ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

EVUSHELD 150 mg + 150 mg solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada embalagem contém dois frascos para injetáveis:

Cada frasco para injetáveis de tixagevimab contém 150 mg de tixagevimab em 1,5 ml (100 mg/ml).
Cada frasco para injetáveis de cilgavimab contém 150 mg de cilgavimab em 1,5 ml (100 mg/ml).

Tixagevimab e cilgavimab são produzidos por tecnologia de DNA recombinante em células de ovário de hamster Chinês (CHO).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução límpida a opalescente, incolor a ligeiramente amarela, com pH de 6,0.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

EVUSHELD é indicado para a profilaxia pré-exposição da COVID-19 em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg (ver secções 4.2, 5.1 e 5.2).

4.2 Posologia e modo de administração

A administração deve ser realizada sob condições em que seja possível a gestão de reações de hipersensibilidade grave, como anafilaxia. Os indivíduos devem ser monitorizados após a administração de acordo com a prática clínica local.

Posologia

A dose recomendada em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg, é de 150 mg de tixagevimab e 150 mg de cilgavimab, administrados em duas injeções intramusculares sequenciais separadas.

Não existem dados de segurança e eficácia disponíveis em doses repetidas.

Idosos
Não é necessário ajuste da dose (ver secção 5.2).

Compromisso renal
Não é necessário ajuste da dose (ver secção 5.2).

Compromisso hepático
Não é necessário ajuste da dose (ver secção 5.2).

População pediátrica
Não é necessário ajuste da dose em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, que pesem pelo menos, 40 kg (ver secção 5.2). A segurança e eficácia de EVUSHELD em crianças com idade inferior a 12 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Para injeção intramuscular.

Tixagevimab e cilgavimab têm que ser administrados como injeções intramusculares sequenciais separadas em diferentes locais de injeção em dois músculos diferentes, preferencialmente nos músculos glúteos.

Cada embalagem contém dois frascos para injetáveis:
- solução injetável de tixagevimab (tampa cinzenta escura);
- solução injetável de cilgavimab (tampa branca).

Tabela 1 Dose recomendada

Dose de EVUSHELD (tixagevimab + cilgavimab)	**Dose de anticorpo**	**Número de frascos para injetáveis necessários**	**Volume para retirar do frasco para injetáveis**
150 mg + 150 mg	tixagevimab 150 mg	1 frasco para injetáveis (tampa cinzenta escura)	1,5 ml
	cilgavimab 150 mg	1 frasco para injetáveis (tampa branca)	1,5 ml

Para instruções de manuseamento do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Hipersensibilidade incluindo anafilaxia

Foram observadas reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia, com anticorpos monoclonais. Se ocorrerem sinais e sintomas de reação de hipersensibilidade clinicamente significativa ou anafilaxia, interrompa imediatamente a administração e inicie medicamentos adequados e/ou terapia de suporte.

Acontecimentos cardiovasculares e/ou tromboembólicos

No estudo PROVENT, os participantes do braço EVUSHELD sofreram acontecimentos adversos cardiovasculares mais graves em comparação com os do braço placebo (0,7% *versus* 0,3%),

principalmente acontecimentos coronários (p.ex., enfarte agudo do miocárdio). Foi observado um desequilíbrio menor para os acontecimentos tromboembólicos (0,8% *versus* 0,6%), principalmente embolia pulmonar. A maioria dos indivíduos tinha fatores de risco cardiovascular e/ou história de doença cardiovascular que poderiam explicar a ocorrência de tais acontecimentos. Não foi estabelecida uma relação causal entre EVUSHELD e estes acontecimentos.

Os riscos e benefícios devem ser considerados antes de iniciar EVUSHELD em indivíduos com alto risco de acontecimentos cardiovasculares ou tromboembólicos. Os doentes devem ser alertados sobre sinais ou sintomas sugestivos de acontecimento cardiovascular (principalmente dor no peito, dispneia, mal-estar geral, sensação de tontura ou desmaio) e procurar atendimento médico imediato se ocorrerem tais sintomas.

Perturbações hemorrágicas clinicamente significativas

Como com quaisquer outras injeções intramusculares, EVUSHELD deve ser administrado com precaução a doentes com trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação.

Resistência antivírica

Os ensaios clínicos com EVUSHELD foram realizados quando as variantes Alfa, Beta, Gama e Delta eram predominantes. A eficácia de tixagevimab e cilgavimab contra algumas variantes circulantes do SARS-CoV-2 com suscetibilidade *in vitro* diminuída é incerta (ver secção 5.1).

