DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

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

Panamá, 14 de noviembre de 2022.

Señores
AstraZeneca
Región CAMCAR

Atendiendo a su solicitud ingresada a nuestra Dirección, en la cual se presenta la actualización de: *"**La Información para Prescribir e Inserto/Prospecto para el Paciente**"*, le comunicamos que hemos aprobado la documentación presentada y que corresponde a la Autorización de Uso de Emergencia (AUE) del producto:

"*EVUSHELD (Tixagevimab co-empacado con cilgavimab) Solución Inyectable*".

Versión Anterior	Versión Nueva
Local: **12/05/2022** Basado en EMA SMPC 25/03/2022 Doc ID-004857300 **v2.0**	Local: **20/09/2022** Basado en EMA SMPC 16/09/2022 Doc ID-004857300 **v3.0**

Se anexa la documentación aprobada.

La ***notificación de sospechas de reacciones adversas*** se puede hacer a través del siguiente enlace web:
Portal Regional de Notificación en línea de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos de uso humano (Noti-FACEDRA).

La decisión de autorizar se basa en el reconocimiento de Autoridades Regulatorias Nacionales de Alto Estándar, Autoridades Reguladoras 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 la autorización por primera vez: 27 de mayo de 2022.

DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

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: 2022.11.14 15:25:20 -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

ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1

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.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable)

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Profilaxis previa a la exposición
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 (ver las secciones 4.2, 5.1 y 5.2).

Tratamiento
EVUSHELD está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes (a partir de 12 años de edad que pesen al menos 40 kg) con COVID-19, que no requieran oxígeno suplementario y que tengan un riesgo alto de progresar a COVID-19 grave (ver las secciones 4.2, 5.1 y 5.2).

4.2 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

Profilaxis previa a la exposición

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 (Tabla 1) administrados como dos inyecciones intramusculares secuenciales separadas.

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

Tratamiento
La dosis recomendada en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad que pesen al menos 40 kg

es de 300 mg de tixagevimab y 300 mg de cilgavimab (Tabla 1), administradas como dos inyecciones intramusculares secuenciales separadas.

EVUSHELD debe administrarse lo antes posible después de un test viral positivo para SARS-CoV-2 y dentro de los 7 días desde el inicio de los síntomas de COVID-19 (ver sección 5.1).

Tabla 1 Dosis recomendada

Indicación	Dosis de EVUSHELD tixagevimab + cilgavimab	Dosis de anticuerpos	Número de viales necesarios[a]	Volumen para retirar del vial
Profilaxis previa a la exposición	150 mg + 150 mg (1 caja de EVUSHELD)	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
Tratamiento	300 mg + 300 mg (2 cajas de EVUSHELD)	tixagevimab 300 mg	2 viales (tapa de color gris oscuro)	3,0 ml
		cilgavimab 300 mg	2 viales (tapa de color blanco)	3,0 ml

[a] Cada vial contiene un volumen adicional para permitir la extracción de 150 mg (1,5 ml).

Edad avanzada
No se requiere un ajuste de la dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal
No se requiere un ajuste de la dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática
No se requiere un ajuste de la dosis (ver sección 5.2).

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 sección 5.2). 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).

Para consultar las instrucciones de manejo del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 graves (0,5% frente a 0,2%). 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.

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 sección 5.1).

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 de Omicron BA.1,BA.1.1 (BA.1+R346K), BA.4 y BA.5, 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.

4.5 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.

4.6 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 sección 5.3). 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; 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.

4.7 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.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Un total de 452 pacientes adultos no hospitalizados con COVID-19 de leve a moderado han recibido 300 mg de tixagevimab y 300 mg de cilgavimab, vía inyección intramuscular, en un ensayo de tratamiento de fase III. El perfil de seguridad global fue similar al notificado en participantes que recibieron 150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab en los ensayos de profilaxis. La reacción adversa más común (≥ 1%) fue reacción en la zona de inyección (2,4%).

Tabla de reacciones adversas

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 (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100); raras (≥ 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).

