

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

**AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA (AUE)
 No. 004M-AUE-DNFD**



**Señores
 AstraZeneca
 Región CAMCAR**

Ante la solicitud presentada a nuestra Dirección, deseamos comunicarle que hemos aprobado otorgarle la Autorización de Uso de Emergencia (AUE) al producto **“EVUSHELD (Tixagevimab co-empacado con cilgavimab) Solución Inyectable”**.

1. Nombre del Medicamento

EVUSHELD 150 mg + 150 mg solución inyectable

2. Composición Cualitativa y Cuantitativa

Cada envase contiene dos viales:

Cada vial de tixagevimab contiene 150 mg de tixagevimab en 1,5 ml (100 mg/ml).

Cada vial de cilgavimab contiene 150 mg de cilgavimab en 1,5 ml (100 mg/ml).

Tixagevimab y cilgavimab se producen en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante.

Consultar lista de excipientes en el punto 7.1

3. Forma Farmacéutica

Solución Inyectable (inyectable)

Solución transparente a opalescente, incolora a ligeramente amarilla, pH 6,0.

4. Fabricante (s) del producto terminado y país (es):

Nombre y Dirección	Responsabilidades
Samsung Biologics 300, Songdo bio-daero, Yeonsu-gu, Incheon 21987, República de Corea	<ul style="list-style-type: none"> • Fabricante y empacador primario • Pruebas de Control de Calidad
AstraZeneca AB Gärtunavägen, Södertälje, 151 85, Suecia	<ul style="list-style-type: none"> • Pruebas de Control de Calidad • Empacador secundario
AstraZeneca AB Forskargatan 18, Sodertalje, 151 85, Suecia	<ul style="list-style-type: none"> • Empacador secundario
Sharp Packaging Services, LLC 7451 Keebler Way, Allentown, PA 18106, USA	<ul style="list-style-type: none"> • Empacador secundario

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

5. Datos Clínicos

5.1. Indicaciones terapéuticas

EVUSHELD está indicado para la profilaxis previa a la exposición de COVID-19 en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad que pesen al menos 40 kg.

5.2. Posología y forma de administración

La administración se debe realizar en unas condiciones en las que sea posible el control de las reacciones de hipersensibilidad graves, como la anafilaxia. Se debe observar a las personas tras la administración de acuerdo con la práctica médica local.

Posología

La dosis recomendada en adultos y en adolescentes de 12 años de edad y mayores que pesen al menos 40 kg es 150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab administrados como dos inyecciones intramusculares secuenciales separadas.

No hay datos de seguridad y eficacia disponibles sobre la administración de dosis repetidas.

Edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis (*ver punto 6.2*).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis (*ver punto 6.2*).

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis (*ver punto 6.2*).

Población pediátrica

No se requiere un ajuste de la dosis en adolescentes de 12 años de edad y mayores que pesen al menos 40 kg (*ver punto 6.2*). No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de EVUSHELD en niños menores de 12 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Para inyección intramuscular.

Tixagevimab y cilgavimab se deben administrar como inyecciones intramusculares secuenciales separadas en diferentes lugares de inyección en dos músculos diferentes, preferiblemente en los músculos glúteos.

Cada envase contiene dos viales:

- tixagevimab solución inyectable (tapa de color gris oscuro);
- cilgavimab solución inyectable (tapa de color blanco).

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 1. Dosis recomendada

Dosis de EVUSHELD (tixagevimab + cilgavimab)	Dosis de anticuerpos	Número de viales necesarios	Volumen para retirar del vial
150 mg + 150 mg	Tixagevimab 150 mg	1 vial (tapa de color gris oscuro)	1,5 mL
	Cilgavimab 150 mg	1 vial (tapa de color blanco)	1,5 mL

Para consultar las instrucciones de manejo del medicamento antes de la administración, ver *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*.

5.3. Contraindicación

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes (*ver punto 7.1*).

5.4. Advertencias y precauciones especiales de uso

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Hipersensibilidad, incluida la anafilaxia

Se han observado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, con anticuerpos monoclonales. Si se presentan signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa o anafilaxia, interrumpa inmediatamente la administración e inicie los medicamentos adecuados y/o la terapia de apoyo.

Eventos cardiovasculares y/o tromboembólicos.

En el estudio PROVENT, los participantes del grupo de EVUSHELD sufrieron eventos adversos cardiovasculares más graves que los del grupo de placebo (0,7% frente a 0,3%), en particular, eventos coronarios (p. ej., infarto de miocardio). Se ha observado un desequilibrio menor para los eventos tromboembólicos (0,8% frente a 0,6%), en particular la embolia pulmonar. La mayoría de los sujetos tenían factores de riesgo cardiovascular y/o antecedentes de enfermedad cardiovascular que podrían explicar la ocurrencia de tales eventos. No se ha establecido una relación causal entre EVUSHELD y estos eventos.

En personas con alto riesgo de eventos cardiovasculares o tromboembólicos se debería considerar el beneficio-riesgo antes de iniciar EVUSHELD. Se debería informar a los pacientes sobre los signos o síntomas sugerentes de un evento cardiovascular (en particular, dolor torácico, disnea, malestar general, sensación de mareo o desmayo) y que busquen atención médica inmediata si se presentan tales síntomas.

Trastornos hemorrágicos clínicamente significativos

Al igual que con cualquier otra inyección intramuscular, EVUSHELD debe administrarse con precaución a pacientes con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Resistencia antiviral

Los ensayos clínicos con EVUSHELD se llevaron a cabo cuando las variantes Alpha, Beta, Gamma y Delta eran predominantes. No existe certeza sobre la eficacia de tixagevimab y cilgavimab frente a algunas variantes circulantes del SARS-CoV-2 con susceptibilidad *in vitro* disminuida (ver punto 6.1).

Según los datos clínicos de PROVENT, se estima que la duración de la protección tras la administración de una dosis única de EVUSHELD (150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab) es de al menos 6 meses. Debido a la disminución observada en la actividad de neutralización *in vitro* frente a las subvariantes BA.1 y BA.1.1 (BA.1+R346K) de Ómicron, actualmente no se conoce la duración de la protección de EVUSHELD para estas subvariantes.

Vacunas frente a COVID-19

La profilaxis previa a la exposición con EVUSHELD no sustituye a la vacunación en personas en las que esté recomendada la vacunación frente a la COVID-19.

5.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacocinéticas

No se han realizado estudios de interacciones en humanos.

No se espera que EVUSHELD se metabolice por enzimas hepáticas o que se elimine por vía renal. Tixagevimab y cilgavimab no se excretan por vía renal ni se metabolizan por las enzimas del citocromo P450 (CYP); por lo tanto, son poco probables las interacciones con medicamentos que se excretan por vía renal o que son sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas del CYP.

Según el modelo farmacocinético (PK), la vacunación después de la administración de EVUSHELD no tuvo un impacto clínicamente relevante en el aclaramiento de EVUSHELD.

Según el modelo PK, la condición inmunodeprimida no tuvo un impacto clínicamente relevante sobre el aclaramiento de EVUSHELD.

Interacciones farmacodinámicas

No se han realizado estudios de interacciones en humanos.

5.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos, o éstos son limitados, relativos al uso de tixagevimab y cilgavimab en mujeres embarazadas.

No se han realizado estudios preclínicos de toxicidad reproductiva con tixagevimab y cilgavimab (ver punto 6.3). En los estudios de reactividad tisular cruzada con tixagevimab y cilgavimab utilizando tejidos fetales humanos, no se detectó unión de interés clínico. Se sabe que los anticuerpos de inmunoglobulina G1 (IgG1) humanos atraviesan la placenta;

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

por lo tanto, tixagevimab y cilgavimab tienen el potencial de transferirse de la madre al feto en desarrollo. No se conoce el potencial beneficio o riesgo de la transferencia placentaria de tixagevimab y cilgavimab al feto en desarrollo.

EVUSHELD solo se debe usar durante el embarazo si el posible beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si tixagevimab y cilgavimab se excretan en la leche materna, pero se sabe que la IgG materna se transfiere a la leche durante los primeros días después del nacimiento.

Dado que tixagevimab y cilgavimab se dirigen directamente a la proteína de la espícula de SARS-CoV-2, y en vista de la baja absorción sistémica tras la ingestión oral de anticuerpos, se puede considerar la administración de EVUSHELD durante la lactancia cuando esté clínicamente indicado.

Fertilidad

No hay datos acerca de los efectos de tixagevimab y cilgavimab sobre la fertilidad humana. No se han evaluado en estudios en animales los efectos sobre la fertilidad de machos y hembras.

5.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de EVUSHELD sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

5.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron reacciones en la zona de inyección (1,3%) e hipersensibilidad (1,0%).

Tabla de reacciones adversas

Un total de 4 210 participantes adultos recibieron 150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab, mediante inyección intramuscular, en estudios de profilaxis de fase III.

