

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EVUSHELD 150 mg + 150 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Umkarton enthält zwei Durchstechflaschen:

Jede Durchstechflasche mit Tixagevimab enthält 150 mg Tixagevimab in 1,5 ml (100 mg/ml).

Jede Durchstechflasche mit Cilgavimab enthält 150 mg Cilgavimab in 1,5 ml (100 mg/ml).

Tixagevimab und Cilgavimab werden in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare bis opaleszente, farblose bis blassgelbe Lösung mit einem pH-Wert von 6,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

EVUSHELD wird angewendet zur Präexpositionsprophylaxe einer Coronavirus-19-Erkrankung (*coronavirus disease 2019*, COVID-19) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht (siehe Abschnitte 4.2, 5.1 und 5.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung sollte unter Bedingungen erfolgen, unter denen eine Behandlung schwerer Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Anaphylaxie, möglich ist. Personen sollten nach der Anwendung gemäß lokaler medizinischer Praxis überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht beträgt 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab, angewendet als zwei separate, aufeinanderfolgende intramuskuläre Injektionen.

Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei wiederholter Anwendung vor.

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Bei Jugendlichen ab 12 Jahren mit mindestens 40 kg Körpergewicht ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von EVUSHELD bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur intramuskulären Injektion.

Tixagevimab und Cilgavimab müssen als separate, aufeinanderfolgende intramuskuläre Injektionen an verschiedenen Injektionsstellen in zwei verschiedene Muskeln verabreicht werden, vorzugsweise in die Gesäßmuskeln.

Jeder Umkarton enthält zwei Durchstechflaschen:

- Tixagevimab-Injektionslösung (dunkelgrauer Verschluss);
- Cilgavimab-Injektionslösung (weißer Verschluss).

Tabelle 1 Empfohlene Dosis

EVUSHELD-Dosis (Tixagevimab + Cilgavimab)	Antikörperdosis	Anzahl benötigter Durchstechflaschen	Entnahmeevolumen der Durchstechflasche
150 mg + 150 mg	Tixagevimab 150 mg	1 Durchstechflasche (dunkelgrauer Verschluss)	1,5 ml
	Cilgavimab 150 mg	1 Durchstechflasche (weißer Verschluss)	1,5 ml

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit einschließlich Anaphylaxie

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, wurden mit monoklonalen Antikörpern beobachtet. Wenn Anzeichen und Symptome einer klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion oder Anaphylaxie auftreten, ist die Anwendung sofort abzubrechen und eine Behandlung mit geeigneten Arzneimitteln und/oder eine unterstützende Therapie einzuleiten.

Kardiovaskuläre und/oder thromboembolische Ereignisse

In der PROVENT-Studie traten bei den Teilnehmern im EVUSHELD-Arm mehr schwerwiegende kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse auf im Vergleich zu denen im Placebo-Arm (0,7 % gegenüber 0,3 %), insbesondere koronare Ereignisse (z. B. Myokardinfarkt). Ein geringeres Ungleichgewicht wurde bei thromboembolischen Ereignissen (0,8 % gegenüber 0,6 %) beobachtet, insbesondere bei Lungenembolien. Die Mehrheit der Studienteilnehmer hatte kardiovaskuläre Risikofaktoren und/oder kardiovaskuläre Erkrankungen in der Anamnese, die das Auftreten solcher Ereignisse erklären könnten. Ein kausaler Zusammenhang zwischen EVUSHELD und diesen Ereignissen wurde nicht festgestellt.

Die Risiken und der Nutzen sollten vor Beginn der Behandlung mit EVUSHELD bei Personen mit hohem Risiko für kardiovaskuläre oder thromboembolische Ereignisse abgewogen werden. Die Patienten sollten auf Anzeichen oder Symptome hingewiesen werden, die auf ein kardiovaskuläres Ereignis hindeuten (insbesondere Brustschmerzen, Dyspnoe, Unwohlsein, Benommenheit oder Ohnmacht) und sollten sich unverzüglich an einen Arzt wenden, wenn solche Symptome auftreten.

Klinisch signifikante Blutgerinnungsstörungen

Wie alle intramuskulären Injektionen sollte EVUSHELD bei Patienten mit Thrombozytopenie oder einer anderen Gerinnungsstörung mit Vorsicht angewendet werden.

Antivirale Resistenz

Die klinischen Studien mit EVUSHELD wurden durchgeführt, als Alpha-, Beta-, Gamma- und Delta-Varianten dominierend waren. Die Wirksamkeit von Tixagevimab und Cilgavimab gegen einige zirkulierende SARS-CoV-2-Varianten mit verminderter *In-vitro*-Empfindlichkeit ist ungewiss (siehe Abschnitt 5.1).

Basierend auf klinischen Daten von PROVENT wird die Schutzdauer nach Anwendung einer EVUSHELD-Einzeldosis (150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab) auf mindestens 6 Monate geschätzt. Aufgrund der beobachteten Abnahme der *In-vitro*-Neutralisationsaktivität gegen die Omikron-Subvarianten BA.1 und BA.1.1 (BA.1+R346K) ist die Schutzdauer von EVUSHELD für diese Subvarianten derzeit nicht bekannt.

Covid-19-Impfstoffe

Eine Präexpositionsprophylaxe mit EVUSHELD ist kein Ersatz für eine Impfung bei Personen, für die eine COVID-19-Impfung empfohlen wird.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Es ist nicht zu erwarten, dass EVUSHELD durch Leberenzyme metabolisiert oder über die Nieren ausgeschieden wird. Tixagevimab und Cilgavimab werden nicht renal ausgeschieden oder durch Cytochrom-P450-Enzyme (CYP) metabolisiert; daher sind Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die über die Nieren ausgeschieden werden oder die Substrate, Induktoren oder Inhibitoren von Cytochrom-P450-Enzymen sind, unwahrscheinlich.

Basierend auf einer pharmakokinetischen (PK)-Modellierung hatte eine COVID-19-Impfung nach Anwendung von EVUSHELD keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Clearance von EVUSHELD.