Tabla 2 Tabla de reacciones adversas

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

[a] Las frecuencias se basan en la exposición a 150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab en los datos agrupados de los ensayos de profilaxis.
[b] Incluidos los términos preferentes erupción cutánea y urticaria
[c] 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.
[d] 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 las secciones 4.2 y 5.2).

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.

4.9 Sobredosis

No existe un tratamiento específico para la sobredosis con tixagevimanb 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 300 mg de tixagevimab como de cilgavimab y dosis intravenosas de hasta 1 500 mg de tixagevimab y 1 500 mg de cilgavimab sin toxicidad limitante de la dosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 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 sección 5.3). 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*, 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 K_D=2,76 pM, 13,0 pM y
13,7 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 nM (48 ng/ml), 0,53 nM (80 ng/ml) y 0,43 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 pM (9 ng/ml), 211,5 pM (32 ng/ml) y 65,9 pM (10 ng/ml), respectivamente. Estos valores *in vitro* se correlacionan con concentraciones séricas *in vivo* clínicamente eficaces de 2,2 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 Omicron (BA.2). Unas VLP pseudotipadas que expresaban la proteína de la espícula y la variante Omicron BA.1 de SARS-CoV-2 original (B.1.1.529) y Omicron 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.

Tabla 3 **Datos de neutralización de pseudovirus y del SARS-CoV-2 original para 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	1,0 – 5,2	0,5 - 1,4	1,1 – 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 Omicron, 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
Omicron BA.1.1 (Varios países)	G339D:R346K:S371L: S373P: S375F:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: G496S:Q489R:N501Y: Y505H	424	176	466	1147
Omicron BA.2 (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
Omicron BA.2.12.1 (Estados Unidos)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452Q:S477N+T478K: E484A:Q493R:Q498R: N501Y: Y505H	5	ND	10,7	ND

Omicron BA.3 (Varios países)	G339D:S371F:S373P: S375F:D405N:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: Q498R:N501Y:Y505H	16	ND	34,5	ND
Omicron BA.4 (Varios países)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452R:S477N:T478K: E484A:F486V:Q498R: N501Y:Y505H	33 - 65	ND	65 - 69,4	ND
Omicron BA.5 (Varios países)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: L452R:S477N:T478K: E484A:F486V:Q498R: N501Y:Y505H	33 - 65	4,2 - 16	65 - 69,4	56,6 - 229
Variantes de interés					
B.1.525 (Eta, varios países)	E484K	1,8 - 3,1	ND	5 - 9,5	ND
B.1.526 (Iota, Estados Unidos)	E484K	0,8 - 3,4	0,3 - 1,8	1,9 - 5,2	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	17,3	ND
Alertas de variantes bajo vigilancia					

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]
B.1.427 / B.1.429 (Epsilon, Estados Unidos)	L452R	0,8 - 2,9	1,3 - 3,5	1,0 - 4,5	5,0 - 14,0
R.1 (varios países)	E484K	3,5	ND	4,6	ND
B.1.1.519 (Varios países)	T478K	1,0 - 1,4	ND	2,0 - 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

[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 (CI_{50}) 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 ≥ 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 Epsilon (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 ≥ 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.

En TACKLE, los datos de secuenciación de las visitas iniciales estaban disponibles para 834 participantes (413 que recibieron tixagevimab y cilgavimab y 421 placebo). Con una fracción de alelo de ≥ 25%, la proporción de participantes infectados con variantes de preocupación o variantes de interés se equilibró entre el grupo de tratamiento, incluidos los participantes con Alfa (139 que recibieron tixagevimab y cilgavimab y 119 placebo), Beta (0 que recibieron tixagevimab y cilgavimab y 1 placebo), Gamma (37 que recibieron tixagevimab y cilgavimab y 46 placebo), Delta (33 que recibieron tixagevimab y cilgavimab y 33 placebo), Lambda (11 que recibieron tixagevimab y cilgavimab y 9 placebo) y Mu (0 que recibieron tixagevimab y cilgavimab y 2 placebo).

