och inte var inlagda på sjukhus vid baslinjen. Svår covid-19 definierades som karakteriserad av antingen lunginflammation (feber, hosta, takypné eller dyspné, och lunginfiltrat observerade vid toraxröntgen eller datortomografi av lungorna) eller hypoxemi ($SpO_2 < 90\%$ i rumsluft och/eller svåra andningsbesvär) och fem eller fler poäng på WHO:s kliniska progressionskala. EVUSHELD påvisades ge en statistiskt signifikant minskning av svår covid-19 eller död av vilken som helst orsak jämfört med placebo (tabell 5). På grund av den ringa urvalsstorleken kan ingen slutsats dras om effekten hos seropositiva patienter.

Tabell 5 Incidens av svår covid-19 eller död av vilken som helst orsak fram till dag 29

Population	Behandling	N	Antal händelser, n (%)	Relativ riskreduktion, % (95 % KI)	p-värde ^a
Patienter som inte var inlagda på sjukhus och som fick läkemedel ≤ 7 dagar från symtomdebut (mFAS)	EVUSHELD ^b	407	18 (4,4 %)	50 % (15; 71)	p = 0,010
	Placebo	415	37 (8,9 %)		
Alla randomiserade deltagare, inklusive patienter som var inlagda på sjukhus och patienter som inte var inlagda på sjukhus (FAS)	EVUSHELD ^b	446	24 (5,4 %)	42 % (5; 64)	p = 0,028
	Placebo	444	44 (9,2 %)		

KI = konfidensintervall, N = antal deltagare i analysen, mFAS= modifierat fullständigt analysset (modified full analysis set), FAS= fullständigt analysset (full analysis set)

a. Resultat från ett CMH-test stratifierat enligt tid från symtomdebut (≤ 5 jämfört med > 5 dagar), och risk för progression till svår covid-19 (hög jämfört med låg).

b. 300 mg tixagevimab och 300 mg cilgavimab

Svarsdata som saknades imputerades inte.⁷

Den relativa riskreduktionen var 67 % (95 % KI av 31; 84) hos patienter som inte var inlagda på sjukhus och som fick läkemedel inom 5 dagar från symtomdebut (p = 0,002).

Resultaten för det primära sammansatta effektmåttet drevs av incidensen av svår covid-19. Fram till dag 29 hade 7 dödsfall rapporterats, 3 i EVUSHELD-armen och 4 i placeboarmen. Av de 7 dödsfallen var 2 inte relaterade till covid-19. Båda dessa skedde i EVUSHELD-armen och ingick i det primära sammansatta effektmåttet.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för EVUSHELD för en eller flera grupper av den pediatrika populationen som profylax mot och behandling av covid-19 (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för tixagevimab och cilgavimab är jämförbar, linjär och dosproportionell mellan 150 mg tixagevimab och 150 mg cilgavimab och 1 500 mg tixagevimab och 1 500 mg cilgavimab efter en enstaka intravenös administrering. Populations-PK-analys av data från friska frivilliga och patienter inkluderade i tre fas III-studier med tixagevimab och cilgavimab vid pre-expositionsprofylax (PROVENT), postexpositionsprofylax (STORMCHASER) och behandling av lindrig till måttlig covid-19 (TACKLE), samt data från fem ytterligare fas I- och fas II-studier med doser från 300 mg (150 mg tixagevimab och 150 mg cilgavimab) till 600 mg (300 mg tixagevimab och 300 mg cilgavimab) vid intramuskulär administrering och 300 mg (150 mg tixagevimab och 150 mg cilgavimab) till 3 000 mg (1 500 mg tixagevimab och 1 500 mg cilgavimab) vid intravenös administrering, stöder dosproportionalitet mellan tixagevimab, cilgavimab och EVUSHELD.

Absorption

Baserat på populations-PK-modellering förutsågs medianvärdet (90 % prediktionsintervall, PI) för maximal serumkoncentration (C_{\max}) av EVUSHELD vara 26,9 µg/ml (90 % PI: 12,6; 53,7) efter en intramuskulär engångsdos på 150 mg tixagevimab och 150 mg cilgavimab. Mediantiden för att uppnå C_{\max} (T_{\max}) var 19 dagar (90 % PI: 5; 45).