Basierend auf einer PK-Modellierung hatte ein immungeschwächter Zustand keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Clearance von EVUSHELD.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung von Tixagevimab und Cilgavimab bei Schwangeren vor.

Mit Tixagevimab und Cilgavimab wurden keine präklinischen Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3). In Gewebe-Kreuzreaktivitätsstudien mit Tixagevimab und Cilgavimab unter Verwendung von humanem fötalem Gewebe wurde keine klinisch bedenkliche Bindung festgestellt. Humane Immunglobulin-G1-(IgG1)Antikörper passieren bekanntermaßen die Plazenta. Deshalb haben Tixagevimab und Cilgavimab das Potenzial, von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen zu werden. Der potenzielle Behandlungsnutzen oder das Risiko eines plazentaren Übergangs von Tixagevimab und Cilgavimab auf den sich entwickelnden Fötus ist nicht bekannt.

EVUSHELD sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tixagevimab und Cilgavimab in die Muttermilch übergehen. Es ist jedoch bekannt, dass maternales IgG während der ersten Tage nach der Geburt in die Muttermilch übergeht.

Da Tixagevimab und Cilgavimab direkt auf das Spike-Protein von SARS-CoV-2 abzielen und angesichts der geringen systemischen Resorption nach oraler Einnahme von Antikörpern, kann die Anwendung von EVUSHELD während der Stillzeit erwogen werden, wenn dies klinisch angezeigt ist.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Tixagevimab und Cilgavimab auf die menschliche Fertilität vor. Auswirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität wurden in den Tierstudien nicht untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

EVUSHELD hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkung waren Reaktionen an der Injektionsstelle (1,3 %) und Überempfindlichkeit (1,0 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Prophylaxestudien der Phase III haben insgesamt 4210 erwachsene Teilnehmer 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab als intramuskuläre Injektion erhalten.

Die Nebenwirkungen in Tabelle 2 sind nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2 Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit ^a	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Injektionsbedingte Reaktion ^b	Gelegentlich
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Reaktion an der Injektionsstelle ^c	Häufig

^a Einschließlich der bevorzugten Begriffe Hautausschlag und Urtikaria.

^b Zur Beschreibung der unter dem bevorzugten Begriff Injektionsbedingte Reaktion berichteten Ereignissen gehören Kopfschmerzen, Schüttelfrost und Rötung, Beschwerden oder Schmerzen in der Nähe der Injektionsstelle.

^c Einschließlich der bevorzugten Begriffe-Schmerzen an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Pruritus an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle und Verhärtung an der Injektionsstelle.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder und Jugendliche < 18 Jahren liegen keine Daten vor (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung mit Tixagevimab und Cilgavimab. Die Behandlung einer Überdosierung sollte aus allgemeinen unterstützenden Maßnahmen bestehen, einschließlich der Überwachung der Vitalparameter und der Beobachtung des klinischen Zustandes des Patienten.

In klinischen Studien wurden intramuskuläre Dosen von jeweils bis zu 150 mg Tixagevimab und Cilgavimab und intravenöse Dosen von jeweils bis zu 1500 mg Tixagevimab und Cilgavimab ohne dosislimitierende Toxizität verabreicht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsere und Immunglobuline, antivirale monoklonale Antikörper, ATC-Code: J06BD03

Wirkmechanismus

Tixagevimab und Cilgavimab sind zwei rekombinante humane monoklonale IgG1 κ -Antikörper mit Aminosäuresubstitutionen in den Fc-Regionen zur Verlängerung der Antikörper-Halbwertszeit und zur Reduzierung der Antikörper-Effektorfunktion und des potenziellen Risikos einer

antikörperabhängigen Krankheitsverstärkung (siehe Abschnitt 5.3). Tixagevimab und Cilgavimab können gleichzeitig an nicht überlappende Regionen der Spike-Protein-Rezeptor-Bindungsdomäne (-RBD) von SARS-CoV-2 binden. Tixagevimab, Cilgavimab und ihre Kombination binden an das Spike-Protein mit Gleichgewichtsdissoziationskonstanten von $K_D = 2,76 \text{ pM}$, $13,0 \text{ pM}$ bzw. $13,7 \text{ pM}$, was dessen Interaktion mit dem menschlichen ACE2-Rezeptor blockiert, wodurch es wiederum zu einer Blockade des Viruseintritts kommt. Tixagevimab, Cilgavimab und ihre Kombination blockierten die RBD-Bindung an den humanen ACE-2-Rezeptor mit IC_{50} -Werten von $0,32 \text{ nM}$ (48 ng/ml), $0,53 \text{ nM}$ (80 ng/ml) bzw. $0,43 \text{ nM}$ (65 ng/ml).

Antivirale Aktivität

Tixagevimab, Cilgavimab und ihre Kombination neutralisierten SARS-CoV-2 (USA-WA1/2020 Isolat) mit EC_{50} -Werten von $60,7 \text{ pM}$ (9 ng/ml), $211,5 \text{ pM}$ (32 ng/ml) bzw. $65,9 \text{ pM}$ (10 ng/ml) in einem SARS-CoV-2-Virus-Neutralisationsassay an Vero-E6-Zellen. Diese *In-vitro*-Werte korrelieren mit klinisch wirksamen *In-vivo*-Serumkonzentrationen von $2,2 \text{ µg/ml}$ von EVUSHELD.

Antivirale Resistenz

SARS-CoV-2 oder rekombinantes vesikuläres Stomatitis-Virus, das das SARS-CoV-2-Spike-Protein kodiert (Pseudovirus), wurden in Zellkulturen bei Vorhandensein von Tixagevimab oder Cilgavimab einzeln oder Tixagevimab und Cilgavimab in Kombination seriell passagiert. Escape-Varianten wurden nach der Passage mit Cilgavimab identifiziert, aber nicht mit Tixagevimab oder Tixagevimab und Cilgavimab in Kombination.

In Neutralisierungsassays mit rekombinanten SARS-CoV-2-Pseudoviren, die individuelle Spike-Substitutionen aufwiesen, die in zirkulierendem SARS-CoV-2 identifiziert wurden, umfassten Varianten mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Tixagevimab allein solche mit F486S (> 600 -fach) und F486V (121 - bis 149 -fach) und Varianten mit reduzierter Empfindlichkeit gegenüber Cilgavimab allein umfassten solche mit R346I (> 200 -fach), K444E (> 200 -fach), K444Q (> 200 -fach) und K444R (> 200 -fach).

