

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EVUSHELD 150 mg + 150 mg soluție injectabilă

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare cutie conține două flacoane:

Fiecare flacon cu tixagevimab conține tixagevimab 150 mg în 1,5 ml (100 mg/ml).

Fiecare flacon cu cilgavimab conține cilgavimab 150 mg în 1,5 ml (100 mg/ml).

Tixagevimab și cilgavimab sunt produse pe celule ovariene de hamster chinezesc (COH) prin tehnologia ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la galben pal, cu pH 6,0.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

#### *Profilaxia înainte de expunere*

EVUSHELD este indicat pentru profilaxia COVID-19 înainte de expunere la adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutate corporală de cel puțin 40 kg (vezi pct. 4.2, 5.1 și 5.2).

#### *Tratament*

EVUSHELD este indicat pentru tratament la adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg) cu COVID-19, care nu necesită administrare suplimentară de oxigen și care prezintă un risc crescut de progresie la COVID-19 severă (vezi pct. 4.2, 5.1 și 5.2).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Administrarea trebuie să se facă în condiții în care este posibil tratamentul reacțiilor de hipersensibilitate severe, cum este anafilaxia. Persoanele trebuie să fie observate după administrare în conformitate cu practica medicală locală.

#### Doze

#### *Profilaxia înainte de expunere*

Doza recomandată la adulții și adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg, este 150 mg tixagevimab și 150 mg cilgavimab (Tabelul 1), administrată ca două injecții intramusculare, secvențiale, separate.

Nu sunt disponibile date privind siguranța și eficacitatea în cazul administrării repetate.

### Tratament

Doza recomandată la adulții și adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutate corporală de cel puțin 40 kg, este 300 mg tixagevimab și 300 mg cilgavimab (Tabelul 1), administrată ca două injecții intramusculare, secvențiale, separate.

EVUSHELD trebuie administrat cât mai curând posibil după un test viral pozitiv pentru SARS-CoV-2 și în primele 7 zile de la debutul simptomelor de COVID 19 (vezi pct. 5.1).

**Tabelul 1 Doza recomandată**

Indicație	Doza de EVUSHELD tixagevimab + cilgavimab	Doza de anticorpi	Numărul necesar de flacoane <sup>a</sup>	Volumul de extras din flacon
Profilaxie înainte de expunere	150 mg + 150 mg (1 cutie de EVUSHELD)	tixagevimab 150 mg	1 flacon (capac gri închis)	1,5 ml
		cilgavimab 150 mg	1 flacon (capac alb)	1,5 ml
Tratament	300 mg + 300 mg (2 cutii de EVUSHELD)	tixagevimab 300 mg	2 flacoane (capac gri închis)	3,0 ml
		cilgavimab 300 mg	2 flacoane (capac alb)	3,0 ml

<sup>a</sup> Fiecare flacon conține un exces pentru a permite prelevarea a 150 mg (1,5 ml).

### Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

### Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

### Copii și adolescenți

Nu este necesară ajustarea dozei la adolescenții cu vârsta de 12 ani și peste, cu greutatea corporală de cel puțin 40 kg (vezi pct. 5.2). Siguranța și eficacitatea EVUSHELD la copiii cu vârsta sub 12 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

Pentru injecție intramusculară.

Tixagevimab și cilgavimab trebuie administrate sub formă de injecții intramusculare, secvențiale, separate, în locuri de injectare diferite, în doi mușchi diferiți, de preferat în mușchii gluteali.

Fiecare cutie conține două flacoane:

- tixagevimab soluție injectabilă (capac gri închis);
- cilgavimab soluție injectabilă (capac alb).

Pentru instrucțiuni privind manipularea medicamentului înainte de administrare vezi pct. 6.6.

## 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

## 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

### Hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie

Reacții de hipersensibilitate grave, inclusiv anafilaxie, au fost raportate în urma administrării EVUSHELD (vezi pct. 4.8). Dacă apar semne și simptome ale unei reacții de hipersensibilitate semnificative clinic sau anafilaxie, se întrerupe imediat administrarea și se inițiază tratament medicamentos adecvat și/sau terapie de susținere.

### Evenimente cardiovasculare și/sau tromboembolice

În studiul PROVENT, mai mulți participanți din brațul de tratament cu EVUSHELD au prezentat evenimente adverse cardiovasculare sau tromboembolice grave, în comparație cu cei din brațul cu administrare de placebo (1,6% față de 0,9%). Majoritatea participanților au avut factori de risc cardiovascular și/sau istoric de boală cardiovasculară, care ar putea explica apariția unor astfel de evenimente.

Nu a fost stabilită o relație cauzală între EVUSHELD și aceste evenimente.

Riscurile și beneficiile trebuie luate în considerare înainte de a iniția administrarea EVUSHELD la persoanele cu risc crescut de evenimente cardiovasculare sau tromboembolice. Pacienții trebuie informați cu privire la semnele sau simptomele care sugerează un eveniment cardiovascular (în special dureri toracice, dispnee, stare generală de rău, stare confuzională sau leșin) și să solicite imediat asistență medicală dacă apar astfel de simptome.

### Tulburări de coagulare cu sângerare semnificativă clinic

Ca în cazul oricăror alte injecții intramusculare, EVUSHELD trebuie administrat cu prudență la pacienții cu trombocitopenie sau cu orice tulburare de coagulare.

### Rezistența antivirală

Studiile clinice cu EVUSHELD au fost efectuate când variantele Alpha, Beta, Gamma și Delta erau predominante. Eficacitatea tixagevimab și cilgavimab împotriva unor variante circulante de SARS-CoV-2 cu susceptibilitate *in vitro* scăzută este incertă (vezi pct. 5.1).

Pe baza datelor clinice din studiul PROVENT, durata protecției după administrarea unei doze unice de EVUSHELD (150 mg tixagevimab și 150 mg cilgavimab) este estimată a fi de cel puțin 6 luni. Pe baza scăderii observate a activității de neutralizare *in-vitro* împotriva subvariantelor Omicron BA.1, BA.1.1 (BA.1+R346K), BA.4 și BA.5 durata de protecție a EVUSHELD pentru aceste subvariante nu este cunoscută în prezent.

### Vaccinuri COVID-19

Profilaxia pre-expunere cu EVUSHELD nu este un substitut pentru vaccinarea persoanelor pentru care se recomandă vaccinarea COVID-19.

## 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

### Interacțiuni farmacocinetice

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile la om.

