

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

 EVUSHELD^{MC}

tixagévimab et cilgavimab injectables

solution, 100 mg/mL (tixagévimab) et 100 mg/mL (cilgavimab), voie intramusculaire

Anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine de spicule du SRAS-CoV-2

AstraZeneca Canada Inc.,
1004, Middlegate Road
Mississauga (Ontario)
L4Y 1M4
www.astrazeneca.ca

Date de l'autorisation initiale :
14 avril 2022

Date de révision :
22 février 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 279489

EVUSHELD^{MC} est une marque de commerce d'AstraZeneca UK Ltd., utilisée sous licence par
AstraZeneca Canada Inc.
© AstraZeneca Canada Inc. 2023

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS	11/2022
1 INDICATIONS, 1.2 Personnes âgées	09/2023
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	11/2022
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration	11/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité et résistance	11/2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire	03/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire Appareil cardiovasculaireAppareil cardiovasculaireAppareil cardiovasculaireAppareil cardiovasculaire	09/2023

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	5
2. CONTRE-INDICATIONS	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration	6
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières.....	9
7.1.1 Femmes enceintes.....	9
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	9
7.1.3 Enfants.....	9
7.1.4 Personnes âgées	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	10
8.1 Aperçu des effets indésirables	10
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	11
8.2.1 Effets indésirables observés au cours de études cliniques – enfants	12
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	12
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	12
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	12

9.4	Interactions médicament-médicament	13
9.5	Interactions médicament-aliment	13
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	13
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	13
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
10.1	Mode d'action.....	13
10.2	Pharmacodynamie	14
10.3	Pharmacocinétique	14
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		17
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	17
14	ÉTUDES CLINIQUES	17
14.1	Études cliniques par indication.....	17
	Prophylaxie préexposition de la COVID-19.....	17
	Traitement de la COVID-19 de forme légère ou modérée.....	21
14.4	Immunogénicité.....	23
15	MICROBIOLOGIE.....	23
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	29
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S		30

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Prophylaxie préexposition de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19)

EVUSHELD (tixagévimab et cilgavimab) est indiqué pour la prophylaxie préexposition de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes et les adolescents (≥ 12 ans et pesant au moins 40 kg) qui n'ont pas récemment été exposés à une personne présentant une infection avérée par le SRAS-CoV-2 et :

- qui sont immunovulnérables et peu susceptibles d'avoir une réponse immunitaire satisfaisante à la vaccination contre la COVID-19 **ou**
- chez qui la vaccination contre la COVID-19 n'est pas recommandée.

La prophylaxie préexposition par EVUSHELD ne vise pas à remplacer la vaccination chez les personnes pour qui la vaccination est recommandée.

Les variants du virus SRAS-CoV-2 circulant peuvent être associés à une résistance aux anticorps monoclonaux. Les professionnels de la santé doivent consulter régulièrement l'information apparaissant à la rubrique Résistance antivirale sous 15 MICROBIOLOGIE, conjointement avec la littérature et les lignes directrices locales, pour des détails sur les variants spécifiques et la résistance, étant donné que ces renseignements peuvent être périodiquement mis à jour.

Traitement de la COVID-19 de forme légère ou modérée

EVUSHELD est indiqué pour le traitement de la COVID-19 de forme légère ou modérée chez les adultes et les adolescents (≥ 12 ans et pesant au moins 40 kg) [voir aussi 14.1 Études cliniques par indication, [TACKLE](#)].

Les variants du virus SRAS-CoV-2 circulant peuvent être associés à une résistance aux anticorps monoclonaux. Les professionnels de la santé doivent consulter régulièrement l'information apparaissant à la rubrique Résistance antivirale sous 15 MICROBIOLOGIE, conjointement avec la littérature et les lignes directrices locales, pour des détails sur les variants spécifiques et la résistance, étant donné que ces renseignements peuvent être périodiquement mis à jour.

1.1 Enfants

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'EVUSHELD chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. On ne dispose d'aucune donnée sur le sujet. Voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique. Cependant, la dose recommandée (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique) devrait entraîner des taux sériques de tixagévimab et de cilgavimab comparables à ceux des adultes chez les adolescents de ≥ 12 ans et pesant au moins 40 kg d'après une échelle allométrique (qui tenait compte de l'incidence des variations du poids et de l'âge sur la clairance et le volume de distribution). Voir 10.2 Pharmacodynamie et 10.3 Pharmacocinétique. Il est fortement recommandé de surveiller de près les adolescents.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Parmi les participants à l'analyse pharmacocinétique (PK) groupée, 17,6 % (N = 871) étaient âgés d'au moins 65 ans et 3,2 % (N = 156) étaient âgés d'au moins 75 ans. Il n'y a pas de différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du tixagévimab et du cilgavimab chez les sujets âgés (≥ 65 ans) par rapport aux sujets plus jeunes. Voir 10.2 Pharmacodynamie et 10.3 Pharmacocinétique.

2. CONTRE-INDICATIONS

EVUSHELD est contre-indiqué chez les personnes ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité graves, y compris l'anaphylaxie, à ce médicament ou à l'un des ingrédients de sa préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Prophylaxie

La dose recommandée est de 600 mg d'EVUSHELD, administrée en deux injections distinctes et séquentielles de 3,0 mL contenant :

- 300 mg de tixagévimab
- 300 mg de cilgavimab

Dans les situations où la prévention continue de la COVID-19 exige l'administration répétée d'EVUSHELD, les doses subséquentes de 600 mg (300 mg de tixagévimab et 300 mg de cilgavimab) doivent être administrées une fois tous les 6 mois.

Les recommandations posologiques en vue de la prophylaxie reposent sur l'ensemble des données existantes, dont les données sur la pharmacologie clinique, le comportement pharmacocinétique et l'activité antivirale, et les données issues d'essais cliniques (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 10.2 Pharmacodynamie et 10.3 Pharmacocinétique). L'étude d'EVUSHELD en vue de la prophylaxie de la COVID-19 a porté sur la dose de 300 mg. L'innocuité clinique de la dose de 600 mg en vue de la prophylaxie est étayée par les données sur l'innocuité issues de l'étude multicentrique de phase III TACKLE menée chez des patients atteints de la COVID-19 de forme légère ou modérée (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Traitement

La dose recommandée est de 600 mg d'EVUSHELD, administrée en deux injections distinctes et séquentielles de 3,0 mL contenant :

- 300 mg de tixagévimab
- 300 mg de cilgavimab

EVUSHELD doit être administré sans tarder après l'obtention d'un résultat positif à un test de dépistage du SRAS-CoV-2 et dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes (voir 14.1 Études cliniques par indication, [Traitement de la COVID-19 de forme légère ou modérée](#)).

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'EVUSHELD chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

4.4 Administration

Pour injection intramusculaire

Le tixagévimab et le cilgavimab doivent être administrés par un professionnel de la santé qualifié, dans le respect des techniques d'asepsie.

Examiner visuellement les fioles pour détecter la présence de particules ou d'une coloration anormale. Le tixagévimab et le cilgavimab sont des solutions limpides à opalescentes, incolores à légèrement jaunes. Jeter les fioles si les solutions sont troubles ou de couleur anormale ou si des particules sont visibles. Ne pas agiter les fioles.

Prélever la quantité requise de solutions de tixagévimab et de cilgavimab à l'aide de seringues distinctes. Jeter la solution inutilisée restant dans les fioles.

Administrer le tixagévimab et le cilgavimab en deux injections intramusculaires séquentielles et distinctes à différents points d'injection, de préférence une dans chacun des muscles fessiers.

Chaque boîte d'EVUSHELD contient deux fioles :

- tixagévimab, solution injectable (bouchon gris foncé)
- cilgavimab, solution injectable (bouchon blanc)

Indication	Dose d'EVUSHELD (tixagévimab et cilgavimab)	Dose d'anticorps	Nombre de fioles nécessaires ^a	Volume à prélever de la fiole
Prophylaxie préexposition de la COVID-19	600 mg (2 boîtes)	300 mg de tixagévimab	2 fioles	3,0 mL
		300 mg de cilgavimab	2 fioles	3,0 mL
Traitement de la COVID-19 de forme légère ou modérée	600 mg (2 boîtes)	300 mg de tixagévimab	2 fioles	3,0 mL
		300 mg de cilgavimab	2 fioles	3,0 mL

^a Chaque fiole contient une quantité excédentaire pour permettre le prélèvement de 150 mg (1,5 mL).

Les solutions injectables de tixagévimab et de cilgavimab ne contiennent pas d'agent de conservation et, par conséquent, les seringues préparées doivent être administrées immédiatement.

Si l'administration immédiate n'est pas possible et que les seringues préparées de tixagévimab et de cilgavimab doivent être conservées, le temps écoulé entre le prélèvement de la fiole et l'administration ne doit pas dépasser 4 heures, soit :

- au réfrigérateur à une température comprise entre 2 et 8 °C,
- soit à une température ambiante ne dépassant pas 25 °C.

Toute solution inutilisée doit être jetée.

5 SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

Il n'y a pas de traitement particulier pour un surdosage d'EVUSHELD. Le traitement d'un surdosage devrait comprendre les mesures de soutien générales, y compris la surveillance des signes vitaux et l'observation de l'état clinique du patient.

