ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

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.

Excipiente con efecto conocido

Cada vial de tixagevimab contiene 0,6 mg de polisorbato 80.
Cada vial de cilgavimab contiene 0,6 mg de polisorbato 80.

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

Medicamento con autorización anulada

EVUSHELD debe ser administrado por un profesional sanitario.

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.

Debido a la disminución observada en la actividad de neutralización *in vitro*, la duración de la protección de EVUSHELD para algunas variantes es incierta (ver las secciones 4.4 y 5.1).

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.

Medicamento con autorización anulada

Forma de administración

Para inyección intramuscular.

Tixagevimab y cilgavimab se deben administrar como dos 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 notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, tras la adiministración de EVUSHELD (ver sección 4.8). 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, más participantes del grupo de EVUSHELD sufrieron efectos adversos cardíacos o tromboembólicos graves que los del grupo de placebo (1,6% frente a 0,9%). La mayoría de los participantes 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

Medicamento con autorización anulada

Los ensayos clínicos con EVUSHELD se llevaron a cabo cuando las variantes Alpha, Beta, Gamma y Delta eran predominantes. Las variantes virales circulantes del SARS-CoV-2 pueden estar asociadas a la resistencia a anticuerpos monoclonales como tixagevimab y cilgavimab. La actividad de neutralización *in vitro* de EVUSHELD frente a las variantes virales del SARS-CoV-2 se muestra en la Tabla 3 (ver sección 5.1).

Se debe informar a los pacientes que recibieron EVUSHELD de forma profiláctica sobre la posibilidad de que se produzcan infecciones de brecha.

La duración de la protección de las variantes en las que se observa una disminución de la actividad de neutralización *in vitro* es incierta.

Se debe indicar a los pacientes que busquen atención médica de inmediato si se presentan signos o síntomas de COVID 19 (los síntomas más comunes incluyen fiebre, tos, cansancio y pérdida del gusto o del olfato; los síntomas más graves incluyen dificultad para respirar o disnea, pérdida del habla o movilidad, o confusión y dolor en el pecho).

Las decisiones sobre el uso de EVUSHELD para el tratamiento de COVID 19 deben tener en cuenta lo que se sabe sobre las características de las variantes virales circulantes del SARS-CoV-2, incluida la prevalencia geográfica.

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.

Excipiente con efecto conocido

Este medicamento contiene 0,6 mg de polisorbato 80 en cada vial de tixagevimab y en cada vial de cilagavimab. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

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

Medicamento con autorización anulada

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 el programa de desarrollo de profilaxis de fase III (incluyendo PROVENT). Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 1%) fueron reacciones en la zona de inyección (1,6%) 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 TACKLE. 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 por órganos y sistemas de MedDRA 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);

Medicamento con autorización anulada

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 por órganos y sistemas de MedDRA	**Reacción adversa**	**Frecuencia[a]**
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad[b]	Frecuente
	Anafilaxia[c]	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción relacionada con la inyección[d]	Poco frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacción en la zona de inyección[e]	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] Identificado a partir de las notificaciones poscomercialización/posautorización (ver sección 4.4).
[d] 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.
[e] 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 incluido en el Apéndice V.

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

Medicamento con autorización anulada

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).

La actividad de neutralización de EVUSHELD frente a cepas variantes de pseudovirus y/o virus vivos del SARS-CoV-2 se muestran en la 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.

Medicamento con autorización anulada

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 [d]	12-30 [d]	51-277 [d]	147-278 [d]
Omicron BA.1.1 (Varios países)	G339D:R346K:S371L: S373P: S375F:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: G496S:Q489R:N501Y: Y505H	424 [d]	176 [d]	466 [d]	1147 [d]
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

Medicamento con autorización anulada

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]
Omicron BA.2.75 (India)	G339H:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:G446S:N460K:S477N:T478K:E484A:Q498R:N501Y:Y505H	2,4-15	ND	1,2-14	ND
Omicron BA.2.75.2 (India)	BA.2.75:R346T:F486S	>5 000 [e]	ND	>10 000 [e]	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 [d]	ND	65-69,4 [d]	ND
Omicron BA.4.6 (Estados Unidos)	G339D:R346T:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:L452R:S477N:T478K:E484A:F486V:Q498R:N501Y:Y505H	>1 000 [e]	ND	>1 000 [e]	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 [d]	4,2-16 [d]	65-69,4 [d]	56,6-229[d]
Omicron BF.7 (Estados Unidos/Bélgica)	BA.4:R346T	>5 000 [e]	ND	>10 000 [e]	ND
Omicron BJ.1 (Varios países)	G339H:R346T:L368I:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:V445P:G446S:S477N:T478K:V483A:E484A:F490V:Q493R:Q498R:N501Y:Y505H	228-424	ND	228-848	ND
Omicron BQ.1 (Nigeria)	BA.5:K444T:N460K	>2 000 [e]	ND	>10 000 [e]	ND