Efter en intramuskulär engångsdos på 300 mg tixagevimab och 300 mg cilgavimab förutsågs C_{\max} av EVUSHELD vara 53,9 µg/ml (90 % PI: 25,2; 107,3), vilket uppnåddes i median efter T_{\max} på 19 dagar (90 % PI: 5; 46).

Den uppskattade absoluta biotillgängligheten var 67,1 % för EVUSHELD, 61,5 % för tixagevimab och 65,8 % för cilgavimab.

Distribution

Baserat på PK-modellering var den centrala distributionsvolymen 3,17 liter för tixagevimab och 3,52 liter för cilgavimab. Den perifera distributionsvolymen var 1,77 liter för tixagevimab och 1,82 liter för cilgavimab.

Metabolism

Tixagevimab och cilgavimab förväntas degraderas till små peptider och aminosyrakomponenter via katabola metabolismvägar på samma sätt som endogena IgG-antikroppar.

Eliminering

Clearance (CL) var i median (95 % KI) 0,050 (0,049; 0,052) liter/dag för EVUSHELD, 0,046 (0,044; 0,047) liter/dag för tixagevimab och 0,052 (0,049; 0,054) liter/dag för cilgavimab med en interindividuell variabilitet på 43 %, 41 % respektive 44 %. Den uppskattade terminala elimineringshalveringstiden för populationen var i median (5:e och 95:e percentilen) 79 (46; 101) dagar för EVUSHELD, 81 (49; 106) dagar för tixagevimab och 78 (49; 97) dagar för cilgavimab.

Efter en intramuskulär engångsdos på 150 mg tixagevimab och 150 mg cilgavimab, förutsågs serumkoncentrationen av EVUSHELD i median vara 24,5 µg/ml (90 % PI: 11,8; 44,8) dag 29 och 6,2 µg/ml (90 % PI: 1,8; 14,7) dag 183.

Efter en intramuskulär engångsdos på 300 mg tixagevimab och 300 mg cilgavimab, förutsågs serumkoncentrationen av EVUSHELD i median vara 49,1 µg/ml (90 % PI: 23,6; 89,5) dag 29 och 12,5 µg/ml (90 % PI: 3,6; 29,3) dag 183.

Det fanns ingen kliniskt relevant skillnad på clearance av tixagevimab eller cilgavimab mellan deltagare med covid-19 i TACKLE och deltagare i profylaxstudierna.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Inga specifika studier har utförts för att undersöka effekten av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för tixagevimab och cilgavimab.

Tixagevimab och cilgavimab elimineras inte intakt i urin och nedsatt njurfunktion förväntas därför inte påverka exponeringen för tixagevimab och cilgavimab signifikant. På samma sätt förväntas inte heller dialys påverka farmakokinetiken för tixagevimab och cilgavimab.

Baserat på populations-PK-analys är det ingen skillnad i clearance för tixagevimab och cilgavimab hos patienter med nedsatt njurfunktion (bedömt genom eGFR och kreatininclearance vid baslinjen) jämfört

med patienter med normal njurfunktion. I populations-PK-modellering ingick inte tillräckligt många deltagare med kraftigt nedsatt njurfunktion för att kunna dra några slutsatser.

Nedsatt leverfunktion

Inga specifika studier har utförts för att undersöka effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för tixagevimab och cilgavimab. Påverkan av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för tixagevimab och cilgavimab förväntas vara liten.

Tixagevimab och cilgavimab förväntas kataboliseras av flera vävnader genom proteolytisk degradering till aminosyror och återanvändas i andra proteiner. Nedsatt leverfunktion förväntas därför inte påverka exponeringen för tixagevimab och cilgavimab.

Äldre

Av deltagarna i den poolade PK-analysen var 17,6 % (N = 871) 65 år eller äldre och 3,2 % (N = 156) var 75 år eller äldre. Det är ingen kliniskt betydelsefull skillnad i farmakokinetiken för tixagevimab och cilgavimab hos geriatriska försökspersoner (≥ 65 år) jämfört med yngre individer.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för tixagevimab och cilgavimab hos individer < 18 år har inte utvärderats.