Au cours des essais cliniques, des doses allant jusqu'à 600 mg administrées par voie intramusculaire (300 mg chacun de tixagévimab et de cilgavimab) et 3000 mg par voie intraveineuse (1500 mg chacun de tixagévimab et de cilgavimab) ont été administrées sans entraîner d'effets toxiques limitant la dose.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour faciliter la traçabilité des médicaments biologiques, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de noter le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif), ainsi que d'autres indicateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Voie intramusculaire	Solution injectable <ul style="list-style-type: none">100 mg/mL / 150 mg de tixagévimab100 mg/mL / 150 mg de cilgavimab	L-histidine Chlorhydrate de L-histidine monohydraté Polysorbate 80 Saccharose Eau pour injection

Chaque boîte d'EVUSHELD contient deux fioles :

- **Tixagévimab**
Solution injectable de 1,5 mL dans une fiole en verre transparent fermée par un bouchon en élastomère chlorobutylique et scellée par un capuchon amovible en aluminium gris foncé.
- **Cilgavimab**
Solution injectable de 1,5 mL dans une fiole en verre transparent fermée par un bouchon en élastomère chlorobutylique et scellée par un capuchon amovible en aluminium blanc.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Appareil cardiovasculaire

Manifestations indésirables cardiaques

Dans l'étude PROVENT, la proportion de sujets ayant déclaré des manifestations cardiaques ou thromboemboliques graves était plus élevée dans le groupe EVUSHELD que dans le groupe placebo (1,6 % vs 0,9 %). La plupart des sujets présentaient des facteurs de risque de maladie cardiaque et/ou des antécédents de maladie cardiovasculaire. Il n'y avait pas de tendance temporelle claire, et aucun lien de causalité n'a été établi entre EVUSHELD et ces manifestations.

Dans l'étude TACKLE, il n'y avait pas de déséquilibre entre le nombre de participants qui ont présenté des manifestations indésirables cardiaques ou thromboemboliques graves dans le groupe EVUSHELD par comparaison au groupe placebo (1,5 % vs 1,6 %).

Il faut envisager les risques et les bienfaits avant d'administrer EVUSHELD chez les personnes qui présentent un risque élevé de manifestations cardiovasculaires ou thromboemboliques et conseiller à ces personnes de consulter immédiatement un médecin si elles présentent des signes ou symptômes de telles manifestations.

Système sanguin et lymphatique

Troubles de la coagulation d'importance clinique

Comme toute injection intramusculaire, EVUSHELD doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent une thrombocytopénie ou tout trouble de la coagulation.

Système immunitaire

Hypersensibilité et anaphylaxie

Des réactions d'hypersensibilité graves, y compris l'anaphylaxie, ont été rapportées à la suite de l'administration d'EVUSHELD (voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation). En cas d'apparition de signes ou de symptômes d'une réaction d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie cliniquement significative, arrêtez immédiatement l'administration et instaurez le traitement médicamenteux et/ou les soins de soutien appropriés.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

Il n'existe aucune donnée sur l'effet du tixagévimab et du cilgavimab sur la fertilité humaine.

Sensibilité et résistance

Risque potentiel d'échec de la prophylaxie ou du traitement en raison d'une résistance antivirale

Les variants du virus SRAS-CoV-2 circulant peuvent être associés à une résistance aux anticorps monoclonaux comme EVUSHELD. Les professionnels de la santé doivent consulter régulièrement l'information apparaissant à la rubrique Résistance antivirale sous 15

MICROBIOLOGIE, conjointement avec la littérature et les lignes directrices locales, pour des détails sur les variants spécifiques et la résistance, étant donné que ces renseignements peuvent être périodiquement mis à jour.

Les patients qui reçoivent EVUSHELD à titre prophylactique doivent être avisés de la possibilité de la survenue d'infections postvaccinales. On doit informer les patients d'obtenir des soins médicaux sans tarder en cas de signes ou symptômes de COVID-19 (les symptômes les plus fréquents comprennent ce qui suit : fièvre, toux, fatigue et perte du goût ou de l'odorat; les symptômes les plus graves comprennent ce qui suit : difficulté à respirer ou essoufflement, perte de la parole ou de mobilité, ou confusion et douleur à la poitrine).

Les décisions concernant l'utilisation d'EVUSHELD pour le traitement de la COVID-19 devraient tenir compte de ce que l'on connaît des caractéristiques des variants du virus SRAS-CoV-2 circulant, y compris la prévalence géographique.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'y a pas de données suffisantes sur l'emploi du tixagévimab et du cilgavimab chez les femmes enceintes. Aucune étude non clinique concernant les effets toxiques sur la reproduction n'a été effectuée avec le tixagévimab et le cilgavimab. Dans une étude de réactivité croisée tissulaire utilisant des tissus humains fœtaux, aucune liaison tissulaire soulevant des inquiétudes cliniques n'a été détectée. On sait que les anticorps IgG1 (immunoglobuline G1) humains traversent la barrière placentaire; par conséquent, le tixagévimab et le cilgavimab peuvent être transmis de la mère au fœtus en développement.

EVUSHELD ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques pour la mère et le fœtus.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ne dispose d'aucune donnée permettant de déterminer si le tixagévimab et le cilgavimab sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain. L'exposition du nouveau-né nourri au sein ne peut être exclue.

Il faut donc prendre en compte les avantages de l'allaitement pour le développement et la santé de l'enfant, mais également le besoin clinique de la mère d'être traitée par EVUSHELD, ainsi que les effets indésirables potentiels d'EVUSHELD ou de la maladie maternelle sous-jacente sur le nourrisson allaité.

7.1.3 Enfants

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'EVUSHELD chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. On ne dispose d'aucune donnée sur le sujet. Cependant, la dose recommandée chez les adultes devrait entraîner des taux sériques de tixagévimab et de cilgavimab comparables chez les enfants âgés de ≥ 12 ans et pesant au moins 40 kg. L'utilisation d'EVUSHELD chez les enfants de moins de 12 ans ou pesant moins 40 kg n'est pas autorisée. Voir 10.2 Pharmacodynamie et 10.3 Pharmacocinétique.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Parmi les participants à l'analyse pharmacocinétique groupée, 17,6 % (N = 871) étaient âgés d'au moins 65 ans et 3,2 % (N = 156) étaient âgés d'au moins 75 ans. Il n'y a pas de différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du tixagévimab et du cilgavimab chez les sujets âgés (≥ 65 ans) par rapport aux sujets plus jeunes. Voir 10.2 Pharmacodynamie et 10.3 Pharmacocinétique.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Un total de 4210 participants adultes ont reçu 300 mg d'EVUSHELD (150 mg de tixagévimab et 150 mg de cilgavimab) par injection intramusculaire, au cours des études de phase III PROVENT, D8850C00002 portant sur la prophylaxie (essai clinique à double insu, contrôlé par placebo sur la prophylaxie préexposition de la COVID-19) et STORM CHASER, D8850C00003 (essai clinique à double insu, contrôlé par placebo sur la prophylaxie post-exposition de la COVID-19, une indication pour laquelle EVUSHELD n'a pas été approuvé). La durée médiane du suivi à des fins d'innocuité était de 456 jours dans l'étude PROVENT et de 455 jours dans l'étude STORM CHASER.

L'effet indésirable le plus souvent signalé dans l'analyse des données groupées des études PROVENT et STORM CHASER a été la réaction au point d'injection (1,6 %).

Dans l'étude PROVENT, des manifestations indésirables ont été signalées par 2016 sujets (58 %) recevant EVUSHELD et 1007 sujets (58 %) recevant le placebo. Des manifestations indésirables graves ont été signalées chez 215 sujets (6 %) recevant EVUSHELD et 97 sujets (6 %) recevant le placebo. La majorité des manifestations indésirables survenues chez les participants ayant présenté au moins une manifestation indésirable étaient d'intensité légère (24 %) ou modérée (27 %). L'intensité des manifestations était bien équilibrée entre les groupes de traitement.

Dans l'étude STORM CHASER, des manifestations indésirables ont été signalées par 348 sujets (46 %) recevant EVUSHELD et 193 sujets (52 %) recevant le placebo. Des manifestations indésirables graves ont été signalées chez 20 sujets (3 %) recevant EVUSHELD et 16 sujets (4 %) recevant le placebo. La majorité des manifestations indésirables survenues chez les participants ayant présenté au moins une manifestation indésirable étaient d'intensité légère (EVUSHELD 26 % vs placebo 28 %) ou modérée (EVUSHELD 17 % vs placebo 16 %).

Un total de 452 patients adultes participants non hospitalisés atteints de la COVID-19 de forme légère ou modérée ont reçu 600 mg d'EVUSHELD (300 mg de tixagévimab et 300 mg de cilgavimab) par injection intramusculaire ≤ 7 jours après l'apparition des symptômes au cours de l'étude de phase III TACKLE (D8851C00001). TACKLE était une étude multicentrique de phase III à double insu, contrôlée par placebo sur le traitement de patients adultes atteints de la COVID-19 de forme légère ou modérée. La durée médiane du suivi à des fins d'innocuité pour les patients recevant EVUSHELD était de 458,5 jours.

L'effet indésirable le plus souvent signalé dans l'étude TACKLE a été la réaction au point d'injection (2,4 %).