Medicamento con autorización anulada

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]
Omicron BQ.1.1 (Varios países)	BA.5:R346T:K444T:N460K	>2 000 [e]	ND	>10 000 [e]	ND
Omicron BN.1 (Varios países)	G339D:R346T:K356T:S371F:S373P:S375F:D405N:R408S:K417N:N440K:G446S:N460K:S477N:T478K:E484A:F490S:Q493R:Q498R:Y505H	68	ND	61-68	ND
Omicron XBB (Varios países)	G339H:R346T:L368I:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:V445P:G446S:N460K:S477N:T478K:E484A:F486S:F490S:Q498R:N501Y:Y505H	>1 400 [e]	ND	>1 600 [e]	ND
XBB.1 (Varios países)	T19I:del24-26:A27S:V83A:G142D:Y144-:H146Q:Q183E:V213E:G252V:G339H:R346T:L368I:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:V445P:G446S:N460K:S477N:T478K:E484A:F486S:F490S:Q498R:N501Y:Y505H:D614G:H655Y:N679K:P681H:N764K:D796Y:Q954H: N969K	>5 000 [e]	ND	>10 000 [e]	ND
Omicron XBB.1.5 (Varios países)	G339H:R346T:L368I:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K:V445P:G446S:N460K:S477N:T478K:E484A:F486S:F490S:Q498R:N501Y:Y505H	>5 000 [e]	ND	>10 000 [e]	ND

Medicamento con autorización anulada

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]
Omicron XBB.1.16 (India)	T19I:del24-26:A27S:V83A: G142D:Y144-:H146Q: E180V:Q183E:V213E: G252V: G339H:R346T:L368I:S371F:S373P:S375F:T376A:D405N:R408S:K417N:N440K: V445P:G446S:N460K: S477N:T478R:E484A: F486P:F490S:Q498R: N501Y:Y505H: D614G:H655Y:N679K:P681H:N764K:D796Y:Q954H: N969K	>5 000 [e]	ND	>10 000 [e]	ND
Omicron XBB.1.5.10/EG.5 (Varios países)	XBB.1.5:F456L	>5 000 [e]	ND	10 000 [e]	ND
Omicron EG.5.1 (Varios países)	XBB.1.5:Q52H:F456L	>5 000 [e]	ND	10 000 [e]	ND
Omicron BA.2.86 (Varios países)	T19I:R21T:L24-:P25-:P26-:A27S:S50L:H69-:V70-:V127F:G142D: Y144-:F157S:R158G: N211-:L212I:V213G:L216F: H245N:A264D:I332V: G339H: K356T:S371F:S373P:S375F:T376A:R403K:D405N: R408S:K417N:N440K: V445H:G446S:N450D: L452W:N460K:S477N: T478K:N481K:V483-: E484K:F486P:Q498R: N501Y: Y505H:E554K:A570V: D614G:P621S:H655Y: I670V:N679K:P681R: N764K: D796Y:S939F:Q954H: N969K:P1143L	>5 000 [e]	ND	>10 000 [e]	ND

Medicamento con autorización anulada

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]
Omicron JN.1 (Varios países)	T19I:R21T:L24-:P25-:P26-:A27S:S50L:H69-:V70-:V127F:G142D:Y144-:F157S:R158G:N211-:L212I:V213G:L216F:H245N:A264D:I332V:G339H:K356T:S371F:S373P:S375F:T376A:R403K:D405N:R408S:K417N:N440K:V445H:G446S:N450D:L452W:L455S:N460K:S477N:T478K:N481K:V483-:E484K:F486P:Q498R:N501Y:Y505H:E554K:A570V:D614G:P621S:H655Y:I670V:N679K:P681R:N764K:D796Y:S939F:Q954H:N969K:P1143L	>5 000 [e]	ND	>10 000 [e]	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.

[d] La duración de la protección para esta variante es incierta.

[e] No es probable que tixagevimab y cilgavimab juntos sean activos frente a esta variante.