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, tras una dosis única de EVUSHELD (150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab), 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.

En TACKLE hasta el Día 169, después de una dosis única de EVUSHELD (300 mg de tixagevimab y 300 mg de cilgavimab), se detectaron anticuerpos anti-tixagevimab, anti-cilgavimab y anti-EVUSHELD como resultado del tratamiento en el 5,2 % (14/271), el 10,7 % (33/307), y el 10,7 % (37/346) de los participantes evaluables por la ADA, respectivamente.

Eficacia clínica

Profilaxis de COVID-19

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.

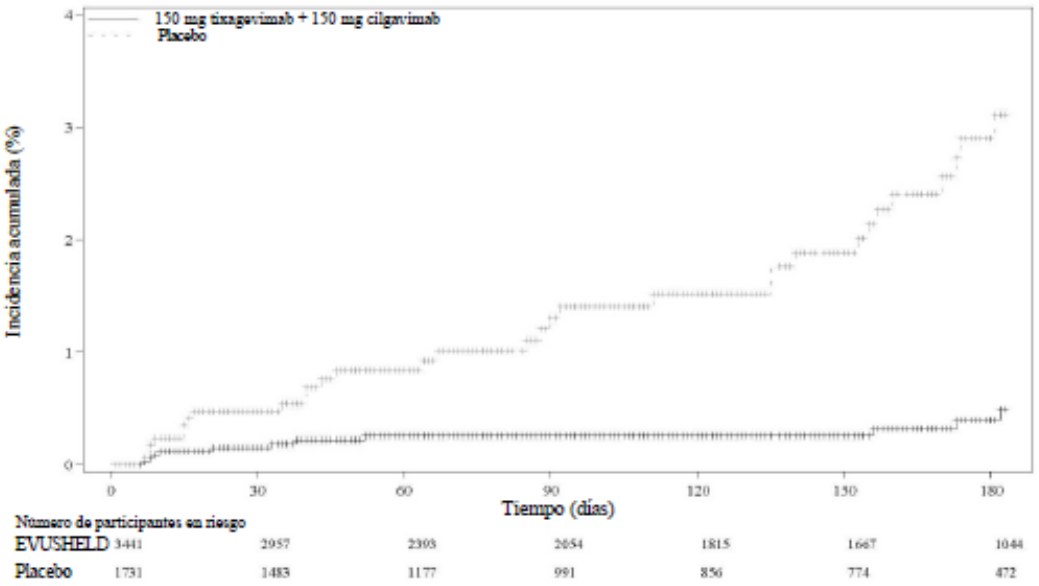
La eficacia fue consistente en todos los subgrupos predefinidos, incluidos la edad, el género, el origen étnico y las comorbilidades o características iniciales asociadas con un mayor riesgo de COVID-19 grave.

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**



Tratamiento de COVID-19 leve a moderado
TACKLE es un ensayo clínico de Fase III en curso, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo que estudia EVUSHELD para el tratamiento de pacientes adultos con COVID-19 de leve a moderado. El estudio reclutó a personas que no habían recibido la vacuna COVID-19, que no habían sido hospitalizadas para el tratamiento de COVID-19 y que presentaban al menos 1 o más síntomas de COVID-19 que fuese al menos de gravedad leve. El tratamiento se inició dentro de los 3 días posteriores a la obtención de la muestra para una infección viral SARS-CoV-2 positiva y dentro de ≤7 días posteriores al inicio de los síntomas de COVID-19. Los pacientes recibieron tratamiento estándar y 300 mg de tixagevimab y 300 mg de cilgavimab (N= 413) o placebo (N= 421), administrados en dos inyecciones intramusculares separadas. Los participantes se estratificaron por tiempo desde el inicio de los síntomas (≤5 días frente a >5 días) y riesgo de progresión a COVID-19 grave (alto riesgo frente a bajo riesgo).