Dans l'étude TACKLE, durant le suivi médian de 458,5 jours, des manifestations indésirables ont été signalées par 251 sujets (55,5 %) recevant EVUSHELD et 252 sujets (55,9 %) recevant le placebo.

Des manifestations indésirables graves ont été signalées chez 46 sujets (10,2 %) recevant EVUSHELD et 65 sujets (14,4 %) recevant le placebo. Parmi les participants ayant reçu EVUSHELD et rapporté au moins une manifestation indésirable, la majorité des manifestations indésirables étaient d'intensité légère (27,0 %) ou modérée (19,9 %) et bien équilibrée entre les groupes de traitement. Des manifestations indésirables graves de nature cardiaque ou thromboembolique ont été signalées par 7 sujets (1,5 %) dans le groupe sous EVUSHELD et par 7 sujets (1,6 %) dans le groupe sous placebo. Les manifestations indésirables graves de nature cardiaque et thromboembolique étaient réparties entre différents types de manifestations, et on n'a pu dégager aucune tendance claire évocatrice d'un mode d'action ou de délai écoulé avant l'apparition de la manifestation. Tous les sujets ayant présenté des manifestations indésirables graves de nature cardiaque, embolique et/ou thrombotique présentaient des facteurs de risque de maladie cardiaque et/ou des antécédents de maladie cardiovasculaire au début de l'étude. Aucune réaction d'anaphylaxie ou d'hypersensibilité grave n'a été signalée.

En général, le profil d'innocuité chez les patients ayant reçu 600 mg d'EVUSHELD par injection intramusculaire était relativement semblable à celui qui a été observé chez les participants ayant reçu 300 mg d'EVUSHELD par injection intramusculaire.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Les effets indésirables présentés selon la classe de système ou d'organes du MedDRA sont résumés au tableau 2, ci-dessous.

Tableau 2 – Effets indésirables (études PROVENT et STORM CHASER groupées, ensemble d'analyse de l'innocuité et étude TACKLE)

Classe de système ou d'organe du MedDRA	Terme privilégié	EVUSHELD 300 mg (PROVENT et STORM CHASER)		EVUSHELD 600 mg (TACKLE)	
		EVUSHELD (N = 4210)	Placebo (N = 2108)	EVUSHELD (N = 452)	Placebo (N = 451)
Troubles du système immunitaire	Hypersensibilité ^a	1,4 %	1,4 %	1,1 %	0,9 %
Lésions, intoxications et complications liées à une intervention	Réaction au point d'injection ^a	1,6 %	1,4 %	2,4 %	2,7 %

- ^a Termes groupés : Hypersensibilité (y compris éruption cutanée et urticaire); réaction au point d'injection (y compris douleur au point d'injection, érythème au point d'injection, prurit au point d'injection, réaction au point d'injection et induration au point d'injection).

Administration répétée

Il existe peu de données sur l'innocuité du produit administré de façon répétée.

Au cours d'une étude secondaire menée en mode ouvert, 305 participants qui avaient reçu une première dose de 300 mg d'EVUSHELD dans le cadre de l'étude PROVENT ont reçu une deuxième dose d'EVUSHELD de 300 mg de 10 à 14 mois plus tard. La durée médiane du suivi après l'administration de la deuxième dose était de 17 jours. Dans l'ensemble, les manifestations indésirables observées chez les participants qui avaient reçu une deuxième dose d'EVUSHELD ont été comparables à celles qui étaient rapportées après l'administration de la première dose.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours de études cliniques – enfants

On ne dispose d'aucune donnée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique et 10.3 Pharmacocinétique.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques sont résumés ci-dessous selon la classification par discipline médicale du MedDRA :

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : réaction liée à l'injection

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

L'effet indésirable suivant a été noté après la commercialisation d'EVUSHELD. Il n'est généralement pas possible d'en déterminer la fréquence de manière fiable étant donné que de tels effets ont été rapportés de façon spontanée au sein d'une population de taille incertaine. Ainsi, la fréquence de ces effets indésirables est « inconnue » (ne pouvant être estimée à partir de données disponibles).

Troubles du système immunitaire :

- Hypersensibilité grave, y compris l'anaphylaxie (voir Hypersensibilité et anaphylaxie)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude sur les interactions n'a été réalisée avec EVUSHELD.

On ne s'attend pas à ce qu'EVUSHELD soit métabolisé par les enzymes hépatiques ni éliminé par voie rénale. Voir 10.3 Pharmacocinétique.

L'interaction d'EVUSHELD avec les vaccins contre la COVID-19 n'a pas été étudiée. La possibilité d'une telle interaction ne peut donc pas être exclue. Les professionnels de la santé doivent consulter les lignes directrices locales pour savoir à quel moment administrer un vaccin contre la COVID-19 avant ou après l'administration d'EVUSHELD.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le tixagévimab et le cilgavimab ne sont pas excrétés par les reins ni métabolisés par les enzymes du cytochrome P450; par conséquent, les interactions avec des médicaments concomitants qui sont excrétés par voie rénale ou qui sont des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450 sont peu probables.

Selon la modélisation pharmacocinétique, la vaccination contre la COVID-19 après l'administration d'EVUSHELD n'a eu aucun effet d'importance clinique sur la clairance d'EVUSHELD.

En l'absence d'études de compatibilité, EVUSHELD ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicinaux.

9.5 Interactions médicament-aliment

On n'a pas établi d'interactions avec les aliments.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

On n'a pas établi d'interactions avec les produits à base de plantes médicinales.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

On n'a pas établi d'interactions avec les examens de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le tixagévimab et le cilgavimab, deux inhibiteurs de l'attachement dirigés contre la protéine de spicule du SRAS-CoV-2, sont deux anticorps monoclonaux recombinants humains de type IgG1k comportant des substitutions d'acides aminés pour prolonger la demi-vie des anticorps (YTE) et pour réduire leur fonction effectrice et le risque d'intensification de la maladie par les anticorps (TM). Le tixagévimab et le cilgavimab se lient à des régions non chevauchantes du domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine S (protéine de spicule) du SRAS-CoV-2. Le tixagévimab, le cilgavimab et leur association se lient au RBD de la protéine de spicule (constantes de dissociation à l'équilibre [K_D] de 2,76 pM, 13,0 pM et 13,7 pM, respectivement), ce qui bloque son interaction avec le récepteur ACE2 humain et avec le récepteur SRAS-CoV-2, lesquels sont requis pour la liaison du virus. Le tixagévimab, le cilgavimab et leur association ont bloqué la liaison du RBD au récepteur ACE2 humain à des CI_{50} de 0,32 nM (48 ng/mL), 0,53 nM (80 ng/mL) et 0,43 nM (65 ng/mL), respectivement.

10.2 Pharmacodynamie

Voir 15 MICROBIOLOGIE.

Dans une étude de phase I, après l'administration d'une dose unique de 300 mg d'EVUSHELD par voie intramusculaire (i.m.) à des volontaires sains (N = 10), les moyennes géométriques des titres (MGT) d'anticorps neutralisants ont été évaluées à l'aide d'un essai de neutralisation du vrai virus (PRNT80) 7, 30, 60, 90, 150, 210 et 270 jours après l'administration. Les résultats liés aux MGT étaient respectivement de 689,2, 852,8, 656,8, 533,7, 290,1, 297,5 et 98,6.

Dans l'étude PROVENT, après l'administration d'une dose unique de 300 mg d'EVUSHELD par voie i.m. aux jours 8, 29, 58, 92, 183 et 366, les MGT d'anticorps neutralisants étaient 19, 23, 18, 14, 6 et 3 fois plus élevées, respectivement, que les MGT mesurées dans le plasma de patients en convalescence après avoir contracté la COVID-19 (MGT = 30,8).

Dans l'étude TACKLE, après l'administration d'une dose unique de 600 mg d'EVUSHELD par voie i.m., on a observé une hausse 5 fois supérieure des MGT d'anticorps neutralisants dans le groupe sous EVUSHELD jusqu'au jour 169 par comparaison à une hausse de 15,6, 14,0, 21,8, 17,5 et 5,3 fois dans le groupe sous placebo aux jours 6, 15, 29, 85 et 169 jours, respectivement.

10.3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques du tixagévimab et du cilgavimab sont comparables, linéaires et proportionnels à la dose entre 300 et 600 mg après une administration unique par voie i.m.

Absorption

D'après la modélisation pharmacocinétique de population, après l'administration d'une dose unique de 300 mg par voie i.m. (150 mg de chaque anticorps), la concentration sérique maximale (C_{max}) médiane prédite (intervalle de prévision [IP] à 90 %) pour EVUSHELD était de 26,9 µg/mL (IP à 90 % : 12,6; 53,7) et la médiane du temps écoulé avant la C_{max} (T_{max}) était de 19 jours (IP à 90 % : 5; 45). Après l'administration d'une dose unique de 600 mg par voie i.m. (300 mg de chaque anticorps), la C_{max} prédite pour EVUSHELD était de 53,9 µg/mL (IP à 90 % : 25,2; 107,3), qui a été atteinte à une T_{max} médiane de 19 jours (IP à 90 % : 5; 46).

La biodisponibilité absolue estimée était de 67,1 % pour EVUSHELD, de 61,5 % pour le tixagévimab et de 65,8 % pour le cilgavimab.