Nu este de așteptat ca EVUSHELD să fie metabolizat prin intermediul enzimelor hepatice sau să fie eliminat renal. Tixagevimab și cilgavimab nu sunt excretate renal sau metabolizate de enzimele citocromului P450 (CYP); prin urmare, interacțiunile cu medicamente care sunt excretate renal sau care sunt substraturi, inductori sau inhibitori ai enzimelor CYP sunt puțin probabile.

Pe baza modelului farmacocinetic (FC), vaccinarea pentru COVID-19 după administrarea EVUSHELD nu a avut niciun impact relevant clinic asupra clearance-ului EVUSHELD.

Pe baza modelului FC, statusul de imunitate compromisă nu a avut niciun impact clinic relevant asupra clearance-ului EVUSHELD.

#### Interacțiuni farmacodinamice

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunile la om.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Nu există date sau există date limitate cu privire la utilizarea tixagevimab și cilgavimab la femeile gravide.

Nu au fost efectuate studii non-clinice de toxicitate asupra funcției de reproducere cu tixagevimab și cilgavimab (vezi pct. 5.3). În studiile de reactivitate tisulară încrucișată efectuate cu tixagevimab și cilgavimab folosind țesuturi fetale umane nu a fost detectată nicio legătură de interes clinic. Se știe că anticorpii umani de tip imunoglobulina G1 (IgG1) traversează placenta, prin urmare tixagevimab și cilgavimab au potențialul de a fi transferați de la mamă la făt. Nu se cunoaște beneficiul sau riscul potențial al tratamentului pentru făt, în legătură cu transferul placentar al tixagevimab și cilgavimab.

EVUSHELD trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial pentru mamă justifică riscul potențial pentru făt.

#### Alăptarea

Nu se știe dacă tixagevimab și cilgavimab sunt excretate în laptele uman, dar se știe că IgG maternă este transferată în lapte în primele zile după naștere.

Deoarece tixagevimab și cilgavimab țintesc direct proteina Spike a SARS-CoV-2 și având în vedere absorbția sistemică redusă după ingestia orală a anticorpilor, administrarea EVUSHELD în timpul alăptării poate fi luată în considerare, atunci când este indicată clinic.

#### Fertilitatea

Nu există date privind efectele tixagevimab și cilgavimab asupra fertilității la om. Efectele asupra fertilității la masculi sau femele nu au fost evaluate în studiile la animale.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

EVUSHELD nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

În total, la 4210 participanți adulți s-au administrat tixagevimab 150 mg și cilgavimab 150 mg, prin injecție intramusculară, în studii de profilaxie de fază III. Cele mai frecvente reacții adverse ( $\geq 1\%$ ) au fost reacțiile la nivelul locului de injectare (1,6%) și de hipersensibilitate (1,0%).

În total, la 452 pacienți adulți nespitalizați cu COVID-19 ușoară până la moderată s-au administrat tixagevimab 300 mg și cilgavimab 300 mg, prin injecție intramusculară, în cadrul unui studiu de fază III. Profilul general de siguranță a fost similar cu cel raportat la participanții cărora li s-au administrat tixagevimab 150 mg și cilgavimab 150 mg în studiile de profilaxie. Cea mai frecventă reacție adversă ( $\geq 1\%$ ) a fost reacția la locul injectării (2,4%).

#### Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse din Tabelul 2 sunt prezentate în conformitate cu sistemul de clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

**Tabelul 2** Lista tabelară a reacțiilor adverse

<b>Sistemul MedDRA de clasificare pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacție adversă</b>	<b>Frecvență<sup>a</sup></b>
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate <sup>b</sup>	Frecvente
	Anafilaxie <sup>c</sup>	Rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacție în legătură cu injectarea <sup>d</sup>	Mai puțin frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Reacție la nivelul locului de injectare <sup>e</sup>	Frecvente

<sup>a</sup> Frecvențele se bazează pe expunerea la tixagevimab 150 mg și cilgavimab 150 mg în datele cumulate din studiile de profilaxie.

<sup>b</sup> Include termenii preferați erupție cutanată tranzitorie și urticarie.

<sup>c</sup> Identificate din raportările după punerea pe piață/ după autorizare (vezi pct. 4.4).

<sup>d</sup> Descrierea evenimentelor raportate sub termenul preferat de reacție în legătură cu injectarea include cefalee, frisoane și roșeață, disconfort sau durere în apropierea locului unde a fost administrată injecția.

<sup>e</sup> Include termenii preferați durere la nivelul locului de injectare, eritem la nivelul locului de injectare, prurit la nivelul locului de injectare, reacție la nivelul locului de injectare și indurație la nivelul locului de injectare.

#### *Copii și adolescenți*

Nu sunt disponibile date pentru copii și adolescenți cu vârsta  $< 18$  ani (vezi pct. 4.2 și 5.2).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

## 4.9 Supradozaj

Nu există un tratament specific în cazul de supradozaj cu tixagevimab și cilgavimab. Tratamentul supradozajului trebuie să includă măsuri generale de susținere, inclusiv monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului.

În cadrul studiilor clinice, au fost administrate intramuscular doze de până la 300 mg tixagevimab și 300 mg cilgavimab și intravenos doze de până la 1500 mg de tixagevimab și 1500 mg cilgavimab, fără toxicitate limitativă pentru doză.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: ser imun și imunoglobuline, anticorpi monoclonali antivirali, codul ATC: J06BD03

#### Mecanism de acțiune

Tixagevimab și cilgavimab sunt doi anticorpi monoclonali IgG1κ umani recombinanți, cu substituții de aminoacizi în regiunile Fc efectuate pentru a prelungi timpul de înjumătățire plasmatică al anticorpilor și pentru a reduce funcția efectoră a anticorpilor și riscul potențial de intensificare a bolii dependentă de anticorpi (vezi pct. 5.3). Tixagevimab și cilgavimab se pot lega simultan de regiuni care nu se suprapun din domeniul de legare al receptorului glicoproteinei Spike (RBD) al SARS-CoV-2. Tixagevimab, cilgavimab și combinația acestora se leagă de glicoproteina Spike cu constante de disociere la echilibru  $K_D = 2,76 \text{ pM}$ ,  $13,0 \text{ pM}$  și, respectiv,  $13,7 \text{ pM}$ , blocând interacțiunea acestora cu receptorul ECA2 uman, ceea ce duce la blocarea pătrunderii virusului. Tixagevimab, cilgavimab și combinația acestora au blocat legarea RBD la receptorul ECA2 uman cu valori  $CI_{50}$  de  $0,32 \text{ nM}$  ( $48 \text{ ng/ml}$ ),  $0,53 \text{ nM}$  ( $80 \text{ ng/ml}$ ) și, respectiv,  $0,43 \text{ nM}$  ( $65 \text{ ng/ml}$ ).