Com base nos dados clínicos do PROVENT, estima-se que a duração da proteção após a administração de uma dose única de EVUSHELD (150 mg de tixagevimab e 150 mg de cilgavimab) seja de, pelo menos 6 meses. Devido à diminuição observada na atividade de neutralização *in vitro* contra as subvariantes BA.1 e BA.1.1 (BA.1+R346K) de Omicron, a duração da proteção de EVUSHELD para estas subvariantes não é atualmente conhecida.

Vacinas contra a COVID-19

A profilaxia pré-exposição com EVUSHELD não substitui a vacinação em indivíduos para os quais é recomendada a vacinação contra a COVID-19.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações farmacocinéticas

Não foram realizados estudos de interação em seres humanos.

Não se espera que EVUSHELD seja metabolizado por enzimas hepáticas ou por eliminação renal. Tixagevimab e cilgavimab não são excretados por via renal ou metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (CYP); consequentemente, são improváveis interações com medicamentos excretados por via renal ou que são substratos, indutores ou inibidores das enzimas do CYP.

Com base na modelação farmacocinética (PK), a vacinação contra a COVID-19 após a administração de EVUSHELD não teve impacto clinicamente relevante na depuração de EVUSHELD.

Com base na modelação PK, a condição imunocomprometida não teve impacto clinicamente relevante na depuração de EVUSHELD.

Interações farmacodinâmicas

Não foram realizados estudos de interação nos humanos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de tixagevimab e cilgavimab em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente.

Não foram realizados estudos não clínicos de toxicidade reprodutiva com tixagevimab e cilgavimab (ver secção 5.3). Em estudos de reatividade tecidular cruzada com tixagevimab e cilgavimab utilizando tecidos fetais humanos não foi detetada nenhuma ligação de interesse clínico. Sabe-se que os anticorpos de imunoglobulina G1 (IgG1) humanos atravessam a placenta, portanto, tixagevimab e cilgavimab têm o potencial de serem transferidos da mãe para o feto em desenvolvimento. Desconhece-se o benefício potencial do tratamento ou risco de transferência placentária de tixagevimab e cilgavimab para o feto em desenvolvimento.

EVUSHELD deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício potencial para a mãe justificar o risco potencial para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se tixagevimab e cilgavimab são excretados no leite humano, mas sabe-se que a IgG materna é transferida para o leite durante os primeiros dias após o nascimento.

Como o tixagevimab e o cilgavimab se ligam diretamente à proteína da espícula do SARS-CoV-2, e dada a baixa absorção sistémica após a ingestão oral de anticorpos, a administração de EVUSHELD durante a amamentação pode ser considerada, quando houver indicação clínica.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de tixagevimab e cilgavimab na fertilidade humana. Não foram avaliados em estudos com animais os efeitos na fertilidade masculina e feminina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de EVUSHELD sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes foram reações no local de injeção (1,3%) e hipersensibilidade (1,0%).

Lista tabelada de reações adversas

Um total de 4 210 participantes adultos receberam 150 mg de tixagevimab e 150 mg de cilgavimab, por injeção intramuscular, nos estudos de profilaxia de Fase III.

As reações adversas na Tabela 2 estão listadas por classe de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) e frequência. As frequências são definidas da seguinte forma: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100 a < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1 000 a < 1/100); raros (≥ 1/10 000 a < 1/1 000); muito raros (< 1/10 000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2 Lista tabelada de reações adversas

Classe de sistemas de órgãos do MedDRA	Reação adversa	Frequência
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade[a]	Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reação relacionada com a injeção[b]	Pouco frequentes
Complicações relacionadas com intervenções, lesões e intoxicações	Reação no local da injeção[c]	Frequentes

[a] Incluindo os termos preferenciais Erupção cutânea e Urticária

[b] Descrição dos acontecimentos notificados sob o termo preferencial Reação relacionada com a injeção inclui dor de cabeça, calafrios e vermelhidão, desconforto ou dor perto do local onde a injeção foi administrada.

[c] Incluindo os termos preferenciais Dor no local da injeção, Eritema no local da injeção, Prurido no local da injeção, Reação no local da injeção e Endurecimento no local da injeção.

População pediátrica
Não existem dados disponíveis para doentes pediátricos < 18 anos (ver secções 4.2 e 5.2).