Distribution

D'après la modélisation pharmacocinétique, le volume de distribution central était de 3,17 L pour le tixagévimab et de 3,52 L pour le cilgavimab. Le volume de distribution périphérique était de 1,77 L pour le tixagévimab et de 1,82 L pour le cilgavimab.

Métabolisme

On s'attend à ce que le tixagévimab et le cilgavimab soient dégradés en petits peptides et en acides aminés par des voies cataboliques de la même manière que les anticorps de type IgG endogènes.

Élimination

La clairance (CL) était de 0,0457 L/jour pour le tixagévimab et de 0,0516 L/jour pour le cilgavimab avec une variabilité entre les sujets de 40,8 % et 44,1 %, respectivement. La demi-vie d'élimination terminale médiane estimée dans la population était de 78,6 jours pour EVUSHELD, de 81,3 jours pour le tixagévimab et de 78 jours pour le cilgavimab.

Après l'administration d'une dose unique de 300 mg d'EVUSHELD par voie i.m., la concentration sérique médiane prédite était de 24,5 µg/mL (IP à 90 % : 11,8; 44,8) au jour 29 et de 6,2 µg/mL (IP à 90 % : 1,8; 14,7) au jour 183.

Après l'administration d'une dose unique de 600 mg d'EVUSHELD par voie i.m., la concentration sérique médiane prédite était de 49,1 µg/mL (IP à 90 % : 23,6; 89,5) au jour 29 et de 12,5 µg/mL (IP à 90 % : 3,6; 29,3) au jour 183.

Au cours de l'étude secondaire à PROVENT, l'administration d'une deuxième dose de 300 mg d'EVUSHELD par voie i.m. de 10 à 14 mois après la première dose s'est traduite par une moyenne géométrique de la concentration sérique de 26,4 µg/mL (É-T géométrique : 1,5) au jour 29. Le comportement pharmacocinétique des deux anticorps contenus dans EVUSHELD est comparable après l'administration des première et deuxième doses.

Aucune différence cliniquement importante dans la clairance du tixagévimab ou du cilgavimab n'a été observée entre les participants atteints de la COVID-19 ayant pris part à l'étude TACKLE et ceux ayant pris part aux études sur la prophylaxie.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants (≥ 12 ans et pesant au moins 40 kg) :** La dose recommandée devrait entraîner des taux sériques de tixagévimab et de cilgavimab comparables chez les adolescents de ≥ 12 ans et pesant au moins 40 kg à ceux observés chez les adultes, puisque des adultes de poids corporel similaire ont été inclus dans l'essai D8850C00002 (PROVENT) et l'essai D8851C00001 (TACKLE).
- **Personnes âgées :** Parmi les participants à l'analyse pharmacocinétique groupée, 17,6 % (N = 871) étaient âgés d'au moins 65 ans et 3,2 % (N = 156) étaient âgés d'au moins 75 ans. Il n'y a pas de différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du tixagévimab et du cilgavimab chez les sujets âgés (≥ 65 ans) par rapport aux sujets plus jeunes.
- **Insuffisance hépatique :** Aucune étude particulière n'a été menée en vue d'évaluer les effets d'une atteinte hépatique sur la pharmacocinétique du tixagévimab et du cilgavimab. Les conséquences d'une atteinte hépatique sur la pharmacocinétique du tixagévimab et du cilgavimab n'ont pas été évaluées. On ne sait donc pas si un ajustement de la dose est requis chez ces personnes.
- **Insuffisance rénale :** Aucune étude particulière n'a été menée en vue d'évaluer les effets d'une atteinte rénale sur la pharmacocinétique du tixagévimab et du cilgavimab.

Le tixagévimab et le cilgavimab ne sont pas éliminés sous forme intacte dans l'urine, puisque les anticorps monoclonaux de poids moléculaire > 69 kDa ne sont pas éliminés par les reins. Par conséquent, une atteinte rénale ne devrait pas modifier significativement l'exposition au tixagévimab et au cilgavimab. De même, la dialyse ne devrait pas affecter la pharmacocinétique du tixagévimab et du cilgavimab.

Selon l'analyse pharmacocinétique de population, il n'y a pas de différence dans la clairance du tixagévimab et du cilgavimab chez les patients présentant une atteinte rénale (évaluation par la valeur initiale du TFG_e et la clairance de la créatine) comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale. Dans le modèle pharmacocinétique de population, le nombre de participants présentant une atteinte rénale grave (N = 21) était insuffisant pour tirer des conclusions.

- **Autres populations particulières** : Selon l'analyse pharmacocinétique de population, le sexe, l'âge, l'IMC (de 14 à 73), le poids (de 36 à 216 kg), la race, l'origine ethnique, les maladies cardiovasculaires, le diabète et l'affaiblissement du système immunitaire n'ont eu aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique du tixagévimab et du cilgavimab.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver au réfrigérateur (2 à 8 °C). Voir 4.4 Administration.

Ne pas congeler. Ne pas agiter.

Conserver les fioles dans la boîte d'origine pour protéger le médicament de la lumière.

Tout produit inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales en vigueur.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : tixagévimab et cilgavimab injectables

Nom chimique : tixagévimab et cilgavimab

Formule moléculaire et masse moléculaire : tixagévimab, 149 kDa; cilgavimab, 152 kDa

Propriétés physicochimiques : Le tixagévimab et le cilgavimab se présentent sous la forme de solutions limpides à opalescentes, incolores à légèrement jaunes, à pH 6,0.

Caractéristiques du produit : Le tixagévimab et le cilgavimab sont produits par la technique de l'ADN recombinant dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO).

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Prophylaxie préexposition de la COVID-19

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 3 – Résumé des données démographiques : étude PROVENT sur la prophylaxie de la COVID-19

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
D8850C00002 (PROVENT)	Étude multicentrique de phase III avec répartition aléatoire (2:1), à double insu et contrôlée par placebo visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité d'EVUSHELD dans la prophylaxie préexposition de la COVID-19 chez des adultes âgés de ≥ 18 ans	Dose unique (administrée en deux injections intramusculaires) d'EVUSHELD à 300 mg (150 mg de tixagévimab et 150 mg de cilgavimab administrés séparément) ou d'un placebo (solution saline)	EVUSHELD : 3441 Placebo : 1731	53,5 (18 à 99) ans	Hommes : 54 % Femmes : 46 %

Étude PROVENT

Dans l'étude PROVENT, tous les participants étaient considérés comme présentant un risque accru de réponse inadéquate à l'immunisation active (en raison de l'âge ≥ 60 ans, de la présence de comorbidités, d'une maladie chronique préexistante, d'un système immunitaire affaibli ou d'une intolérance à la vaccination) ou un risque accru d'infection par le SRAS-CoV-2 (en raison de leur situation géographique ou des circonstances au moment du recrutement). Les sujets ne pouvaient pas avoir déjà reçu un vaccin contre la COVID-19. Les participants ont reçu une dose unique (administrée en deux injections intramusculaires) d'EVUSHELD à 300 mg (150 mg de tixagévimab et 150 mg de cilgavimab administrés séparément) ou de placebo. L'étude a exclu les participants ayant des antécédents d'infection par le SRAS-CoV-2 confirmés en laboratoire ou qui présentaient des anticorps anti-SRAS-CoV-2 au moment de la sélection. Lorsque des vaccins contre la COVID-19 ont été offerts dans la région, les sujets pouvaient demander la levée de l'insu afin de faire un choix éclairé quant à l'administration du vaccin contre la COVID-19 et à son échéancier.

Les caractéristiques démographiques initiales étaient bien équilibrées entre les groupes EVUSHELD et placebo (tableau 3). L'âge médian des participants était de 57 ans (43 % d'entre eux étaient âgés de 60 ans ou plus), 46 % étaient de sexe féminin, 73 % étaient de race blanche, 3,3 % étaient d'origine asiatique, 17 % étaient de race noire/afro-américaine et 15 % étaient d'origine hispanique/latino-américaine. Une proportion de 78 % des 5197 participants présentait au départ des comorbidités ou des caractéristiques associées à un risque accru d'être atteint d'une forme grave de la COVID-19, notamment l'obésité (42 %), le diabète (14 %), une maladie cardiovasculaire (8 %), le cancer, y compris des antécédents de cancer (7 %), une maladie pulmonaire obstructive chronique (5 %), une maladie rénale chronique (5 %), une maladie hépatique chronique (5 %), la prise de médicaments immunosuppresseurs (3 %) et une maladie immunosuppressive (< 1 %).

Résultats de l'étude

Étude PROVENT

Le critère d'évaluation principal était la survenue d'un cas de COVID-19 défini comme une maladie symptomatique confirmée par un résultat positif au dépistage du SRAS-CoV-2 par RT-PCR entre l'administration d'EVUSHELD et le jour 183. L'analyse primaire comprenait 5172 participants ayant obtenu un résultat négatif au dépistage du SRAS-CoV-2 par RT-PCR au départ, dont 3441 avaient reçu EVUSHELD et 1731 avaient reçu le placebo. Seules les manifestations survenues avant la levée de l'insu ou l'administration du vaccin étaient incluses. Les résultats relatifs au critère d'évaluation principal sont présentés dans le tableau 4. La durée médiane du suivi après l'administration a été de 83 jours.