Med hjälp av populations-PK-modellering och simulering förväntas den rekommenderade doseringen resultera i serumexponeringar av tixagevimab och cilgavimab hos ungdomar i åldern 12 år eller äldre, som väger minst 40 kg, som är jämförbara med de som observeras hos vuxna. Detta eftersom vuxna med liknande kroppsvikt var inkluderade i de kliniska studierna avseende profylax och behandling.

Hög kroppsvikt

Baserat på populations-PK-analys sågs en minskning av den maximala serumkoncentrationen och koncentrationen av EVUSHELD vid 6 månader med ökande kroppsvikt. Både den maximala serumkoncentrationen och koncentrationen vid 6 månader hos en vuxen som väger 108 kg (87,5 percentil) förutsågs vara cirka 24 % lägre än hos en vuxen som väger 81 kg (median).

Andra särskilda populationer

Baserat på populations-PK-analys hade kön, ålder, ras, etnicitet, kardiovaskulära sjukdomar, diabetes och nedsatt immunförsvar ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetiken för tixagevimab och cilgavimab.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Karcinogenes-, mutagenes- och reproduktionstoxikologiska studier har inte utförts med tixagevimab och cilgavimab.

Icke-kliniska data visade inte några särskilda risker för människa baserat på studier av vävnadsbindning och en singeldostoxicitetsstudie i cynomolgusapor inklusive bedömning av säkerhetsfarmakologi och lokal tolerans.

Antikroppsberoende förstärkning (ADE) av infektion

Potentialen för tixagevimab och cilgavimab att mediera antikroppsberoende virusinträde bedömdes i Raji-celler med Fc γ RII-uttryck som samtidigt inkuberades med rekombinant virus pseudotypade med SARS-CoV-2-spikeprotein, med antikropps koncentrationer i ett intervall på 6,6 nM (1 μ g/ml) till 824 pM (125 ng/ml). Tixagevimab, cilgavimab och kombinationen av dem medierade inte psuedovirusinträde i dessa celler.

Potentialen för ADE utvärderades också i icke-humana primatmodeller av SARS-CoV-2 vid användning av EVUSHELD. Intravaskulär administrering före virusinokulering resulterade i en dosberoende förbättring i alla utfallsmått (total viral RNA i lungorna och nasalmucosan, nivåer av infektiösa virus i lungorna baserat på TCID₅₀-mätningar, och lungskada och patologi baserat på

histologiska mätningar). Ingen evidens på förvärrad sjukdom observerades vid någon utvärderad dos, inklusive sub-neutraliserande doser ner till 0,04 mg/kg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Histidin
Histidinhydrokloridmonohydrat
Sackaros
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

2 år

Förberedda sprutor

De förberedda sprutorna ska administreras omedelbart. Om omedelbar administrering inte är möjlig är förvaringstider och förvaringsförhållanden under användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 4 timmar vid 2 °C till 25 °C.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Får ej frysas.
Får ej skakas.

Förvaringsanvisningar efter första punktering av injektionsflaska och förberedelse av sprutorna finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tixagevimab injektionsflaska

1,5 ml injektionsvätska, lösning, i en klar glasflaska med propp av klorobutylelastomer och mörkgrå aluminium flip-off försegling.

Cilgavimab injektionsflaska

1,5 ml injektionsvätska, lösning, i en klar glasflaska med propp av klorobutylelastomer och vit aluminium flip-off försegling.

Förpackningsstorlek: Varje kartong innehåller 2 injektionsflaskor: 1 injektionsflaska med tixagevimab och 1 injektionsflaska med cilgavimab.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Hanteringsanvisningar

Detta läkemedel ska hanteras av hälso- och sjukvårdspersonal med aseptisk teknik för att säkerställa att varje dos är steril.

Inspektera injektionsflaskorna visuellt med avseende på partiklar och missfärgning. Både tixagevimab och cilgavimab är klara till opalescenta, färglösa till svagt gula lösningar. Kassera injektionsflaskorna om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller synliga partiklar. Skaka inte injektionsflaskorna.

Vardera dos tixagevimab och cilgavimab dras upp i två separata sprutor för att administreras intramuskulärt i två olika muskler, företrädesvis i glutealmusklerna.

Förvaringsanvisningar för de färdigberedda sprutorerna finns i avsnitt 6.3.

