

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

EVUSHELD 150 mg + 150 mg oplossing voor injectie

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke doos bevat twee injectieflacons:

Elke injectieflacon tixagevimab bevat 150 mg tixagevimab in 1,5 ml (100 mg/ml).

Elke injectieflacon cilgavimab bevat 150 mg cilgavimab in 1,5 ml (100 mg/ml).

Tixagevimab en cilgavimab worden geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster (*Chinese hamster ovary*, CHO) met behulp van recombinant-DNA-technologie.

### Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon tixagevimab bevat 0,6 mg polysorbaat 80.

Elke injectieflacon cilgavimab bevat 0,6 mg polysorbaat 80.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie (injectie)

De oplossing is helder tot opalescent, kleurloos tot lichtgeel, met een pH van 6,0.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

#### *Pre-expositie profylaxe*

EVUSHELD is geïndiceerd voor pre-expositie profylaxe van COVID-19 bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg (zie rubriek 4.2, 5.1 en 5.2).

#### *Behandeling*

EVUSHELD is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen en adolescenten (van 12 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg) met COVID-19, die geen extra zuurstof nodig hebben en die een verhoogd risico lopen om ernstige COVID-19 te ontwikkelen (zie rubrieken 4.2, 5.1 en 5.2).

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

EVUSHELD moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Toediening dient plaats te vinden onder omstandigheden waarbij behandeling van ernstige overgevoeligheidsreacties, zoals anafylaxie, mogelijk is. Personen dienen na toediening te worden geobserveerd volgens de lokale medische richtlijnen.

### Dosering

#### *Pre-expositie profylaxe*

De aanbevolen dosis bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg is 150 mg tixagevimab en 150 mg cilgavimab (Tabel 1), toegediend als twee afzonderlijke opeenvolgende intramusculaire injecties.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid bij herhaalde toediening.

Vanwege de waargenomen afname van de neutralisatieactiviteit *in-vitro* is de beschermingsduur van EVUSHELD voor sommige varianten onzeker (zie rubriek 4.4 en 5.1).

#### *Behandeling*

De aanbevolen dosis bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder met een lichaamsgewicht van ten minste 40 kg is 300 mg tixagevimab en 300 mg cilgavimab (Tabel 1), toegediend als twee afzonderlijke opeenvolgende intramusculaire injecties.

EVUSHELD moet zo snel mogelijk worden gegeven na een positieve virale test voor SARS-CoV-2 en binnen 7 dagen na het begin van de symptomen van COVID-19 (zie rubriek 5.1).

**Tabel 1**                      **Aanbevolen dosis**

<b>Indicatie</b>	<b>Dosis EVUSHELD tixagevimab + cilgavimab</b>	<b>Antilichaam- dosis</b>	<b>Benodigd aantal injectieflacons<sup>a</sup></b>	<b>Uit injectieflacon op te trekken volume</b>
Pre-expositie profylaxe	150 mg + 150 mg (1 verpakking EVUSHELD)	150 mg tixagevimab	1 injectieflacon (donkergrijze dop)	1,5 ml
		150 mg cilgavimab	1 injectieflacon (witte dop)	1,5 ml
Behandeling	300 mg + 300 mg (2 verpakkingen EVUSHELD)	300 mg tixagevimab	2 injectieflacons (donkergrijze dop)	3,0 ml
		300 mg cilgavimab	2 injectieflacons (witte dop)	3,0 ml

<sup>a</sup> Elke injectieflacon bevat een overmaat om het optrekken van 150 mg (1,5 ml) mogelijk te maken.

#### *Ouderen*

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

#### *Nierfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

#### *Leverfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

Er is geen dosisaanpassing nodig voor adolescenten van 12 jaar en ouder met een gewicht van ten minste 40 kg (zie rubriek 5.2). De veiligheid en werkzaamheid van EVUSHELD bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

## Wijze van toediening

Voor intramusculaire injectie.

Tixagevimab en cilgavimab moeten worden toegediend als twee afzonderlijke opeenvolgende intramusculaire injecties op verschillende injectieplaatsen in twee verschillende spieren, bij voorkeur in de bilspiers.

Elke doos bevat twee injectieflacons:

- tixagevimab, oplossing voor injectie (donkergrijze dop);
- cilgavimab, oplossing voor injectie (witte dop).

Voor gebruiksinstructies van het geneesmiddel vóór toediening, zie rubriek 6.6.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

## **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

### Overgevoeligheid, waaronder anafylaxie

Ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, zijn gemeld na toediening van EVUSHELD (zie rubriek 4.8). Als tekenen en symptomen van een klinisch significante overgevoeligheidsreactie of anafylaxie optreden, stop dan onmiddellijk met de toediening en start een behandeling met passende geneesmiddelen en/of ondersteunende therapie.

### Cardiovasculaire en/of trombo-embolische voorvallen

In de PROVENT-studie ondervonden meer deelnemers in de EVUSHELD-arm ernstige cardiale of trombo-embolische bijwerkingen dan in de placebo-arm (1,6% versus 0,9%). Het merendeel van de deelnemers had cardiovasculaire risicofactoren en/of een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte die het optreden van dergelijke voorvallen zouden kunnen verklaren.

Een causaal verband tussen EVUSHELD en deze voorvallen is niet vastgesteld.

De risico's en voordelen dienen overwogen te worden voorafgaand aan een behandeling met EVUSHELD bij personen met een hoog risico op cardiovasculaire of trombo-embolische voorvallen. Patiënten moeten worden geïnformeerd over tekenen of symptomen die wijzen op een cardiovasculair voorval (met name pijn op de borst, dyspneu, malaise, zich licht in het hoofd voelen of flauwvallen) en over de noodzaak onmiddellijk medische hulp in te roepen als dergelijke symptomen optreden.

### Klinisch significante bloedingsstoornissen

Zoals bij andere intramusculaire injecties moet EVUSHELD met voorzichtigheid worden gebruikt bij personen met trombocytopenie of een stollingsstoornis.

### Antivirale resistentie

De klinische onderzoeken met EVUSHELD zijn uitgevoerd toen de Alfa-, Bèta-, Gamma- en Delta-varianten het meest voorkwamen. Circulerende virale SARS-CoV-2-varianten kunnen in verband worden gebracht met resistentie tegen monoklonale antilichamen zoals tixagevimab en cilgavimab. De neutralisatieactiviteit *in-vitro* van EVUSHELD tegen virale SARS-CoV-2-varianten wordt weergegeven in tabel 3 (zie rubriek 5.1).

Patiënten die profylactisch EVUSHELD hebben gekregen, moeten worden geïnformeerd over het mogelijke optreden van doorbraakinfecties.

De beschermingsduur voor varianten met een waargenomen afname van de neutralisatieactiviteit *in-vitro* is onzeker.

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om onmiddellijk medische hulp te zoeken als zich tekenen of symptomen van COVID-19 voordoen (de meest voorkomende symptomen zijn onder meer koorts, hoesten, vermoeidheid en verlies van smaak of reuk; de ernstigste symptomen zijn onder meer moeite met ademen of kortademigheid, verlies van spraak of mobiliteit, of verwardheid en pijn op de borst).

Bij beslissingen met betrekking tot het gebruik van EVUSHELD voor de behandeling van COVID-19 moet rekening worden gehouden met wat er bekend is over de kenmerken van de circulerende virale SARS-CoV-2-varianten, inclusief de geografische prevalentie.

#### COVID-19-vaccins

Pre-expositie profylaxe met EVUSHELD is geen vervanging van vaccinatie bij personen voor wie vaccinatie tegen COVID-19 wordt aanbevolen.

#### Hulpstof met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 0,6 mg polysorbaat 80 in elke injectieflacon tixagevimab en in elke injectieflacon cilgavimab. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Farmacokinetische interacties

Er is geen onderzoek naar interacties bij mensen uitgevoerd.

Er wordt niet verwacht dat EVUSHELD wordt gemetaboliseerd door leverenzymen of via de nieren wordt uitgescheiden. Tixagevimab en cilgavimab worden niet uitgescheiden via de nieren of gemetaboliseerd door cytochroom P450- (CYP-) enzymen. Daarom zijn interacties met geneesmiddelen die worden uitgescheiden via de nieren of die substraten, inductoren of remmers van CYP-enzymen zijn, onwaarschijnlijk.

Op basis van farmacokinetische (PK-) modellen had COVID-19-vaccinatie na toediening van EVUSHELD geen klinisch relevant effect op de klaring van EVUSHELD.

Op basis van PK-modellen had een immuungecompromitteerde status geen klinisch relevant effect op de klaring van EVUSHELD.

#### Farmacodynamisch interacties

Er is geen onderzoek naar interacties bij mensen uitgevoerd.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen of beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van tixagevimab en cilgavimab bij zwangere vrouwen.