Tableau 4 – Incidence de la COVID-19 (ensemble d'analyse intégral préexposition)

	N	Nombre d'événements ^a , n (%)	Réduction du risque relatif, % (IC à 95 %)
EVUSHELD à 300 mg ^b	3441	8 (0,2 %)	77 % (46-90)
Placebo	1731	17 (1,0 %)	valeur p, < 0,001

IC = intervalle de confiance; N = nombre de patients dans l'analyse.

^a Critère d'évaluation principal : un participant était défini comme un cas de COVID-19 si son premier cas de maladie symptomatique confirmée par un résultat positif au dépistage du SRAS-CoV-2 par RT-PCR survenait après l'administration et avant le jour 183.

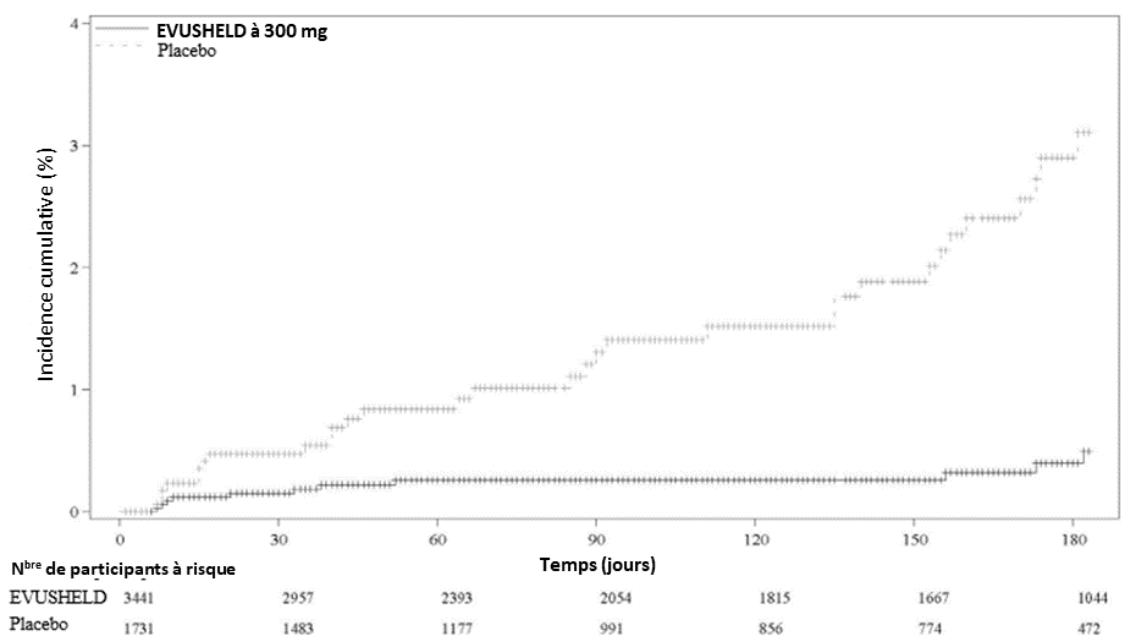
^b 300 mg (150 mg de tixagévimab et 150 mg de cilgavimab).

D'après les résultats d'une analyse auxiliaire de l'incidence de la maladie symptomatique confirmée par un résultat positif au dépistage du SRAS-CoV-2 par RT-PCR ou de décès toutes causes confondues chez les participants qui avaient reçu EVUSHELD (12/3441) par rapport à un placebo (19/1731), la réduction du risque relatif était de 69 % (IC à 95 % : 36-85)

Parmi les participants qui ont reçu EVUSHELD, il n'y a eu aucun cas de COVID-19 grave ou critique (définie comme une maladie symptomatique confirmée par un résultat positif au dépistage du SRAS-CoV-2 par RT-PCR et caractérisée par la présence d'une pneumonie [fièvre, toux, tachypnée ou dyspnée, et infiltrats pulmonaires] ou d'une hypoxémie [$SpO_2 < 90\%$ dans l'air ambiant et/ou détresse respiratoire grave] et par un score de 5 ou plus à l'échelle de progression clinique de l'OMS), par rapport à un cas (0,1 %) parmi les participants qui ont reçu le placebo.

Une collecte de données supplémentaires a été effectuée afin de fournir des analyses actualisées *a posteriori* de l'innocuité et de l'efficacité; le suivi médian a été de 6,5 mois pour les participants des groupes EVUSHELD et placebo. Le risque relatif de contracter une maladie symptomatique confirmée par un résultat positif au dépistage du SRAS-CoV-2 par RT-PCR a été réduit de 83 % (IC à 95 % : 66-91), avec 11/3441 (0,3 %) cas dans le groupe EVUSHELD et 31/1731 (1,8 %) cas dans le groupe placebo (voir figure 1).

Figure 1 – Incidence cumulative de la COVID-19 symptomatique selon la méthode de Kaplan-Meier



Les principaux variants du SRAS-CoV-2 en circulation pendant la période illustrée à la figure 1 étaient les variants Alpha, Bêta, Gamma, Epsilon et Delta. Compte tenu de la fréquence des événements compris dans le critère d'évaluation principal, la durée de l'efficacité s'est établie à 6 mois.

Traitement de la COVID-19 de forme légère ou modérée

Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 5 – Résumé des données démographiques : étude TACKLE sur le traitement de la COVID-19 de forme légère ou modérée

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
D8851C00001 (TACKLE)	Étude multicentrique de phase III avec répartition aléatoire (1:1), à double insu et contrôlée par placebo visant à évaluer EVUSHELD dans le traitement des patients adultes atteints de la COVID-19 de forme légère ou modérée	Dose unique (administrée en deux injections intramusculaires distinctes et séquentielles) d'EVUSHELD à 600 mg (300 mg de tixagévimab et 300 mg de cilgavimab administrés séparément) ou d'un placebo (solution saline)	Ensemble d'analyse intégral modifié : EVUSHELD : 413 Placebo : 421	46 (18 à 86) ans	Hommes : 50 % Femmes : 50 %

Étude TACKLE

L'étude TACKLE était une étude multicentrique de phase III, avec répartition aléatoire (1:1), à double insu et contrôlée par placebo visant à évaluer EVUSHELD dans le traitement des patients adultes atteints de la COVID-19 de forme légère ou modérée.

L'étude a été réalisée chez des sujets n'ayant pas reçu la vaccination contre la COVID-19, non hospitalisés pour le traitement de la COVID-19 et présentant au moins 1 symptôme de COVID-19 d'intensité au moins légère. La majorité des participants (84 %) étaient séronégatifs au départ et 90 % d'entre eux étaient considérés comme présentant un risque élevé de progression vers une forme grave de la COVID-19, soit parce qu'ils avaient 65 ans ou plus au moment de la répartition aléatoire, soit parce qu'ils avaient moins de 65 ans et présentaient au moins une affection ou un autre facteur associés à un risque accru de progression vers une forme grave de COVID-19. Les affections concomitantes associées à un risque accru étaient les suivantes : obésité (indice de masse corporelle [IMC] ≥ 30) (43 %), tabagisme (courant ou passé) (40 %), hypertension (28 %), pneumopathie chronique ou asthme modéré ou grave (12 %), diabète (12 %), maladie cardiovasculaire (y compris des antécédents d'accident vasculaire cérébral) (9 %), immunodépression (à cause d'une greffe d'organe, de cellules hématopoïétiques ou de moelle osseuse, d'une immunodéficiences, d'une infection par le VIH, d'une corticothérapie ou de l'utilisation d'autres immunosuppresseurs) (5 %), cancer (4 %), néphropathie chronique (2 %), hépatopathie chronique (2 %) et drépanocytose (0 %). Au

départ, 88 % des patients avaient un score de 2 à l'échelle de progression clinique de l'OMS et 12 %, un score de 3. La durée médiane des symptômes avant le traitement était de 5 jours.

Les groupes EVUSHELD et placebo étaient bien équilibrés au regard des caractéristiques démographiques et pathologiques initiales. Au départ, 13 % des sujets étaient âgés de 65 ans ou plus, 50 % étaient de sexe féminin, 62 % étaient de race blanche, 5,6 % étaient d'origine asiatique, 4,0 % étaient de race noire et 52 % étaient d'origine hispanique/latino-américaine.

Le traitement a été amorcé dans les 3 jours suivant l'obtention d'un échantillon dont le résultat a été positif au dépistage du SRAS-CoV-2 et dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes de COVID-19. Les patients ont reçu le traitement de référence et une dose unique d'EVUSHELD à 600 mg (N = 413) ou un placebo (N = 421). Les participants ont été stratifiés en fonction du temps écoulé jusqu'à l'apparition des symptômes (≤ 5 jours vs > 5 jours) et du risque de progression vers une forme grave de la COVID-19 (risque élevé vs faible risque).

Résultats de l'étude

Étude TACKLE

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était composé de la COVID-19 de forme grave ou du décès toutes causes confondues survenant entre le début de l'étude et le jour 29, chez les sujets ayant reçu le traitement dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes qui n'étaient pas hospitalisés au départ. La COVID-19 de forme grave était caractérisée par la présence d'une pneumonie ou d'une hypoxémie ($SpO_2 < 90$ % dans l'air ambiant et/ou détresse respiratoire grave) et par un score de 5 ou plus à l'échelle de progression clinique de l'OMS.