#### Activitate antivirală

Într-un test de neutralizare a virusului SARS-CoV-2 efectuat pe celule Vero E6, tixagevimab, cilgavimab și combinația acestora au neutralizat SARS-CoV-2 (cultură USA-WA1/2020) cu valori  $EC_{50}$  de  $60,7 \text{ pM}$  ( $9 \text{ ng/ml}$ ),  $211,5 \text{ pM}$  ( $32 \text{ ng/ml}$ ) și, respectiv,  $65,9 \text{ pM}$  ( $10 \text{ ng/ml}$ ). Aceste valori *in vitro* se corelează cu concentrații plasmatice eficiente clinic *in vivo* de EVUSHELD de  $2,2 \text{ } \mu\text{g/ml}$ .

#### Rezistența antivirală

SARS-CoV-2 sau virusul stomatitei veziculare recombinant care codifică glicoproteina Spike a SARS-CoV-2 (pseudovirus) au fost incubate pe culturi celulare în serie în prezența tixagevimab sau cilgavimab separat sau tixagevimab și cilgavimab în combinație. Au fost identificate variante de scăpare în urma incubării cu cilgavimab, dar nu și cu tixagevimab sau cu tixagevimab și cilgavimab în combinație.

În analizele de neutralizare care utilizează pseudovirusuri recombinante SARS-CoV-2 cu substituții individuale ale glicoproteinei Spike identificate în SARS-CoV-2 circulant, variantele cu sensibilitate redusă la tixagevimab în monoterapie au inclus cele cu F486S (>600 ori) și F486V (121- până la 149 ori) iar variantele cu sensibilitate redusă la cilgavimab în monoterapie le-au inclus pe cele cu R346I (>200 ori), K444E (>200 ori), K444Q (>200 ori) și K444R (>200 ori).

Administrarea de Tixagevimab și cilgavimab în combinație a indus o activitate de neutralizare completă sau aproape completă împotriva pseudovirusurilor și/sau a tulpinilor variantei virusului viu SARS-CoV-2 care prezintă toate substituțiile la nivelul glicoproteinei Spike identificate în Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) și Delta [+K417N] (AY.1/AY.2) și Omicron (BA.2). Pseudotipurile VLP care exprimă glicoproteina Spike și variantele autentice ale

SARS-CoV-2 Omicron BA.1 (B.1.1.529) și Omicron BA.1.1 (B.1.1.529 [+R346K]) au prezentat o sensibilitate redusă la tixagevimab și cilgavimab administrate în combinație (Tabelul 3).

Este în curs de desfășurare colectarea datelor pentru a înțelege mai bine modul în care reducerile mici de activitate observate în testele cu SARS-CoV-2 autentic sau în testele cu VLP pseudotipat pot fi corelate cu rezultatele clinice.

**Tabelul 3** Date privind neutralizarea pseudovirusului și a virusului autentic SARS-CoV-2 pentru substituții ale variantei SARS-CoV-2 cu tixagevimab și cilgavimab administrate în combinație

Linia celulară Pango cu substituții ale glicoproteinei spike	Substituțiile RBD caracteristice testate	Reducerea susceptibilității <sup>a</sup>		CI <sub>50</sub> (ng/ml)	
		Pseudovirus <sup>b</sup>	Virus viu <sup>c</sup>	Pseudovirus <sup>b</sup>	Virus viu <sup>c</sup>
<b>Variante care au provocat îngrijorare</b>					
B.1.1.7 (Alfa, Marea Britanie)	N501Y	1,0 - 54,2	0,5 - 1,4	1,1 - 9,0	4 - 39,5
B.1.351 (Beta, Africa de Sud)	K417N:E484K:N501Y	2,5 - 5,5	0,9 - 3,8	5,6 - 11,4	6,5 - 256
P.1 (Gamma, Brazilia)	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 (în mai multe țări)	G339D:R346K:S371L: S373P: S375F:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: G496S:Q489R:N501Y: Y505H	424	176	466	1147
Omicron BA.2 (în mai multe țări)	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

Linia celulară Pango cu substituții ale glicoproteinei spike	Substituțiile RBD caracteristice testate	Reducerea susceptibilității <sup>a</sup>		CI <sub>50</sub> (ng/ml)	
		Pseudovirus <sup>b</sup>	Virus viu <sup>c</sup>	Pseudovirus <sup>b</sup>	Virus viu <sup>c</sup>
Omicron BA.2.12.1 (Statele Unite ale Americii)	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 (în mai multe țări)	G339D:S371F:S373P: S375F:D405N:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: Q498R:N501Y:Y505H	16	ND	34,5	ND
Omicron BA.4 (în mai multe țări)	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 (în mai multe țări)	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
<b>Variante de interes</b>					
B.1.525 (Eta, mai multe țări)	E484K	1,8 - 3,1	ND	5 - 9,5	ND
B.1.526 (Iota, Statele Unite ale Americii)	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, Peru)	L452Q:F490S	0,7	ND	1,1	ND
B.1.621 (Mu, Columbia)	R346K:E484K:N501Y	7,5	ND	17,3	ND
<b>Variante care necesită monitorizare suplimentară</b>					
B.1.427 / B.1.429 (Epsilon, Statele Unite ale Americii)	L452R	0,8 - 2,9	1,3 - 3,5	1,0 - 4,5	5,0 - 14,0
R.1 (mai multe țări)	E484K	3,5	ND	4,6	ND
B.1.1.519 (mai multe țări)	T478K	1,0 - 1,4	ND	2,0 - 2,3	ND



Linia celulară Pango cu substituții ale glicoproteinei spike	Substituțiile RBD caracteristice testate	Reducerea susceptibilității <sup>a</sup>		CI <sub>50</sub> (ng/ml)	
		Pseudovirus <sup>b</sup>	Virus viu <sup>c</sup>	Pseudovirus <sup>b</sup>	Virus viu <sup>c</sup>
C.36.3 (mai multe țări)	R346S:L452R	2,3	ND	3,9	ND
B.1.214.2 (mai multe țări)	Q414K:N450K	0,8	ND	1,6	ND
B.1.619.1 (mai multe țări)	N440K:E484K	3,3	ND	7,6	ND
<b>Variante care nu mai necesită monitorizare suplimentară</b>					
P.2 (Zeta, Brazilia)	E484K	2,9	ND	10,4	ND
B.1.616 (Franța)	V483A	0,4 - 0,5	ND	1,1 - 1,2	ND
A.23.1 (Marea Britanie)	V367F	0,4	ND	0,5	ND
A.27 (mai multe țări)	L452R:N501Y	0,8	ND	1,8	ND
AV.1 (mai multe țări)	N439K:E484K	5,9	ND	13,0	ND

<sup>a</sup> Intervalul de potență redusă *in vitro* pentru mai multe seturi de substituții concomitente și/sau laboratoare de testare care realizează analize în scop de cercetare; modificarea variației medii a concentrației inhibitorii maxime de înjumătățire (CI<sub>50</sub>) a anticorpului monoclonal necesară pentru reducerea cu 50% a infecției, comparativ cu tulpina de referință de tip sălbatic.