Las reacciones adversas de la Tabla 2 se organizan según la clasificación MedDRA por órganos y sistemas y la frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muy raras ($< 1/10\ 000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 2. Tabla de reacciones adversas

Clasificación MedDRA por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad ^a	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción relacionada con la inyección ^b	Poco frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacción en la zona de inyección ^c	Frecuente

^a Incluidos los términos preferentes erupción cutánea y urticaria

^b La descripción de eventos notificada bajo el término preferente Reacción relacionada con la inyección incluye dolor de cabeza, escalofríos y enrojecimiento, molestias o dolor cerca de donde se administró la inyección.

^c Incluidos los términos preferentes dolor en la zona de inyección, eritema en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección e induración de la zona de inyección.

Población pediátrica

No hay datos disponibles para pacientes pediátricos <18 años de edad (Ver punto 5.2 y 6.2).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Panamá.

[Portal Regional de Notificación en línea de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos de uso humano \(Noti-FACEDRA\).](#)

5.9. Sobredosis

No existe un tratamiento específico para la sobredosis con tixagevimab y cilgavimab. El tratamiento de la sobredosis debe consistir en medidas de apoyo generales, incluida la monitorización de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente.

En ensayos clínicos, se administraron dosis intramusculares de hasta 150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab y dosis intravenosas de hasta 1500 mg de tixagevimab y 1500 mg de cilgavimab sin toxicidad limitante de la dosis.

6. Propiedades Farmacológicas

6.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Sueros inmunes e inmunoglobulinas, anticuerpos monoclonales antivirales, código ATC: J06BD03

Mecanismo de acción

Tixagevimab y cilgavimab son dos anticuerpos monoclonales IgG1κ humanos recombinantes, con sustituciones de aminoácidos en las regiones Fc, para prolongar la semivida del anticuerpo y para reducir la función efectora del anticuerpo y el posible riesgo de enfermedad incrementada dependiente de anticuerpos (Ver puntos 6.3). Tixagevimab y cilgavimab pueden unirse simultáneamente a regiones no superpuestas del dominio de unión al receptor de la proteína de la espícula (*Spike Protein Receptor Binding Domain*,

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

RBD) de SARS-CoV-2. Tixagevimab, cilgavimab y su combinación se unen a la proteína de la espícula con constantes de disociación en el equilibrio de $KD=2,76 \text{ pM}$, $13,0 \text{ pM}$ y $13,7 \text{ pM}$, respectivamente, bloqueando su interacción con el receptor humano ACE2, lo que resulta en un bloqueo de la entrada del virus. Tixagevimab, cilgavimab y su combinación bloquearon la unión de RBD al receptor humano ACE2 con valores de CI_{50} de $0,32 \text{ nM}$ (48 ng/ml), $0,53 \text{ nM}$ (80 ng/ml) y $0,43 \text{ nM}$ (65 ng/ml), respectivamente.

Actividad antiviral

En un ensayo de neutralización del virus del SARS-CoV2 en células Vero E6, tixagevimab, cilgavimab y su combinación neutralizaron el SARS-CoV2 (aislado de USA-WA1/2020) con valores de CE_{50} de $60,7 \text{ pM}$ (9 ng/ml), $211,5 \text{ pM}$ (32 ng/ml) y $65,9 \text{ pM}$ (10 ng/ml), respectivamente. Estos valores in vitro se correlacionan con concentraciones séricas in vivo clínicamente eficaces de $2,2 \text{ µg/ml}$ de EVUSHELD.

Resistencia antiviral

Se realizaron pases en serie en cultivo celular del SARS-CoV-2 o del virus de la estomatitis vesicular recombinante que codifica la proteína de la espícula de SARS-CoV-2 (pseudovirus) en presencia de cilgavimab o tixagevimab por separado, o tixagevimab y cilgavimab en combinación. Se identificaron variantes de escape después del pase con cilgavimab, pero no con tixagevimab o tixagevimab y cilgavimab en combinación.

En ensayos de neutralización que utilizaron pseudovirus del SARS-CoV-2 recombinantes que albergaban sustituciones individuales en la espícula identificadas en variantes de SARS-CoV2 circulantes, las variantes con susceptibilidad reducida a tixagevimab por separado incluyeron aquellas con F486S (> 600 veces), F486V (121 a 149 veces) y las variantes con susceptibilidad reducida a cilgavimab por separado incluyeron aquellas con R346I (> 200 veces), K444E (> 200 veces), K444Q (> 200 veces) y K444R (> 200 veces).

Tixagevimab y cilgavimab en combinación retuvieron la actividad de neutralización completa o casi completa frente a las cepas variantes de pseudovirus y/o virus vivos del SARS-CoV2 que albergaban todas las sustituciones de la espícula identificadas en las variantes de preocupación Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) y Delta [+ K417N] (AY.1/AY.2), y Ómicron (BA.2). Unas VLP pseudotipadas que expresaban la proteína de la espícula y la variante Ómicron BA.1 de SARS-CoV-2 original (B.1.1.529) y Ómicron BA.1.1. (B.1.1.529 [+R346K]) mostraron una susceptibilidad reducida a tixagevimab y cilgavimab en combinación (Tabla 3).

Está actualmente en marcha la recopilación de datos para comprender mejor cómo las pequeñas reducciones en la actividad observadas en ensayos de SARS-CoV-2 original o VLP pseudotipadas pueden correlacionarse con los resultados clínicos.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Tabla 3. Datos de neutralización de pseudovirus y del SARS-CoV-2 para las sustituciones de variantes del SARS-CoV-2 con Tixagevimab y cilgavimab en combinación.

Linaje Pango con sustituciones de la proteína de la espícula	Sustituciones RBD características probadas	Reducción en la Susceptibilidad ^a		IC ₅₀ (ng/mL)	
		Pseudovirus ^b	Virus vivo ^c	Pseudovirus ^b	Virus vivo ^c
Variantes de preocupación					
B.1.1.7 (Alpha, Reino Unido)	N501Y	1,3 – 4,2	0,5 - 1,4	2,7 – 9,0	4 - 39,5
B.1.351 (Beta, Sudáfrica)	K417N: E484K: N501Y	2,5 – 5,5	0,9 - 3,8	5,6 – 11,4	6,5 - 256
P.1 (Gamma, Brasil)	K417T:E484K: N501Y	0,8 - 1,7	0,4 – 2,0	1,8 - 2,7	3,2 - 8
B.1.617.2 (Delta, India)	L452R:T478K	1 - 1,2	0,6 - 1,0	1,9 - 2,2	3 - 7,5
AY.1/AY.2 (Delta [+K417N], India)	K417N:L452R: T478K	1,0	ND	1,9	ND
B.1.1.529 Ómicron, 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
Ómicron BA.1.1 (Origen en Varios Países)	G339D:R346K: S371L: S373P: S375F:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: G496S:Q489R:N501Y: Y505H	424	176	466	1147
Ómicron BA.2 (Origen en Varios Países)	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
Variantes de interés					
B.1.525 (Eta, varios países)	E484K	1,8 - 3,0	ND	5 - 9,5	ND
B.1.526 (Iota, Estados Unidos)	E484K	0,7 - 3,4	0,3 - 1,8	1,8 - 4,5	1,0 - 7,0
B.1.617.1 (Kappa, India)	L452R:E484Q	0,9 - 3,4	0,5 - 1,3	2,5 - 5,1	2,0 - 5,0
C.37 (Lambda, Perú)	L452Q:F490S	0,7	ND	1,1	ND
B.1.621 (Mu, Colombia)	R346K:E484K:N501Y	7,5	ND	13,5	ND
Alertas de variantes bajo vigilancia					
B.1.427 / B.1.429 (Épsilon, Estados Unidos)	L452R	0,8 - 2,9	1,3 - 3,5	1,2 - 4,4	5,0 - 14,0
R.1 (varios países)	E484K	3,5	ND	4,6	ND
B.1.1.519 (Varios países)	T478K	1,0	ND	2,3	ND
C.36.3 (varios países)	R346S:L452R	2,3	ND	3,9	ND
B.1.214.2 (varios países)	Q414K:N450K	0,8	ND	1,6	ND
B.1.619.1 (varios países)	N440K:E484K	3,3	ND	7,6	ND
Variantes a las que anteriormente se hacía un seguimiento					
P.2 (Zeta, Brasil)	E484K	2,9	ND	10,4	ND
B.1.616 (Francia)	V483A	0,4 - 0,5	ND	1,1 – 1,2	ND
A.23.1 (Reino Unido)	V367F	0,4	ND	0,5	ND
A.27 (varios países)	L452R:N501Y	0,8	ND	1,8	ND
AV.1 (varios países)	N439K:E484K	5,9	ND	13,0	ND

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

- ^a Rango de la reducción de la potencia in vitro en múltiples conjuntos de sustituciones concurrentes y/o laboratorios de análisis que utilizan ensayos de calidad de investigación; media del factor de cambio (número de veces) en la concentración inhibitoria máxima 50 (CI50) del anticuerpo monoclonal requerido para una reducción del 50% en la infección en comparación con la cepa de referencia de tipo salvaje.
- ^b Se analizaron pseudovirus que expresaban la proteína variante de la espícula de SARS-CoV-2 completa y sustituciones de la espícula características individuales, excepto L452Q, incluidas Alpha (+L455F, E484K, F490S, Q493R y/o S494P) y Delta (+K417N) que albergaban sustituciones de RBD adicionales indicadas que ya no se detectan o se detectan en niveles extremadamente bajos dentro de estos linajes.
- ^c Se analizó SARS-CoV-2 original que expresaba la proteína variante de la espícula completa, incluida la Alpha (+E484K o S494P) que albergaba sustituciones de RBD indicadas adicionales que ya no se detectan o se detectan a niveles extremadamente bajos dentro de estos linajes.
- ND, no determinado; RBD, dominio de unión al receptor.