Er zijn geen niet-klinische onderzoeken naar de reproductietoxiciteit uitgevoerd met tixagevimab en cilgavimab (zie rubriek 5.3). Bij onderzoeken naar kruisreactiviteit in weefsel met tixagevimab en cilgavimab, waarbij menselijk foetusweefsel werd gebruikt, is geen binding waargenomen die aanleiding geeft tot klinische bezorgdheid. Van menselijke immunoglobuline G1- (IgG1-) antilichamen is bekend dat ze de placenta passeren. Daarom kunnen tixagevimab en cilgavimab mogelijk overgedragen worden van de moeder op de foetus. Het mogelijke behandelingsvoordeel of risico op overdracht via de placenta van tixagevimab en cilgavimab voor de ontwikkelende foetus, is niet bekend.

EVUSHELD mag tijdens de zwangerschap alleen worden toegediend wanneer het potentiële voordeel voor de moeder opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of tixagevimab en cilgavimab in menselijke moedermelk worden uitgescheiden, maar het is bekend dat IgG van de moeder in de melk terechtkomt tijdens de eerste dagen na de geboorte.

Aangezien tixagevimab en cilgavimab specifiek gericht zijn op het spike-eiwit van SARS-CoV-2, en gezien de lage systemische absorptie na orale inname van antilichamen, kan toediening van EVUSHELD tijdens de borstvoeding worden overwogen wanneer dit klinisch geïndiceerd is.

### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van tixagevimab en cilgavimab op de menselijke vruchtbaarheid. De effecten op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid zijn niet onderzocht in dierstudies.

## **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

EVUSHELD heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In totaal hebben 4.210 volwassen deelnemers 150 mg tixagevimab en 150 mg cilgavimab ontvangen, via een intramusculaire injectie, in het fase III-ontwikkelingsprogramma voor profylaxe (inclusief de PROVENT-studie). De meest voorkomende bijwerkingen ( $\geq 1\%$ ) waren reacties op de injectieplaats (1,6%) en overgevoeligheid (1,0%).

In totaal hebben 452 niet-gehospitaliseerde volwassen patiënten met milde tot matige COVID-19 300 mg tixagevimab en 300 mg cilgavimab ontvangen, via een intramusculaire injectie, in de TACKLE-studie. Het algehele veiligheidsprofiel was vergelijkbaar met dat gerapporteerd bij deelnemers die 150 mg tixagevimab en 150 mg cilgavimab ontvingen in de profylaxestudies. De meest voorkomende bijwerking ( $\geq 1\%$ ) was reactie op de injectieplaats (2,4%).

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen in tabel 2 zijn vermeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie volgens MedDRA. De frequentie van bijwerkingen wordt gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ );

soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 2**                      **Lijst van bijwerkingen in tabelvorm**

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerking	Frequentie <sup>a</sup>
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid <sup>b</sup>	Vaak
	Anafylaxie <sup>c</sup>	Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Injectiegerelateerde reactie <sup>d</sup>	Soms
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Reactie op de injectieplaats <sup>e</sup>	Vaak

<sup>a</sup> Frequenties zijn gebaseerd op blootstelling aan 150 mg tixagevimab en 150 mg cilgavimab in de samengevoegde gegevens uit de profylaxiestudies.

<sup>b</sup> Inclusief de voorkeurstermen rash en urticaria.

<sup>c</sup> Vastgesteld op grond van meldingen na het in de handel brengen/na het verlenen van de handelsvergunning (zie rubriek 4.4).

<sup>d</sup> Omschrijving van voorvallen die onder de voorkeursterm injectiegerelateerde reactie worden gemeld omvatten hoofdpijn, koude rillingen en roodheid, ongemak of pijn rond de plek van de injectie.

<sup>e</sup> Inclusief de voorkeurstermen pijn op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats, pruritus op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats en verharding van de injectieplaats.

#### *Pediatrische patiënten*

Er zijn geen gegevens beschikbaar over pediatrische patiënten < 18 jaar (zie rubriek 4.2 en 5.2).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er is geen specifieke behandeling voor een overdosering met tixagevimab en cilgavimab. De behandeling van een overdosering moet bestaan uit algemene ondersteunende maatregelen, monitoring van de vitale functies en observatie van de klinische toestand van de patiënt.

In klinische onderzoeken zijn intramusculaire doses tot 300 mg van zowel tixagevimab als cilgavimab en intraveneuze doses tot 1.500 mg van zowel tixagevimab als cilgavimab toegediend zonder dosisbeperkende toxiciteit.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: immuunsera en immunoglobulinen, antivirale monoklonale antilichamen, ATC-code: J06BD03

#### Werkingsmechanisme

Tixagevimab en cilgavimab zijn twee recombinante humane monoklonale antilichamen (IgG1κ), met aminozuursubstituties in de Fc-regio's, voor een langere halfwaardetijd van het antilichaam en beperking van de effectorfunctie van het antilichaam en het potentiële risico op

antilichaamafhankelijke versterking van de ziekte (antibody-dependent enhancement [ADE]) (zie rubriek 5.3). Tixagevimab en cilgavimab kunnen tegelijkertijd binden aan niet-overlappende gebieden van het receptorbindend domein (RBD) van het spike-eiwit van SARS-CoV-2. Tixagevimab, cilgavimab en de combinatie ervan binden aan het spike-eiwit met een evenwichtsdissociatieconstante van respectievelijk  $K_D = 2,76 \text{ pM}$ ,  $13,0 \text{ pM}$  en  $13,7 \text{ pM}$ . Hierdoor wordt de interactie van het spike-eiwit met de menselijke ACE2-receptor geblokkeerd, wat leidt tot blokkering van de virustoegang. Tixagevimab, cilgavimab en de combinatie daarvan blokkeerden de binding van het RBD aan de menselijke ACE2-receptor met  $IC_{50}$ -waarden van respectievelijk  $0,32 \text{ nM}$  ( $48 \text{ ng/ml}$ ),  $0,53 \text{ nM}$  ( $80 \text{ ng/ml}$ ) en  $0,43 \text{ nM}$  ( $65 \text{ ng/ml}$ ).

#### Antivirale activiteit

In een SARS-CoV-2-virusneutralisatieassay op Vero E6-cellen neutraliseerden tixagevimab, cilgavimab en de combinatie daarvan SARS-CoV-2 (isolaat USA-WA1/2020) met  $EC_{50}$ -waarden van respectievelijk  $60,7 \text{ pM}$  ( $9 \text{ ng/ml}$ ),  $211,5 \text{ pM}$  ( $32 \text{ ng/ml}$ ) en  $65,9 \text{ pM}$  ( $10 \text{ ng/ml}$ ). Deze in-vitrowaarden correleren met klinisch doeltreffende serumconcentraties van  $2,2 \text{ µg/ml}$  *in vivo* van EVUSHELD.

#### Antivirale resistentie

Seriële passage werd uitgevoerd met SARS-CoV-2 of een recombinant vesiculair stomatitisvirus dat codeert voor het SARS-CoV-2-spike-eiwit (pseudovirus) in celkweek in aanwezigheid van tixagevimab of cilgavimab afzonderlijk of de combinatie van tixagevimab en cilgavimab. Resistente varianten werden geïdentificeerd na passage met cilgavimab, maar niet met de combinatie van tixagevimab en cilgavimab.

In neutralisatieassays met gebruik van recombinante SARS-CoV-2-pseudovirussen met individuele spike-substituties geïdentificeerd in circulerend SARS-CoV-2 waren varianten met een verminderde gevoeligheid voor alleen tixagevimab onder meer die met F486S ( $> 600$ -voudig) en F486V ( $121$ - tot  $149$ -voudig) en varianten met een verminderde gevoeligheid voor alleen cilgavimab waren onder meer die met R346I ( $> 200$ -voudig), K444E ( $> 200$ -voudig), K444Q ( $> 200$ -voudig) en K444R ( $> 200$ -voudig).

De neutralisatieactiviteit van EVUSHELD tegen SARS-CoV-2-variantstammen van pseudovirus en/of levend virus wordt weergegeven in tabel 3.

Er worden nog gegevens verzameld om beter te begrijpen hoe kleine verminderingen van de activiteit waargenomen in assays met authentiek SARS-CoV-2 of gepseudotyperde VLP's mogelijk correleren met klinische resultaten.