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 en 21 participantes con COVID-19 sintomática (7 recibieron tixagevimab y cilgavimab y 14 recibieron placebo). En una fracción alélica ≥ 25%, las variantes de preocupación o variantes de interés más frecuentemente observadas fueron Alpha (5 acontecimientos totales; todos en placebo) y Delta (7 acontecimientos totales; 6 en placebo y 1 en EVUSHELD) y también se observaron 7 secuencias de cepas anteriores (3 en placebo y 4 en EVUSHELD).

Medicamento con autorización anulada

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 en 749 participantes (382 recibieron tixagevimab y cilgavimab y 367 recibieron placebo). Con una fracción alélica ≥ 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 Alpha, Beta, Gamma, Delta, Lambda y Mu.

Efectos farmacodinámicos

En PROVENT, después de una dosis intramuscular de 150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab, el día 8, 29, 58, 92, 183 y 366, las GMT de anticuerpos neutralizantes fueron 19, 23, 18, 14, 6 y 3 veces mayores, respectivamente, que las GMT medidas en el plasma de pacientes convalecientes con COVID-19 (GMT=30,8).

En TACKLE, después de una dosis intramuscular única de 300 mg de tixagevimab y 300 mg de cilgavimab, se observó un aumento mayor de 5 veces en las GMT de anticuerpos neutralizantes en el grupo de EVUSHELD hasta el día 169 frente al grupo de placebo: 16, 14, 22, 18 y 5,3 veces frente a placebo en los días 6, 15, 29, 85 y 169, respectivamente.

Inmunogenicidad

En PROVENT, 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 el 7,6% (234/3085), 11,3% (341/3024) y 13,1% (403/3086) de los participantes en los que se pudieron evaluar los ADA, que recibieron EVUSHELD.

En TACKLE, 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 7,3% (27/372), 12,7% (46/363) y 14,5% (54/373) de los participantes evaluables por la ADA, respectivamente.

No se ha observado evidencia de una asociación de ADA con ningún impacto sobre la PK o la seguridad.

Eficacia clínica

Profilaxis de COVID-19
PROVENT fue un ensayo clínico de fase III, 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

Medicamento con autorización anulada

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.

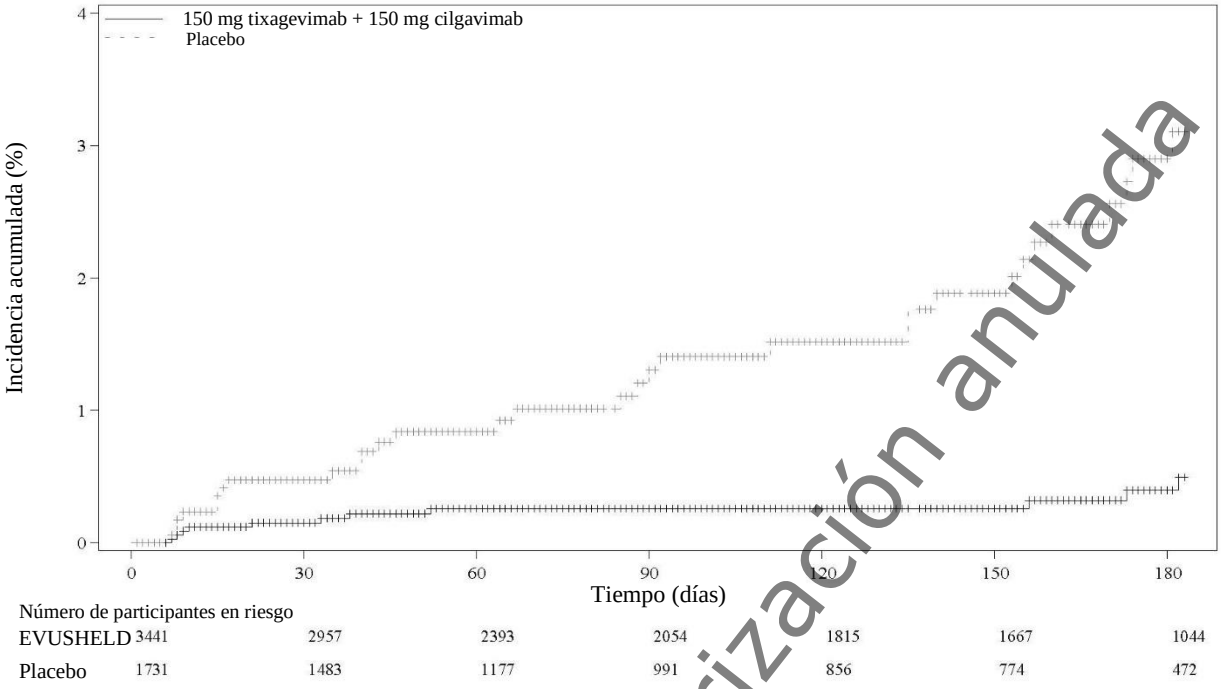
Entre los participantes que recibieron EVUSHELD no hubo eventos de COVID-19 graves/críticos (definidos como enfermedad sintomática con RT-PCR positiva para SARS-CoV-2 con al menos neumonía [fiebre, tos, taquipnea o disnea e infiltrados pulmonares] o hipoxemia [SpO_2 <90% en aire ambiente y/o dificultad 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.