Tixagevimab und Cilgavimab behielten in Kombination die vollständige bis fast vollständige Neutralisationsaktivität gegen Pseudovirus- und/oder Lebendvirus-SARS-CoV-2-Variantenstämme bei, die alle Spike-Substitutionen enthalten, die in den besorgniserregenden Varianten Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) und Delta [+K417N] (AY.1/AY.2) und Omikron (BA.2) identifiziert wurden. Pseudotypisierte virusähnliche Partikel (*virus-like-particle*, VLP), die das Spike-Protein und die authentische SARS-CoV-2-Omikron-Variante BA.1. (B.1.1.529) und Omikron BA.1.1 (B1.1.529 [+R346K]) exprimieren, zeigten eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Tixagevimab und Cilgavimab in Kombination (Tabelle 3).

Die Datenerhebung dauert noch an, um besser zu verstehen, wie geringe Aktivitätsreduktionen, die in authentischen SARS-CoV-2- oder pseudotypisierten VLP-Assays beobachtet werden, mit den klinischen Ergebnissen korrelieren können.

Tabelle 3 Pseudovirus- und authentische SARS-CoV-2-Neutralisierungsdaten für SARS-CoV-2-Variantsubstitutionen mit Tixagevimab und Cilgavimab zusammen

Pango- Abstammung mit Spike-Protein- Substitutionen	Getestete charakteristische RBD-Substitutionen	Vielfaches der Abnahme der Anfälligkeit ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Pseudovirus ^b	Lebendvirus ^c	Pseudovirus ^b	Lebendvirus ^c
Besorgniserregende Varianten					
B.1.1.7 (Alpha, UK)	N501Y	1,3 - 4,2	0,5 - 1,4	2,7 - 9,0	4 - 39,5
B.1.351 (Beta, Südafrika)	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	NB	1,9	NB
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 (Herkunft aus mehreren Ländern)	G339D:R346K:S371L: S373P: S375F:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: G496S:Q489R:N501Y: Y505H	424	176	466	1147
Omikron BA.2 (Herkunft aus mehreren Ländern)	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
Unter besonderer Beobachtung stehende Varianten					
B.1.525 (Eta, mehrere Länder)	E484K	1,8 - 3,0	NB	5 - 9,5	NB
B.1.526 (Iota, USA)	E484K	0,7 - 3,4	0,3 - 1,8	1,8 - 4,5	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	NB	1,1	NB

Pango- Abstammung mit Spike-Protein- Substitutionen	Getestete charakteristische RBD-Substitutionen	Vielfaches der Abnahme der Anfälligkeit ^a		IC ₅₀ (ng/ml)	
		Pseudovirus ^b	Lebendvirus ^c	Pseudovirus ^b	Lebendvirus ^c
B.1.621 (Mu, Kolumbien)	R346K:E484K:N501Y	7,5	NB	13,5	NB
Variantenwarnungen für die weitere Überwachung					
B.1.427 / B.1.429 (Epsilon, USA)	L452R	0,8 - 2,9	1,3 - 3,5	1,2 - 4,4	5,0 - 14,0
R.1 (mehrere Länder)	E484K	3,5	NB	4,6	NB
B.1.1.519 (mehrere Länder)	T478K	1,0	NB	2,3	NB
C.36.3 (mehrere Länder)	R346S:L452R	2,3	NB	3,9	NB
B.1.214.2 (mehrere Länder)	Q414K:N450K	0,8	NB	1,6	NB
B.1.619.1 (mehrere Länder)	N440K:E484K	3,3	NB	7,6	NB
Von der weiteren Überwachung deeskalierte Varianten					
P.2 (Zeta, Brasilien)	E484K	2,9	NB	10,4	NB
B.1.616 (Frankreich)	V483A	0,4 - 0,5	NB	1,1 - 1,2	NB
A.23.1 (UK)	V367F	0,4	NB	0,5	NB
A.27 (mehrere Länder)	L452R:N501Y	0,8	NB	1,8	NB
AV.1 (mehrere Länder)	N439K:E484K	5,9	NB	13,0	NB

^a Bereich reduzierter *In-vitro*-Wirkstärke über mehrere Sets von gleichzeitig auftretenden Substitutionen und/oder Testlabors mit forschungsgerechten Assays; mittleres Vielfaches der halbmaximalen inhibitorischen Konzentration (IC₅₀) des monoklonalen Antikörpers, die für eine 50%ige Reduktion der Infektion im Vergleich zum Wildtyp-Referenzstamm erforderlich ist.

^b Pseudoviren, die das gesamte SARS-CoV-2-Spike-Varianten-Protein und einzelne charakteristische Spike-Substitutionen außer L452Q exprimieren, wurden getestet, einschließlich Alpha (+L455F, E484K, F490S, Q493R und/oder S494P) und Delta (+K417N) mit zusätzlichen angegebenen RBD-Substitutionen, die innerhalb dieser Abstammungslinien nicht mehr oder in extrem niedrigen Konzentrationen nachgewiesen wurden.

^c Authentisches SARS-CoV-2, das die gesamte Spike-Proteinvariante exprimiert, wurde getestet, einschließlich Alpha (+E484K oder S494P), mit zusätzlichen angegebenen RBD-Substitutionen, die innerhalb dieser Abstammungslinien nicht mehr oder in extrem geringen Konzentrationen nachgewiesen werden.

NB, nicht bestimmt; RBD, Rezeptor-Bindungsdomäne.

Es ist nicht bekannt, wie Daten zur Neutralisationsanfälligkeit von Pseudovirus oder authentischem SARS-CoV-2 mit dem klinischen Ergebnis korrelieren.