All oanvänd lösning ska kasseras.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1651/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 mars 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

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

Lonza Biologics
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801,
USA

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

AstraZeneca AB
Gärtunavägen,
SE-152 57 Södertälje,
Sverige

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

EVUSHELD 150 mg + 150 mg injektionsvätska, lösning
tixagevimab + cilgavimab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska med tixagevimab innehåller 150 mg tixagevimab i 1,5 ml (100 mg/ml).
Varje injektionsflaska med cilgavimab innehåller 150 mg cilgavimab i 1,5 ml (100 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, sackaros, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
1 injektionsflaska med tixagevimab
1 injektionsflaska med cilgavimab
tixagevimab 150 mg/1,5 ml
cilgavimab 150 mg/1,5 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intramuskulär användning
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Får ej frysas.
Får ej skakas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1651/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

EVUSHELD 150 mg injektion
tixagevimab

i.m.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

150 mg/1,5 ml

6. ÖVRIGT

AstraZeneca

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

EVUSHELD 150 mg injektion
cilgavimab

i.m.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

150 mg/1,5 ml

6. ÖVRIGT

AstraZeneca

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

EVUSHELD 150 mg + 150 mg injektionsvätska, lösning tixagevimab + cilgavimab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan detta läkemedel ges till dig. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad EVUSHELD är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan EVUSHELD ges till dig
3. Hur EVUSHELD ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur EVUSHELD ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad EVUSHELD är och vad det används för

EVUSHELD består av två aktiva substanser: tixagevimab och cilgavimab. De är båda läkemedel som kallas *monoklonala antikroppar*. Dessa antikroppar är proteiner som fäster vid specifika proteiner på SARS-CoV-2, viruset som orsakar covid-19. Genom att fästa vid detta protein hindrar de viruset från att komma in i mänskliga celler.

EVUSHELD används för att förebygga covid-19-infektion innan man utsätts för smitta, hos vuxna och ungdomar i åldern 12 år och äldre som väger minst 40 kg.

EVUSHELD används för att behandla vuxna och ungdomar, i åldern 12 år och äldre som väger minst 40 kg, som har covid-19-sjukdom och som:

- inte behöver extra syrgas för att behandla covid-19-sjukdom, och
- enligt läkarens bedömning har en ökad risk för att sjukdomen blir svår.

2. Vad du behöver veta innan EVUSHELD ges till dig

Detta läkemedel ska inte ges till dig

- om du är **allergisk** mot tixagevimab, cilgavimab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan EVUSHELD ges till dig

- om du har lågt antal blodplättar (som hjälper blodet att levera sig), problem med blodproppar eller om du tar läkemedel för att förhindra blodproppar (antikoagulantia).
- om du någon gång har haft en svår allergisk reaktion eller andningsproblem efter att du har fått Evusheld.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska eller sök omedelbart akutvård:

- om du märker några symtom på **hjärtbiverkningar** såsom:
 - bröstsmärta,
 - andnöd,
 - allmän känsla av obehag, sjukdomskänsla eller att du inte mår bra,
 - yrsel eller att du känner dig svimfärdig.
- om du märker några tecken på en **svår allergisk reaktion** såsom:
 - svårighet att andas eller svälja,
 - svullnad av ansikte, läppar, tunga eller hals,
 - svår klåda på huden, med röda utslag eller upphöjda knölar.

Barn och ungdomar

EVUSHELD ska inte ges till barn som är yngre än 12 år eller väger under 40 kg.

Andra läkemedel och EVUSHELD

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Anledningen är att det inte är känt om detta läkemedel kan påverka eller påverkas av andra läkemedel.

Graviditet och amning

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du är gravid eller tror att du kan vara gravid.

- Detta på grund av att det inte finns tillräckligt med information för att vara säker på att detta läkemedel är säkert att använda under graviditet.
- Detta läkemedel kommer bara att ges om den förväntade nyttan av behandlingen överväger den möjliga risken för modern eller det ofödda barnet.

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du ammar.

- Detta på grund av att det inte är känt om detta läkemedel passerar över i bröstmjolk – eller vilka effekterna kan vara på spädbarnet eller mjölkproduktionen.
- Din läkare kommer att hjälpa dig att avgöra om du ska fortsätta att amma eller påbörja behandlingen med detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är osannolikt att EVUSHELD påverkar din förmåga att köra bil eller använda maskiner.