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não existe tratamento específico para uma sobredosagem com tixagevimab e cilgavimab. O tratamento da sobredosagem deve consistir em medidas de suporte gerais, incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do doente.

Em ensaios clínicos, foram administradas doses intramusculares de até 150 mg de tixagevimab e cilgavimab e doses intravenosas de até 1 500 mg de tixagevimab e cilgavimab sem toxicidade limitante da dose.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas e imunoglobulinas, anticorpos monoclonais antivíricos, código ATC: J06BD03

Mecanismo de ação

Tixagevimab e cilgavimab são dois anticorpos monoclonais IgG1κ humanos recombinantes, com substituições de aminoácidos nas regiões Fc, para prolongar a semivida do anticorpo e para reduzir a função efetora do anticorpo e o risco potencial de doença aumentada dependente de anticorpos (ver secção 5.3). Tixagevimab e cilgavimab podem ligar-se simultaneamente a regiões não sobrepostas do domínio de ligação ao recetor (DLR) da proteína da espícula do SARS-CoV-2. Tixagevimab, cilgavimab e a sua associação ligam-se à espícula com constantes de dissociação no equilíbrio de K_D= 2,76 pM, 13,0 pM e 13,7 pM , respetivamente, bloqueando a sua interação com o recetor humano ACE2, resultando num bloqueio da entrada do vírus. Tixagevimab, cilgavimab e a sua associação bloquearam a ligação de DLR ao recetor humano ACE2 com valores de IC_{50} de 0,32 nM (48 ng/ml), 0,53 nM (80 ng/ml) e 0,43 nM (65 ng/ml), respetivamente.

Atividade antivírica

Num ensaio de neutralização do vírus SARS-CoV-2 em células Vero E6, tixagevimab, cilgavimab e a sua associação neutralizaram o SARS-CoV-2 (isolado de USA-WA1/2020) com valores de EC_{50} de 60,7 pM (9 ng/ml), 211,5 pM (32 ng/ml) e 65,9 pM (10 ng/ml), respetivamente. Estes valores *in vitro* correlacionam-se com concentrações séricas clinicamente eficazes *in vivo* de 2,2 µg/ml de EVUSHELD.

Resistência antivírica

Foram realizadas passagens em série em culturas celulares de SARS-CoV-2 ou do vírus da estomatite vesicular recombinante que codifica a proteína da espícula do SARS-CoV-2 (pseudovírus) na presença de tixagevimab ou cilgavimab separadamente, ou tixagevimab e cilgavimab em associação. Foram identificadas as variantes de escape após a passagem com cilgavimab, mas não com tixagevimab ou tixagevimab e cilgavimab em associação.

Em ensaios de neutralização utilizando pseudovírus recombinantes do SARS-CoV-2 contendo substituições individuais na espícula identificadas no SARS-CoV-2 circulante, as variantes com suscetibilidade reduzida ao tixagevimab isolado incluíram aquelas com F486S (> 600 vezes) e F486V (121 a 149 vezes) e as variantes com suscetibilidade reduzida ao cilgavimab isolado incluíram aquelas com R346I (> 200 vezes), K444E (> 200 vezes), K444Q (> 200 vezes) e K444R (> 200 vezes).

Tixagevimab e cilgavimab em associação mantiveram atividade de neutralização total a quase total contra as estirpes variantes de pseudovírus e/ou vírus vivos do SARS-CoV-2 contendo todas as substituições da espícula identificadas nas variantes de preocupação em Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gama (P.1) Delta (B.1.617.2) e Delta [+K417N] (AY.1/AY.2) e Omicron (BA.2). As partículas semelhantes a vírus (VLPs) pseudotipadas que expressam a proteína da espícula e a variante Omicron BA.1 (B.1.1.529) do SARS-CoV-2 autêntico e Omicron BA.1.1 (B.1.1.529 [+R346K]) mostraram suscetibilidade reduzida ao tixagevimab e cilgavimab em associação (Tabela 3).

A recolha de dados está em curso para compreender melhor como pequenas reduções na atividade observadas em ensaios de SARS-CoV-2 autênticos ou VLP pseudotipadas, podem correlacionar-se com os resultados clínicos.