Les résultats concernant le critère d'évaluation principal sont présentés au tableau 6 et montrent une réduction statistiquement significative de l'incidence de la COVID-19 de forme grave ou des décès toutes causes confondues par rapport au placebo. Les résultats relatifs au critère d'évaluation principal combiné étaient attribuables à l'incidence de la COVID-19 de forme grave. Jusqu'au jour 29, on a rapporté 7 décès, 3 dans le groupe EVUSHELD et 4 dans le groupe placebo. Parmi les 7 décès, 2 n'étaient pas liés à la COVID-19. Ces deux cas faisaient partie du groupe EVUSHELD et ont été considérés dans le critère d'évaluation principal combiné.

Tableau 6 – Incidence de la COVID-19 de forme grave ou des décès toutes causes confondues (ensemble d'analyse intégral modifié)

	N	Nombre d'événements ^a , n (%)	Réduction du risque relatif, % (IC à 95 %)
EVUSHELD à 600 mg ^b	407	18 (4,4 %)	50 % (15-71) valeur p = 0,010
Placebo	415	37 (8,9 %)	

IC = intervalle de confiance; N = nombre de patients dans l'analyse.

^a Critère d'évaluation principal : COVID-19 de forme grave ou décès toutes causes confondues survenu entre le début de l'étude et le jour 29.

^b 600 mg (300 mg de tixagévimab et 300 mg de cilgavimab).

La réduction du risque relatif en lien avec l'incidence de la COVID-19 de forme grave ou de décès toutes causes confondues était de 67 % (IC à 95 % : 31-84) chez les patients non hospitalisés chez qui on a administré une dose dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes.

La charge virale a été mesurée en fonction de la variation par rapport au départ du taux d'ARN du SRAS-CoV-2 (\log_{10} copies/mL) provenant d'échantillons obtenus par écouvillonnage nasal jusqu'au jour 29. Le traitement par EVUSHELD par comparaison au placebo avait entraîné des réductions de la charge virale au jour 3 (variation moyenne des MC de -0,28 [IC à 95 % : -0,64 à 0,09]) et au jour 6 (variation moyenne des MC de -0,48 [IC à 95 % : -0,76 à -0,20]).

14.4 Immunogénicité

Dans l'étude PROVENT, après l'administration d'une dose unique de 300 mg d'EVUSHELD, des anticorps anti-tixagévimab, anti-cilgavimab et anti-EVUSHELD apparus en cours de traitement ont été détectés chez 7,6 % (234/3085), 11,3 % (341/3024) et 13,1 % (403/3086) respectivement des participants chez qui la recherche d'anticorps anti-médicament était possible. Au cours de l'étude secondaire à PROVENT portant sur l'administration répétée, les participants ont reçu une deuxième dose de 300 mg d'EVUSHELD de 10 à 14 mois après la première dose. Pendant les 29 jours suivant l'administration de la deuxième dose, des anticorps anti-tixagévimab, anti-cilgavimab et anti-EVUSHELD apparus en cours de traitement ont été détectés chez 0 % (0/49), 10,2 % (5/49) et 10,2 % (5/49) respectivement des participants chez qui la recherche d'anticorps anti-médicament était possible.

Rien n'indiquait que la présence d'anticorps anti-médicament avait une incidence sur l'efficacité ou l'innocuité du traitement.

Dans l'étude TACKLE, après l'administration d'une dose unique de 600 mg d'EVUSHELD, des anticorps anti-tixagévimab, anti-cilgavimab et anti-EVUSHELD ont été détectés en cours de traitement chez 7,3 % (27/372), 12,7 % (46/363) et 14,5 % (54/373) des participants ayant des échantillons évaluables pour la détection d'anticorps anti-médicament, respectivement.

15 MICROBIOLOGIE

Les variants viraux représentent un risque potentiel d'échec thérapeutique des anticorps monoclonaux utilisés pour la prévention ou le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) causée par le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2). L'autorisation de mise en marché pour ce produit est fondée sur l'analyse des données cliniques et sur la neutralisation étayant son efficacité contre les variants préoccupants énumérés au tableau 7. En l'absence de données concernant d'autres variants, l'efficacité du produit en lien avec ces autres variants ne peut pas être confirmée.

Activité antivirale

Dans un essai de neutralisation du SRAS-CoV-2 dans les cellules Vero E6, le tixagévimab, le cilgavimab et leur association ont neutralisé ce virus (isolat USA-WA1/2020) et ont affiché des valeurs de CE_{50} de 60,7 pM (9 ng/mL), 211,5 pM (32 ng/mL) et 65,9 pM (10 ng/mL), respectivement.

Dans les études de culture cellulaire, le tixagévimab, le cilgavimab et l'association de tixagévimab et de cilgavimab étaient associés à une réduction ou à l'absence de phagocytose cellulaire dépendante des anticorps (PCDA), de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (CCDA) ou d'activation des cellules tueuses naturelles (NK) dépendante des anticorps (ACTNDA). Le tixagévimab, le cilgavimab et l'association de tixagévimab et de cilgavimab n'ont pas induit d'activité de dépôt de complément dépendant des anticorps (DCDA) avec les protéines du complément du cobaye.

Facilitation de l'infection par les anticorps (FIA)

La possibilité que le tixagévimab et le cilgavimab puissent faciliter l'entrée virale dépendante des anticorps a été évaluée dans des cellules Raji exprimant le FcγRII co-incubées avec un virus recombinant pseudotypé portant la protéine de spicule du SRAS-CoV-2, et en utilisant des concentrations d'anticorps comprises entre 6,6 nM (1 µg/mL) et 824 pM (125 ng/mL). Le tixagévimab, le cilgavimab et l'association de tixagévimab et de cilgavimab n'ont pas induit l'entrée du pseudovirus dans ces cellules.

Le risque de FIA a également été évalué dans un modèle primate non humain d'infection par le SRAS-CoV-2. L'administration intravasculaire d'EVUSHELD avant l'inoculation du virus a entraîné une amélioration liée à la dose de tous les résultats mesurés (quantité d'ARN viral dans les poumons ou les muqueuses nasales, taux de virus infectieux dans les poumons d'après les mesures de la DICT₅₀, lésions et pathologie pulmonaires d'après les mesures histologiques). Aucun signe d'intensification de la maladie n'a été observé aux doses évaluées, y compris aux doses insuffisantes pour neutraliser le virus allant jusqu'à 0,04 mg/kg.

Résistance antivirale

Il y a un risque de résistance aux anticorps monoclonaux comme EVUSHELD en raison de l'apparition de variants du virus qui sont résistants au tixagévimab et au cilgavimab. Les prescripteurs doivent tenir compte de la prévalence des variants du virus SRAS-CoV-2 dans leur région et des renseignements, de la documentation et des lignes directrices locales sur la résistance antivirale avant de prescrire une prophylaxie préexposition par EVUSHELD.

On a procédé au passage en série en culture cellulaire du SRAS-CoV-2 ou du virus de la stomatite vésiculaire recombinant codant pour la protéine de spicule du SRAS-CoV-2 en présence du cilgavimab ou du tixagévimab, ou de l'association de tixagévimab et de cilgavimab. Des variants résistants ont été mis en évidence à la suite du passage avec le cilgavimab, mais cette situation n'a pas été observée avec le tixagévimab ou avec l'association de tixagévimab et de cilgavimab. Les variants qui ont montré une sensibilité réduite au cilgavimab seul présentaient les substitutions d'acides aminés R346I (> 200 fois), K444E (> 200 fois) et K444R (> 200 fois) au sein de la protéine de spicule. Tous ces variants sont restés sensibles au tixagévimab seul ainsi qu'à l'association de tixagévimab et de cilgavimab.

L'évaluation de la sensibilité à la neutralisation des variants identifiés dans le cadre de la surveillance mondiale et chez les participants ayant reçu du tixagévimab et du cilgavimab est en cours.

Lors des tests de neutralisation réalisés à l'aide de pseudovirus SRAS-CoV-2 recombinants intégrant les substitutions individuelles de la protéine de spicule identifiées dans le SRAS-CoV-2 circulant, les variants ayant affiché une sensibilité réduite au tixagévimab seul étaient ceux qui portaient les substitutions F486S (> 600 fois) et F486V (121 à 149 fois); les variants ayant affiché une sensibilité réduite au cilgavimab seul étaient ceux qui portaient les substitutions R346I (> 200 fois), K444E (> 200 fois), K444Q (> 200 fois), K444R (> 200 fois) et V445A (21 à 51 fois).

Les souches de pseudovirus exprimant la protéine de spicule des variants du SRAS-CoV-2 et affichant une sensibilité modérément réduite au tixagévimab seul comprenaient celles portant la substitution E484K (variant Alpha, 18,5 fois; variant Bêta, 3,5 à 15 fois), tandis que les souches affichant une sensibilité modérément réduite au cilgavimab seul comprenaient celles portant la substitution R346K:E484K:N501Y (variant Mu, 21 fois), comme indiqué ci-dessus. Des résultats comparables ont été observés, lorsque les données étaient disponibles, lors des tests de neutralisation effectués avec les souches authentiques des variants du SRAS-CoV-2.

L'activité neutralisante d'EVUSHELD sur les souches de pseudovirus et/ou les variants vivants du virus SRAS-CoV-2 est exposée au tableau 7. La collecte des données se poursuit afin de mieux comprendre comment les faibles réductions d'activité observées dans les tests effectués sur le SRAS-CoV-2 authentique ou les particules pseudo-virales pseudotypées peuvent être corrélées aux résultats cliniques.