Se desconoce cómo los datos de susceptibilidad a la neutralización de pseudovirus o del SARS-CoV-2 original se correlacionan con los resultados clínicos.

En PROVENT, los datos de secuenciación recopilados en las visitas por enfermedad estaban disponibles para 21 participantes con infección por COVID-19 (6 que recibieron tixagevimab y cilgavimab y 15 placebo). En una fracción alélica $\geq 25\%$, 14 participantes se infectaron con variantes de preocupación o variantes de interés, incluidos 8 participantes con Alpha (B.1.1.7) (8 con placebo), 1 participante con Beta (B.1.351) (1 que recibió tixagevimab y cilgavimab), 3 participantes con Delta (B.1.617.2) (3 con placebo) y 2 participantes con Épsilon (B.1.429) (2 que recibieron tixagevimab y cilgavimab). Las sustituciones de RBD de la proteína de la espícula adicionales detectadas en una fracción alélica $\geq 3\%$ incluyeron a V503F en el grupo de tixagevimab y cilgavimab.

Es posible que las variantes asociadas a la resistencia a tixagevimab y cilgavimab juntos puedan tener resistencia cruzada con otros anticuerpos monoclonales dirigidos al RBD del SARS-CoV-2.

Tixagevimab y cilgavimab juntos mantuvieron la actividad frente a los pseudovirus que albergan sustituciones individuales de la espícula de SARS-CoV-2 (E484D/K/Q, F490S, Q493R, S494P, K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, F486V y Q493K) identificados en las variantes de escape de neutralización de otros anticuerpos monoclonales dirigidos al RBD de la proteína de la espícula de SARS-CoV-2.

Efectos farmacodinámicos

En PROVENT, después de una dosis intramuscular de 150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab, las GMT de anticuerpos neutralizantes a los 7 (n=891), 28 (n=954) y 57 (n=43) días después de la dosis fueron similares a las observadas en el estudio de fase I con voluntarios sanos y fueron 16, 22 y 17 veces más altas, respectivamente, que las GMT medidas en el plasma de pacientes convalecientes con COVID-19 (GMT=30,8).

Inmunogenicidad

En PROVENT hasta el día 183, se detectaron anticuerpos anti-tixagevimab, anti-cilgavimab y anti- EVUSHELD como resultado del tratamiento en 0,8% (6/716), 1,1% (7/644) y 1,3% (10/743) de los participantes en los que se pudieron evaluar los ADA, que recibieron EVUSHELD. No se ha observado evidencia de una asociación de ADA con ningún impacto sobre la eficacia o la seguridad.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Eficacia clínica

PROVENT

PROVENT es un ensayo clínico de fase III actualmente en marcha, aleatorizado (2:1), doble ciego y controlado con placebo que estudia EVUSHELD para la profilaxis previa a la exposición de la COVID-19 en adultos ≥ 18 años de edad. Los participantes reclutados fueron personas consideradas con mayor riesgo de respuesta inadecuada a la inmunización activa (debido a la edad ≥ 60 años de edad, comorbilidades, enfermedad crónica preexistente, inmunodepresión o intolerancia a la vacuna) o con mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 (debido a su ubicación o circunstancias en el momento del reclutamiento, por ejemplo, profesionales sanitarios, incluidos los trabajadores de centros de larga estancia, trabajadores en contextos industriales de alto riesgo o que viven en proximidad de alta densidad, incluidos los estudiantes en residencias y barracas militares). Los participantes recibieron 150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab o placebo, administrados mediante dos inyecciones intramusculares separadas. El estudio excluyó a los participantes con antecedentes de infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio o positividad de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en el cribado.

Los datos demográficos iniciales estuvieron bien equilibrados entre los grupos de EVUSHELD y placebo. La mediana de la edad fue de 57 años (el 24% de los participantes tenían 65 años de edad o más y el 4% de los participantes tenían 75 años de edad o más), el 46% de los participantes eran mujeres, el 73% eran blancos, el 3.3% eran asiáticos, el 17% eran negros/afroamericanos y el 15% eran hispanos/latinos. De los 5 197 participantes, el 78% tenían comorbilidades iniciales o características asociadas a un mayor riesgo de COVID-19 grave, incluidas la obesidad (42%), diabetes (14%), enfermedad cardiovascular (8%), cáncer, incluidos antecedentes de cáncer (7%), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (5%), enfermedad renal crónica (5%), hepatopatía crónica (5%), tratamiento inmunosupresor (3%) y patologías que comportan inmunosupresión (<1%).

El análisis primario incluyó a 5 172 participantes con RT-PCR negativa para SARS-CoV-2 al inicio del estudio, de los cuales 3 441 recibieron EVUSHELD y 1731 recibieron placebo. EVUSHELD redujo significativamente ($p < 0,001$) el riesgo de enfermedad sintomática positiva por RT-PCR para el SARS-CoV-2 (COVID-19) en comparación con placebo (Tabla 4). La mediana de tiempo de seguimiento posterior a la administración fue de 83 días.

Tabla 4. Incidencia de COVID-19

	N	Número de eventos ^a , n (%)	Reducción del riesgo relativo, % (IC del 95 %)
EVUSHELD ^b	3 441	8 (0,2%)	77% (46-90)
Placebo	1 731	17 (1,0%)	

IC=intervalo de confianza, N=número de participantes en el análisis.

^a Variable primaria, se definió a un participante como un caso de COVID 19 si su primer caso de enfermedad sintomática positiva para el SARS-CoV-2 por RT-PCR se produjo después de la administración y antes del día 183.

^b 150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab.

La eficacia fue consistente en todos los subgrupos predefinidos, incluidos la edad, el género, el origen étnico y las comorbilidades o características iniciales asociadas con un mayor riesgo de COVID-19 grave.

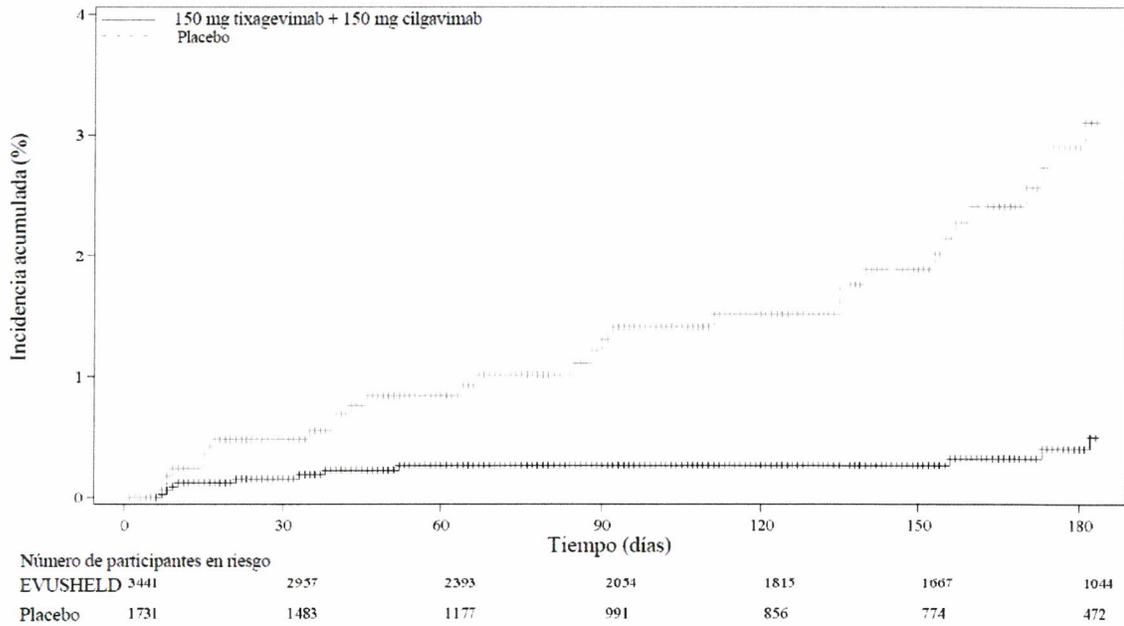
DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Entre los participantes que recibieron EVUSHELD no hubo eventos de COVID-19 graves/críticos (definidos como enfermedad sintomática con RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 con al menos neumonía [fiebre, tos, taquipnea o disnea e infiltrados pulmonares] o hipoxemia [$SpO_2 < 90\%$ en aire ambiente y/o dificultad respiratoria grave] y una puntuación de al menos 5 en la Escala de Progresión Clínica de la OMS) en comparación con un evento (0,1%) entre los participantes que recibieron placebo.