In der PROVENT-Studie lagen für 21 Teilnehmer mit COVID-19-Infektion (6, die Tixagevimab und Cilgavimab erhielten, und 15, die ein Placebo erhielten) Sequenzierungsdaten vor, die bei

Arztkonsultationen erhoben wurden. Bei einem Allelanteil von $\geq 25\%$ waren 14 Teilnehmer mit besorgniserregenden Varianten oder unter Beobachtung stehenden Varianten infiziert, darunter 8 Teilnehmer mit Alpha (B.1.1.7) (8 Placebo), 1 Teilnehmer mit Beta (B.1.351) (1 Person, die Tixagevimab und Cilgavimab erhielt), 3 Teilnehmer mit Delta (B.1.617.2) (3 Placebo) und 2 Teilnehmer mit Epsilon (B.1.429) (2 Personen, die Tixagevimab und Cilgavimab erhielten). Zusätzliche Spike-Protein-RBD-Substitutionen, die bei einem Allelanteil von $\geq 3\%$ nachgewiesen wurden, schlossen V503F in der Tixagevimab- und Cilgavimab-Gruppe ein.

Es ist möglich, dass Resistenz-assoziierte Varianten gegenüber Tixagevimab und Cilgavimab zusammen eine Kreuzresistenz gegenüber anderen monoklonalen Antikörpern aufweisen könnten, die auf die RBD von SARS-CoV-2 abzielen. Tixagevimab und Cilgavimab zusammen behielten ihre Aktivität gegen Pseudoviren bei, die einzelne SARS-CoV-2-Spike-Substitutionen (E484D/K/Q, F490S, Q493R, S494P, K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, F486V und Q493K) aufwiesen, die in Neutralisierungs-Escape-Varianten anderer monoklonaler Antikörper identifiziert wurden, die auf die RBD des SARS-CoV-2-Spike-Proteins abzielten.

Pharmakodynamische Wirkungen

In der PROVENT-Studie ähnelten die geometrischen Mittelwerte der Titer (GMT) von neutralisierenden Antikörpern nach einer intramuskulären Dosis von 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab an Tag 7 (n= 891), 28 (n= 954) und 57 (n= 43) nach der Anwendung denen, die in der Phase-I-Studie an gesunden Probanden beobachtet wurden; sie waren 16-, 22- bzw. 17-fach höher als die im Rekonvaleszentenplasma von COVID-19-Patienten gemessenen GMT (GMT = 30,8).

Immunogenität

In der PROVENT-Studie wurden bis Tag 183 behandlungsbedingte Anti-Tixagevimab-, Anti-Cilgavimab- und Anti-EVUSHELD-Antikörper bei 0,8 % (6/716), 1,1 % (7/644) und 1,3 % (10/743) der ADA-(*Anti-Drug Antibodies*, Anti-Drug-Antikörper)auswertbaren Teilnehmer nachgewiesen, die EVUSHELD erhielten. Es wurde kein Hinweis für einen Zusammenhang zwischen ADA und einem Einfluss auf die Wirksamkeit oder Sicherheit beobachtet.

Klinische Wirksamkeit

PROVENT

PROVENT ist eine laufende, randomisierte (2:1), doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Studie der Phase III, in der EVUSHELD zur Präexposition prophylaxe von COVID-19 bei Erwachsenen ≥ 18 Jahre untersucht wird. Eingeschlossene Teilnehmer waren Personen, für die ein erhöhtes Risiko für ein unzureichendes Ansprechen auf eine aktive Immunisierung (aufgrund von Alter ≥ 60 Jahre, Komorbidität, vorbestehender chronischer Erkrankung, Immunschwäche oder Impfunverträglichkeit) oder ein erhöhtes Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion angenommen wurde (aufgrund ihres Aufenthaltsorts oder der Umstände zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, z. B. Beschäftigte im Gesundheitswesen, einschließlich Personal in Langzeitpflegeeinrichtungen, diejenigen, die unter risikoreichen Bedingungen in der Industrie arbeiten oder auf engem Raum leben, einschließlich in Studentenwohnheimen und Militärcasernen). Die Teilnehmer erhielten entweder 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab oder Placebo, angewendet als zwei separate intramuskuläre Injektionen. Die Studie schloss Teilnehmer mit einer laborbestätigten SARS-CoV-2-Infektion in der Anamnese oder mit einem positiven SARS-CoV-2-Antikörpertest beim Screening aus.

Die demografischen Daten zu Studienbeginn waren im EVUSHELD- und im Placebo-Arm ausgewogen. Das mediane Alter betrug 57 Jahre (24 % der Teilnehmer waren 65 Jahre oder älter und 4 % der Teilnehmer waren 75 Jahre oder älter), 46 % der Teilnehmer waren weiblich, 73 % waren Weiße, 3 % Asiaten, 17 % Schwarze/Afroamerikaner und 15 % Hispanoamerikaner/Lateinamerikaner. Von den 5197 Teilnehmern hatten 78 % zu Studienbeginn Komorbiditäten oder Merkmale, die mit einem erhöhten Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung verbunden waren, einschließlich Fettleibigkeit (42 %), Diabetes (14 %), Herz-Kreislauf-Erkrankungen (8 %), Krebs, einschließlich

Krebs in der Anamnese (7 %), chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (5 %), chronischer Nierenerkrankung (5 %), chronischer Lebererkrankung (5 %), Therapie mit Immunsuppressiva (3 %) und immunsuppressiver Erkrankung (< 1 %).

Die Primäranalyse umfasste 5172 Teilnehmer, die zu Studienbeginn SARS-CoV-2-RT-PCR-negativ waren, von denen 3441 EVUSHELD und 1731 Placebo erhielten. EVUSHELD reduzierte das Risiko einer SARS-CoV-2-RT-PCR-positiven symptomatischen Erkrankung (COVID-19) signifikant (p-Wert < 0,001) im Vergleich zu Placebo (Tabelle 4). Die mediane Nachbeobachtungszeit nach der Anwendung betrug 83 Tage.

Tabelle 4 Inzidenz von COVID-19

	N	Anzahl an Ereignissen ^a , n (%)	Relative Risiko-Reduktion, % (95 % KI)
EVUSHELD ^b	3441	8 (0,2 %)	77 % (46 - 90)
Placebo	1731	17 (1,0 %)	

KI = Konfidenzintervall, N = Anzahl der analysierten Teilnehmer.