**Tabel 3 Neutralisatiegegevens voor pseudovirus en authentiek SARS-CoV-2 voor SARS-CoV-2-variantsubstituties met de combinatie tixagevimab en cilgavimab**

Pango-lijn met spike-eiwitsubstituties	Geteste kenmerkende RBD-substituties	n-voudige vermindering van gevoeligheid <sup>a</sup>		IC <sub>50</sub> (ng/ml)	
		Pseudovirus <sup>b</sup>	Levend virus <sup>c</sup>	Pseudovirus <sup>b</sup>	Levend virus <sup>c</sup>
Zorgwekkende varianten ( <i>variants of concern</i> )					
B.1.1.7 (Alfa, VK)	N501Y	1,0-5,2	0,5-1,4	1,1-9,0	4-39,5
B.1.351 (Bèta, Zuid-Afrika)	K417N:E484K:N501Y	2,5-5,5	0,9-3,8	5,6-11,4	6,5-256



Pango-lijn met spike-eiwitsubstituties	Geteste kenmerkende RBD-substituties	n-voudige vermindering van gevoeligheid <sup>a</sup>		IC <sub>50</sub> (ng/ml)	
		Pseudovirus <sup>b</sup>	Levend virus <sup>c</sup>	Pseudovirus <sup>b</sup>	Levend virus <sup>c</sup>
P.1 (Gamma, Brazilië)	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	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 <sup>d</sup>	12-30 <sup>d</sup>	51-277 <sup>d</sup>	147-278 <sup>d</sup>
Omikron BA.1.1 (afkomstig uit meerdere landen)	G339D:R346K:S371L: S373P: S375F:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: G496S:Q489R:N501Y: Y505H	424 <sup>d</sup>	176 <sup>d</sup>	466 <sup>d</sup>	1147 <sup>d</sup>
Omikron BA.2 (afkomstig uit meerdere landen)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K:S477N : T478K:E484A: Q493R:Q498R:N501Y: Y505H:H655Y:N679K:P681 H:N764K	3,2	5,4	9,8	35
Omikron BA.2.12.1 (Verenigde Staten)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452Q:S477N:T478K: E484A:Q493R:Q498R: N501Y: Y505H	5	ND	10,7	ND
Omikron BA.2.75 (India)	G339H:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N:R408S: K417N:N440K:G446S:N460 K:S477N:T478K:E484A:Q49 8R:N501Y:Y505H	2,4-15	ND	1,2-14	ND
Omikron BA.2.75.2 (India)	BA.2.75:R346T:F486S	>5.000 <sup>e</sup>	ND	>10.000 <sup>e</sup>	ND
Omikron BA.3 (afkomstig uit meerdere landen)	G339D:S371F:S373P: S375F:D405N:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: Q498R:N501Y:Y505H	16	ND	34,5	ND
Omikron BA.4 (afkomstig uit meerdere landen)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452R:S477N:T478K: E484A:F486V:Q498R: N501Y:Y505H	33-65 <sup>d</sup>	ND	65-69,4 <sup>d</sup>	ND

Pango-lijn met spike-eiwitsubstituties	Geteste kenmerkende RBD-substituties	n-voudige vermindering van gevoeligheid <sup>a</sup>		IC <sub>50</sub> (ng/ml)	
		Pseudovirus <sup>b</sup>	Levend virus <sup>c</sup>	Pseudovirus <sup>b</sup>	Levend virus <sup>c</sup>
Omikron BA.4.6 (Verenigde Staten)	G339D:R346T:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:L452R:S477N:T478K:E484A:F486V:Q498R:N501Y:Y505H	>1.000 <sup>e</sup>	ND	>1.000 <sup>e</sup>	ND
Omikron BA.5 (afkomstig uit meerdere landen)	G339D:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:L452R:S477N:T478K:E484A:F486V:Q498R:N501Y:Y505H	33-65 <sup>d</sup>	2,8-16 <sup>d</sup>	65-69,4 <sup>d</sup>	56,6-229 <sup>d</sup>
Omikron BF.7 (Verenigde Staten/België)	BA.4:R346T	>5.000 <sup>e</sup>	ND	>10.000 <sup>e</sup>	ND
Omikron BJ.1 (afkomstig uit meerdere landen)	G339H:R346T:L368I:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:V445P:G446S:S477N:T478K:V483A:E484A:F490V:Q493R:Q498R:N501Y:Y505H	228-424	ND	228-848	ND
Omikron BQ.1 (Nigeria)	BA.5:K444T:N460K	>2.000 <sup>e</sup>	ND	>10.000 <sup>e</sup>	ND
Omikron BQ.1.1 (afkomstig uit meerdere landen)	BA.5:R346T:K444T:N460K	>2.000 <sup>e</sup>	ND	>10.000 <sup>e</sup>	ND
Omikron BN.1 (afkomstig uit meerdere landen)	G339D:R346T:K356T:S371F:S373P:S375F:D405N:R408S:K417N:N440K:G446S:N460K:S477N:T478K:E484A:F490S:Q493R:Q498R:Y505H	68	ND	61-68	ND
Omikron XBB (afkomstig uit meerdere landen)	G339H:R346T:L368I:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:V445P:G446S:N460K:S477N:T478K:E484A:F486S:F490S:Q498R:N501Y:Y505H	>1.400 <sup>e</sup>	ND	>1.600 <sup>e</sup>	ND

Pango-lijn met spike-eiwitsubstituties	Geteste kenmerkende RBD-substituties	n-voudige vermindering van gevoeligheid <sup>a</sup>		IC <sub>50</sub> (ng/ml)	
		Pseudovirus <sup>b</sup>	Levend virus <sup>c</sup>	Pseudovirus <sup>b</sup>	Levend virus <sup>c</sup>
XBB.1 (afkomstig uit meerdere landen)	T19I:del24-26:A27S:V83A: G142D:Y144:H146Q:Q183E: V213E:G252V:G339H: R346T:L368I:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N:R408S: K417N:N440K:V445P: G446S:N460K:S477N:T478K: E484A:F486S:F490S:Q498R: N501Y:Y505H:D614G: H655Y:N679K:P681H: N764K:D796Y:Q954H: N969K	>5.000 <sup>e</sup>	ND	>10.000 <sup>e</sup>	ND
Omikron XBB.1.5 (afkomstig uit meerdere landen)	G339H:R346T:L368I: S371F:S373P:S375F: T376A:D405N:R408S: K417N:N440K:V445P: G446S:N460K:S477N: T478K:E484A:F486S: F490S:Q498R:N501Y:Y505H	>5.000 <sup>e</sup>	ND	>10.000 <sup>e</sup>	ND
Omikron XBB.1.16 (India)	T19I:del24-26:A27S:V83A: G142D:Y144:H146Q:E180V: Q183E:V213E:G252V: G339H:R346T:L368I:S371F:S 373P:S375F:T376A:D405N:R 408S:K417N:N440K: V445P:G446S:N460K:S477N: T478R:E484A:F486P:F490S:Q 498R:N501Y:Y505H: D614G:H655Y:N679K:P681H :N764K:D796Y:Q954H: N969K	>5.000 <sup>e</sup>	ND	>10.000 <sup>e</sup>	ND
Omikron XBB.1.5.10/EG.5 (afkomstig uit meerdere landen)	XBB.1.5:F456L	>5.000 <sup>e</sup>	ND	10.000 <sup>e</sup>	ND
Omikron EG.5.1 (afkomstig uit meerdere landen)	XBB.1.5:Q52H:F456L	>5.000 <sup>e</sup>	ND	10.000 <sup>e</sup>	ND

Pango-lijn met spike-eiwitsubstituties	Geteste kenmerkende RBD-substituties	n-voudige vermindering van gevoeligheid <sup>a</sup>		IC <sub>50</sub> (ng/ml)	
		Pseudovirus <sup>b</sup>	Levend virus <sup>c</sup>	Pseudovirus <sup>b</sup>	Levend virus <sup>c</sup>
Omicron BA.2.86 (afkomstig uit meerdere landen)	T19I:R21T:L24-:P25-: P26-:A27S:S50L:H69-:V70-:V127F:G142D: Y144-:F157S:R158G: N211-:L212I:V213G:L216F:H245N: A264D:I332V:G339H: K356T:S371F:S373P:S375F:T376A:R403K:D405N: R408S:K417N:N440K: V445H:G446S:N450D: L452W:N460K:S477N: T478K:N481K:V483-:E484K: F486P:Q498R:N501Y: Y505H:E554K:A570V: D614G:P621S:H655Y:I670V: N679K:P681R:N764K: D796Y:S939F:Q954H: N969K:P1143L	>5.000 <sup>e</sup>	ND	>10.000 <sup>e</sup>	ND
Omicron JN.1 (afkomstig uit meerdere landen)	T19I:R21T:L24-:P25-:P26-: A27S:S50L:H69-:V70-: V127F:G142D:Y144-:F157S:R158G:N211-:L212I:V213G:L216F:H245N:A264D:I332V:G339H:K356T:S371F:S373P:S375F:T376A:R403K: D405N:R408S:K417N: N440K:V445H:G446S: N450D:L452W:L455S: N460K:S477N:T478K: N481K:V483-:E484K:F486P: Q498R:N501Y:Y505H: E554K:A570V:D614G:P621S: H655Y:I670V:N679K: P681R:N764K:D796Y:S939F: Q954H:N969K:P1143L	>5.000 <sup>e</sup>	ND	>10.000 <sup>e</sup>	ND

<sup>a</sup> Bereik van verminderde potentie *in vitro* voor meerdere sets naast elkaar optredende substituties en/of testlaboratoria die assays van onderzoekskwaliteit gebruiken; gemiddelde n-voudige verandering van de halve maximale remmende concentratie (IC<sub>50</sub>) van monokonaal antilichaam dat nodig is voor een afname van 50% van de infectie in vergelijking met de wild-type referentiestam.