<sup>b</sup> Au fost testate pseudovirusuri care exprimă o variantă completă a glicoproteinei Spike specifice SARS-CoV-2 și substituții individuale caracteristice glicoproteinei Spike, cu excepția L452Q, inclusiv Alfa (+L455F, E484K, F490S, Q493R și/sau S494P) și Delta (+K417N), care conțin substituții RBD suplimentare indicate, care nu mai sunt detectate sau sunt detectate la niveluri extrem de reduse în cadrul acestor linii celulare.

<sup>c</sup> A fost testat SARS-CoV-2 autentic care exprimă varianta completă a glicoproteinei Spike, inclusiv Alfa (+E484K sau S494P) care prezintă substituții RBD suplimentare indicate, care nu mai sunt detectate sau sunt detectate la niveluri extrem de reduse în cadrul acestor linii celulare.

ND, nedeterminat; RBD, domeniul de legare a receptorilor.

Nu se cunoaște modul în care datele de sensibilitate privind neutralizarea pseudovirusului sau SARS-CoV-2 autentic se corelează cu rezultatele clinice.

În studiul PROVENT, datele de secvențiere colectate la vizitele în legătură cu boala au fost disponibile pentru 21 de participanți cu infecție COVID-19 simptomatică (7 tratați cu tixagevimab și cilgavimab și 14 la care s-a administrat placebo). La o fracție de alele  $\geq 25\%$ , cele mai frecvent observate variante de îngrijorare sau variante de interes au fost Alfa (5 evenimente în total; toate în grupul la care s-a administrat placebo) și Delta (7 evenimente în total; 6 în grupul la care s-a administrat placebo și 1 în grupul de tratament cu EVUSHELD), fiind observate, de asemenea, 7 secvențe de tulpini ancestrale (3 în grupul la care s-a administrat placebo și 4 în grupul de tratament cu EVUSHELD).

Este posibil ca variantele asociate rezistenței la tixagevimab și cilgavimab administrate în combinație să prezinte rezistență încrucișată la alți anticorpi monoclonali care vizează RBD al SARS-CoV-2. Administrarea de tixagevimab și cilgavimab în combinație a păstrat activitatea împotriva pseudovirusurilor care conțin substituții individuale ale glicoproteinei Spike a SARS-CoV-2 (E484D/K/Q, F490S, Q493R, S494P, K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, F486V și Q493K) identificate în variantele de evitare a neutralizării ale altor anticorpi monoclonali împotriva RBD a glicoproteinei Spike a SARS-CoV-2.

În studiul TACKLE au fost disponibile date de secvențiere la vizitele inițiale pentru 748 participanți (382 tratați cu tixagevimab și cilgavimab și 367 la care s-a administrat placebo). La o fracție de alele  $\geq 25\%$ , proporția participanților infectați cu variante de îngrijorare sau variante de interes a fost echilibrată în grupurile de studiu, incluzând participanții cu variante Alfa, Beta, Gama, Delta, Lambda și Mu.

#### Efecte farmacodinamice

În studiul PROVENT, în urma administrării intramusculare a unei doze de 150 mg tixagevimab și 150 mg cilgavimab, în ziua 8, 29, 58, 92, 183 și 366, GMT ale anticorpilor neutralizanți au fost de 19, 23, 18, 14, 6 și, respectiv, 3 ori mai mari decât GMT măsurate în plasma pacienților cu COVID-19 aflați în convalescență (GMT= 30,8).

În studiul TACKLE, în urma administrării intramusculare a unei singure doze de 300 mg tixagevimab și 300 mg cilgavimab, a fost observată o creștere de peste 5 ori a GMT a anticorpilor neutralizanți în grupul de tratament cu EVUSHELD până în ziua 169 comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo: creștere de 16, 14, 22, 18 și 5,3 ori comparativ cu placebo în ziua 6, 15, 29, 85 și, respectiv, 169.

#### Imunogenitate

În studiul PROVENT, după administrarea unei singure doze de EVUSHELD (150 mg tixagevimab și 150 mg cilgavimab) au fost detectați anticorpi determinați de administrarea tratamentului anti-tixagevimab, anti-cilgavimab și anti-EVUSHELD la 7,6% (234/3085), 11,3% (341/3024) și 13,1% (403/3086) dintre participanții la care s-a administrat EVUSHELD și care au putut fi evaluați pentru ADA.

În studiul TACKLE, după o singură doză EVUSHELD (300 mg tixagevimab și 300 mg cilgavimab), au fost detectați anticorpi anti-tixagevimab, anti-cilgavimab și anti-EVUSHELD apăruiți în legătură cu tratamentul la 7,3% (27/372), 12,7% (46/363) și 14,5% (54/373) dintre participanții evaluabili cu ADA.

Nu au fost observate dovezi ale asocierii ADA cu vreun impact asupra FC sau siguranței.

#### Eficacitate clinică

##### *Profilaxia COVID-19*

PROVENT a fost un studiu clinic de fază III, randomizat (2:1), dublu-orb, controlat cu placebo, care a evaluat EVUSHELD în profilaxia COVID-19 pre-expunere la persoane adulte cu vârsta  $\geq 18$  ani. Participanții înrolați au fost considerați ca având un risc crescut de răspuns inadecvat la imunizarea activă (din cauza vârstei  $\geq 60$  de ani, comorbidităților, bolilor cronice preexistente, statusului de imunitate compromisă sau intoleranței la vaccinare) sau un risc crescut de infectare cu SARS-CoV-2 (din cauza locului sau a circumstanțelor în care se aflau la momentul înrolării, de exemplu, personal din domeniul sănătății, inclusiv personalul din centrele de îngrijire pe termen lung, cei care lucrează în medii industriale cu risc crescut sau cei care locuiesc în zone cu densitate ridicată a populației, inclusiv studenții din cămine și personalul din unitățile militare). Participanților li s-au administrat dozele de 150 mg tixagevimab și 150 mg cilgavimab sau placebo, sub forma a două injecții intramusculare. Din studiu au fost excluși participanții cu antecedente de infecție cu SARS-CoV-2 confirmată în laborator sau cu titru pozitiv al anticorpilor anti-SARS-CoV-2 la screening.