^a Primärer Endpunkt, ein Teilnehmer wurde als COVID-19-Fall definiert, wenn sein erster Fall einer SARS-CoV-2-RT-PCR-positiven symptomatischen Erkrankung nach der Anwendung und vor Tag 183 auftrat.

^b 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab.

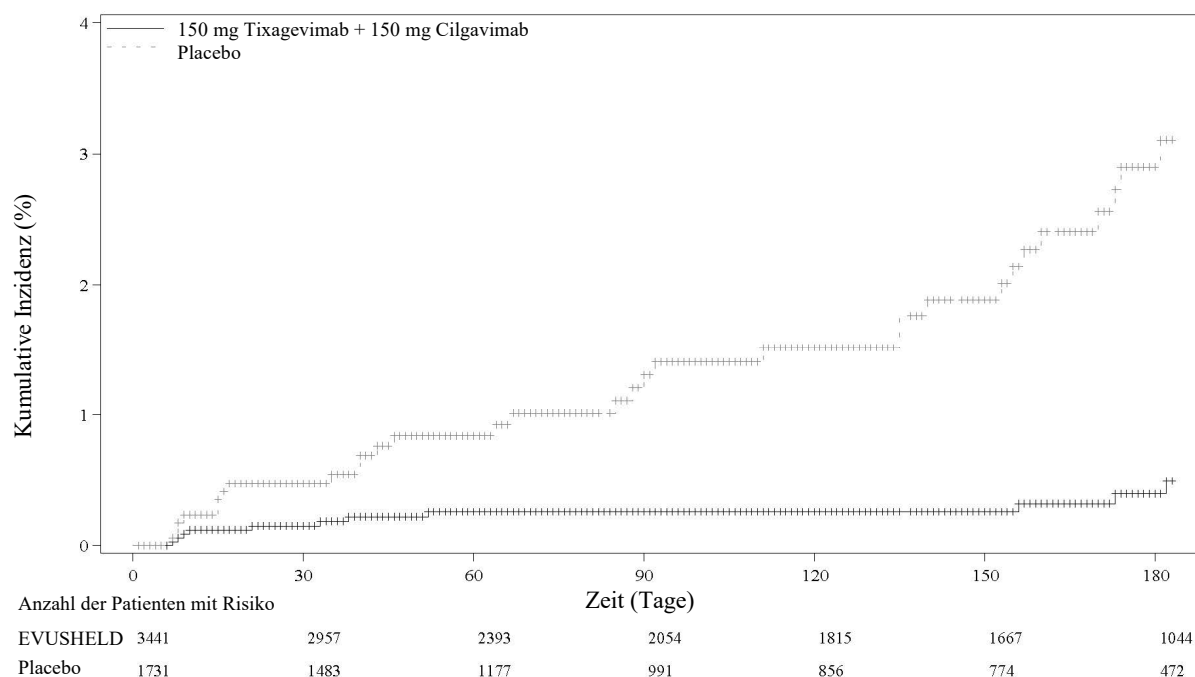
Die Wirksamkeit war über die vordefinierten Untergruppen hinweg konsistent, einschließlich Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und Komorbiditäten oder Merkmale zu Studienbeginn, die mit einem erhöhten Risiko für eine schwere COVID-19-Erkrankung in Verbindung gebracht werden.

Unter den Teilnehmern, die EVUSHELD erhielten, gab es keine schweren/kritischen COVID-19-Ereignisse (definiert als SARS-CoV-2-RT-PCR-positiv symptomatische Erkrankung, die mindestens durch entweder Pneumonie [Fieber, Husten, Tachypnoe oder Dyspnoe und Lungeninfiltrate] oder Hypoxämie [$SpO_2 < 90\%$ in der Raumluft und/oder schwere Atemnot] und einen WHO *Clinical Progression Scale Score* von 5 oder höher charakterisiert ist) im Vergleich zu einem Ereignis (0,1 %) unter den Teilnehmern, die Placebo erhielten.

Ein zusätzlicher Datenschnitt wurde durchgeführt, um *post-hoc* aktualisierte Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen zu erstellen; die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 6,5 Monate für die Teilnehmer sowohl im EVUSHELD- als auch im Placebo-Arm. Die relative Risikoreduktion einer SARS-CoV-2-RT-PCR-positiven symptomatischen Erkrankung betrug 83 % (95%-KI 66 - 91), mit 11/3441 (0,3 %) Ereignissen im EVUSHELD-Arm und 31/1731 (1,8 %) Ereignissen im Placebo-Arm, siehe Abbildung 1. Bei Teilnehmern, die EVUSHELD erhielten, gab es keine schweren/kritischen COVID-19-Ereignisse im Vergleich zu fünf Ereignissen bei Teilnehmern, die Placebo erhielten.

In explorativen Analysen aller Teilnehmer, die EVUSHELD oder Placebo erhielten, einschließlich 25 Teilnehmer, bei denen später festgestellt wurde, dass sie zu Studienbeginn SARS-CoV-2-RT-PCR-positiv waren, betrug die relative Risikoreduktion einer SARS-CoV-2-RT-PCR-positiven symptomatischen Erkrankung 78 % (95%-KI 59 - 88), mit 14/3460 (0,4 %) Ereignissen im EVUSHELD-Arm und 31/1737 (1,8 %) Ereignissen im Placebo-Arm bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,5 Monaten.

Abbildung 1 Kaplan-Meier-Kurve: Kumulative Inzidenz von symptomatischem COVID-19



Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für EVUSHELD eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der COVID-19-Prophylaxe gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Tixagevimab und Cilgavimab ist vergleichbar, linear und dosisproportional zwischen 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab und 1500 mg Tixagevimab und 1500 mg Cilgavimab nach einmaliger intravenöser Anwendung.

Resorption

Nach einer intramuskulären Dosis von 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab bei gesunden Probanden betrug die mittlere (% CV) maximale Konzentration (C_{max}) 16,5 (35,6 %) bzw. 15,3 (38,5 %) $\mu\text{g/ml}$ für Tixagevimab bzw. Cilgavimab und wurde bei einer medianen T_{max} von 14 Tagen erreicht. Die geschätzte absolute Bioverfügbarkeit nach einer intramuskulären Einzeldosis von 150 mg betrug 68,5 % für Tixagevimab und 65,8 % für Cilgavimab.