<sup>b</sup> Pseudovirussen met expressie van het volledige SARS-CoV-2-spike-variantewit en individuele kenmerkende spike-substituties behalve L452Q zijn getest, waaronder Alfa (+L455F, E484K, F490S, Q493R en/of S494P) en Delta (+K417N) met aanvullende geïndiceerde RBD-substituties die niet meer worden gedetecteerd of op extreem lage niveaus worden gedetecteerd binnen deze lijnen.

<sup>c</sup> Authentiek SARS-CoV-2 met expressie van het volledige spike-variantewit werd getest, waaronder Alfa (+E484K of S494P) met aanvullende geïndiceerde RBD-substituties die niet meer worden gedetecteerd of op extreem lage niveaus worden gedetecteerd binnen deze lijnen.

<sup>d</sup> De beschermingsduur van deze variant is onzeker.

<sup>e</sup> Het is onwaarschijnlijk dat tixagevimab en cilgavimab samen actief zijn tegen deze variant.

ND, niet bepaald (*not determined*); RBD, receptorbindend domein.

Het is niet bekend hoe de gegevens over de neutralisatiegevoeligheid van pseudovirus of authentiek SARS-CoV-2 correleren met de klinische uitkomsten.

In de PROVENT-studie zijn sequencing-gegevens, die verzameld werden tijdens ziektebezoeken, beschikbaar van 21 deelnemers met symptomatische COVID-19 (7 kregen tixagevimab en cilgavimab toegediend en 14 kregen placebo toegediend). Bij een allelfractie  $\geq 25\%$  waren de meest waargenomen zorgwekkende varianten (*variants of concern*) of belangwekkende varianten (*variants of interest*) Alfa (in totaal 5 voorvallen; allemaal in de placebogroep) en Delta (in totaal 7 voorvallen, 6 in de placebogroep en 1 in de EVUSHELD-groep), waarbij ook 7 voorouderlijke stamsequenties werden waargenomen (3 in de placebogroep en 4 in de EVUSHELD-groep).

Het is mogelijk dat met resistentie in verband gebrachte varianten tegen de combinatie tixagevimab en cilgavimab kruisresistentie zouden kunnen vertonen tegen andere monoklonale antilichamen gericht tegen het RBD van SARS-CoV-2. De combinatie tixagevimab en cilgavimab behield activiteit tegen pseudovirussen met individuele SARS-CoV-2-spike-substituties (E484D/K/Q, F490S, Q493R, S494P, K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, F486V en Q493K) geïdentificeerd in varianten die ontsnappen aan de neutralisatie van andere monoklonale antilichamen gericht op het RBD van SARS-CoV-2-spike-eiwit.

In de TACKLE-studie zijn sequencing-gegevens, die verzameld werden tijdens bezoeken op baseline, beschikbaar van 749 deelnemers (382 kregen tixagevimab en cilgavimab toegediend en 367 kregen placebo toegediend). Bij een allelfractie  $\geq 25\%$  was het aandeel deelnemers dat besmet was met zorgwekkende varianten (*variants of concern*) of belangwekkende varianten (*variants of interest*) in evenwicht tussen de behandelingsgroepen, waaronder deelnemers met Alfa, Bèta, Gamma, Delta, Lambda en Mu.

#### Farmacodynamische effecten

In de PROVENT-studie waren, na een intramusculaire dosis van 150 mg tixagevimab en 150 mg cilgavimab, de GMT's van neutraliserende antilichamen op Dag 8, 29, 58, 92, 183 en 366 respectievelijk 19, 23, 18, 14, 6 en 3 maal groter dan de GMT gemeten in convalescent plasma van COVID-19-patiënten (GMT = 30,8).

In de TACKLE-studie werd na een enkele intramusculaire dosis van 300 mg tixagevimab en 300 mg cilgavimab een meer dan vijfvoudige toename van GMT's van neutraliserende antilichamen tot en met dag 169 waargenomen in de EVUSHELD-groep versus de placebogroep: 16-, 14-, 22-, 18- en 5,3-voudig vergeleken met placebo op respectievelijk Dag 6, 15, 29, 85 en 169.

#### Immunogeniciteit

In de PROVENT-studie werden na een enkele dosis EVUSHELD (150 mg tixagevimab en 150 mg cilgavimab), tijdens de behandeling ontstane antilichamen (*anti-drug antibodies*, ADA) tegen tixagevimab, tegen cilgavimab en tegen EVUSHELD gedetecteerd bij 7,6% (234/3085), 11,3% (341/3024) en 13,1% (403/3086) van de ADA-evalueerbare deelnemers die EVUSHELD kregen toegediend.

In de TACKLE-studie werden na een enkele dosis EVUSHELD (300 mg tixagevimab en 300 mg cilgavimab) tijdens de behandeling ontstane antilichamen (*anti-drug antibodies*, ADA) tegen tixagevimab, tegen cilgavimab en tegen EVUSHELD gedetecteerd bij respectievelijk 7,3% (27/372), 12,7% (46/363) en 14,5% (54/373) van de ADA-evalueerbare deelnemers.

Er zijn geen aanwijzingen waargenomen voor een verband tussen ADA en welk effect op de farmacokinetiek of veiligheid dan ook.

#### Klinische werkzaamheid

##### *Profylaxe van COVID-19*

De PROVENT-studie was een gerandomiseerd (2:1), dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch fase III-onderzoek ter bestudering van EVUSHELD voor de pre-expositie profylaxe van COVID-19

bij volwassenen  $\geq 18$  jaar. Geïnccludeerde deelnemers waren personen die werden geacht een verhoogd risico te hebben op onvoldoende respons op actieve immunisatie (vanwege leeftijd  $\geq 60$  jaar, comorbiditeit, reeds bestaande chronische ziekte, immuungecompromitteerd of intolerantie voor vaccinatie) of een verhoogd risico op SARS-CoV-2-infectie (vanwege hun locatie of omstandigheden op het moment van inclusie, zoals gezondheidswerkers inclusief personeel werkzaam bij instellingen voor langdurige zorg, personen werkzaam in industriële omgevingen met een hoog risico of personen die dicht bij elkaar wonen, inclusief studenten op slaapzalen en militaire kazernes). Deelnemers kregen of 150 mg tixagevimab en 150 mg cilgavimab of placebo, toegediend als 2 afzonderlijke intramusculaire injecties. Het onderzoek sloot deelnemers uit met een voorgeschiedenis van een laboratorium-bevestigde SARS-CoV-2-infectie of die positief waren voor SARS-CoV-2-antilichamen op het moment van screening.

De demografische kenmerken op baseline waren gelijkmatig verdeeld over de EVUSHELD- en de placebo-armen. De mediane leeftijd was 57 jaar (met 24% van de deelnemers in de leeftijd van 65 jaar of ouder en 4% van de deelnemers in de leeftijd van 75 jaar of ouder), 46% van de deelnemers was vrouw, 73% was blank, 3% Aziatisch, 17% zwart/Afro-Amerikaans en 15% Spaans/Latijns-Amerikaans. Van de 5.197 deelnemers had 78% op baseline comorbiditeiten of kenmerken die samenhangen met een verhoogd risico op ernstige COVID-19, waaronder obesitas (42%), diabetes (14%), cardiovasculaire ziekte (8%), kanker, waaronder een voorgeschiedenis van kanker (7%), COPD (5%), chronische nierziekte (5%), chronische leverziekte (5%), immunosuppressieve geneesmiddelen (3%) en immunosuppressieve aandoening ( $< 1\%$ ).

De primaire analyse omvatte 5.172 deelnemers die RT-PCR-negatief voor SARS-CoV-2 waren op baseline, waarvan er 3.441 EVUSHELD kregen toegediend en 1.731 placebo. EVUSHELD verminderde het risico op voor SARS-CoV-2 RT-PCR-positieve, symptomatische ziekte (COVID-19) significant ( $p$ -waarde  $< 0,001$ ) in vergelijking met placebo (tabel 4). De mediane follow-up tijd na toediening was 83 dagen.

**Tabel 4 Incidentie van COVID-19**

	N	Aantal voorvallen <sup>a</sup> , n (%)	Relatieve risicoreductie, % (95%-BI)
EVUSHELD <sup>b</sup>	3.441	8 (0,2%)	77% (46; 90)
Placebo	1.731	17 (1,0%)	

BI = betrouwbaarheidsinterval, N = aantal deelnemers in de analyse.