3. Hur EVUSHELD ges

Rekommenderad dos för pre-expositionsprofylax (förebyggande) är 300 milligram (mg) som ges som två injektioner:

- 150 mg tixagevimab
- 150 mg cilgavimab

Rekommenderad dos för behandling av lindrig till måttlig covid-19-sjukdom är 600 mg, givet som två injektioner:

- 300 mg tixagevimab
- 300 mg cilgavimab

EVUSHELD består av två separata lösningar, en som innehåller tixagevimab och en som innehåller cilgavimab. De kommer att ges till dig av läkare eller sjuksköterska som kommer att **injicera dem i olika muskler**, vanligtvis i vardera sätesmuskel. De två injektionerna ges efter varandra.

Läkaren kommer att bestämma hur länge du ska övervakas efter att du har fått detta läkemedel, ifall du får biverkningar.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningar

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- överkänslighetsreaktioner (utslag eller ett kliande rött utslag eller upphöjda knölar)
- reaktion vid injektionsstället (smärta, rodnad, klåda, svullnad nära där injektionen gavs)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- reaktion som kan bero på injektionen (exempel på detta är huvudvärk, frossa och rodnad, obehag eller ömhet nära där injektionen gavs)

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

- akut, svår allergisk reaktion med andningssvårigheter, svullnad, yrsel, snabb puls, svettning och medvetandeförlust (anafylaxi)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, **tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska**. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur EVUSHELD ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska ansvarar för att förvara detta läkemedel och att kassera oanvänt läkemedel korrekt. Följande information är avsedd för hälso- och sjukvårdspersonal.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på etiketten på injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Öppnade injektionsflaskor:

- Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C).
- Får ej frysas.
- Får ej skakas.
- Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

De förberedda sprutorna ska användas omedelbart. Vid behov kan de förberedda sprutorna förvaras i högst 4 timmar vid 2 °C till 25 °C.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är:

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

Övriga innehållsämnen är histidin, histidinhydrokloridmonohydrat, sackaros, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

EVUSHELD innehåller två injektionsflaskor av klart glas med injektionsvätska:

- Tixagevimab injektionsvätska, lösning (mörkgrått lock) är en klar till opalescent, färglös till svagt gul lösning.
- Cilgavimab injektionsvätska, lösning (vitt lock) är en klar till opalescent, färglös till svagt gul lösning.

Varje kartong innehåller 2 injektionsflaskor: 1 injektionsflaska med tixagevimab och 1 injektionsflaska med cilgavimab.

Innehavare av godkännande för försäljning

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tillverkare

AstraZeneca AB
Gärtunavägen,
SE-152 57 Södertälje,
Sverige

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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.

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Administrering

- Detta läkemedel ska hanteras av hälso- och sjukvårdspersonal med aseptisk teknik för att säkerställa att varje dos är steril.
- Tixagevimab och cilgavimab ska inspekteras visuellt före administrering med avseende på partiklar och missfärgning. Både tixagevimab och cilgavimab är klara till opalescenta, färglösa till svagt gula lösningar. Kassera injektionsflaskorna om lösningen är grumlig, missfärgad eller innehåller synliga partiklar.
- Skaka inte injektionsflaskorna.
- Efter första punktion av injektionsflaskorna kan läkemedlet i injektionsflaskan förvaras i 4 timmar vid 2 °C till 25 °C, om det inte används omedelbart. Förvaringstider och förvaringsförhållanden under användning är användarens ansvar.
- Vardera dos tixagevimab och cilgavimab dras upp i två separata sprutor för att administreras intramuskulärt i två olika muskler, företrädesvis i glutealmusklerna.

- Varje injektionsflaska innehåller en överfyllning som gör det möjligt att dra upp 1,5 ml. Kassera all oanvänd lösning som finns kvar i injektionsflaskan.
- De förberedda sprutorna ska användas omedelbart.
- Om omedelbar administrering inte är möjlig är förvaringstider och förvaringsförhållanden under användning användarens ansvar och ska normalt inte överstiga 4 timmar vid 2 °C till 25 °C.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.