Tableau 7 – Données sur l'action neutralisante de l'association de tixagévimab et de cilgavimab sur les pseudovirus et les virus SRAS-CoV-2 authentiques porteurs des substitutions présentes dans les variants du SRAS-CoV-2

Lignée avec substitutions dans la protéine de spicule		Substitutions caractéristiques dans le RBD testées	Facteur de réduction de la sensibilité ^a		CI ₅₀ (ng/mL)	
Lignée Pango	Dénomination de l'OMS		Pseudo-virus ^b	Lignée Pango	Dénomination de l'OMS	SRAS-CoV-2 authentique ^c
Variants préoccupants						
B.1.1.7	Alpha	N501Y	1,0 à 5,2	0,5 à 1,4	1,1 à 9,0	4 à 39,5
B.1.351	Bêta	K417N:E484K:N501Y	2,5 à 5,5	0,9 à 3,8	5,6 à 11,4	6,5 à 256
P.1	Gamma	K417T:E484K:N501Y	0,8 à 1,7	0,4 à 2,0	1,8 à 2,7	3,2 à 8
B.1.617.2	Delta	L452R:T478K	1,0 à 1,2	0,6 à 1,0	1,9 à 2,2	3 à 7,5
AY.1/AY.2	Delta [+K417N]	K417N:L452R:T478K	1,0	ND	1,9	ND
B.1.1.529	Omicron BA.1	A67V, H69-, V70-, T95I, G142D, V143-, Y144-, Y145-, N211-, L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S,	132 à 183 fois	12 à 30 fois	51 à 277	147 à 278

Lignée avec substitutions dans la protéine de spicule		Substitutions caractéristiques dans le RBD testées	Facteur de réduction de la sensibilité ^a		CI ₅₀ (ng/mL)	
Lignée Pango	Dénomination de l'OMS		Pseudo-virus ^b	Lignée Pango	Dénomination de l'OMS	SRAS-CoV-2 authentique ^c
		S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F				
BA.1.1	Omicron BA.1.1	G339D:R346K: S371L:S373P: S375F:K417N: N440K:G446S: S477N:T478K: E484A:Q493R: G496S:Q489R: N501Y:Y505H	424 fois	176 fois	466	1147
BA.2	Omicron BA.2	G339D:S371F: S373P:S375F: T376A:D405N: R408S:K417N: N440K:S477N: T478K:E484A: Q493R:Q498R: N501Y:Y505H:	3,2	5,4	9,8	35
BA.2.12.1	Omicron BA.2.12.1	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N:R 408S:K417N:N440K:L45 2Q:S477N:T478K:E484 A:Q493R:Q498R:N501Y :Y505H	5 fois	ND	10,7	ND
BA.2.75	Omicron BA.2.75	G339H:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N:R 408S:K417N:N440K:G4 46S:N460K:S477N:T478 K:E484A:Q498R:N501Y: Y505H	2,4 à 15 fois	ND	1,2 à 14	ND
BA.2.75.2	Omicron BA.2.75.2	BA.2.75+ R346T:F486S	> 5000 fois ^d	ND	> 10 000 ^d	ND
BA.3	Omicron BA.3	G339D: S371F:S373P: S375F:D405N:K417N:N 440K:G446S:S477N:T47 8K:E484A:Q493R:Q498 R:N501Y:Y505H	16 fois	ND	34,5	ND
BA.4	Omicron BA.4	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N:R 408S:K417N:N440K:L45 2R:S477N:T478K:E484	33 à 65 fois	ND	65 à 69,4	ND

Lignée avec substitutions dans la protéine de spicule		Substitutions caractéristiques dans le RBD testées	Facteur de réduction de la sensibilité ^a		CI ₅₀ (ng/mL)	
Lignée Pango	Dénomination de l'OMS		Pseudo-virus ^b	Lignée Pango	Dénomination de l'OMS	SRAS-CoV-2 authentique ^c
		A:F486V:Q498R:N501Y:Y505H				
BA.4.6	Omicron BA.4.6	G339D:R346T:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:L452R:S477N:T478K:E484A:F486V:Q498R:N501Y:Y505H	> 1000 fois ^d	ND	> 1000 ^d	ND
BA.5	Omicron BA.5	G339D:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:L452R:S477N:T478K:E484A:F486V:Q498R:N501Y:Y505H	33 à 65 fois	2,8 à 16 fois	65 à 69,4	56,6 à 229
BF.7	Omicron BF.7	BA.4+ R346T	> 5000 fois ^d	ND	> 10 000 ^d	ND
BJ.1	Omicron BJ.1	G339H:R346T:L368I:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:V445P:G446S:S477N:T478K:V483A:E484A:F490V:Q493R:Q498R:N501Y:Y505H	228 à 424 fois	ND	228 à 848	ND
BN.1	Omicron BN.1	G339D:R346T:K356T:S371F:S373P:S375F:D405N:R408S:K417N:N440K:G446S:N460K:S477N:T478K:E484A:F490S:Q493R:Q498R:Y505H	68 fois	ND	61 à 68	ND
BQ.1	Omicron BQ.1	BA.5+ K444T:N460K	> 2000 fois ^d	ND	>10 000 ^d	ND
BQ.1.1	Omicron BQ.1.1	BA.5+ R346T:K444T:N460K	> 2000 fois ^d	ND	>10 000 ^d	ND
XBB	Omicron XBB	G339H:R346T:L368I:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:V445P:G446S:N460K:S477N:T478K:E484A:F486S:F490S:Q498R:N501Y:Y505H	> 1400 fois ^d	ND	> 1600 ^d	ND

Lignée avec substitutions dans la protéine de spicule		Substitutions caractéristiques dans le RBD testées	Facteur de réduction de la sensibilité ^a		CI ₅₀ (ng/mL)	
Lignée Pango	Dénomination de l'OMS		Pseudo-virus ^b	Lignée Pango	Dénomination de l'OMS	SRAS-CoV-2 authentique ^c
XBB.1.5	Omicron XBB.1.5	G339H+R346T+L368I+S371F+S373+S375F+T376A+D405N+R408S+K417N+N440K+V445P+G446S+N460K+S477N+T478K+E484A+F486P+F490S+Q498R+N501Y+Y505H	> 5000 fois ^d	ND	> 10 000 ^d	ND
Variants d'intérêt						
B.1.525	Êta	E484K	1,8 à 3,1	ND	5 à 9,5	ND
B.1.526	Iota	E484K	0,8 à 3,4	0,3 à 1,8	1,9 à 5,2	1,0 à 7,0
B.1.617.1	Kappa	L452R:E484Q	0,9 à 3,4	0,5 à 1,3	2,5 à 5,1	2,0 à 5,0
C.37	Lambda	L452Q:F490S	0,7	ND	1,1	ND
B.1.621	Mu	R346K:E484K:N501Y	7,5	ND	17,3	ND
B.1.427 / B.1.429	Epsilon	L452R	0,8 à 2,9	1,3 à 3,5	1,0 à 4,5	5,0 à 14,0
P.2	Zeta	E484K	2,9	ND	10,4	ND
Variants SRAS-CoV-2 additionnels						
R.1	-	E484K	3,5	ND	4,6	ND
B.1.1.519	-	T478K	1,0 à 1,4	ND	2,3	ND
C.36.3	-	R346S:L452R	2,3	ND	3,9	ND
B.1.214.2	-	Q414K:N450K	0,8	ND	1,6	ND
B.1.619.1	-	N440K:E484K	3,3	ND	7,6	ND
B.1.616	-	V483A	0,4 à 0,5	ND	1,1 à 1,2	ND
A.23.1	-	V367F	0,4	ND	0,5	ND
A.27	-	L452R:N501Y	0,8	ND	1,8	ND
AV.1	-	N439K:E484K	5,9	ND	13,0	ND

^a Plage de la réduction de la puissance de neutralisation *in vitro* déterminée pour de nombreuses séries de substitutions cooccurrentes et/ou dans de nombreux laboratoires d'analyse à l'aide de tests de qualité recherche; facteur de variation moyen de la concentration inhibitrice à 50 % (CI₅₀) d'anticorps monoclonaux nécessaire pour réduire l'infection de 50 % par rapport à la souche de référence de type sauvage.

- b Des pseudovirus exprimant la protéine de spicule complète du variant du SRAS-CoV-2 comportant les substitutions individuelles caractéristiques de la protéine de spicule à l'exception de la substitution L452Q ont été testés, dont le variant Alpha (+L455F, E484K, F490S, Q493R et/ou S494P) et le variant Delta (+K417N) présentant des substitutions additionnelles indiquées dans le RBD qui ne sont plus détectées ou détectées à des taux extrêmement faibles au sein de ces lignées.
- c Des virus SRAS-CoV-2 authentiques exprimant la protéine de spicule complète du variant ont été testés, dont le variant Alpha (+E484K ou S494P) présentant des substitutions additionnelles indiquées dans le RBD qui ne sont plus détectées ou détectées à des taux extrêmement faibles au sein de ces lignées.
- d Il est peu probable que l'association de tixagévimab et de cilgavimab soit active contre ce variant.
ND = non déterminé; RBD = *receptor binding domain* (domaine de liaison au récepteur).