Medicamento con autorización anulada

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



Las variantes predominantes de SARS-CoV-2 en circulación en el periodo de tiempo representado en la Figura 1 fueron Alpha, Beta, Gamma, Epsilon y Delta. De acuerdo con la incidencia de los acontecimientos de la variable primaria, la duración de la eficacia fue de 6 meses.

Tratamiento de COVID-19 leve a moderado
TACKLE fue un ensayo clínico de Fase III, 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%).

Medicamento con autorización anulada

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	41 (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 grupo de EVUSHELD y 4 en el grupo de placebo. De las 7 muertes, 2 no estaban relacionadas con COVID-19. Ambas estaban en el grupo 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

Medicamento con autorización anulada

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 tres estudios de Fase III de tixagevimab y cilgavimab en profilaxis previa a la exposición (PROVENT), profilaxis posexposición (STORMCHASER) y tratamiento de COVID-19 leve a moderado (TACKLE), así como datos de cinco estudios de Fase I y II adicionales, con dosis que oscilan de 300 mg (150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab) a 600 mg (300 mg de tixagevimab y 300 mg de cilgavimab) por vía intramuscular y de 300 mg (150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab) a 3 000 mg (1 500 mg de tixagevimab y 1 500 mg de cilgavimab) administración intravenosarespalda la proporcionalidad de la dosis de tixagevimab, cilgavimab y EVUSHELD.

Absorción

Según el modelo PK poblacional, después de una dosis intramuscular única de 150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab, la mediana prevista (intervalo de predicción [IP] del 90%) de la concentración sérica máxima (C_{max}) de EVUSHELD fue de 26,9 µg/ml (IP del 90%: 12,6, 53,7), la mediana del tiempo para alcanzar la C_{max} (t_{max}) fue de 19 días (IP del 90%: 5, 45).

Después de una dosis intramuscular única de 300 mg de tixagevimab y 300 mg de cilgavimab, la C_{max} prevista de EVUSHELD fue de 53,9 µg/ml (PI del 90%: 25,2, 107,3), que se alcanzó con una mediana de t_{max} de 19 días (PI del 90%: 5, 46).

La biodisponibilidad absoluta estimada fue del 67,1% para EVUSHELD, del 61,5% para tixagevimab y del 65,8% para cilgavimab.

Distribución

Según el modelo farmacocinético, el volumen de distribución central medio fue de 3,17 l para tixagevimab y 3,52 l para cilgavimab. El volumen de distribución periférico fue de 1,77 l para tixagevimab y de 1,82 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

La mediana del aclaramiento (CL) (95% IC) fue de 0,050 (0,049, 0,052) l/día para EVUSHELD, 0,046 (0,044, 0,047) l/día para tixagevimab y 0,052 (0,049, 0,054) l/día para cilgavimab con una variabilidad interindividual del 43%, 41% y 44%, respectivamente. La mediana de la semivida (percentil 5º y 95º) de eliminación terminal estimada en la población fue de 79 (46, 101) días para EVUSHELD, 81 (49, 106) días para tixagevimab y de 78 (49, 97) días para cilgavimab.

Después de una dosis intramuscular única de 150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab, la mediana prevista de la concentración sérica de EVUSHELD fue de 24,5 µg/ml (PI del 90%: 11,8, 44,8) el día 29 y de 6,2 µg/ml (PI del 90%: 1,8, 14,7).) el día 183.

Después de una dosis intramuscular única de 300 mg de tixagevimab y 300 mg de cilgavimab, la concentración sérica mediana prevista de EVUSHELD fue de 49,1 µg/ml (PI del 90%: 23,6, 89,5) el día 29 y de 12,5 µg/ml (PI del 90%: 3,6, 29,3) el día 183.