Tabela 3 Dados de neutralização de pseudovírus e de SARS-CoV-2 autêntico para substituições de variantes de SARS-CoV-2 com tixagevimab e cilgavimab em conjunto

Linhagem Pango com Substituições na Proteína da Espícula	**Substituições de DLR com características testadas**	**Redução da Suscetibilidade (vezes)[a]**		**IC_{50} (ng/ml)**	
		Pseudovírus [b]	**Vírus vivo [c]**	**Pseudovírus [b]**	**Vírus vivo [c]**
Variantes de Preocupação					
B.1.1.7 (Alfa, Reino Unido)	N501Y	1,3 - 4,2	0,5 - 1,4	2,7 - 9,0	4 - 39,5
B.1.351 (Beta, África do Sul)	K417N:E484K:N501Y	2,5 - 5,5	0,9 - 3,8	5,6 - 11,4	6,5 - 256
P.1 (Gama, Brasil)	K417T:E484K:N501Y	0,8 - 1,7	0,4 - 2,0	1.8 - 2,7	3,2 - 8
B.1.617.2 (Delta, Índia)	L452R:T478K	1 - 1,2	0,6 - 1,0	1,9 - 2,2	3 - 7,5
AY.1/AY.2 (Delta [+K417N], Índia)	K417N:L452R:T478K	1,0	ND	1,9	ND

Linhagem Pango com Substituições na Proteína da Espícula	Substituições de DLR com características testadas	Redução da Suscetibilidade (vezes)[a]		IC_{50} (ng/ml)	
		Pseudovírus [b]	Vírus vivo [c]	Pseudovírus [b]	Vírus vivo [c]
B.1.1.529 Omicron, BA.1 (Botsuana)	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 (Origem em vários países)	G339D:R346K:S371L: S373P: S375F:K417N: N440K:G446S:S477N: T478K:E484A:Q493R: G496S:Q489R:N501Y: Y505H	424	176	466	1147
Omicron BA.2 (Origem em vários países)	G339D:S371F:S373P: S375F:T376A:D405N: R408S:K417N:N440K: S477N: T478K:E484A: Q493R:Q498R:N501Y: Y505H:H655Y:N679K: P681H:N764K	3,2	5,4	9,8	35
Variantes de Interesse					
B.1.525 (Eta, Vários países)	E484K	1,8 - 3,0	ND	5 - 9,5	ND
B.1.526 (Iota, Estados Unidos)	E484K	0,7 - 3,4	0,3 - 1,8	1,8 - 4,5	1,0 - 7,0
B.1.617.1 (Kappa, Índia)	L452R:E484Q	0,9 - 3,4	0,5 - 1,3	2,5 - 5,1	2,0 - 5,0
C.37 (Lambda, Perú)	L452Q:F490S	0,7	ND	1.1	ND
B.1.621 (Mu, Colômbia)	R346K:E484K:N501Y	7,5	ND	13.5	ND
Alertas de Variantes para Monitorização Adicional					
B.1.427 / B.1.429 (Épsilon, Estados Unidos)	L452R	0,8 - 2,9	1,3 - 3,5	1,2 - 4,4	5,0 - 14,0
R.1 (Vários países)	E484K	3,5	ND	4,6	ND
B.1.1.519 (Vários países)	T478K	1.0	ND	2,3	ND
C.36.3 (Vários países)	R346S:L452R	2,3	ND	3,9	ND
B.1.214.2 (Vários países)	Q414K:N450K	0,8	ND	1,6	ND
B.1.619.1 (Vários países)	N440K:E484K	3,3	ND	7,6	ND
Alerta de Variantes para Monitorização Adicional					
P.2 (Zeta, Brasil)	E484K	2,9	ND	10,4	ND

Linhagem Pango com Substituições na Proteína da Espícula	Substituições de DLR com características testadas	Redução da Suscetibilidade (vezes)[a]		IC_{50} (ng/ml)	
		Pseudovírus [b]	Vírus vivo [c]	Pseudovírus [b]	Vírus vivo [c]
B.1.616 (França)	V483A	0,4 - 0,5	ND	1,1 - 1,2	ND
A.23.1 (Reino Unido)	V367F	0,4	ND	0,5	ND
A.27 (Vários países)	L452R:N501Y	0,8	ND	1,8	ND
AV.1 (Vários países)	N439K:E484K	5,9	ND	13,0	ND

[a] Intervalo de potência *in vitro* reduzida em múltiplos conjuntos de substituições concomitantes e/ou laboratórios de análises que utilizam ensaios de nível de pesquisa; alteração média de vezes na metade da concentração inibitória máxima (IC_{50}) do anticorpo monoclonal necessária para uma redução de 50% na infeção em comparação com a estirpe de referência do tipo selvagem.