Datele demografice inițiale au fost bine echilibrate între brațele de tratament cu EVUSHELD și cel cu administrare de placebo. Vârsta mediană a fost 57 de ani (cu 24% dintre participanți cu vârsta de 65 de ani sau peste și 4% dintre participanți cu vârsta de 75 de ani sau peste), 46% dintre participanți au fost femei, 73% au fost caucazieni, 3% au fost asiatici, 17% au fost negri/afro-americieni și 15% au fost hispanici/latino. Dintre cei 5197 de participanți, 78% aveau comorbidități sau caracteristici inițiale asociate cu un risc crescut de COVID-19 severă, inclusiv obezitate (42%), diabet zaharat (14%), boală

cardiovasculară (8%), cancer, inclusiv istoric de cancer (7%), boală pulmonară obstructivă cronică (5%), boală renală cronică (5%), boală hepatică cronică (5%), utilizarea de medicamente imunosupresoare (3%) și boală imunosupresoare (<1%).

Analiza primară a inclus 5172 de participanți cu rezultat negativ la testul RT-PCR pentru SARS-CoV-2 la momentul inițial, dintre care la 3441 s-a administrat EVUSHELD și la 1731 s-a administrat placebo. EVUSHELD a redus semnificativ (valoare  $p < 0,001$ ) riscul de boală simptomatică cu rezultat pozitiv la testul RT-PCR pentru SARS-CoV-2 (COVID-19), în comparație cu placebo (Tabelul 4). Durata mediană de urmărire după administrare a fost de 83 de zile.

**Tabelul 4 Incidența COVID-19**

	N	Număr de evenimente <sup>a</sup> , n (%)	Reducerea riscului relativ, % (ÎI 95%)
EVUSHELD <sup>b</sup>	3441	8 (0,2%)	77% (46, 90)
Placebo	1731	17 (1,0%)	

ÎI = interval de încredere, N = numărul de pacienți care au participat la analiză.

<sup>a</sup> Criteriul principal de evaluare, un participant a fost definit ca fiind un caz de COVID-19 dacă primele simptome cu rezultat pozitiv la testul RT-PCR pentru SARS-CoV-2 au apărut după administrare și înainte de ziua 183.

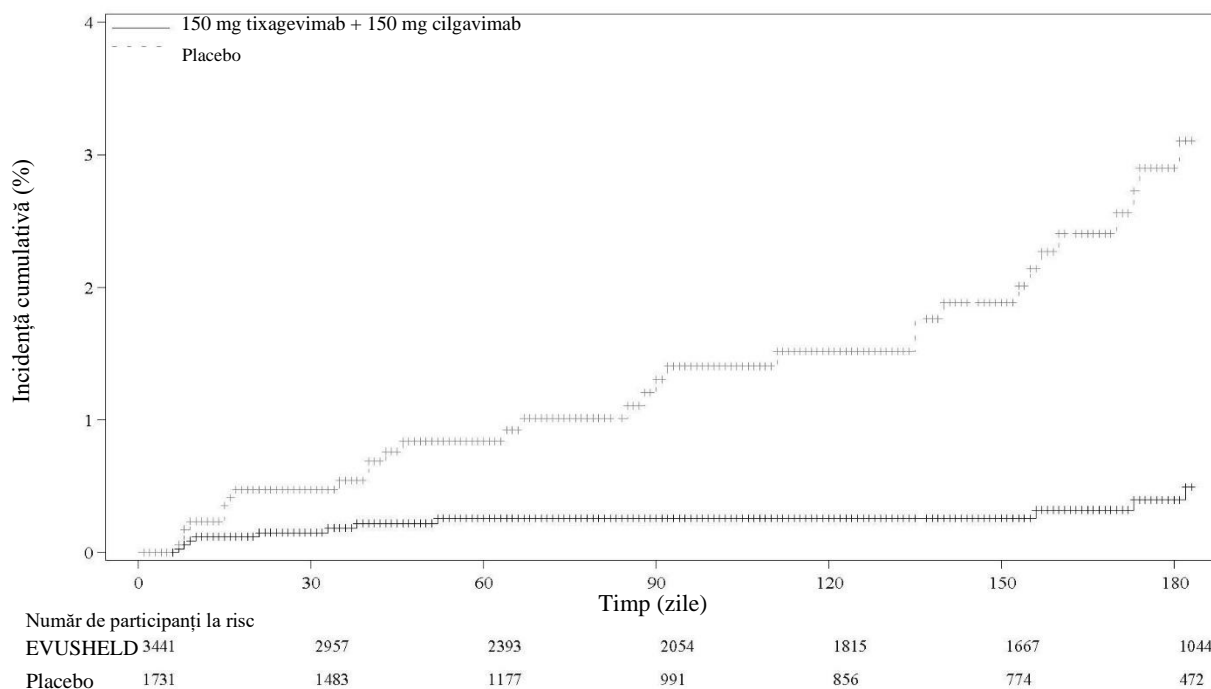
<sup>b</sup> 150 mg tixagevimab și 150 mg cilgavimab.

Eficacitatea a fost consecventă în subgrupurile predefinite, inclusiv în ceea ce privește vârsta, sexul, etnia și comorbiditățile inițiale sau caracteristicile asociate cu un risc crescut de boală COVID-19 severă.

În rândul participanților la care s-a administrat EVUSHELD nu au existat evenimente severe/critice asociate COVID-19 (definite ca boală simptomatică cu rezultat pozitiv la testul RT-PCR pentru SARS-CoV-2, cel puțin cu pneumonie [febră, tuse, tahipnee sau dispnee și infiltrate pulmonare] sau hipoxie [ $SpO_2 < 90\%$  în aerul respirat și/sau detresă respiratorie severă] și un scor de 5 sau mai mare pe Scala OMS a progresiei clinice), față de un eveniment (0,1%) apărut în grupul la care s-a administrat placebo.