Posteriormente se actualizaron los datos de seguridad y eficacia en un análisis post-hoc adicional. La mediana de seguimiento fue de 6,5 meses para los participantes tanto del grupo de EVUSHELD como del grupo de placebo. La reducción del riesgo relativo de enfermedad sintomática por SARS-CoV-2 confirmada por RTPCR fue del 83% (IC del 95%: 66 - 91), con 11/3441 (0,3%) eventos en el grupo de EVUSHELD y 31/1 731 (1,8%) eventos en el grupo de placebo, ver la Figura 1). Entre los participantes que recibieron EVUSHELD no hubo eventos de COVID-19 graves/críticos, en comparación con cinco eventos entre los participantes que recibieron placebo.

En los análisis exploratorios de todos los participantes que recibieron EVUSHELD o placebo, incluidos 25 participantes que posteriormente resultaron ser positivos por RT-PCR para SARS-CoV-2 al inicio, la reducción del riesgo relativo de enfermedad sintomática positiva por RT-PCR para SARS-CoV-2 fue del 78% (IC del 95%: 59 - 88), con 14/3 460 (0,4%) eventos en el grupo de EVUSHELD y 31/1 737 (1,8%) eventos en el grupo de placebo con una mediana de seguimiento de 6,5 meses.

Figura 1. Kaplan Meier: incidencia acumulada de COVID-19 sintomática



DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los estudios con EVUSHELD en uno o más grupos de la población pediátrica en la profilaxis de COVID-19 (ver punto 5.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

6.2. Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de tixagevimab y cilgavimab es comparable, lineal y proporcional a la dosis entre 150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab y 1 500 mg de tixagevimab y 1 500 mg de cilgavimab después de una administración intravenosa única.

Absorción

Después de una dosis intramuscular de 150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab en voluntarios sanos, la media (% CV) de la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) fue de 16,5 (35,6%) y de 15,3 (38,5%) $\mu\text{g/mL}$ para tixagevimab y cilgavimab, respectivamente, que se alcanzó con una mediana de $T_{m\acute{a}x}$ de 14 días. La biodisponibilidad absoluta estimada después de una dosis única intramuscular de 150 mg fue del 68,5% para tixagevimab y del 65,8% para cilgavimab.

Según el modelo farmacocinético/farmacodinámico, se estima que el tiempo para alcanzar la concentración sérica protectora mínima (2,2 $\mu\text{g/mL}$) es de 6 horas después de la administración intramuscular de 150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab en la región glútea.

Distribución

Según el modelo farmacocinético, el volumen de distribución central medio fue de 2,72 L para tixagevimab y 2,48 L para cilgavimab. El volumen de distribución periférico fue de 2,64 L para tixagevimab y de 2,57 L para cilgavimab.

Biotransformación

Se espera que tixagevimab y cilgavimab se degraden en pequeños péptidos y aminoácidos que los componen a través de vías catabólicas de la misma manera que los anticuerpos IgG endógenos.

Eliminación

El aclaramiento (CL) fue de 0,041 l/día para tixagevimab y 0,041 l/día para cilgavimab con una variabilidad interindividual del 21% y 29%, respectivamente. La mediana de la semivida de eliminación terminal estimada en la población fue de 89 días para tixagevimab y de 84 días para cilgavimab.

En PROVENT, después de una dosis intramuscular de 150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab, la mediana de la concentración sérica de EVUSHELD fue de 8,3 $\mu\text{g/ml}$ (rango 1,3 a 19,5 $\mu\text{g/ml}$) el día 183.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios específicos para examinar los efectos de la insuficiencia renal en la farmacocinética de tixagevimab y cilgavimab.

Tixagevimab y cilgavimab no se eliminan intactos en la orina, por lo que no se espera que la insuficiencia renal afecte significativamente a la exposición de tixagevimab y cilgavimab. Del mismo modo, no se espera que la diálisis afecte a la PK de tixagevimab y cilgavimab.

Según el análisis de PK poblacional, no hay diferencia en el aclaramiento de tixagevimab y cilgavimab en pacientes con insuficiencia renal leve (N=978) o moderada (N=174) en comparación con pacientes con función renal normal. En el modelo de PK poblacional, no hubo suficientes participantes con insuficiencia renal grave (N=21) para extraer conclusiones.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos para examinar los efectos de la insuficiencia hepática en la PK de tixagevimab y cilgavimab. Se espera que el impacto de la insuficiencia hepática en la PK de tixagevimab y cilgavimab sea bajo.

Se espera que tixagevimab y cilgavimab sean catabolizados por múltiples tejidos a través de la degradación proteolítica en aminoácidos y el reciclado en otras proteínas; por lo tanto, no se espera que la insuficiencia hepática afecte la exposición de tixagevimab y cilgavimab.

Edad avanzada

De los 2 560 participantes en el análisis combinado de PK, el 21% (N=534) tenía 65 años de edad o más y el 4,2% (N=107) tenía 75 años de edad o más. No hay una diferencia clínicamente significativa en la PK de tixagevimab y cilgavimab en sujetos geriátricos (\geq 65 años de edad) en comparación con individuos más jóvenes.

Población pediátrica

No se ha evaluado la PK de tixagevimab y cilgavimab en individuos <18 años de edad.

Con base en el uso de modelos y simulación de PK poblacional, se espera que el régimen de dosificación recomendado produzca exposiciones séricas comparables de tixagevimab y cilgavimab en adolescentes de 12 años de edad o mayores que pesen al menos 40 kg, a las observadas en adultos, ya que se han incluido adultos con peso corporal similar en el ensayo clínico PROVENT.

Peso corporal elevado

Según el análisis PK poblacional, se observó una disminución en las concentraciones séricas de EVUSHELD con el aumento del peso corporal. La predicción de la concentración sérica media en un adulto que pesaba >95 kg después de la administración intramuscular de 150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab fue aproximadamente un 37% más baja que en un adulto que pesaba 65 kg.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Otras poblaciones especiales

Según un análisis de PK poblacional, el género, la edad, la raza, el origen étnico, la enfermedad cardiovascular, la diabetes y el sistema inmunitario no tuvieron ningún efecto clínicamente relevante sobre la PK de tixagevimab y cilgavimab.

6.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de potencial carcinogénico, mutagénesis ni toxicidad para la reproducción con tixagevimab y cilgavimab.

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de unión a tejidos y un estudio de toxicidad de dosis única en macacos que incluye la evaluación de la farmacología de seguridad y la tolerancia local.

Potenciación de la infección dependiente de anticuerpos (ADE, por sus siglas en inglés)

Se evaluó el potencial de tixagevimab y cilgavimab para mediar la entrada viral dependiente de anticuerpos en células Raji que expresaban FcγRII, co-incubadas con virus recombinante pseudotipado con proteína de la espícula de SARS-CoV-2, con concentraciones de anticuerpos en un rango de 6,6 nM (1 µg/ml) a 824 pM (125 ng/ml). Tixagevimab, cilgavimab y tixagevimab y cilgavimab en combinación no mediaron la entrada del pseudovirus en estas células.

El potencial de ADE también se evaluó en un modelo de primates no humanos de SARS-CoV-2 usando EVUSHELD. La administración intravascular antes de la inoculación del virus produjo una mejora dependiente de la dosis en todos los resultados medidos (ARN viral total en los pulmones o las mucosas nasales, niveles de virus infeccioso en los pulmones según las mediciones de TCID50 y daño pulmonar y patología con base en las mediciones histológicas). No se observó evidencia de potenciación de la enfermedad con ninguna de las dosis evaluadas, incluidas las dosis de subneutralización hasta 0,04 mg/kg.

7. Datos Farmacéuticos

7.1. Lista de excipientes

Histidina
Hidrocloruro de histidina monohidrato
Sacarosa
Polisorbato 80
Agua para preparaciones inyectables

7.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros.