[b] Foram testados pseudovírus que expressam toda a proteína variante da espícula do SARS-CoV-2 e substituições da espícula de característica individual, exceto L452Q, foram testados, incluindo Alfa (+L455F, E484K, F490S, Q493R e/ou S494P) e Delta (+K417N) contendo substituições de DLR adicionais indicadas que já não se detetam ou se detetam em níveis extremamente baixos dentro dessas linhagens.

[c] Foram testados os SARS-CoV-2 autênticos que expressam toda a proteína variante da espícula, incluindo Alfa (+E484K ou S494P) contendo substituições de DLR indicadas adicionais que já não se detetam ou se detetam em níveis extremamente baixos dentro dessas linhagens.

ND, não determinado; DLR, domínio de ligação ao recetor.

Desconhece-se como os dados de suscetibilidade de neutralização do pseudovírus ou do SARS-CoV-2 autêntico se correlacionam com o resultado clínico.

No PROVENT, os dados de sequenciamento recolhidos nas visitas por doença estavam disponíveis para 21 participantes com infeção por COVID-19 (6 que receberam tixagevimab e cilgavimab e 15 placebo). Numa fração alélica ≥ 25%, 14 participantes foram infetados com variantes de preocupação ou variantes de interesse, incluindo 8 participantes com Alfa (B.1.1.7) (8 placebo), 1 participante com Beta (B.1.351) (1 que recebeu tixagevimab e cilgavimab), 3 participantes com Delta (B.1.617.2) (3 placebo) e 2 participantes com Épsilon (B.1.429) (2 que receberam tixagevimab e cilgavimab). Substituições de DLR da proteína da espícula adicionais detetadas numa fração alélica ≥ 3% incluíram V503F no grupo tixagevimab e cilgavimab.

É possível que as variantes associadas à resistência a tixagevimab e a cilgavimab em conjunto possam ter resistência cruzada a outros anticorpos monoclonais direcionados ao DLR do SARS-CoV-2. Tixagevimab e cilgavimab em conjunto mantiveram a atividade contra os pseudovírus contendo substituições individuais da espícula do SARS-CoV-2 (E484D/K/ Q, F490S, Q493R, S494P, K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, F486V e Q493K) identificados nas variantes de escape de neutralização de outros anticorpos monoclonais dirigidos ao DLR da proteína da espícula do SARS-CoV-2.

Efeitos farmacodinâmicos

No PROVENT, após uma dose intramuscular de 150 mg de tixagevimab e 150 mg de cilgavimab, o Título Médio Geométrico (*Geometric Mean Titer*) (GMT) de anticorpo neutralizante aos 7 (n=891), 28 (n=954) e 57 (n=43) dias pós-dose foram semelhantes aos observados no estudo de Fase I com voluntários saudáveis e foram 16, 22 e 17 vezes maiores, respetivamente, do que os GMT medidos no plasma de doentes convalescentes com COVID-19 (GMT=30,8).

Imunogenicidade

No PROVENT até ao Dia 183, foram detetados anticorpos anti-tixagevimab, anti-cilgavimab e anti-EVUSHELD como resultado do tratamento em 0,8% (6/716), 1,1% (7/644) e 1,3% (10/743) dos participantes avaliáveis por ADA (*Anti-Drug Antibody*), que receberam EVUSHELD. Não foi observada evidência de uma associação de ADA com qualquer impacto na eficácia ou segurança.

Eficácia clínica

PROVENT
PROVENT é um ensaio clínico de Fase III em curso, aleatorizado (2:1), de dupla ocultação e controlado por placebo, que estuda EVUSHELD para a profilaxia pré-exposição da COVID-19 em adultos ≥ 18 anos de idade. Os participantes inscritos foram indivíduos considerados com risco aumentado de resposta inadequada à imunização ativa (devido a idade ≥ 60 anos, comorbilidade, doença crónica pré-existente, imunocomprometidos ou intolerantes à vacinação) ou com risco aumentado de infeção por SARS-CoV-2 (devido à sua localização ou circunstâncias no momento da inscrição, por exemplo, profissionais de saúde, incluindo funcionários de instalações de cuidados de longa duração, a trabalhar em contextos industriais de alto risco ou vivendo em proximidade de alta densidade, incluindo estudantes em dormitórios e quarteis militares). Os participantes receberam 150 mg de tixagevimab e 150 mg de cilgavimab ou placebo, administrados em duas injeções intramusculares separadas. O estudo excluiu os participantes com histórico de infeção por SARS-CoV-2 confirmada em laboratório ou positividade de anticorpos do SARS-CoV-2 na triagem.