Medicamento con autorización anulada

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 (evaluada mediante el valor inicial de eGFR y el aclaramiento de creatinina) en comparación con pacientes con función renal normal. En el modelo de PK poblacional, no hubo suficientes participantes con insuficiencia renal grave 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.

Pacientes de edad avanzada

De los participantes en el análisis combinado de PK, el 17,6% (N=871) tenía 65 años de edad o más y el 3,2% (N=156) 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 la concentración sérica máxima y la concentración a los 6 meses de EVUSHELD con el aumento del peso corporal. La predicción tanto para la concentración sérica máxima, como la concentración a los 6 meses en un adulto que pesaba 108 kg (percentil 87,5) fue aproximadamente un 24% más baja que en un adulto que pesaba 81 kg (mediana).

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.

Medicamento con autorización anulada

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 (E 433)
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

3 años

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 -8 °C).

Medicamento con autorización anulada

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 extraíble de aluminio de color gris oscuro.

Vial de tilgavimab

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 extraíble 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 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. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1651/001

Medicamento con autorización anulada

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 25 marzo 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) del (de los) principio(s) activo(s) biológico(s)

Samsung Biologics
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon 21987,
República de Corea

Lonza Biologics
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801,
EEUU

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

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

AstraZeneca AB
Gärtunavägen,
SE-152 57 Södertälje,
Suecia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización posterior del PGR que se acuerde posteriormente.

Medicamento con autorización anulada

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EVUSHELD 150 mg + 150 mg solución inyectable
tixagevimab + cilgavimab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, hidrocloruro de histidina monohidrato, sacarosa, polisorbato 80 (E 433), agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
1 vial de tixagevimab
1 vial de cilgavimab
tixagevimab 150 mg/1,5 ml
cilgavimab 150 mg/1,5 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Medicamento con autorización anulada

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

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1651/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir el sistema Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D con el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

EVUSHELD 150 mg inyectable
tixagevimab

IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

150 mg/1,5 ml

6. OTROS

AstraZeneca

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

EVUSHELD 150 mg inyectable
cilgavimab

IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

150 mg/1,5 ml

6. OTROS

AstraZeneca

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el usuario

EVUSHELD 150 mg + 150 mg solución inyectable
tixagevimab + cilgavimab

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

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 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).
- si alguna vez ha tenido reacción alérgica grave o problemas de respiración después de la administración de EVUSHELD en el pasado.

Medicamento con autorización anulada

La COVID-19 está causada por diferentes variantes del virus SARS-CoV-2 que cambian a lo largo del tiempo. EVUSHELD puede ser menos efectivo previniendo la COVID-19 causada por unas variantes que por otras. Contacte con su médico inmediatamente si tiene síntomas de COVID-19. La COVID-19 afecta a distintas personas de manera diferente:

- los síntomas más comunes incluyen fiebre, tos, cansancio y pérdida de gusto u olfato;
- los síntomas más graves incluyen dificultad para respirar o falta de aliento, pérdida del habla o movilidad, o confusión y dolor en el pecho.

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;
  - falta de aliento;
  - 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.

EVUSHELD contiene polisorbato 80
Este medicamento contiene 0,6 mg de polisorbato 80 en cada vial de tixagevimab y en cada vial de cilagavimab. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

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

Medicamento con autorización anulada

- 150 mg de cilgavimab

La dosis recomendada para el tratamiento de COVID-19 de leve a moderado es de 600 miligramos (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)

Raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)
- reacción alérgica grave repentina con dificultad para respirar, hinchazón, mareo, latidos de corazón rápidos, sudoración y pérdida de consciencia (anafilaxia)

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 incluido en el Apéndice V. 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 EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Viales sin abrir:
- Conservar en nevera (entre 2 °C-8 °C).

Medicamento con autorización anulada

- 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 (E 433) 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

Responsable de la fabricación
AstraZeneca AB
Gärtunavägen,
SE-152 57 Södertälje,
Suecia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Medicamento con autorización anulada

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf.: +45 43 66 64 62

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

Medicamento con autorización anulada

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu

--- --- ---

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.
- Retire la dosis requerida de tixagevimab en una jeringa y retire la dosis requerida de cilgavimab en una jeriga diferente. Las dos jeringas separadas se deben 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.

Medicamento con autorización anulada