7.3. Periodo de validez

Vial sin abrir

18 meses Vial abierto

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 4 horas entre 2 °C y 25 °C. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura excluya los riesgos de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

Jeringas preparadas

Las jeringas preparadas se deben administrar inmediatamente. Si no es posible la administración inmediata, los tiempos de conservación en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no excederán las 4 horas entre 2 °C y 25 °C.

7.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No congelar.

No agitar.

Para las condiciones de conservación tras la perforación inicial del vial y la preparación de las jeringas, ver punto 7.3.

7.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de tixagevimab

1,5 ml de solución inyectable en un vial de vidrio transparente cerrado con un tapón de elastómero de clorobutilo sellado con una tapa tipo flip-off de aluminio de color gris oscuro.

Vial de cilgavimab

1,5 ml de solución inyectable en un vial de vidrio transparente cerrado con un tapón de elastómero de clorobutilo sellado con una tapa tipo flip-off de aluminio de color blanco.

Tamaño del envase: cada envase contiene 2 viales: 1 vial de tixagevimab y 1 vial de cilgavimab.

7.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de manejo

Este medicamento debe ser manipulado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para asegurar la esterilidad de cada dosis.

Inspeccionar visualmente los viales para detectar partículas y decoloración. Tanto tixagevimab como cilgavimab son soluciones transparentes a opalescentes, incoloras a ligeramente amarillas. Desechar los viales si la suspensión está turbia, decolorada o se observan partículas visibles.

No agitar los viales.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Cada dosis de 1,5 ml de tixagevimab y 1,5 ml de cilgavimab se extrae en una jeringa separada para administrar por vía intramuscular en dos músculos diferentes, preferiblemente en los músculos glúteos.

Para las condiciones de conservación tras la perforación inicial del vial y la preparación de las jeringas, ver punto 7.3.

Se debe desechar cualquier porción de solución no utilizada.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

8. Titular del producto

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

9. Referencia - Versión

Local: 05/04/2022
Basado en EMA SMPC 25/03/2022
Doc ID-004857300 v1.0

La decisión de autorizar se basa en el reconocimiento de Autoridades Regulatorias Nacionales de Alto Estándar, Autoridades Regulatorias Nacionales Regionales o la lista de uso de emergencia de la OMS, las cuales han emitido su Autorización de Uso de Emergencia.

La Autorización de Uso de Emergencia otorgada a **“EVUSHELD (Tixagevimab co-empacado con cilgavimab) Solución Inyectable”** no constituye un Registro Sanitario.

Fecha de emisión de Aprobación: 27 de mayo de 2022.

Duración de la Autorización.

La AUE otorgada será válida hasta cuando se promulgue una declaración del cese de la Emergencia Nacional, o se decida la cancelación por la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, ante circunstancias en que el uso constituya un riesgo a la salud de la población por encima del beneficio esperado.

[F] NOMBRE LAU
ROBINSON ELVIA
CARMEN - ID
1-19-1389

Firmado digitalmente por [F]
NOMBRE LAU ROBINSON
ELVIA CARMEN - ID 1-19-1389
Fecha: 2022.05.27 17:19:57
-05'00'

Mgtra. Elvia C. Lau R.
Directora Nacional de Farmacia y Drogas
Cédula: 1-19-1389

Fundamento legal:
Ley 66 de 10 de noviembre de 1947 que aprueba el Código Sanitario de la República de Panamá;
Ley 1 de 10 de enero de 2001 Sobre medicamentos y otros productos para la salud humana;
Decreto Ejecutivo No. 64 de 28 de enero de 2020;
Decreto Ejecutivo No. 834 de 30 de agosto de 2021;
Resolución No. 280 de 13 de octubre de 2021

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

ANEXO 1
ETIQUETADO

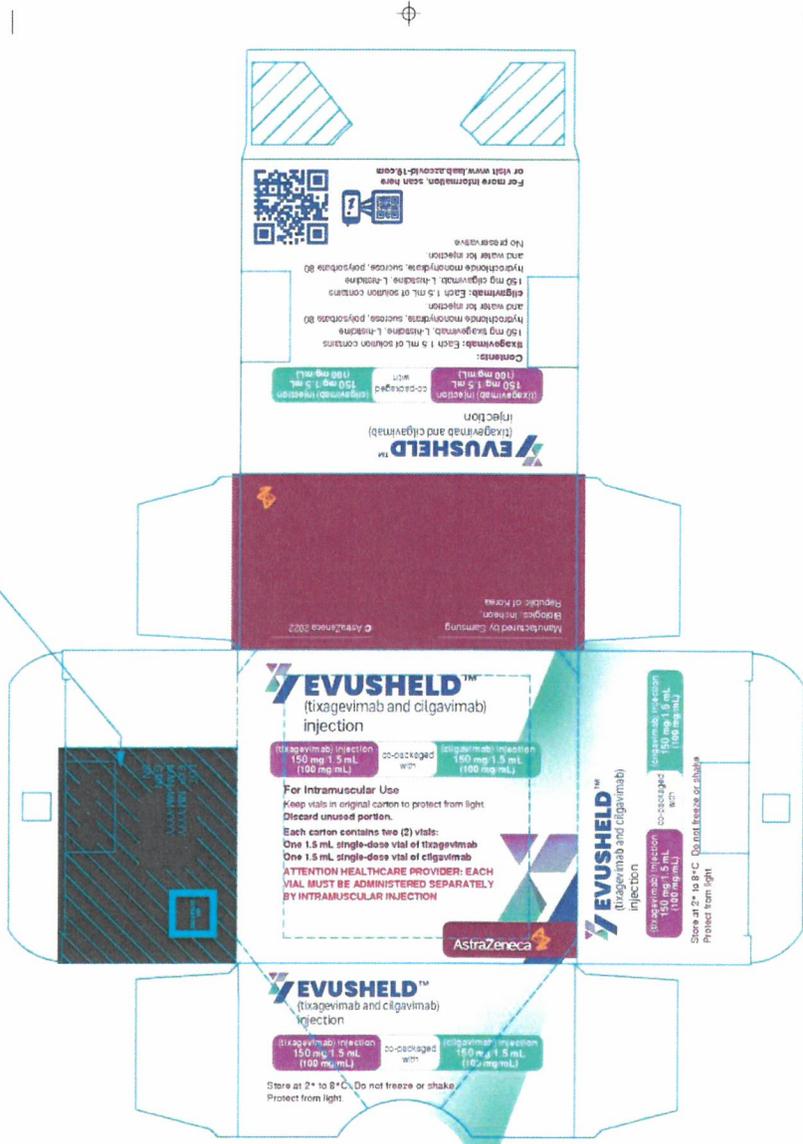
DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

AstraZeneca AB, Forskargatan 18, Sodertalje, 151 85 Suecia

	
Schedul Job No.: 1065772804020914501020 Date: 18-01-2022 Ops Component Code: AON Drawing Ref: AZC29C Packing Code 1: N/A Packing Code 2: N/A Description: PC-141504 AZEVUSHELD-150mg/15ml Carton-Standard English	Printable colours: P455 P228 P130 P350 P2592 P2239 Aggravant: Black
Non Print: Technical Info Print	

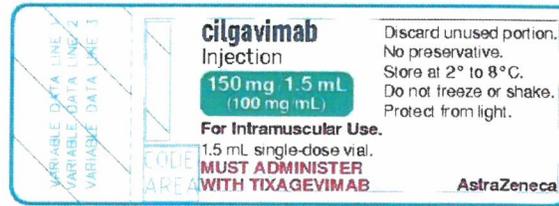
SCS is a Multinational International Corporation
 Body Text Size: 7.0 pt Smallest Text Size: 7.0 pt

AREA MUST BE COLOURED WITH
 BLACK. AREA RESERVED FOR
 VARIABLE DATA



Reserved area to be left without varnish
 Reserved area
 AREA MUST BE COLOURED WITH BLACK. AREA RESERVED FOR VARIABLE DATA
 Area for Tamper Evident Label
 TAMPER EVIDENT Label

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS



Text area
for artwork

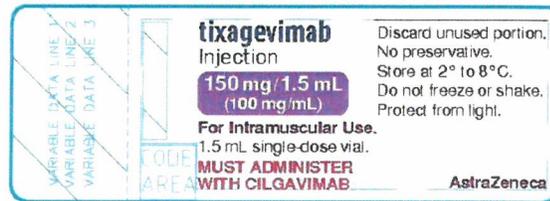


Reserved area



Artwork: AOR_136061_s3_EvuSheld_AZD1061_cilgavimab_label_150mg-1.5mL_SweOps_SE--v1			
Created by: JH GPD&A Date: 27/Sept/2021 Fonts used: Nimbus, Flama, OCRB Body font size: 6 pt Smallest font: 6 pt Layout used: AZLA121C Dimensions: 70 x 25 mm	Print Colours  Black  P228  P3591  P485  P2239		Non-print  Tech Info
	Barcode details Type of barcode Data		
 Bar prints 100mm @ 100%			Global Packaging Design & Artwork 