Las características demográficas y de la enfermedad estuvieron bien equilibradas entre los grupos de tratamiento y placebo. Al inicio, la mediana de edad era de 46 años (con un 13% de sujetos de 65 años o más), el 50% de los participantes fueron mujeres, el 62% fueron blancos, el 5,6% fueron asiáticos, el 4,0% fueron negros y el 52% fueron hispanos/latinos. La mayoría de los participantes (84%) eran seronegativos al inicio del estudio y se consideró que el 90% presentaba un mayor riesgo de progresión de la COVID-19 grave, definida como personas de 65 años o más en el momento de la aleatorización o personas de < 65 años y con al menos una afección u otro factor que los colocaba en mayor riesgo de progresión a COVID-19 grave. Las comorbilidades de alto riesgo incluyeron: obesidad (IMC ≥ 30) (43%), tabaquismo (actual o anterior) (40%), hipertensión (28%), enfermedad pulmonar crónica o asma de moderada a grave (12%), diabetes (12%), enfermedad cardiovascular (incluidos antecedentes de ictus) (9%), estado inmunocomprometido (por trasplante de órgano sólido, trasplante de sangre o médula ósea, inmunodeficiencias, VIH, uso de corticosteroides o uso de otros medicamentos inmunosupresores) (5%), cáncer (4%), enfermedad renal crónica (2%) o enfermedad hepática crónica (2%).

Al inicio, el 88% de los pacientes tenían una escala de progresión clínica de la OMS de 2 y el 12% tenían una escala de progresión clínica de la OMS de 3 COVID 19, la mediana de duración de los síntomas antes del tratamiento fue de 5 días.

La variable primaria de eficacia fue una combinación de COVID-19 grave o muerte por cualquier causa el Día 29, en participantes que recibieron tratamiento dentro de los 7 días desde el inicio de los síntomas y no fueron hospitalizados al inicio del estudio. La COVID-19 grave se definió como caracterizada por neumonía (fiebre, tos, taquipnea o disnea, e infiltrados pulmonares observados en una radiografía de tórax o una tomografía computarizada de pulmón) o hipoxemia (SpO_2 <90% en aire ambiental y/o dificultad respiratoria grave) y una puntuación en la escala de progresión clínica de la OMS de 5 o más. EVUSHELD demostró una reducción estadísticamente significativa de casos graves de COVID-19 o muerte por cualquier causa en comparación con el placebo (Tabla 5). Dado el pequeño tamaño de la muestra, no se puede obtener ninguna conclusión respecto a la eficacia en pacientes seropositivos.

Table 5 Incidencia de COVID-19 grave o muerte por cualquier causa hasta el Día 29

Población	Tratamiento	N	Número de eventos, n (%)	Reducción del riesgo relativo, % (IC del 95%)	valor de p[a]
Pacientes no hospitalizados dosificados ≤ 7 días desde el inicio de los síntomas (mFAS)	EVUSHELD[b]	407	18 (4,4%)	50% (15, 71)	p= 0,010
	Placebo	415	37 (8,9%)		
Todos los participantes aleatorizados, incluyendo pacientes hospitalizados y no hospitalizados (FAS)	EVUSHELD[b]	446	24 (5,4%)	42% (5, 64)	p= 0,028
	Placebo	444	44 (9,2%)		

IC = Intervalo de Confianza, N= Número de participantes incluidos en el análisis, mFAS= conjunto de análisis completo modificado, FAS= conjunto de análisis completo

a. Resultados de una prueba de CMH estratificados por tiempo desde el inicio de los síntomas (≤ 5 frente a > 5 días) y riesgo de progresión a COVID-19 grave (alto frente a bajo).
b. 300 mg tixagevimab y 300 mg cilgavimab

No se imputaron los datos de respuesta que faltaban.

La reducción del riesgo relativo fue del 67% (IC 95% de 31, 84) en pacientes no hospitalizados dosificados en los primeros 5 días desde el inicio de los síntomas (p= 0,002).