A fost stabilit un moment suplimentar limită pentru colectarea datelor pentru a furniza analize post-hoc actualizate privind siguranța și eficacitatea; durata mediană de urmărire a fost de 6,5 luni pentru participanții din ambele brațe, de tratament cu EVUSHELD și administrare de placebo. Reducerea riscului relativ de boală simptomatică cu rezultat pozitiv la testul RT-PCR pentru SARS-CoV-2 a fost de 83% (ÎI 95% 66, 91), cu 11/3 441 (0,3%) evenimente în brațul de tratament cu EVUSHELD și 31/1 731 (1,8%) evenimente în brațul cu administrare de placebo, a se vedea Figura 1). În rândul participanților tratați cu EVUSHELD nu au existat evenimente severe/critice de COVID-19, comparativ cu cinci evenimente în rândul participanților la care s-a administrat placebo.

În analizele exploratorii ale tuturor participanților cărora li s-a administrat EVUSHELD sau placebo, inclusiv a celor 25 participanți care ulterior că au fost depistați ca aveau test SARS-CoV-2 RT-PCR pozitiv la momentul inițial, reducerea riscului relativ de boală simptomatică cu test SARS CoV 2 RT PCR pozitiv a fost de 78% (ÎI 95% 59, 88), cu 14/3 460 (0,4%) evenimente în brațul de tratament cu EVUSHELD și 31/1 737 (1,8%) evenimente în brațul cu administrare de placebo, la o urmărire mediană de 6,5 luni.

**Figura 1****Kaplan Meier: Incidența cumulativă a bolii COVID-19 simptomatice**

Variantele predominante ale SARS-CoV-2 aflate în circulație în perioada de timp reprezentată în figura 1 au fost Alfa, Beta, Gama, Epsilon și Delta. Pe baza incidenței evenimentelor care fac parte din criteriul principal de evaluare, durata eficacității a fost de 6 luni.

**Tratamentul COVID-19 ușoară până la moderată**

TACKLE a fost un studiu clinic de fază III, randomizat (1:1), dublu-orb, controlat cu placebo, care a studiat EVUSHELD pentru tratamentul pacienților adulți cu COVID-19 ușoară până la moderată. În studiu au fost înrolate persoane care nu au fost vaccinate pentru COVID-19, care nu au fost spitalizate pentru efectuarea tratamentului COVID-19 și care prezentau cel puțin 1 sau mai multe simptome de COVID-19, cu severitate cel puțin ușoară. Tratamentul a fost inițiat în decurs de 3 zile de la obținerea rezultatului pozitiv pentru infecție virală cu SARS-CoV-2 și în  $\leq 7$  zile de la debutul simptomelor de COVID-19. Pacienților li s-a administrat tratamentul standard împreună cu tixagevimab 300 mg și cilgavimab 300 mg (N = 413) sau placebo (N = 421), utilizate sub forma a două injecții intramusculare separate. Participanții au fost stratificați în funcție de timpul de la debutul simptomelor ( $\leq 5$  zile versus  $> 5$  zile) și de riscul de evoluție la COVID-19 severă (risc crescut versus risc scăzut).

Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii au fost bine echilibrate între grupurile cu tratament și administrare de placebo. La momentul inițial, vârsta mediană a fost de 46 de ani (cu 13% dintre subiecți în vârstă de 65 de ani sau peste), 50% dintre participanți erau de sex feminin, 62% erau caucazieni, 5,6% erau asiatici, 4,0% erau afro-americani și 52% erau hispanici/latino. Majoritatea participanților (84%) au fost sero-negativi la momentul inițial, iar 90% au fost considerați ca având risc mai mare de progresie la COVID-19 severă, definit prin vârsta de 65 de ani sau peste la momentul randomizării sau vârsta  $< 65$  de ani și cel puțin o afecțiune medicală sau alt factor care îi clasifica ca fiind cu risc mai mare de progresie la COVID-19 severă. Comorbiditățile cu risc crescut au inclus: obezitate (IMC  $\geq 30$ ) (43%), fumător (actual sau anterior) (40%), hipertensiune arterială (28%), boli pulmonare cronice sau astm bronșic moderat sau sever (12%), diabet zaharat (12%), boli cardiovasculare (inclusiv antecedente de accident vascular cerebral) (9%), status de imunocompromis (din cauza transplantului de organ solid, transfuziilor de sânge sau transplantului de măduvă osoasă, imunodeficiențelor, infecției cu HIV, utilizării de corticosteroizi sau altor medicamente imunosupresoare) (5%), cancer (4%), boală cronică de rinichi (2%) sau afectare hepatică cronică (2%).

La momentul inițial, 88% dintre pacienți aveau scor 2 și 12% aveau scor 3 pe scala OMS de progresie clinică a COVID-19, durata mediană a simptomelor înainte de tratament fiind de 5 zile.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost un criteriu compus din progresia la COVID-19 severă sau deces de orice cauză până în Ziua 29 la participanții care au utilizat tratament în decurs de 7 zile de la debutul simptomelor și care nu au fost spitalizați la momentul inițial. COVID-19 severă a fost caracterizată fie prin pneumonie (febră, tuse, tahipnee sau dispnee și infiltrate pulmonare observate la radiografia toracică sau la tomografia computerizată pulmonară), fie prin hipoxemie ( $SpO_2 < 90\%$  în aerul respirat și/sau detresă respiratorie severă) și scor egal cu 5 sau mai mare pe scala OMS de progresie clinică a COVID-19. EVUSHELD a demonstrat reducerea semnificativă statistic a numărului de cazuri de COVID-19 severă sau de deces de orice cauză, comparativ cu placebo (Tabelul 5).

Având în vedere dimensiunea mică a eșantionului, nu se poate trage nicio concluzie cu privire la eficacitatea la pacienții seropozitivi.

**Tabelul 5 Incidența COVID-19 severă sau a decesului de orice cauză până în Ziua 29**

Populație	Tratament	N	Număr de evenimente, n (%)	Reducerea riscului relativ, % (ÎI 95% )	Valoarea p <sup>a</sup>
Pacienți nespitalizați cărora li s-a administrat doza la $\leq 7$ zile de la debutul simptomelor (FASm)	EVUSHELD <sup>b</sup>	407	18 (4,4%)	50% (15, 71)	p = 0,010
	Placebo	415	37 (8,9%)		
Toți participanții randomizați, inclusiv pacienții spitalizați și nespitalizați (FAS)	EVUSHELD <sup>b</sup>	446	24 (5,4%)	42% (5, 64)	p = 0,028
	Placebo	444	44 (9,2%)		

ÎI = interval de încredere, N = număr de participanți incluși în analiză, FASm = set complet de analiză modificat, FAS = set complet de analiză.

a. Rezultatele unui test CMH stratificate în funcție de timpul de la debutul simptomelor ( $\leq 5$  vs.  $> 5$  zile) și de riscul de progresie la COVID-19 severă (ridicat sau scăzut).

b. 300 mg tixagevimab și 300 mg cilgavimab

Datele de răspuns lipsă nu au fost imputate.