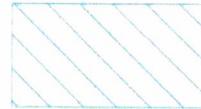
DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

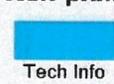
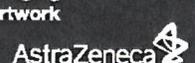


Text area
for artwork

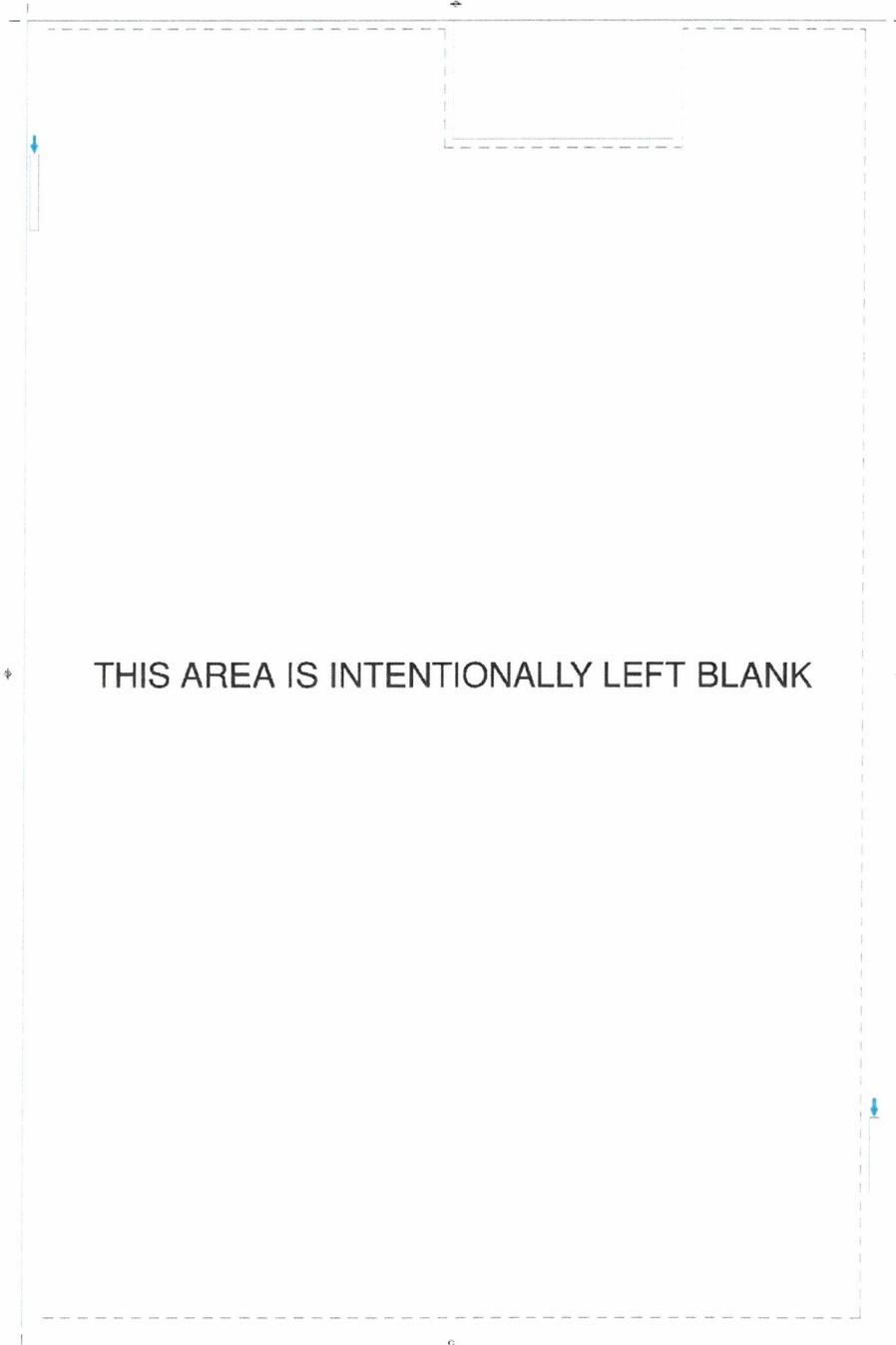


Reserved area



Artwork: AOR_136061_s2_EvuSheld_AZD8995_tixagevimab_label_150mg-1.5mL_SweOps_SE--v1		
Created by: JH GPD&A Date: 27/Sept/2021 Fonts used: Nimbus, Flama, OCRB Body font size: 6 pt Smallets font: 6 pt Layout used: AZLA121C Dimensions: 70 x 25 mm	Print Colours 	Non-print 
	Barcode details Type of barcode Data Databar (RSS) Limited (01) 1 03 0310 1061 01 5	
 Bar prints 100mm @ 100%		Global Packaging Design & Artwork 

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

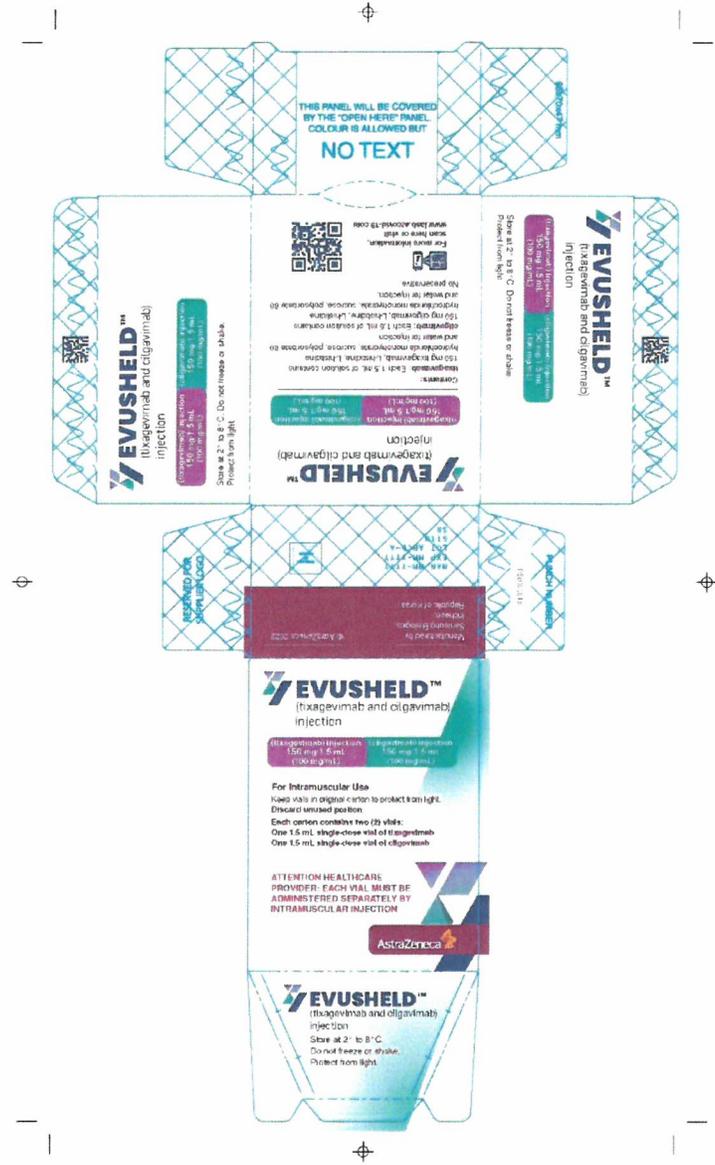


LABORATORIO	PROCESO DE CALIFICACIÓN	Resultados	Por favor
Fecha	01/27/20		
Elaborado por			
Revisado por			
Aprobado por			
Observaciones			

Escala: 100%
Diseño: 100%
Color: 100%

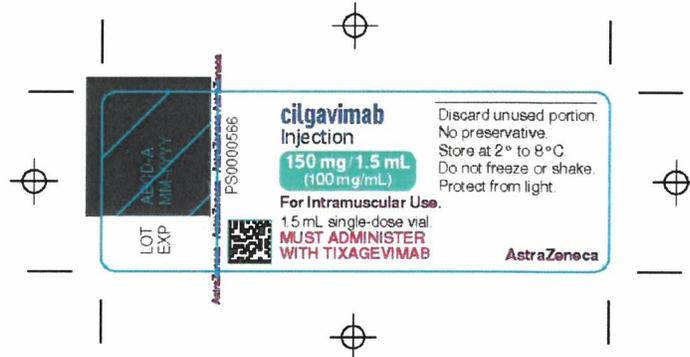
DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

AstraZeneca AB, Gärtnavägen, Sodertalje, 151 85 Suecia (SBC)