Basierend auf pharmakokinetischer/pharmakodynamischer Modellierung wird die Zeit bis zum Erreichen der minimalen schützenden Serumkonzentration (2,2 $\mu\text{g/ml}$) auf 6 Stunden nach intramuskulärer Anwendung von 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab in der Glutealregion geschätzt.

Verteilung

Basierend auf einer PK-Modellierung betrug das zentrale Verteilungsvolumen 2,72 Liter für Tixagevimab und 2,48 Liter für Cilgavimab. Das periphere Verteilungsvolumen betrug 2,64 Liter für Tixagevimab und 2,57 Liter für Cilgavimab.

Biotransformation

Es ist zu erwarten, dass Tixagevimab und Cilgavimab in derselben Weise wie endogene IgG-Antikörper über katabole Stoffwechselwege in kleine Peptide und Aminosäurekomponenten abgebaut werden.

Elimination

Die Clearance (CL) betrug 0,041 Liter/Tag für Tixagevimab und 0,041 Liter/Tag für Cilgavimab mit einer interindividuellen Variabilität von 21 % bzw. 29 %. Die geschätzte mediane terminale Eliminationshalbwertszeit in der Population betrug 89 Tage für Tixagevimab und 84 Tage für Cilgavimab.

In der PROVENT-Studie betrug die mediane EVUSHELD-Serumkonzentration nach einer intramuskulären Einzeldosis von 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab an Tag 183 8,3 µg/ml (Bereich 1,3 bis 19,5 µg/ml).

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine spezifischen Studien durchgeführt, um die Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Tixagevimab und Cilgavimab zu untersuchen.

Tixagevimab und Cilgavimab werden nicht unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Daher ist nicht zu erwarten, dass eine Nierenfunktionsstörung die Exposition von Tixagevimab und Cilgavimab signifikant beeinflusst. Ebenso wird nicht erwartet, dass eine Dialyse die PK von Tixagevimab und Cilgavimab beeinflusst.

Basierend auf einer Populations-PK-Analyse besteht kein Unterschied in der Clearance von Tixagevimab und Cilgavimab bei Patienten mit leichter (N = 978) oder mittelschwerer (N = 174) Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion. Im Populations-PK-Modell gab es nicht genügend Teilnehmer mit schwerer Nierenfunktionsstörung (N = 21), um Schlussfolgerungen ziehen zu können.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine spezifischen Studien durchgeführt, um die Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die PK von Tixagevimab und Cilgavimab zu untersuchen. Der Einfluss einer Leberfunktionsstörung auf die PK von Tixagevimab und Cilgavimab ist voraussichtlich gering.

Es ist zu erwarten, dass Tixagevimab und Cilgavimab über mehrere Gewebe durch proteolytischen Abbau in Aminosäuren und einen Umbau in andere Proteine katabolisiert werden. Daher ist nicht zu erwarten, dass eine Leberfunktionsstörung die Exposition von Tixagevimab und Cilgavimab beeinflusst.

Ältere Patienten

Von den 2560 Teilnehmern der gepoolten PK-Analyse waren 21 % (N = 534) 65 Jahre oder älter und 4,2 % (N = 107) waren 75 Jahre oder älter. Es gibt keinen klinisch bedeutsamen Unterschied in der PK von Tixagevimab und Cilgavimab bei geriatrischen Personen (≥ 65 Jahre) im Vergleich zu jüngeren Personen.

Kinder und Jugendliche

Die PK von Tixagevimab und Cilgavimab bei Personen < 18 Jahren wurde nicht untersucht.

Anhand von Populations-PK-Modellen und Simulationen wird erwartet, dass das empfohlene Dosierungsschema zu vergleichbaren Serumexpositionen von Tixagevimab und Cilgavimab bei Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter und mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg

führt, wie sie bei Erwachsenen beobachtet wurden, da Erwachsene mit ähnlichem Körpergewicht in der klinischen Studie PROVENT aufgenommen wurden.

Hohes Körpergewicht

Basierend auf einer Populations-PK-Analyse wurde mit zunehmendem Körpergewicht eine Abnahme der EVUSHELD-Serumkonzentrationen beobachtet. Die durchschnittliche Serumkonzentration bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von über 95 kg nach einer intramuskulären Verabreichung von 150 mg Tixagevimab und 150 mg Cilgavimab war laut Vorhersage etwa 37 % niedriger als bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 65 kg.

Andere besondere Patientengruppen

Basierend auf einer Populations-PK-Analyse hatten Geschlecht, Alter, ethnische Zugehörigkeit, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes und Immunschwäche keinen klinisch relevanten Einfluss auf die PK von Tixagevimab und Cilgavimab.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Karzinogenese, Mutagenese und Reproduktionstoxizität wurden mit Tixagevimab und Cilgavimab nicht durchgeführt.

Basierend auf Studien zur Gewebefindung und einer Einzeldosis-Toxizitätsstudie an Cynomolgus-Affen, einschließlich der Bewertung der Sicherheitspharmakologie und der lokalen Verträglichkeit, lassen die präklinischen Daten keine besondere Gefahr für den Menschen erkennen.

Antikörperabhängige Verstärkung (*antibody-dependent enhancement, ADE*) der Infektion

Das Potenzial von Tixagevimab und Cilgavimab, den antikörperabhängigen Viruseintritt zu vermitteln, wurde in Fc γ RII-exprimierenden Raji-Zellen untersucht, die mit rekombinantem Virus, pseudotypisiert mit SARS-CoV-2-Spike-Protein, mit Antikörperkonzentrationen im Bereich von 6,6 nM (1 μ g/ml) bis 824 pM (125 ng/ml) ko-inkubiert wurden. Tixagevimab, Cilgavimab und ihre Kombination vermittelten keinen Eintritt von Pseudoviren in diese Zellen.