La corrélation entre les données sur la sensibilité à la neutralisation des pseudovirus ou des SRAS-CoV-2 authentiques et les résultats cliniques n'est pas connue.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Dans l'étude de toxicité à dose unique effectuée chez le macaque de Buffon, EVUSHELD administré par injection intramusculaire de 150 mg/kg (75 mg/kg de chaque anticorps) n'a entraîné aucun effet indésirable.

Dans les études sur la réactivité croisée tissulaire utilisant des tissus humains adultes et fœtaux, aucune liaison spécifique n'a été détectée.

Cancérogénicité : Aucune étude n'a été réalisée.

Génotoxicité : Aucune étude n'a été réalisée.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Aucune étude n'a été réalisée.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

EVUSHELD^{MC}

tixagévimab et cilgavimab injectables, voie intramusculaire

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou recevoir **EVUSHELD** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **EVUSHELD** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on EVUSHELD?

EVUSHELD est utilisé :

- Pour la prophylaxie préexposition (prévention) de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg) :
 - qui ont un système immunitaire affaibli et sont peu susceptibles d'être protégés par le vaccin contre la COVID-19;
 - ou chez qui la vaccination n'est pas recommandée.
- Pour le traitement des adultes et des adolescents (âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg) atteints de la COVID-19 de forme légère ou modérée confirmée.

EVUSHELD ne vise pas à remplacer la vaccination chez les personnes à qui la vaccination est recommandée.

Comment EVUSHELD agit-il?

EVUSHELD contient les substances actives tixagévimab et cilgavimab. Le tixagévimab et le cilgavimab sont des types de protéines appelées «anticorps monoclonaux». EVUSHELD agit spécifiquement contre le virus SRAS-CoV-2 (le virus qui cause la maladie à COVID-19) en l'empêchant d'infecter les cellules saines de votre corps. Cela peut vous aider à éviter de contracter la COVID-19 ou aider votre organisme à venir à bout de l'infection et réduire le risque de développer une forme grave de la maladie.

Quels sont les ingrédients d'EVUSHELD?

Ingrédients médicinaux : tixagévimab et cilgavimab

Ingrédients non médicinaux : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 80, saccharose et eau

EVUSHELD se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Une boîte contenant deux fioles en verre transparent :

- 1 fiole de tixagévimab (100 mg/mL) en solution injectable (bouchon gris foncé)
- 1 fiole de cilgavimab (100 mg/mL) en solution injectable (bouchon blanc)

Les deux solutions sont des substances limpides à opalescentes, incolores à jaune pâle.

N'utilisez pas EVUSHELD dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique au tixagévimab, au cilgavimab ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament (voir Quels sont les ingrédients d'EVUSHELD).

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser EVUSHELD, afin d'assurer le bon usage du médicament et de réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous avez un faible nombre de plaquettes sanguines (qui aident à la coagulation du sang), un trouble de la coagulation, ou si vous prenez un anticoagulant (pour prévenir la formation de caillots sanguins).
- Si vous êtes enceinte, que vous pensez l'être ou que vous prévoyez le devenir, demandez conseil à votre professionnel de la santé avant de recevoir ce médicament. Il n'y a pas suffisamment de données pour confirmer l'utilisation sécuritaire d'EVUSHELD pendant la grossesse. EVUSHELD sera administré seulement si les bienfaits potentiels du traitement l'emportent sur les risques pour la mère et l'enfant à naître.
- Si vous allaitez, demandez conseil à votre professionnel de la santé avant de recevoir ce médicament. On ne sait pas encore si EVUSHELD ou le virus de la COVID-19 passent dans le lait maternel humain. Vous devrez soulever les bienfaits potentiels du traitement pour vous, en comparaison des bienfaits sur la santé et des risques de l'allaitement pour votre enfant.
- Si vous avez des antécédents de réaction allergique grave à ce médicament.
- Si vous avez présenté une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral, avez d'autres problèmes cardiaques ou présentez un risque élevé de manifestations cardiaques.

Réaction allergique grave

Informez votre professionnel de la santé ou obtenez des soins médicaux sans tarder si vous remarquez des signes de réaction allergique grave pendant ou après l'administration d'EVUSHELD, notamment : difficulté à respirer ou à avaler, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, démangeaisons intenses de la peau avec éruption rouge ou bosses.

Autres mises en garde

EVUSHELD ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 12 ans ou pesant moins de 40 kg.

La COVID-19 est causée par différentes souches (variants) du virus SRAS-CoV-2 qui changent avec le temps. EVUSHELD peut être moins efficace dans la prévention de la COVID-19 causée par certaines souches par rapport à d'autres. Communiquez sans tarder avec votre professionnel de la santé si vous avez des symptômes de la COVID-19. La COVID-19 se manifeste de différentes façons chez différentes personnes :

- Les symptômes les plus fréquents comprennent ce qui suit : fièvre, toux, fatigue et perte du goût ou de l'odorat.
- Les symptômes les plus graves comprennent ce qui suit : difficulté à respirer ou essoufflement, perte de la parole ou de mobilité, ou confusion et douleur à la poitrine.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Comment utiliser EVUSHELD?

EVUSHELD vous sera administré par un professionnel de la santé en deux injections intramusculaires, généralement une dans chaque fesse.

Dose habituelle

EVUSHELD est composé de deux médicaments, le tixagévimab et le cilgavimab. Vous recevrez 2 injections, l'une après l'autre.

La dose recommandée pour la prophylaxie préexposition (prévention) de la COVID-19 est de 600 milligrammes (mg), administrée en deux injections de 3 mL :

- 300 mg de tixagévimab
- 300 mg de cilgavimab

Pour obtenir une protection continue contre la COVID-19, vous devrez recevoir des doses répétées de 600 mg d'EVUSHELD (300 mg de tixagévimab et 300 mg de cilgavimab) tous les 6 mois.

La dose recommandée pour le traitement de la COVID-19 de forme légère ou modérée est de 600 mg, administrée en deux injections de 3,0 mL :

- 300 mg de tixagévimab
- 300 mg de cilgavimab

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité d'EVUSHELD, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à EVUSHELD?

Lorsque vous prenez ou recevez EVUSHELD, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les réactions allergiques peuvent être graves et se produire pendant ou après l'administration d'anticorps monoclonaux (voir Réaction allergique grave ci-dessus).

Un pourcentage plus élevé de personnes ayant reçu EVUSHELD a signalé des manifestations indésirables cardiaques graves dans le cadre d'un essai clinique en comparaison de celles ne l'ayant pas reçu. On ne sait pas si ces manifestations ont été causées par EVUSHELD ou par des problèmes médicaux sous-jacents. Communiquez sans tarder avec votre professionnel de la santé ou obtenez des soins médicaux d'urgence si vous présentez des symptômes de manifestations cardiaques, y compris des douleurs, une pression ou un inconfort dans la poitrine, les bras, le cou, le dos, l'estomac ou la mâchoire, un essoufflement, une sensation de fatigue ou de faiblesse, des nausées (maux de cœur) ou une enflure des chevilles ou des jambes.

Si vous remarquez un effet secondaire, veuillez prévenir votre professionnel de la santé sans tarder.

Effets secondaires fréquents : pouvant survenir chez 1 personne sur 10

- Réaction d'hypersensibilité (éruption cutanée ou urticaire - une éruption rouge avec démangeaisons ou bosses surélevées)
- Réaction au point d'injection (douleur, rougeur, démangeaisons, enflure à l'endroit où l'injection a été administrée)

Effets secondaires peu fréquents : pouvant survenir chez 1 personne sur 100

- Réaction liée à l'injection (exemples : maux de tête, frissons et rougeur, inconfort ou sensibilité près de l'endroit où l'injection a été administrée)

Fréquence inconnue : la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles

- Réaction allergique grave (hypersensibilité grave, y compris l'anaphylaxie – difficulté à respirer ou à avaler, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, démangeaisons intenses de la peau avec éruption rouge ou bosses surélevées)

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

Les renseignements qui suivent sur la conservation, la péremption, l'utilisation et la manipulation du médicament sont destinés au professionnel de la santé :

- Gardez hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date limite indiquée après les lettres «EXP» figurant sur l'étiquette et sur la boîte. La date limite correspond au dernier jour du mois indiqué.
- Conserver au réfrigérateur (2 à 8 °C).
- Ne pas congeler. Ne pas agiter.
- Conserver dans l'emballage d'origine pour protéger le médicament de la lumière.
- Les seringues préparées doivent être utilisées immédiatement. Si nécessaire, conserver les seringues préparées pendant un maximum de 4 heures, soit à une température comprise entre 2 et 8 °C, soit à une température ambiante ne dépassant pas 25 °C.
- Tout produit inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales en vigueur.

Pour en savoir plus sur EVUSHELD :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.astrazeneca.ca/fr), ou encore en composant le 1-800-461-3787.
- Ces Renseignements destinés aux patient·e·s présentent l'information la plus à jour au moment de l'impression. La version la plus récente est disponible au www.astrazeneca.ca/fr.

Cette notice a été préparée par AstraZeneca Canada Inc., Mississauga (Ontario) L4Y 1M4.

EVUSHELD^{MC} est une marque de commerce d'AstraZeneca UK Ltd., utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc. Le logo d'AstraZeneca est une marque déposée d'AstraZeneca AB, utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

© AstraZeneca Canada Inc. 2023

Dernière révision : 22 février 2024