	Schwerk Job No.: 10659672340296881 0020 Date: 04-02-2022 Ops Component Code: P50000513 Drawing Ref: SBC_Cx_9502047-v4 Packing Code 1: P50000513 Packing Code 2: N/A Description: Evusheld Carton 150/150mg 2x1.5ml Standard English	Printable Colours:  Agave Varnish	Non Print: 	
	 Bar prints 100mm @ 100%	Body text size: 7.0 pt Smallest text size: 7.0 pt	Bar codes: Type: CG Number: www.astrazeneca.com	

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS



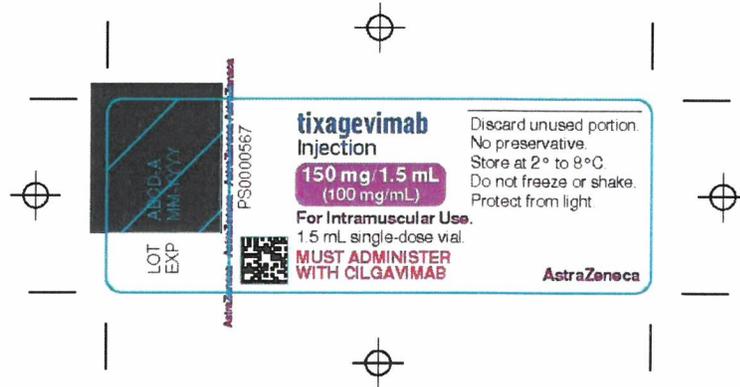
PERFORATION

	Schawk Job No.: 106760389/402740144 0020 Date: 22-02-2022 Ops Component Code: PS0000566 Drawing Ref: SBC-La-70x25-v4 Packing Code 1: PS0000566 Packing Code 2: N/A Description: Cilgavimab (AZD1061) Label 150mg-1.5ml Standard English	Printable Colours:  Black  P228  P3591  P485  P2239 Fluorescent varnish	Non Print:  Technical Info  Profile	
	SGK is a Matthews International Corporation			



Body text size	Smallest text size
6.0 pt	6.0 pt

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS



PERFORATION

	Schawk Job No.: 106760544/402740261 0020 Date: 22-02-2022 Ops Component Code: PS0000567 Drawing Ref: SBC-La-70x25-v4 Packing Code 1: PS0000567 Packing Code 2: N/A Description: Tixagevimab (AZD8895) Label 150mg-1.5ml Standard English	Printable Colours: 	Non Print: 	
	SGK is a Matthews International Corporation			



Bar prints 100mm @ 100%

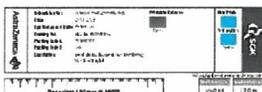
Body text size
 6.0 pt

Smallest text size
 6.0 pt

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

• THIS AREA IS INTENTIONALLY LEFT BLANK •



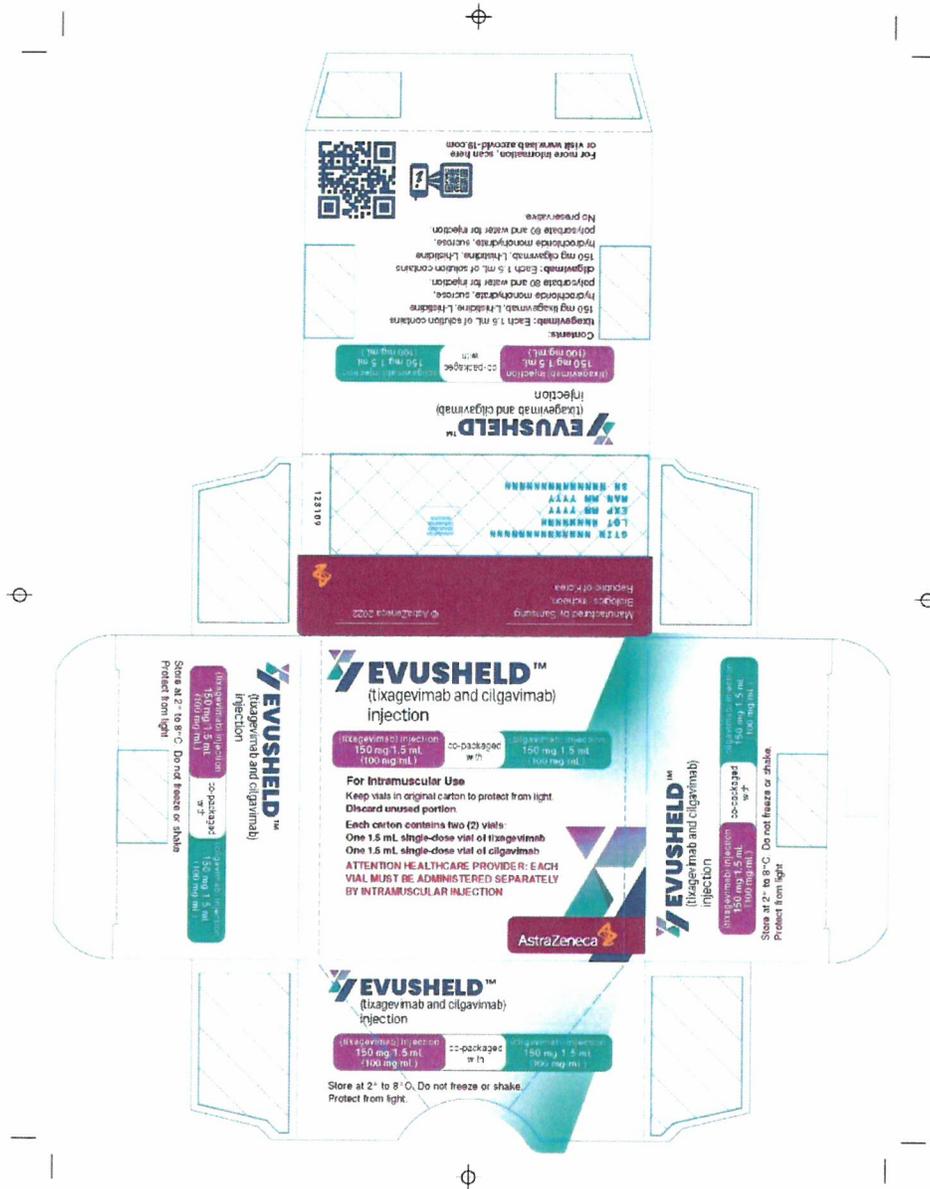
DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

THIS AREA IS INTENTIONALLY LEFT BLANK



DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Sharp Packaging Services, LLC, 7451 Keebler Way, Allentown, PA 18106, EE. UU. (SHARP)



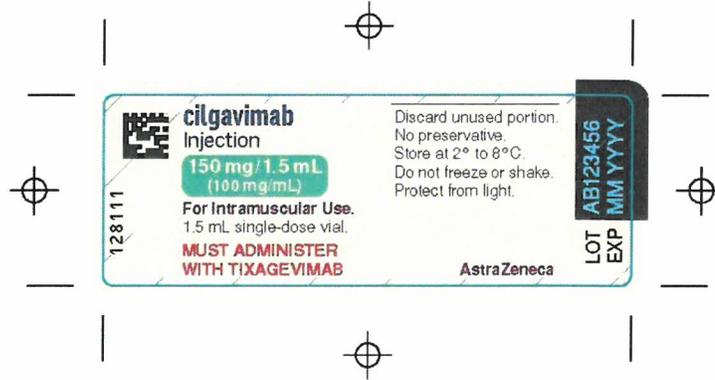
	Schwerk Job No.: 100837619402763492 0020 Date: 09-03-2022 Ops Component Code: 128109 Drawing Ref: AZB-EXT-Sharp-Ca-80x45x85-v5 Packing Code 1: N/A Packing Code 2: N/A Description: Evusheld Carton 150mg/150mg-Vial-2x1.5ml Standard English	Printable Colours: 	Non Print: 
	Aqueous Varnish		



SKK is a Matthews International Corporation	
Body text size 7.0 pt	Smallest text size 7.0 pt

Bar prints 100mm @ 100%

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS



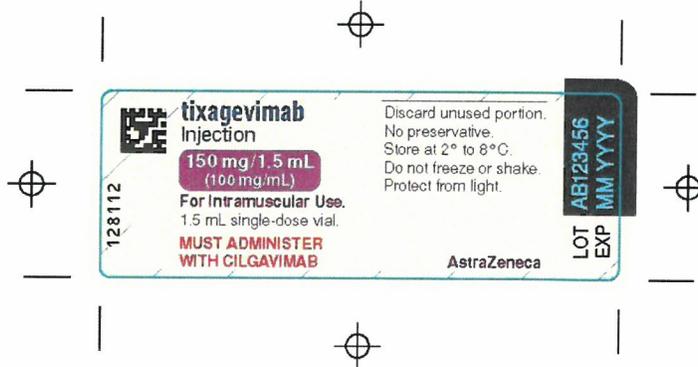
RESERVED AREA

	Schawk Job No.: 106837776/402763514 0230 Date: 10-03-2022 Ops Component Code: 128111 Drawing Ref: AZB-EXT-Sharp-La-69.8x25.4-v2 Packing Code 1: 128111 Packing Code 2: N/A Description: EvuSheld cilgavimab Label Vial 1.5ml Standard English	Printable Colours:  Black  P228  P3591  P485  P2239 Primer Varnish	Non Print:  Technical Info  Profile	
	SGK is a Matthews International Corporation			