Los resultados de la variable primaria compuesta fueron impulsados por la incidencia de COVID-19 grave. Hasta el Día 29, se notificaron 7 muertes, 3 en el brazo de EVUSHELD y 4 en el brazo de placebo. De las 7 muertes, 2 no estaban relacionadas con COVID-19. Ambas estaban en el brazo de EVUSHELD y contribuyeron a la variable primaria compuesta.

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 y tratamiento de COVID-19 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 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. El análisis de los datos de farmacocinética (PK)

poblacional de voluntarios sanos y pacientes reclutados en TACKLE que recibieron tixagevimab y cilgavimab vía administración intramuscular respalda la proporcionalidad de la dosis.

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_{max}) fue de 16,5 (35,6%) y de 15,3 (38,5%) µg/ml para tixagevimab y cilgavimab, respectivamente, que se alcanzó con una mediana de T_{max} 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.

Después de una dosis intramuscular de 300 mg de tixagevimab y 300 mg de cilgavimab en participantes con COVID-19 de leve a moderado en TACKLE, la concentración máxima media (% CV) (C_{max}) fue de 21,9 (61,7%) y 20,3 (63,6%) µg/ml para tixagevimab y cilgavimab respectivamente, que se alcanzaron en una mediana de T_{max} de 15 días.

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 µg/ml (rango 1,3 a 19,5 µg/ml) el día 183.

En TACKLE, después de una dosis intramuscular única de 300 mg de tixagevimab y 300 mg de cilgavimab, la concentración sérica media geométrica fue de 37,2 µg/ml el Día 29. Según el modelo farmacocinético poblacional, las concentraciones séricas mínimas 9 meses después de una dosis intramuscular única de 300 mg de tixagevimab y 300 mg de cilgavimab, se espera que sean iguales a las concentraciones séricas a los 6 meses después de una dosis intramuscular única de 150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab. La infección por COVID-19 no afectó el aclaramiento de tixagevimab y cilgavimab. No hubo diferencia clínicamente relevante en la eliminación de tixagevimab o cilgavimab entre los participantes con COVID-19 incluidos en TACKLE y aquellos incluidos en los estudios de profilaxis.

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 (≥ 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 los ensayos clínicosde profilaxis y tratamiento.

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.

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.

5.3 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 $TCID_{50}$ 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

18 meses

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.

6.4 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 sección 6.3.

6.5 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.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones de manejo

Este medicamento debe ser manipulado y administrado 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, descolorida o se observan partículas visibles.

No agitar los viales.

Cada dosis de tixagevimab y de cilgavimab se extrae en dos jeringas separadas para administrar por vía intramuscular en dos músculos diferentes, preferiblemente en los músculos glúteos.

Para las condiciones de conservación de las jeringas preparadas, ver sección 6.3. 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

8. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Local: 20/09/2022
Basado en EMA SMPC 16/09/2022

Doc ID-004857300 v3.0

ANEXO II

INSERTO O PROSPECTO

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.

EVUSHELD se usa para tratar a adultos y adolescentes, a partir de 12 años de edad y con un peso mínimo de 40 kg, con COVID-19 que:
- no requieren oxígeno suplementario para tratar COVID 19, y
- tienen mayor riesgo de que la enfermedad se vuelva grave según la evaluación de su médico.

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 cardiaco**, como:
  - dolor en el pecho;
  - dificultad respiratoria;
  - una sensación general de incomodidad, enfermedad o malestar;
  - sensación de mareo o desmayo.

- 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 para la profilaxis preexposición (prevención) es de 300 miligramos (mg), administrada en dos inyecciones:
- 150 mg de tixagevimab
- 150 mg de cilgavimab

La dosis recomendada para el tratamiento de COVID-19 de leve a moderado es de 600 mg, administrada en dos inyecciones:
- 300 mg de tixagevimab
- 300 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)

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/EXP. 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, hidrocloruro 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.

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 y administrado 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 tixagevimab y de cilgavimab se retira en dos jeringas separadas 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: 20/09/2022
Basada en EMA SMPC 16/09/2022

Doc ID-004857310 v3.0