Das Potenzial für ADE wurde auch in einem nichtmenschlichen Primatenmodell von SARS-CoV-2 mit EVUSHELD untersucht. Die intravaskuläre Anwendung vor der Virusinokulation führte zu einer dosisabhängigen Verbesserung aller gemessenen Ergebnisse (Gesamtvirus-RNA in den Lungen oder Nasenschleimhäuten, infektiöse Virusmengen in den Lungen auf der Grundlage von TCID₅₀-Messungen sowie Lungenschädigung und Pathologie basierend auf histologischen Messungen). Bei keiner untersuchten Dosis, einschließlich subneutralisierender Dosen bis hinunter zu 0,04 mg/kg, wurden Hinweise auf eine Verstärkung der Krankheit beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Saccharose
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

18 Monate

Geöffnete Durchstechflasche

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 4 Stunden bei 2 °C bis 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort angewendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens schließt die Risiken einer mikrobiellen Kontamination aus. Bei nicht sofortiger Anwendung liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen nach Anbruch in der Verantwortung des Anwenders.

Vorbereitete Spritzen

Die vorbereiteten Spritzen sollten sofort verwendet werden. Wenn eine sofortige Anwendung nicht möglich ist, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen der gebrauchsfertigen Lösung vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 4 Stunden bei 2 °C bis 25 °C betragen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

Nicht schütteln.

Aufbewahrungsbedingungen nach der ersten Punktion der Durchstechflasche und der Vorbereitung der Spritzen, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Tixagevimab-Durchstechflasche

1,5 ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche aus Klarglas, verschlossen mit einem Chlorbutyl-Elastomerstopfen und mit einem dunkelgrauen Flip-off-Verschluss aus Aluminium.

Cilgavimab-Durchstechflasche

1,5 ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche aus Klarglas, verschlossen mit einem Chlorbutyl-Elastomerstopfen und mit einem weißen Flip-off-Verschluss aus Aluminium.

Packungsgröße: Jede Packung enthält 2 Durchstechflaschen: 1 Durchstechflasche mit Tixagevimab und 1 Durchstechflasche mit Cilgavimab.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel sollte von medizinischem Fachpersonal unter Verwendung aseptischer Techniken gehandhabt werden, um die Sterilität jeder Dosis sicherzustellen.

Überprüfen Sie die Durchstechflaschen visuell auf Partikel und Verfärbungen. Sowohl Tixagevimab als auch Cilgavimab sind klare bis opaleszente, farblose bis blassgelbe Lösungen. Entsorgen Sie die

Durchstechflaschen, wenn die Lösung trüb ist, sich verfärbt hat oder sichtbare Partikel beobachtet werden. Schütteln Sie die Durchstechflaschen nicht.

Jede 1,5-ml-Dosis von Tixagevimab bzw. Cilgavimab wird in eine eigene Spritze aufgezogen und für die intramuskuläre Anwendung in zwei verschiedene Muskeln gespritzt, vorzugsweise in die Gesäßmuskeln.

Aufbewahrungsbedingungen nach der ersten Punktion der Durchstechflasche und der Vorbereitung der Spritzen, siehe Abschnitt 6.3.

Nicht verwendete Lösung sollte verworfen werden.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1651/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. März 2022

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

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

Lonza Biologics
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801,
USA

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

AstraZeneca AB
Gärtnavägen,
Södertälje, 151 85,
Schweden

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EVUSHELD 150 mg + 150 mg Injektionslösung
Tixagevimab + Cilgavimab

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche mit Tixagevimab enthält 150 mg Tixagevimab in 1,5 ml (100 mg/ml).
Jede Durchstechflasche mit Cilgavimab enthält 150 mg Cilgavimab in 1,5 ml (100 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Saccharose, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Durchstechflasche Tixagevimab

1 Durchstechflasche Cilgavimab

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intramuskuläre Anwendung

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

Nicht schütteln.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1651/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

EVUSHELD 150 mg Injektion
Tixagevimab

i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

150 mg/1,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

EVUSHELD 150 mg Injektion
Cilgavimab

i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG<, SPENDER- UND PRODUKTCODE>

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

150 mg/1,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

EVUSHELD 150 mg + 150 mg Injektionslösung Tixagevimab + Cilgavimab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor dieses Arzneimittel angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist EVUSHELD und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor EVUSHELD bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie wird EVUSHELD angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist EVUSHELD aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist EVUSHELD und wofür wird es angewendet?

EVUSHELD besteht aus zwei Wirkstoffen: Tixagevimab und Cilgavimab. Beide sind Wirkstoffe, die man *monoklonale Antikörper* nennt. Diese Antikörper sind Proteine (Eiweiße), die an ein bestimmtes Protein von SARS-CoV-2 binden, das Virus, das COVID-19 verursacht. Durch die Bindung an dieses Protein verhindern sie, dass das Virus in menschliche Zellen eindringt.

EVUSHELD wird zur Präexpositionsprophylaxe (Vorbeugung) einer COVID-19-Infektion bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg angewendet.

2. Was sollten Sie beachten, bevor EVUSHELD bei Ihnen angewendet wird?

Dieses Arzneimittel darf nicht bei Ihnen angewendet werden,

- wenn Sie **allergisch** gegen Tixagevimab, Cilgavimab oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor EVUSHELD bei Ihnen angewendet wird:

- wenn Sie eine niedrige Anzahl an Blutplättchen (die an der Blutgerinnung beteiligt sind) oder eine Blutgerinnungsstörung haben oder ein Arzneimittel zur Vermeidung von Blutgerinnseln einnehmen (ein Antikoagulans).

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal oder begeben Sie sich unverzüglich in ärztliche Behandlung:

- wenn bei Ihnen irgendwelche Anzeichen eines **kardialen Ereignisses** auftreten, wie zum Beispiel:
 - Schmerzen in der Brust,
 - Kurzatmigkeit,
 - ein allgemeines Gefühl von Unwohlsein, Krankheit oder mangelndem Wohlbefinden,
 - Benommenheits- oder Ohnmachtsgefühl.
- wenn bei Ihnen irgendwelche Anzeichen einer **schwerwiegenden allergischen Reaktion** auftreten, wie zum Beispiel:
 - Schwierigkeiten beim Atmen oder Schlucken,
 - Schwellung des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder des Rachens,
 - starker Juckreiz der Haut mit einem roten Ausschlag oder erhabenen Blasen.