Body text size	Smallest text size
6.0 pt	6.0 pt

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS



RESERVED
AREA

	Schawk Job No.: 106837687/402763504 0230 Date: 11-03-2022 Ops Component Code: 128112 Drawing Ref: AZB-EXT-Sharp-La-69.&x254-v2 Packing Code 1: 128112 Packing Code 2: N/A Description: EvuSheld tixagevimab Label Vial 1.5ml Standard English	Printable Colours: 	Non Print: 	
	SGK is a Matthews International Corporation			



Body text size	Smallest text size
6.0 pt	6.0 pt

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

⊕

118 7

THIS AREA IS INTENTIONALLY LEFT BLANK



THIS AREA IS INTENTIONALLY LEFT BLANK



THIS AREA IS INTENTIONALLY LEFT BLANK

⊕

⊕

	Solicitud de No.: 130279-04-120221-0000 Sub: 09-03-2022 Org. Componente: 120112 Resolución: 2022-07-08-001 - 001-2022-08 Participación: 130279 Resolución: 2022-07-08-001 - 001-2022-08 Resolución: 2022-07-08-001 - 001-2022-08 www.mef.gob.pa	Prevalencia: <input type="checkbox"/> Color: <input type="checkbox"/> Res. Pinta: <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	Bar prints 100mm @ 100%	36.0 pt 17.0 pt	

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS



THIS AREA IS INTENTIONALLY LEFT BLANK

	Nombre del Medicamento: AstraZeneca COVID-19 Vaccine	Presentación:	Envase Primario:
	Forma: Solución inyectable	Color:	Material del Envase:
	Código de Registro: 10000000000000000000	Color del Envase:	Material del Envase:
	Nombre del Fabricante: AstraZeneca	Color del Envase:	Material del Envase:
	País de Origen: Reino Unido	Color del Envase:	Material del Envase:

Bar printed at 100mm @ 100%

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

ANEXO 2

PROSPECTO / INSERTO

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

EVUSHELD 150 mg + 150 mg solución inyectable tixagevimab + cilgavimab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que se le administre este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es EVUSHELD y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de la administración de EVUSHELD
3. Cómo usar EVUSHELD
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de EVUSHELD
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es EVUSHELD y para qué se utiliza

EVUSHELD se compone de dos principios activos, tixagevimab y cilgavimab. Ambos son medicamentos denominados *anticuerpos monoclonales*. Estos anticuerpos son proteínas que se unen a una proteína específica del SARS-CoV-2, el virus que causa la COVID-19. Al unirse a esta proteína, evitan que el virus entre en las células humanas.

EVUSHELD se usa para la profilaxis (prevención) pre-exposición de la infección por COVID-19 en adultos y adolescentes de 12 años de edad en adelante que pesen al menos 40 kg.

2. Qué necesita saber antes de que se le administre EVUSHELD

Este medicamento no debe administrarse

- si es **alérgico** al tixagevimab, cilgavimab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de la administración de EVUSHELD

- si tiene un bajo número de plaquetas en sangre (que ayudan a que coagule la sangre), cualquier problema de coagulación o está tomando algún medicamento para prevenir la formación de coágulos sanguíneos (un anticoagulante).

Contacte con un médico, farmacéutico o enfermero, o busque atención médica inmediatamente:

- si nota algún síntoma de un **evento cardíaco**, como:
 - dolor en el pecho;
 - dificultad respiratoria;
 - una sensación general de incomodidad, enfermedad o malestar;
 - sensación de mareo o desmayo.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

- si nota algún signo de una reacción alérgica grave, como:
 - dificultad para respirar o tragar;
 - hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta;
 - picor intenso de la piel, con sarpullido.

Niños y adolescentes

EVUSHELD no se debe administrar a niños menores de 12 años de edad o que pesen menos de 40 kg.

Otros medicamentos y EVUSHELD

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto se debe a que no se sabe aún si este medicamento afecta a otros medicamentos, o si es afectado por ellos.

Embarazo y lactancia

Consulte a su médico o enfermero si está embarazada, o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.

- Esto se debe a que no hay suficiente información para asegurar si el medicamento es seguro para su uso durante el embarazo.
- Este medicamento será administrado sólo si los potenciales beneficios del tratamiento superan a los potenciales riesgos para la madre o el niño no nacido.

Informe a su médico o enfermero si está en periodo de lactancia.

- Esto se debe a que no hay suficiente información sobre si este medicamento pasa a la leche materna, o cuáles podrían ser los efectos sobre el bebé o la producción de leche.
- Su médico le ayudará a decidir si continuar amamantando o comenzar el tratamiento con este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que EVUSHELD afecte su capacidad para conducir o usar máquinas.

3. Cómo se administra EVUSHELD

La **dosis recomendada** es de 300 miligramos (mg), administrada en dos inyecciones:

- 150 mg de tixagevimab
- 150 mg de cilgavimab

EVUSHELD consta de dos soluciones separadas, una que contiene tixagevimab y una que contiene cilgavimab. Su médico o enfermero se las administrará **inyectando cada una en un músculo separado**, normalmente una en cada uno de los músculos glúteos. Se administrarán las 2 inyecciones una después de la otra.

Su médico o enfermero decidirán durante cuánto tiempo debe usted ser monitorizado clínicamente después de ser administrado el medicamento. Esto es en caso de que hubiera algún efecto adverso.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- reacción de hipersensibilidad (erupción o erupción roja con picor o sarpullido)
- reacción en la zona de inyección (dolor, enrojecimiento, picor, inflamación cerca de la zona donde se realizó la inyección)

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- reacción relacionada con la inyección (ejemplos de esto incluyen el dolor de cabeza, escalofríos y enrojecimiento, molestias o dolor cerca de donde se administró la inyección)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, **consulte a su médico, farmacéutico o enfermero**, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de EVUSHELD

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Su médico, farmacéutico o enfermero es responsable de la conservación de este medicamento y de deshacerse correctamente del producto que no se utilice. La siguiente información está destinada a profesionales sanitarios.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta del vial después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Viales sin abrir:

- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
- No congelar.
- No agitar.
- Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Las jeringas preparadas se deben utilizar inmediatamente. Si fuera necesario, puede conservar las jeringas preparadas durante no más de 4 horas, de 2 °C a 25 °C.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de EVUSHELD

Los principios activos son:

- tixagevimab – 150 mg en 1,5 ml de solución.
- cilgavimab – 150 mg en 1,5 ml de solución.

Los demás componentes son histidina, hidrocloreuro de histidina monohidrato, sacarosa, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

EVUSHELD contiene dos viales de vidrio transparente de solución inyectable:

- Tixagevimab solución inyectable (tapa de color gris oscuro) es una solución transparente a opalescente, incolora a ligeramente amarilla.
- Cilgavimab solución inyectable (tapa de color blanco) es una solución transparente a opalescente, incolora a ligeramente amarilla.

Cada envase de EVUSHELD contiene 2 viales: 1 vial de tixagevimab y 1 vial de cilgavimab.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

Titular de la autorización de comercialización

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Administración

- Este medicamento debe ser manipulado por un profesional sanitario empleando una técnica aséptica para garantizar la esterilidad de cada dosis.
- Tixagevimab y cilgavimab deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración. Tanto tixagevimab como cilgavimab son soluciones transparentes a opalescentes, incoloras a ligeramente amarillas. Desechar los viales si la solución está turbia, descolorida o se observan partículas visibles.
- No agitar los viales.
- Después de la perforación inicial, si no se usa inmediatamente, el medicamento en el vial se puede conservar durante 4 horas entre 2 °C y 25 °C. Los tiempos y condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.
- Cada dosis de 1,5 ml de tixagevimab y 1,5 ml de cilgavimab se retira en una jeringa separada para administrar por vía intramuscular en dos músculos diferentes, preferiblemente en los músculos glúteos.
- Se incluye un sobrellenado adicional en cada vial para permitir la extracción de 1,5 ml. Desechar cualquier porción no utilizada que quede en el vial.
- Las jeringas preparadas deben administrarse inmediatamente.
- Si no es posible la administración inmediata, los tiempos de conservación en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no excederán las 4 horas entre 2 °C y 25 °C.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Local: 05/04/2022

Basada en EMA SMPC 25/03/2022

Doc ID-004857310 v1.0