Reducerea riscului relativ a fost de 67% (ÎI 95% 31, 84) la pacienții nespitalizați cărora li s-a administrat doza în decurs de 5 zile de la debutul simptomelor (p=0,002).

Rezultatele cu privire la criteriul compus au fost determinate de incidența COVID-19 severă. Până în Ziua 29 au fost raportate 7 decese, 3 în brațul de tratament cu EVUSHELD și 4 în brațul cu administrare de placebo. Din cele 7 cazuri de deces, 2 nu au fost legate de COVID-19. Ambele au fost în grupul de tratament cu EVUSHELD și au fost luate în calcul pentru criteriul principal compus.

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu EVUSHELD la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în profilaxia și tratamentul bolii COVID-19 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Farmacocinetica tixagevimab și a cilgavimab este comparabilă, liniară și proporțională cu doza în intervalul de valori de doze cuprinse între 150 mg tixagevimab și 1500 mg cilgavimab și 1500 mg tixagevimab și 1500 mg cilgavimab, după o singură administrare intravenoasă. Analiza datelor de FC populațională de la voluntarii sănătoși și pacienții înrolați în trei studii de fază III, care au evaluat tixagevimab și cilgavimab ca profilaxie pre-expunere (PROVENT), profilaxie post-expunere

(STORMCHASER) și tratamentul pacienților adulți cu infecție COVID-19 ușoară sau moderată (TACKLE), precum și datele din alte cinci studii suplimentare de fază I și II în care s-au administrat intramuscular doze cuprinse între 300 mg (150 mg tixagevimab și 150 mg cilgavimab) și 600 mg (300 mg tixagevimab și 300 mg cilgavimab) și intravenos doze cuprinse între 300 mg (150 mg tixagevimab și 150 mg cilgavimab) și 3000 mg (1500 mg tixagevimab și 1500 mg cilgavimab) susține acțiunea tratamentului cu tixagevimab, cilgavimab și EVUSHELD proporțională cu doza.

### Absorbție

Pe baza modelului de FC populațională, după administrarea intramusculară a unei singure doze de 150 mg tixagevimab și 150 mg cilgavimab, valoarea mediană predictibilă (interval de predictibilitate [IP] 90%) a concentrației plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) pentru EVUSHELD a fost 26,9  $\mu\text{g/ml}$  (IP 90%: 12,6-53,7), timpul median în care a fost atins  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) fiind de 19 zile (IP 90%: 5-45).

După o singură doză de 300 mg tixagevimab și 300 mg cilgavimab administrată intramuscular,  $C_{max}$  predictibilă pentru EVUSHELD a fost 53,9  $\mu\text{g/ml}$  (IP 90%: 25,2-107,3), care a fost atinsă după un  $T_{max}$  median de 19 zile (IP 90%: 5-46).

Biodisponibilitatea absolută estimată a fost 67,1% pentru EVUSHELD, 61,5% pentru tixagevimab și 65,8% pentru cilgavimab.

### Distribuție

Pe baza modelului FC, volumul central de distribuție a fost 3,17 l pentru tixagevimab și 3,52 l pentru cilgavimab. Volumul periferic de distribuție a fost 1,77 l pentru tixagevimab și 1,82 l pentru cilgavimab.

### Metabolizare

Se așteaptă ca tixagevimab și cilgavimab să fie degradate în peptide de dimensiuni mici și aminoacizii componenți, prin căi catabolice, similar anticorpilor IgG endogeni.

### Eliminare

Clearance-ul (Cl) median ( $\hat{I}$  95%) a fost de 0,050 (0,049-0,052) l/zi pentru EVUSHELD, 0,046 (0,044-0,047) l/zi pentru tixagevimab și de 0,052 (0,049-0,054) l/zi pentru cilgavimab, cu variabilitate interindividuală de 43%, 41% și, respectiv, 44%. Valoarea mediană estimată (a 5-a și a 95-a percentilă) a timpului de înjumătățire plasmatică terminal prin eliminare a fost de 79 (46-101) de zile pentru EVUSHELD, 81 (49-106) de zile pentru tixagevimab și de 78 (49-97) de zile pentru cilgavimab.

În urma administrării intramusculare a unei singure doze de 150 mg tixagevimab și 150 mg cilgavimab, concentrația plasmatică mediană predictibilă de EVUSHELD a fost de 24,5  $\mu\text{g/ml}$  (IP 90%: 11,8-44,8) în ziua 29 și 6,2  $\mu\text{g/ml}$  (IP 90%: 1,8-14,7) în ziua 183.

În urma administrării intramusculare a unei singure doze de 300 mg tixagevimab și 300 mg cilgavimab, concentrația plasmatică mediană prezisă de EVUSHELD a fost de 49,1  $\mu\text{g/ml}$  (IP 90%: 23,6-89,5) în ziua 29 și 12,5  $\mu\text{g/ml}$  (IP 90%: 3,6-29,3) în ziua 183.

Nu a existat nicio diferență relevantă clinic privind clearance-ul tixagevimab sau cilgavimab între participanții cu COVID-19 înrolați în studiul TACKLE și cei înrolați în studiile de profilaxie.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Insuficiență renală*

Nu au fost efectuate studii specifice pentru a evalua efectele insuficienței renale asupra farmacocineticii tixagevimab și cilgavimab.

Tixagevimab și cilgavimab nu sunt eliminate intacte în urină, astfel că nu se așteaptă ca insuficiența renală să afecteze semnificativ expunerea la tixagevimab și cilgavimab. În mod similar, nu se așteaptă ca dializa să aibă un impact asupra proprietăților farmacocinetice ale tixagevimab și cilgavimab.

Pe baza analizei FC populaționale, nu există nicio diferență în ceea ce privește clearance-ul tixagevimab și cilgavimab la pacienții cu insuficiență renală (evaluată prin valorile inițiale ale RFG estimată și ale clearance-ului creatininei), comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. În modelul de FC populațională nu a fost inclus un număr suficient de participanți cu insuficiență renală severă pentru a putea stabili concluzii.