<sup>a</sup> Primair eindpunt; een deelnemer werd gedefinieerd als een COVID-19-geval als het eerste geval van SARS-CoV-2-RT-PCR-positieve symptomatische ziekte van die persoon zich voordeed na toediening en vóór dag 183.

<sup>b</sup> 150 mg tixagevimab en 150 mg cilgavimab.

De werkzaamheid was consistent voor alle vooraf gedefinieerde subgroepen waaronder leeftijd, geslacht, etniciteit en voor comorbiditeiten of kenmerken op baseline die samenhangen met een verhoogd risico op ernstige COVID-19.

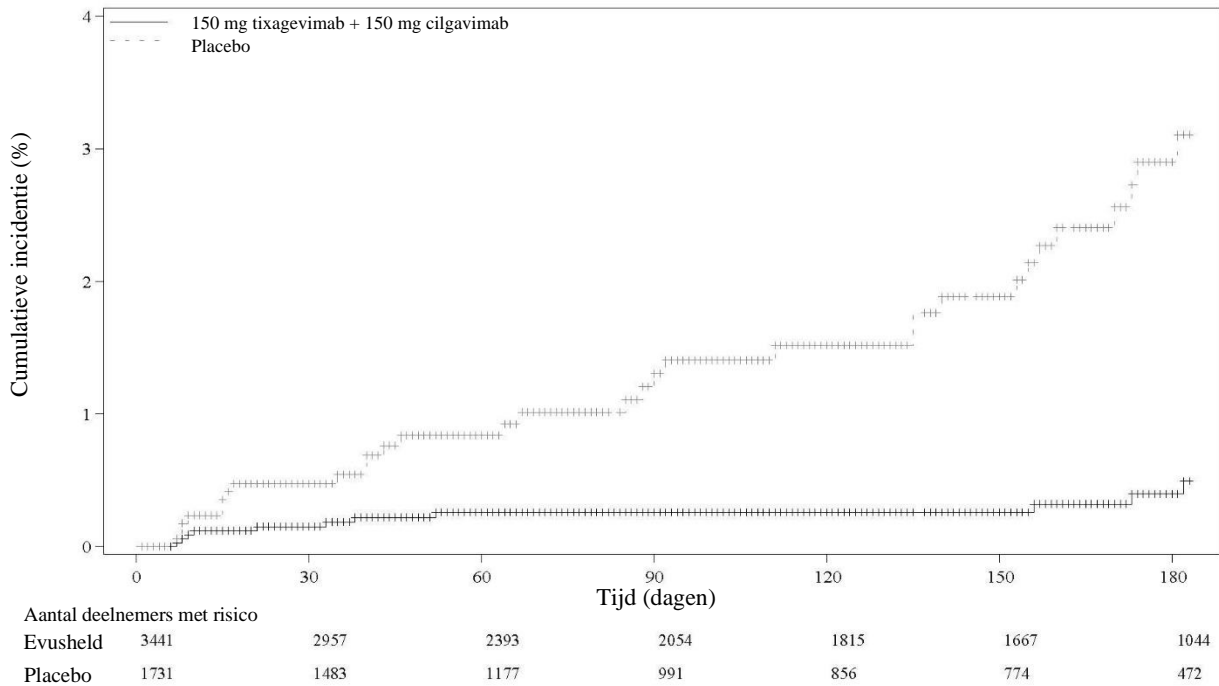
Onder de deelnemers die EVUSHELD toegediend kregen, deden zich geen ernstige/kritieke COVID-19-voorvallen voor (gedefinieerd als voor SARS-CoV-2 RT-PCR-positieve, symptomatische ziekte gekenmerkt door minimaal een longontsteking [koorts, hoesten, tachypneu of dyspneu en longinfiltraten] of hypoxemie [ $SpO_2 < 90\%$  in kamerlucht en/of ernstige ademnood] en een score op de WHO Clinical Progression Scale van 5 of hoger) tegenover één voorval (0,1%) onder de deelnemers die placebo toegediend kregen.

Er werd een aanvullende *data cut-off* uitgevoerd met het oog op post-hoc bijgewerkte veiligheids- en werkzaamheidsanalyses; de mediane follow-up was 6,5 maanden voor deelnemers in zowel de EVUSHELD- als de placebo-armen. De relatieve risicoreductie van voor SARS-CoV-2 RT-PCR-positieve, symptomatische ziekte bedroeg 83% (95%-BI 66-91), met 11/3.441 (0,3%) voorvallen in de EVUSHELD-arm en 31/1.731 (1,8%) voorvallen in de placebo-arm, zie afbeelding 1. Onder de deelnemers die EVUSHELD toegediend kregen, deden zich geen ernstige/kritieke

COVID-19-voorvallen voor, tegenover vijf voorvallen bij de deelnemers die placebo toegediend kregen.

In verkennende analyses onder alle deelnemers die EVUSHELD of placebo toegediend kregen, inclusief 25 deelnemers die vervolgens RT-PCR-positief voor SARS-CoV-2 bleken te zijn op baseline, was de relatieve risicoreductie van voor SARS-CoV-2 RT-PCR-positieve, symptomatische ziekte 78% (95%-BI 59-88), met 14/3.460 (0,4%) voorvallen in de EVUSHELD-arm en 31/1.737 (1,8%) voorvallen in de placebo-arm bij een mediane follow-up van 6,5 maanden.

**Afbeelding 1 Kaplan-Meier: Cumulatieve incidentie van symptomatische COVID-19**



De meest voorkomende SARS-CoV-2-varianten die circuleerden gedurende de periode zoals weergegeven in Afbeelding 1 waren Alfa, Bèta, Gamma, Epsilon en Delta. Op basis van de incidentie van primaire-eindpuntgebeurtenissen bedroeg de werkzaamheidsduur 6 maanden.

#### *Behandeling van milde tot matige COVID-19*

De TACKLE-studie was een gerandomiseerde (1:1), dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische fase III-studie om EVUSHELD te testen voor de behandeling van volwassen patiënten met milde tot matige COVID-19. Aan de studie namen personen deel die geen COVID-19-vaccinatie hadden gekregen, die niet in het ziekenhuis waren opgenomen voor COVID-19-behandeling en die ten minste 1 of meer COVID-19-symptomen hadden die op zijn minst mild van ernst waren. De behandeling werd gestart binnen 3 dagen na het verkrijgen van het monster voor een positieve SARS-CoV-2-virusinfectie en binnen 7 dagen na het begin van de symptomen van COVID-19. Patiënten kregen een standaardbehandeling en ofwel 300 mg tixagevimab en 300 mg cilgavimab (N=413) ofwel placebo (N=421), toegediend als twee afzonderlijke intramusculaire injecties. De deelnemers werden gestratificeerd op tijd vanaf het begin van de symptomen ( $\leq 5$  dagen versus  $> 5$  dagen) en op het risico op progressie tot ernstige COVID-19 (hoog risico versus laag risico).

De demografische kenmerken en ziektekenmerken waren evenwichtig verdeeld tussen de behandelings- en placebogroepen. Op baseline was de mediane leeftijd 46 jaar (met 13% van de proefpersonen 65 jaar of ouder), 50% van de deelnemers was vrouw, 62% was blank, 5,6% was Aziatisch, 4,0% was zwart en 52% was Spaans/Latijns-Amerikaans. De meerderheid van de deelnemers (84%) was seronegatief op baseline en 90% werd geacht een verhoogd risico te hebben op het ontwikkelen van ernstige COVID-19, gedefinieerd als personen van 65 jaar en ouder bij randomisatie of personen van  $< 65$  jaar met tenminste één medische aandoening of andere factor waardoor ze een verhoogd risico lopen op progressie naar ernstige COVID-19. Comorbiditeiten met

verhoogd risico omvatten: obesitas (BMI  $\geq 30$ ) (43%), roken (momenteel of vroeger) (40%), hypertensie (28%), chronische longziekte of matige tot ernstige astma (12%), diabetes (12%), hart- en vaatziekten (inclusief voorgeschiedenis van beroerte) (9%), immuungecompromitteerde status (vanwege een solide-orgaantransplantatie, stamcel- of beenmergtransplantatie, immuundeficiënties, HIV, gebruik van corticosteroïden of andere immunosuppressiva) (5%), kanker (4%), chronische nierziekte (2%) of chronische leverziekte (2%).

Op baseline had 88% van de patiënten een score op de WHO Clinical Progression Scale van 2 en 12% had een score op de WHO Clinical Progression Scale van 3 voor COVID-19. De mediane duur van de symptomen voorafgaand aan de behandeling was 5 dagen.