Os dados demográficos do início do estudo foram bem equilibrados nos braços EVUSHELD e placebo. A mediana de idade foi de 57 anos (com 24% dos participantes com 65 anos ou mais e 4% dos participantes com 75 anos ou mais), 46% dos participantes eram do sexo feminino, 73% eram Brancos, 3% eram Asiáticos, 17% eram Negros/Afro-americanos, e 15% eram Hispânicos/Latinos. Dos 5 197 participantes, 78% tinham comorbilidades iniciais ou características associadas a um risco aumentado de COVID-19 grave, incluindo obesidade (42%), diabetes (14%), doença cardiovascular (8%), cancro, incluindo histórico de cancro (7%), doença pulmonar obstrutiva crónica (5%), doença renal crónica (5%), doença hepática crónica (5%), medicamentos imunossupressores (3%) e doença imunossupressora (< 1%).

A análise primária incluiu 5 172 participantes com teste RT-PCR negativo para o SARS-CoV-2 no início do estudo, dos quais 3 441 receberam EVUSHELD e 1 731 receberam placebo. EVUSHELD reduziu significativamente (valor-p < 0,001) o risco de doença sintomática, positiva por RT-PCR para o SARS-CoV-2 (COVID-19), quando comparado ao placebo (Tabela 4). O tempo mediano de acompanhamento pós-administração foi de 83 dias.

Tabela 4 Incidência da COVID-19

	N	**Número de acontecimentos[a], n (%)**	**Redução de Risco Relativo, % (IC 95%)**
EVUSHELD[b]	3 441	8 (0,2%)	77% (46 - 90)
Placebo	1 731	17 (1,0%)	

IC = Intervalo de Confiança; N = número de participantes em análise.

[a] Parâmetro de avaliação primário, foi definido um participante como um caso de COVID-19 se o seu primeiro caso de doença sintomática positiva para o SARS-CoV-2 por RT-PCR ocorreu após a administração e antes do Dia 183.

b 150 mg de tixagevimab e 150 mg de cilgavimab.

A eficácia foi consistente em todos os subgrupos pré-definidos, incluindo idade, sexo, etnia e comorbilidades ou características iniciais associadas com um risco aumentado para COVID-19 grave.

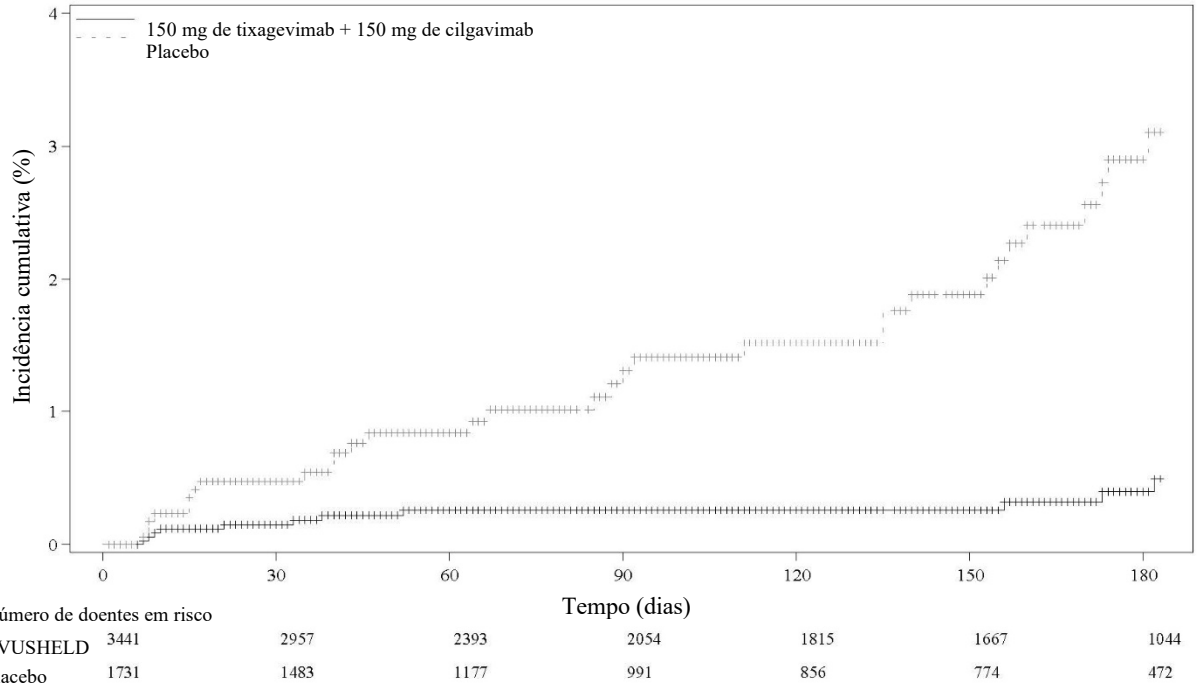
Entre os participantes que receberam EVUSHELD, não houve acontecimentos de COVID-19 graves/críticos (definidos como doença sintomática por RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 caracterizada por um mínimo de pneumonia [febre, tosse, taquipneia ou dispneia e infiltrados pulmonares] ou hipoxemia [SpO2 < 90% em ar ambiente e/ou desconforto respiratório grave] e uma