#### *Insuficiență hepatică*

Nu au fost efectuate studii specifice pentru a examina efectele insuficienței hepatice asupra proprietăților farmacocinetice ale tixagevimab și cilgavimab. Se așteaptă ca impactul insuficienței hepatice asupra FC tixagevimab și cilgavimab să fie scăzut.

Se așteaptă ca tixagevimab și cilgavimab să fie catabolizate de mai multe țesuturi prin degradare proteolitică în aminoacizi și reciclare în alte proteine, prin urmare nu se așteaptă ca insuficiența hepatică să afecteze expunerea la tixagevimab și cilgavimab.

#### *Vârstnici*

Dintre participanții incluși în analiza datelor cumulate de FC, 17,6% (N= 871) aveau vârsta de 65 de ani și peste și 3,2% (N= 156) aveau vârsta de 75 de ani și peste. Nu există nicio diferență semnificativă clinic în ceea ce privește FC tixagevimab și cilgavimab la subiecții geriatrici ( $\geq 65$  de ani), în comparație cu indivizii mai tineri.

#### *Copii și adolescenți*

Nu a fost evaluată FC tixagevimab și cilgavimab la persoanele cu vârsta  $< 18$  ani.

Utilizând modelul și simularea FC populațională, se preconizează că schema terapeutică recomandată va avea ca rezultat expuneri serice comparabile la tixagevimab și cilgavimab la adolescenți cu vârsta de 12 ani sau peste cu greutatea de cel puțin 40 kg, similare cu cele observate la adulți, deoarece în studiile clinice care au evaluat profilaxia și tratamentul au fost incluși adulți cu greutate corporală similară.

#### *Persoane cu greutate mare*

Pe baza analizei FC populaționale, s-a observat o scădere a concentrației plasmatice maxime și a concentrației la 6 luni de EVUSHELD odată cu creșterea greutății corporale. Concentrația plasmatice maximă și concentrația plasmatice la 6 luni la un adult cu greutatea  $> 108$  kg (percentila 87,5) au fost estimate a fi cu aproximativ 24% mai mici, comparativ cu cele obținute la un adult cu o greutate de 81 kg (mediana).

#### *Alte grupe speciale*

Pe baza unei analize FC populaționale, sexul, vârsta, rasa, etnia, bolile cardiovasculare, diabetul și statusul de imunitate compromisă nu au avut niciun efect clinic relevant asupra FC tixagevimab și cilgavimab.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Nu au fost efectuate studii care să evalueze carcinogeneza sau apariția mutațiilor și nici studii de toxicitate asupra funcției de reproducere cu tixagevimab și cilgavimab.

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun pericol special pentru om pe baza studiilor de legare tisulară și a unui studiu de toxicitate cu doză unică la maimuțele cynomolgus, inclusiv evaluarea datelor farmacologice de siguranță și a tolerabilității locale.

#### Accentuarea infecției dependentă de anticorpi

Potențialul tixagevimab și al cilgavimab de a media pătrunderea virală dependentă de anticorpi a fost evaluat în celule Raji care exprimă FcγRII, incubate împreună cu virus recombinant pseudotipat cu glicoproteina Spike SARS-CoV-2, cu concentrații de anticorpi la un interval de 6,6 nM (1 μg/ml) până la 824 pM (125 ng/ml). Tixagevimab, cilgavimab și combinația acestora nu au mediat pătrunderea pseudovirusului în aceste celule.

Potențialul de accentuare a infecției a fost evaluat, de asemenea, pe un model de SARS-CoV-2 la primare non-umanoide, prin utilizarea EVUSHELD. Administrarea intravasculară înainte de inocularea virusului a determinat ameliorarea dependentă de doză a tuturor rezultatelor măsurate (ARN viral total în plămâni sau în mucoasa nazală, niveluri virale infecțioase în plămâni pe baza măsurătorilor TCID<sub>50</sub>, precum și apariția leziunilor și patologiei pulmonare pe baza analizelor histologice). Nu s-a observat nicio dovadă de intensificare a bolii, la nicio doză evaluată, inclusiv la doze sub-neutralizatoare de până la 0,04 mg/kg.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Histidină  
Clorhidrat de histidină monohidrat  
Sucroză  
Polisorbat 80  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

#### Flacon sigilat

2 ani

#### Seringi pregătite

Seringile pregătite trebuie administrate imediat. Dacă administrarea imediată nu este posibilă, timpul și condițiile de păstrare în timpul utilizării și înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 4 ore, la 2°C până la 25°C.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.  
A nu se congela.  
A nu se agita.

Pentru condițiile de păstrare după deschiderea flaconului și pregătirea seringilor, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

#### Flacon cu tixagevimab

1,5 ml de soluție injectabilă într-un flacon din sticlă transparentă, închis cu un dop elastomeric din clorobutil, sigilat cu un capac rabatabil din aluminiu, de culoare gri închis.



### Flacon cu cilgavimab

1,5 ml de soluție injectabilă într-un flacon din sticlă transparentă, închis cu un dop elastomeric din clorobutil, sigilat cu un capac rabatabil din aluminiu, de culoare albă.

Mărimi de ambalaj: fiecare cutie conține 2 flacoane - 1 flacon cu tixagevimab și 1 flacon cu cilgavimab.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

### Instrucțiuni de manipulare

Acest medicament trebuie manipulat de către un profesionist din domeniul sănătății, folosind o tehnică aseptică, pentru a asigura sterilitatea fiecărei doze.

Se inspectează vizual flacoanele pentru detectarea particulelor și a modificărilor de culoare. Atât tixagevimab, cât și cilgavimab sunt soluții transparente până la opalescente, incolore până la galben pal. Se elimină flacoanele dacă soluția este turbidă, prezintă modificări de culoare sau dacă se observă particule vizibile. A nu se agita flacoanele.

Fiecare doză de tixagevimab și cilgavimab trebuie extrasă separat, în două seringi, urmând a fi administrate intramuscular în doi mușchi diferiți, de preferat în mușchii gluteali.

Pentru condițiile de păstrare a seringilor pregătite, vezi pct. 6.3.

Orice soluție neutilizată trebuie eliminată.

### Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Suedia

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/22/1651/001

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 25 martie 2022

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

**12 Octombrie 2023**

Informații detaliate despre acest medicament sunt disponibile pe pagina de internet a Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.