Het primaire eindpunt voor werkzaamheid was een samengesteld eindpunt van ofwel ernstige COVID-19 ofwel overlijden ongeacht de oorzaak op dag 29, bij deelnemers die binnen 7 dagen vanaf het begin van de symptomen werden behandeld en op baseline niet in het ziekenhuis waren opgenomen. Ernstige COVID-19 werd gedefinieerd als gekarakteriseerd door ofwel pneumonie (koorts, hoesten, tachypneu of dyspneu en longinfiltraten die waargenomen zijn op een thoraxfoto of long-CT-scan) of hypoxemie ( $\text{SpO}_2 < 90\%$  in kamerlucht en/of ernstige ademnood) en een score op de WHO Clinical Progression Scale van 5 of hoger. EVUSHELD toonde een statistisch significante afname van ernstige COVID-19 of overlijden ongeacht de oorzaak in vergelijking met placebo (Tabel 5). Gezien de kleine omvang van de steekproef kan geen conclusie worden getrokken over de werkzaamheid bij seropositieve patiënten.

**Tabel 5 Incidentie van ernstige COVID-19 of overlijden ongeacht de oorzaak tot dag 29**

Populatie	Behandeling	N	Aantal voorvallen, n (%)	Relatieve risicoreductie, % (95%-BI)	p-waarde <sup>a</sup>
Niet-gehospitaliseerde patiënten gedoseerd $\leq 7$ dagen vanaf het begin van de symptomen (mFAS)	EVUSHELD <sup>b</sup>	407	18 (4,4%)	50% (15; 71)	p= 0,010
	Placebo	415	37 (8,9%)		
Alle gerandomiseerde deelnemers, inclusief gehospitaliseerde en niet-gehospitaliseerde patiënten (FAS)	EVUSHELD <sup>b</sup>	446	24 (5,4%)	42% (5; 64)	p= 0,028
	Placebo	444	41 (9,2%)		

BI = betrouwbaarheidsinterval, N = aantal deelnemers in de analyse, mFAS = Modified full analysis set, FAS= Full analysis set

<sup>a</sup> Resultaten van een CMH-test gestratificeerd op tijd vanaf het begin van de symptomen ( $\leq 5$  vs.  $> 5$  dagen) en op het risico op progressie tot ernstige COVID-19 (hoog vs. laag).

<sup>b</sup> 300 mg tixagevimab en 300 mg cilgavimab.

Ontbrekende responsgegevens zijn niet toegerekend.

De relatieve risicoreductie was 67% (95%-BI 31-84) voor niet-gehospitaliseerde patiënten gedoseerd binnen 5 dagen vanaf het begin van de symptomen (p= 0,002).

De resultaten van het primair samengesteld eindpunt werden bepaald door de incidentie van ernstige COVID-19. Tot dag 29 waren er 7 sterfgevallen gemeld; 3 in de EVUSHELD-arm en 4 in de placebo-arm. Van de 7 sterfgevallen waren er 2 niet aan COVID-19 gerelateerd. Beide waren in de EVUSHELD-arm en droegen bij aan het primair samengesteld eindpunt.

### Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met EVUSHELD in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de profylaxe en behandeling van COVID-19 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).



## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van tixagevimab en van cilgavimab is vergelijkbaar, lineair en dosisevenredig tussen 150 mg tixagevimab/150 mg cilgavimab en 1.500 mg tixagevimab/1.500 mg cilgavimab na een enkele intraveneuze toediening. Dosisproportionaliteit van tixagevimab, cilgavimab en EVUSHELD wordt ondersteund door PK-populatieanalyse van gegevens van gezonde vrijwilligers en patiënten die deelnamen aan drie fase III-onderzoeken van tixagevimab en cilgavimab bij profylaxe vóór blootstelling (PROVENT), profylaxe na blootstelling (STORMCHASER) en behandeling van milde tot matige COVID-19 (TACKLE), evenals gegevens uit vijf aanvullende fase I- en II-onderzoeken, met doses variërend van 300 mg (150 mg tixagevimab en 150 mg cilgavimab) tot 600 mg (300 mg tixagevimab en 300 mg cilgavimab) via intramusculaire toediening en 300 mg (150 mg tixagevimab en 150 mg cilgavimab) tot 3.000 mg (1.500 mg tixagevimab en 1.500 mg cilgavimab) via intraveneuze toediening.

### Absorptie

Op basis van PK-populatiemodellering was na een enkele intramusculaire dosis van 150 mg tixagevimab en 150 mg cilgavimab de voorspelde mediane (90%-predictie-interval [PI]) maximale serumconcentratie ( $C_{\max}$ ) van EVUSHELD 26,9 µg/ml (90%-PI: 12,6; 53,7) en was de mediane tijd om  $C_{\max}$  ( $T_{\max}$ ) te bereiken 19 dagen (90%-PI: 5; 45).

Na een enkele intramusculaire dosis van 300 mg tixagevimab en 300 mg cilgavimab was de voorspelde  $C_{\max}$  van EVUSHELD 53,9 µg/ml (90%-PI: 25,2; 107,3), die werd bereikt bij een mediane  $T_{\max}$  van 19 dagen (90%-PI: 5; 46).

De geschatte absolute biologische beschikbaarheid was 67,1% voor EVUSHELD, 61,5% voor tixagevimab en 65,8% voor cilgavimab.

### Distributie

Op basis van PK-modellering bedroeg het centrale distributievolume 3,17 l voor tixagevimab en 3,52 l voor cilgavimab. Het perifere distributievolume bedroeg 1,77 l voor tixagevimab en 1,82 l voor cilgavimab.

### Biotransformatie

Naar verwachting wordt zowel tixagevimab als cilgavimab via katabole routes afgebroken tot kleine peptiden en aminozuurcomponenten, op dezelfde manier als endogene IgG-antilichamen.

### Eliminatie

De mediane (95%-BI) klaring (CL) bedroeg 0,050 (0,049; 0,052) l/dag voor EVUSHELD, 0,046 (0,044; 0,047) l/dag voor tixagevimab en 0,052 (0,049; 0,054) l/dag voor cilgavimab, met een interindividuele variabiliteit van respectievelijk 43%, 41% en 44%. De geschatte mediane (5<sup>de</sup> en 95<sup>ste</sup> percentiel) terminale halfwaardetijd voor eliminatie onder de populatie was 79 (46; 101) dagen voor EVUSHELD, 81 (49; 106) dagen voor tixagevimab en 78 (49; 97) dagen voor cilgavimab.

Na een enkele intramusculaire dosis van 150 mg tixagevimab en 150 mg cilgavimab bedroeg de voorspelde mediane EVUSHELD serumconcentratie 24,5 µg/ml (90%-PI: 11,8; 44,8) op Dag 29 en 6,2 µg/ml (90%-PI: 1,8; 14,7) op Dag 183.

Na een enkele intramusculaire dosis van 300 mg tixagevimab en 300 mg cilgavimab bedroeg de voorspelde mediane EVUSHELD serumconcentratie 49,1 µg/ml (90%-PI: 23,6; 89,5) op Dag 29 en 12,5 µg/ml (90%-PI: 3,6; 29,3) op Dag 183.

Er was geen klinisch relevant verschil in de klaring van tixagevimab of cilgavimab tussen deelnemers met COVID-19 die deelnamen aan de TACKLE-studie en deelnemers van de profylaxe-studies.

### Speciale populaties

#### *Nierfunctiestoornis*

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd om de effecten van een nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van tixagevimab en cilgavimab te beoordelen.

Tixagevimab en cilgavimab worden niet intact uitgescheiden in de urine, daarom heeft een nierfunctiestoornis naar verwachting geen significante invloed op de blootstelling aan tixagevimab en cilgavimab. Evenzo heeft dialyse naar verwachting geen invloed op de PK van tixagevimab en cilgavimab.

Op basis van de PK-populatieanalyse is er geen verschil tussen de klaring van tixagevimab en cilgavimab bij patiënten met een nierfunctiestoornis (beoordeeld via de eGFR en creatinineklaring op baseline) in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. Het PK-populatiemodel bevatte onvoldoende deelnemers met een ernstige nierfunctiestoornis om conclusies te trekken.

#### *Leverfunctiestoornis*

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd om de effecten van een leverfunctiestoornis op de PK van tixagevimab en cilgavimab te beoordelen. De invloed van een leverfunctiestoornis op de PK van tixagevimab en cilgavimab is naar verwachting gering.

Tixagevimab en cilgavimab worden naar verwachting gekataboliseerd in meerdere weefsels door proteolytische afbraak tot aminozuren en recycling tot andere eiwitten, daarom heeft een leverfunctiestoornis naar verwachting geen invloed op de blootstelling aan tixagevimab en cilgavimab.

#### *Ouderen*

Van de deelnemers in de samengevoegde PK-analyse was 17,6% (N = 871) 65 jaar of ouder en 3,2% (N = 156) 75 jaar of ouder. Er is geen klinisch significant verschil in de PK van tixagevimab en cilgavimab in geriatrische patiënten ( $\geq 65$  jaar) in vergelijking met jongere personen.

#### *Pediatrische populatie*

De PK van tixagevimab en cilgavimab bij personen  $< 18$  jaar is niet geëvalueerd.