Kinder und Jugendliche

EVUSHELD sollte nicht bei Kindern unter 12 Jahren oder mit einem Körpergewicht von weniger als 40 kg angewendet werden.

Anwendung von EVUSHELD zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Der Grund dafür ist, dass noch nicht bekannt ist, ob dieses Arzneimittel andere Arzneimittel beeinflusst oder ob es von anderen Arzneimitteln beeinflusst wird.

Schwangerschaft und Stillzeit

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie schwanger sein könnten.

- Der Grund dafür ist, dass bisher nicht genügend Daten vorliegen, um sicher zu sein, dass die Anwendung dieses Arzneimittels in der Schwangerschaft sicher ist.
- Dieses Arzneimittel wird nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen der Behandlung das mögliche Risiko für die Mutter und das ungeborene Kind überwiegt.

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie stillen.

- Der Grund dafür ist, dass noch nicht bekannt ist, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht oder welche Auswirkung es auf das Baby oder die Milchproduktion haben könnte.
- Ihr Arzt wird Ihnen bei der Entscheidung helfen, ob Sie weiter stillen oder eine Behandlung mit diesem Arzneimittel beginnen sollen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass EVUSHELD Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

3. Wie wird EVUSHELD angewendet?

Die empfohlene Dosis beträgt 300 Milligramm (mg), verabreicht als zwei Injektionen:

- 150 mg Tixagevimab
- 150 mg Cilgavimab

EVUSHELD besteht aus zwei getrennten Lösungen, die eine enthält Tixagevimab und die andere enthält Cilgavimab. Sie werden Ihnen von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal verabreicht, **die Ihnen jede Lösung in einen anderen Muskel injizieren**, in der Regel eine Injektion in den Muskel einer jeden Gesäßhälfte. Die 2 Injektionen werden nacheinander verabreicht.

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird entscheiden, wie lange Sie beobachtet werden sollen, nachdem Sie dieses Arzneimittel erhalten haben, falls Sie Nebenwirkungen haben.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nebenwirkungen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Überempfindlichkeitsreaktion (Hautausschlag oder ein juckender roter Ausschlag oder erhabene Blasen)
- Reaktion an der Injektionsstelle (Schmerzen, Rötung, Juckreiz, Schwellung in der Nähe der Injektionsstelle)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- injektionsbedingte Reaktion (Beispiele hierfür schließen Kopfschmerzen, Schüttelfrost und Rötung, Beschwerden oder Schmerzen in der Nähe der Injektionsstelle ein)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, **wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal**. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist EVUSHELD aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal ist für die Aufbewahrung dieses Arzneimittels und die ordnungsgemäße Entsorgung von nicht verwendetem Produkt verantwortlich. Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und nach dem auf dem Etikett der Durchstechflasche nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Ungeöffnete Durchstechflaschen:

- Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).
- Nicht einfrieren.
- Nicht schütteln.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Vorbereitete Spritzen sollten sofort verwendet werden. Sofern notwendig, bewahren Sie die vorbereiteten Spritzen nicht länger als 4 Stunden bei 2 °C bis 25 °C auf.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was EVUSHELD enthält

Die Wirkstoffe sind:

- Tixagevimab – 150 mg in 1,5 ml Lösung.
- Cilgavimab – 150 mg in 1,5 ml Lösung.

Die sonstigen Bestandteile sind Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Saccharose, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie EVUSHELD aussieht und Inhalt der Packung

EVUSHELD enthält zwei Durchstechflaschen aus Klarglas mit Injektionslösung:

- Tixagevimab-Injektionslösung (dunkelgrauer Verschluss) ist eine klare bis opaleszente, farblose bis blassgelbe Lösung.
- Cilgavimab-Injektionslösung (weißer Verschluss) ist eine klare bis opaleszente, farblose bis blassgelbe Lösung.

Jede Packung enthält 2 Durchstechflaschen: 1 Durchstechflasche mit Tixagevimab und 1 Durchstechflasche mit Cilgavimab.

Pharmazeutischer Unternehmer

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

Hersteller

AstraZeneca AB
Sweden BioManufacturing Center,
Byggnad B921,
Gärtunavägen,
Södertälje, 151 85,
Schweden

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

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 Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Anwendung

- Dieses Arzneimittel sollte von medizinischem Fachpersonal unter Verwendung aseptischer Techniken gehandhabt werden, um die Sterilität jeder Dosis sicherzustellen.
- Tixagevimab and Cilgavimab sollten vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Sowohl Tixagevimab als auch Cilgavimab sind klare bis opaleszente, farblose bis blassgelbe Lösungen. Entsorgen Sie die Durchstechflaschen, wenn die Lösung trüb ist, sich verfärbt hat oder sichtbare Partikel beobachtet werden.
- Schütteln Sie die Durchstechflaschen nicht.

- Nach der ersten Punktion der Durchstechflaschen kann das Arzneimittel in der Durchstechflasche 4 Stunden lang bei 2 °C bis 25 °C aufbewahrt werden. Die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen nach Anbruch liegen in der Verantwortung des Anwenders.
- Jede 1,5-ml-Dosis von Tixagevimab bzw. Cilgavimab wird in eine eigene Spritze aufgezogen und für die intramuskuläre Anwendung in zwei verschiedene Muskeln gespritzt, vorzugsweise in die Gesäßmuskeln.
- Ein zusätzliches Überfüllungsvolumen ist in jeder Durchstechflasche enthalten, um die Entnahme von 1,5 ml zu ermöglichen. Verwerfen Sie alle in der Durchstechflasche verbliebenen, ungenutzten Reste.
- Die vorbereiteten Spritzen sollten sofort verwendet werden.
- Wenn eine sofortige Anwendung nicht möglich ist, liegen die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen der gebrauchsfertigen Lösung vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 4 Stunden bei 2 °C bis 25 °C betragen.

Nicht verwendete Lösung oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.