Op basis van PK-populatiemodellering en PK-simulatie wordt verwacht dat bij adolescenten van 12 jaar en ouder die tenminste 40 kg wegen het aanbevolen doseringsschema resulteert in serumblootstellingen van tixagevimab en cilgavimab die vergelijkbaar zijn met de serumblootstellingen waargenomen bij volwassenen. Dit omdat volwassenen met een vergelijkbaar lichaamsgewicht zijn opgenomen in de klinische profylaxe- en behandelingenstudies.

#### *Hoog lichaamsgewicht*

Op basis van PK-populatieanalyse is een afname van de maximale EVUSHELD-serumconcentratie en van de concentratie na 6 maanden waargenomen bij een verhoogd lichaamsgewicht. Er wordt verwacht dat zowel de maximale serumconcentratie als de concentratie na 6 maanden bij een volwassene die  $> 108$  kg (87,5 percentiel) weegt ongeveer 24% lager zijn dan bij een volwassene die 81 kg (mediaan) weegt.

#### *Andere speciale populaties*

Op basis van de PK-populatieanalyse hadden geslacht, leeftijd, ras, etniciteit, hart- en vaatziekten, diabetes en een immuungecompromitteerde status geen klinisch relevant effect op de PK van tixagevimab en cilgavimab.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Er zijn geen onderzoeken naar carcinogenese, mutagenese en reproductietoxicologie uitgevoerd met tixagevimab en cilgavimab.

Niet-klinische gegevens duiden niet op bijzonder gevaar voor mensen, gebaseerd op onderzoeken naar weefselbinding en een toxiciteitsonderzoek met een enkele dosis bij Java-ape, waaronder beoordeling van veiligheidsfarmacologie en lokale verdraagbaarheid.

#### Antilichaamafhankelijke versterking (ADE) van infectie

De potentie van tixagevimab en cilgavimab om antilichaamafhankelijke virustoegang te mediëren werd beoordeeld in Raji-cellen met FcγRII-expressie, geïncubeerd tezamen met recombinantvirus gepseudotypeerd met SARS-CoV-2-spike-eiwit, met antilichaamconcentraties in een bereik van 6,6 nM (1 µg/ml) tot 824 pM (125 ng/ml). Tixagevimab, cilgavimab en de combinatie daarvan medeerden de toegang van pseudovirus tot deze cellen niet.

De kans op ADE werd ook onderzocht in een niet-menselijk primate model van SARS-CoV-2 met EVUSHELD. Intravasculaire toediening voorafgaand aan virusinoculatie resulteerde in een dosisafhankelijke verbetering van alle gemeten uitkomsten (totaal viraal RNA in de longen of neusslijmvliezen, infectieuze virusniveaus in de longen op basis van TCID<sub>50</sub>-metingen, en longletsel en -pathologie op basis van histologische metingen). Bij geen van de beoordeelde doses, waaronder subneutralisatiedoses tot minimaal 0,04 mg/kg, werden aanwijzingen waargenomen voor versterking van de ziekte.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Histidine  
Histidine-hydrochloridemonohydraat  
Sucrose  
Polysorbaat 80 (E 433)  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

### **6.3 Houdbaarheid**

#### Ongeopende injectieflacon

3 jaar

#### Klaargemaakte spuiten

De klaargemaakte spuiten moeten onmiddellijk worden toegediend. Als onmiddellijke toediening niet mogelijk is, zijn de bewaartijden en -omstandigheden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en bedragen deze normaal gesproken niet meer dan 4 uur bij 2 °C tot 25 °C.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.  
Niet in de vriezer bewaren.  
Niet schudden.

Voor bewaarcondities na de eerste naaldpunctie en na klaarmaken van de spuiten, zie rubriek 6.3.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

### Tixagevimab in injectieflacon

1,5 ml oplossing voor injectie in een doorzichtige glazen injectieflacon afgesloten met een stop van chlorobutyl-elastomeer verzegeld met een donkergrijze aluminium flip-off dop.

### Cilgavimab in injectieflacon

1,5 ml oplossing voor injectie in een doorzichtige glazen injectieflacon afgesloten met een stop van chlorobutyl-elastomeer verzegeld met een witte aluminium flip-off dop.

Verpakkingsgrootte: elke doos bevat 2 injectieflacons: 1 injectieflacon met tixagevimab en 1 injectieflacon met cilgavimab.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

### Instructies voor gebruik

Dit geneesmiddel moet worden gebruikt door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg gebruikmakend van een aseptische techniek om de steriliteit van elke dosis te waarborgen.

Inspecteer de injectieflacons visueel op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. Zowel tixagevimab als cilgavimab zijn heldere tot opalescente, kleurloze tot enigszins gele oplossingen. Gooi de injectieflacons weg als de oplossing troebel of verkleurd is of als er deeltjes zichtbaar zijn. De injectieflacons niet schudden.

Elke dosis tixagevimab en cilgavimab wordt opgetrokken in twee afzonderlijke spuiten, om intramusculair te worden toegediend in twee verschillende spieren, bij voorkeur in de bilspiers.

Voor de bewaarcondities van de klaargemaakte spuiten, zie rubriek 6.3.

Alle ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

### Verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Zweden

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/22/1651/001

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 maart 2022

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN  
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof

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

Lonza Biologics  
101 International Drive  
Portsmouth, NH 03801,  
VS

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Zweden

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN  
GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE  
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN  
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in

module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.



**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

EVUSHELD 150 mg + 150 mg oplossing voor injectie  
tixagevimab + cilgavimab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke injectieflacon tixagevimab bevat 150 mg tixagevimab in 1,5 ml (100 mg/ml).  
Elke injectieflacon cilgavimab bevat 150 mg cilgavimab in 1,5 ml (100 mg/ml).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: histidine, histidine-hydrochloridemonohydraat, sucrose, polysorbaat 80 (E 433), water voor injectie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie  
1 injectieflacon tixagevimab  
1 injectieflacon cilgavimab  
tixagevimab 150 mg/1,5 ml  
cilgavimab 150 mg/1,5 ml

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.  
Niet in de vriezer bewaren.  
Niet schudden.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Zweden

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/22/1651/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

EVUSHELD 150 mg injectie  
tixagevimab

IM

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

150 mg/1,5 ml

**6. OVERIGE**

AstraZeneca

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

EVUSHELD 150 mg injectie  
cilgavimab

IM

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

150 mg/1,5 ml

**6. OVERIGE**

AstraZeneca

## **B. BIJSLUITER**

## Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

### EVUSHELD, 150 mg + 150 mg, oplossing voor injectie tixagevimab + cilgavimab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### Lees goed de hele bijsluiter voordat het geneesmiddel wordt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

#### Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is EVUSHELD en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### 1. Wat is EVUSHELD en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

EVUSHELD bestaat uit twee werkzame stoffen: tixagevimab en cilgavimab. Dit zijn beide geneesmiddelen die *monoklonale antilichamen* worden genoemd. Deze antilichamen zijn eiwitten die binden aan een bepaald eiwit van SARS-CoV-2, het coronavirus, dat COVID-19 veroorzaakt. Door te binden aan dit eiwit, voorkomen ze dat het virus menselijke cellen binnendringt.

EVUSHELD wordt gebruikt voor de profylaxe (ter voorkoming) van COVID-19, voordat iemand in aanraking komt met COVID-19. Het wordt gebruikt bij volwassenen en jongeren van 12 jaar en ouder die 40 kg of meer wegen.

EVUSHELD wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen en jongeren, van 12 jaar en ouder die ten minste 40 kg wegen, met COVID-19 die:

- geen extra zuurstof nodig hebben om COVID-19 te behandelen, en
- een grote kans hebben op het krijgen van een ernstige vorm van de ziekte. Dit wordt door uw arts bepaald.

#### 2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

##### Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U **bent allergisch** voor tixagevimab, cilgavimab of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt:

- als u een laag aantal bloedplaatjes (die helpen bij de bloedstolling) heeft, als u bloedstollingsproblemen heeft of als u een geneesmiddel gebruikt om bloedstolsels te voorkomen (een anticoagulans).



- als u in het verleden ooit een heftige allergische reactie of problemen met uw ademhaling heeft gehad nadat u EVUSHELD kreeg toegediend.

COVID-19 wordt veroorzaakt door verschillende soorten van het SARS-CoV-2-virus die in de loop van de tijd veranderen. Bij sommige soorten is EVUSHELD mogelijk minder werkzaam in het voorkomen van COVID-19 dan bij andere soorten.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u verschijnselen van COVID-19 krijgt. COVID-19 treft verschillende mensen op verschillende manieren:

- de meest voorkomende verschijnselen zijn onder meer koorts, hoesten, vermoeidheid en verlies van smaak of reuk;
- de ernstigste verschijnselen zijn onder meer moeite met ademen of kortademigheid, verlies van spraak of beweeglijkheid, of verwardheid en pijn op uw borst.

**Vertel het meteen aan een arts, apotheker of verpleegkundige of zoek meteen medische hulp:**

- als u symptomen van een **probleem met uw hart** krijgt, zoals:
  - pijn op uw borst;
  - kortademigheid;
  - een onprettig, ziek of minder fit gevoel;
  - een licht gevoel in uw hoofd of het gevoel dat u flauw gaat vallen.
- als u symptomen van een **heftige allergische reactie** krijgt, zoals:
  - moeite met ademen of met slikken;
  - zwelling van het gezicht, de lippen, de tong of de keel;
  - ernstige jeuk van de huid, met een rode uitslag of bultjes.

**Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

EVUSHELD mag niet worden toegediend aan kinderen jonger dan 12 jaar, en ook niet aan jongeren die minder dan 40 kg wegen.

**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast EVUSHELD nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit is belangrijk omdat het nog niet bekend is of dit geneesmiddel de werking van andere geneesmiddelen kan veranderen. Het is ook nog niet bekend of andere geneesmiddelen de werking van dit geneesmiddel kunnen veranderen.

**Zwangerschap en borstvoeding**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend.

- Dit is belangrijk omdat er op dit moment nog niet voldoende informatie is om er zeker van te zijn dat dit geneesmiddel veilig is om te gebruiken tijdens de zwangerschap.
- Dit geneesmiddel zal alleen worden toegediend als de mogelijke voordelen van de behandeling groter zijn dan de mogelijke risico's voor de moeder en het ongeboren kind.

Geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend.

- Dit is belangrijk omdat het op dit moment nog niet bekend is of dit geneesmiddel in de moedermelk van mensen komt. Het is ook nog niet bekend wat de gevolgen kunnen zijn voor de baby of voor de melkproductie.
- Uw arts zal u helpen met de keuze om door te gaan met borstvoeding of om een behandeling met dit geneesmiddel te starten.

**Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Het is onwaarschijnlijk dat het kunnen autorijden en het kunnen besturen van machines door EVUSHELD verandert.

**EVUSHELD bevat polysorbaat 80**

Dit geneesmiddel bevat 0,6 mg polysorbaat 80 in elke injectieflacon tixagevimab en in elke injectieflacon cilgavimab. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Vertel het uw arts als u bekende allergieën heeft.

### 3. Hoe wordt dit middel toegediend?

De aanbevolen dosering voor profylaxe (ter voorkoming) voordat iemand in aanraking komt met COVID-19 is 300 milligram (mg), toegediend als twee injecties:

- 150 mg tixagevimab
- 150 mg cilgavimab

De aanbevolen dosering voor behandeling van milde tot matige COVID-19 is 600 milligram (mg), toegediend als twee injecties:

- 300 mg tixagevimab
- 300 mg cilgavimab

EVUSHELD bestaat uit twee afzonderlijke oplossingen (vloeistof). Eén oplossing bevat tixagevimab en de andere bevat cilgavimab. Ze worden door uw arts of verpleegkundige aan u toegediend. **Elke oplossing wordt in een andere spier gespoten.** Vaak wordt in elke bilspier een injectie gegeven. De twee injecties worden één voor één toegediend.

Uw arts of verpleegkundige zal beslissen hoe lang u in de gaten wordt gehouden nadat u dit geneesmiddel toegediend heeft gekregen. Dit is belangrijk als u bijwerkingen krijgt.

### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

#### **Bijwerkingen**

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- overgevoeligheidsreactie (uitslag of een jeukende rode huiduitslag of bultjes)
- reactie op de injectieplaats (pijn, roodheid, jeuk, zwelling dicht bij de plaats waar de injectie is gegeven)

**Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- reactie die te maken heeft met de injectie (voorbeelden hiervan zijn: hoofdpijn, koude rillingen en roodheid, gevoeligheid of pijn dicht bij de plaats waar de injectie is gegeven)

**Zelden** (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)

- plotselinge, heftige allergische reactie met ademhalingsmoeilijkheden, zwelling, licht gevoel in het hoofd, snelle hartslag, zweten en bewusteloos raken (anafylaxie)

#### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, **neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.** Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

### 5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Uw arts, apotheker of verpleegkundige zorgt ervoor dat dit geneesmiddel juist bewaard wordt en dat geneesmiddel dat niet gebruikt is op de juiste manier wordt weggegooid. De volgende informatie is enkel bedoeld voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de doos en van de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Ongeopende injectieflacons:

- Bewaren in een koelkast (2 °C-8 °C).
- Niet in de vriezer bewaren.
- Niet schudden.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Klaargemaakte spuiten moeten meteen worden gebruikt. Als het nodig is, kunnen klaargemaakte spuiten maximaal 4 uur bewaard worden bij 2 °C tot 25 °C.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stoffen in dit middel zijn:

- tixagevimab – 150 mg in 1,5 ml oplossing.
- cilgavimab – 150 mg in 1,5 ml oplossing.

De andere stoffen in dit middel zijn histidine, histidine-hydrochloridemonohydraat, sucrose, polysorbaat 80 (E 433) en water voor injecties.

### **Hoe ziet EVUSHELD eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

EVUSHELD bevat twee doorzichtige, glazen injectieflacons met oplossing voor injectie:

- Tixagevimab, oplossing voor injectie (donkergrijze dop), is een heldere tot licht ondoorzichtige, kleurloze tot lichtgele oplossing.
- Cilgavimab, oplossing voor injectie (witte dop), is een heldere tot licht ondoorzichtige, kleurloze tot lichtgele oplossing.

Elke doos bevat 2 injectieflacons: 1 injectieflacon met tixagevimab en 1 injectieflacon met cilgavimab.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Zweden

### **Fabrikant**

AstraZeneca AB  
Gärtunavägen  
SE-152 57 Södertälje  
Zweden

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**  
AstraZeneca S.A./N.V.

**Lietuva**  
UAB AstraZeneca Lietuva

Tel: +32 2 370 48 11

**България**

АстраЗенека България ЕООД

Тел.: +359 24455000

**Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

Tel: +420 222 807 111

**Danmark**

AstraZeneca A/S

Tlf: +45 43 66 64 62

**Deutschland**

AstraZeneca GmbH

Tel: +49 40 809034100

**Eesti**

AstraZeneca

Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.

Τηλ: +30 210 6871500

**España**

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.

Tel: +34 91 301 91 00

**France**

AstraZeneca

Tél: +33 1 41 29 40 00

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.

Tel: +385 1 4628 000

**Ireland**

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC

Tel: +353 1609 7100

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Italia**

AstraZeneca S.p.A.

Tel: +39 02 00704500

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ

Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija

Tel: +371 67377100

Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

AstraZeneca S.A./N.V.

Tél/Tel: +32 2 370 48 11

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.

Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Associated Drug Co. Ltd

Tel: +356 2277 8000

**Nederland**

AstraZeneca BV

Tel: +31 85 808 9900

**Norge**

AstraZeneca AS

Tlf: +47 21 00 64 00

**Österreich**

AstraZeneca Österreich GmbH

Tel: +43 1 711 31 0

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 245 73 00

**Portugal**

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 434 61 00

**România**

AstraZeneca Pharma SRL

Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited

Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.

Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

AstraZeneca Oy

Puh/Tel: +358 10 23 010

**Sverige**

AstraZeneca AB

Tel: +46 8 553 26 000

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

#### **Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>

-----

#### **De volgende informatie is enkel bedoeld voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:**

##### Toediening

- Dit geneesmiddel moet worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg gebruikmakend van een aseptische techniek om de steriliteit van elke dosis te waarborgen.
- Tixagevimab en cilgavimab moeten vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. Zowel tixagevimab als cilgavimab zijn heldere tot opalescente, kleurloze tot enigszins gele oplossingen. Gooi de injectieflacons weg als de oplossing troebel of verkleurd is of als er deeltjes zichtbaar zijn.
- De injectieflacons niet schudden.
- Na de eerste naaldpunctie van de injectieflacons kan het geneesmiddel in de injectieflacon, indien niet onmiddellijk gebruikt, gedurende 4 uur bij 2° C tot 25° C worden bewaard. Bewaartijden en -omstandigheden tijdens het gebruik zijn de verantwoordelijkheid van de gebruiker.
- Trek de benodigde dosis tixagevimab op in één spuit en trek de benodigde dosis cilgavimab op in een afzonderlijke spuit. De twee afzonderlijke spuiten dienen intramusculair te worden toegediend in twee verschillende spieren, bij voorkeur in de bilspieren.
- Elke injectieflacon bevat een overmaat om het optrekken van 1,5 ml mogelijk te maken. Gooi het ongebruikte deel in de injectieflacon weg.
- De klaargemaakte spuiten moeten onmiddellijk worden toegediend.
- Als onmiddellijke toediening niet mogelijk is, zijn de bewaartijden en -omstandigheden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en bedragen deze normaal gesproken niet meer dan 4 uur bij 2 °C tot 25 °C.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.