pontuação de 5 ou superior na Escala de Progressão Clínica da OMS) em comparação com um acontecimento (0,1%) entre os participantes que receberam placebo.

Foi realizado um corte adicional de dados para fornecer análises *post-hoc* atualizadas de segurança e eficácia; a mediana de acompanhamento foi de 6,5 meses para os participantes em ambos os braços EVUSHELD e placebo. A redução do risco relativo de doença sintomática por RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 foi de 83% (IC 95% 66 - 91), com 11/3 441 (0,3%) acontecimentos no braço EVUSHELD e 31/1 731 (1,8%) acontecimentos no braço placebo, ver Figura 1). Entre os participantes que receberam EVUSHELD não houve acontecimentos de COVID-19 graves/críticos em comparação com cinco acontecimentos entre os participantes que receberam placebo.

Em análises exploratórias de todos os participantes que receberam EVUSHELD ou placebo, incluindo 25 participantes que foram posteriormente considerados positivos por RT-PCR para SARS-CoV-2 no início, a redução do risco relativo de doença sintomática com RT-PCR positivo para SARS-CoV-2 foi de 78% (IC 95% 59 - 88), com 14/3 460 (0,4%) acontecimentos no braço EVUSHELD e 31/1 737 (1,8%) acontecimentos no braço placebo com uma mediana de acompanhamento de 6,5 meses.

Figura 1 Kaplan Meier: Incidência Cumulativa de COVID-19 Sintomático



Número de doentes em risco							
EVUSHELD	3441	2957	2393	2054	1815	1667	1044
Placebo	1731	1483	1177	991	856	774	472

<u>População pediátrica</u>

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com EVUSHELD em um ou mais subgrupos da população pediátrica na profilaxia da COVID-19 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de tixagevimab e cilgavimab é comparável, linear e proporcional à dose entre 150 mg de tixagevimab e 150 mg de cilgavimab e 1 500 mg de tixagevimab e 1 500 mg de cilgavimab após uma administração intravenosa única.

<u>Absorção</u>

Após uma dose intramuscular de 150 mg de tixagevimab e 150 mg de cilgavimab em voluntários saudáveis, a média (% CV) da concentração máxima (C_{max}) foi de 16,5 (35,6%) e 15,3 (38,5%) µg/ml para tixagevimab e cilgavimab, respetivamente, que foi atingida com uma T_{max} mediana de 14 dias. A

biodisponibilidade absoluta estimada após uma dose intramuscular única de 150 mg foi de 68,5% para tixagevimab e 65,8% para cilgavimab.

Com base na modelação farmacocinética/farmacodinâmica, o tempo para atingir a concentração sérica protetora mínima (2,2 µg/ml) é estimado em 6 horas após a administração intramuscular de 150 mg de tixagevimab e 150 mg de cilgavimab na região glútea.

Distribuição

Com base na modelação PK, o volume de distribuição central foi de 2,72 l para tixagevimab e 2,48 l para cilgavimab. O volume de distribuição periférico foi de 2,64 l para tixagevimab e 2,57 l para cilgavimab.

Biotransformação

Espera-se que tixagevimab e cilgavimab sejam degradados em pequenos componentes de peptídeos e aminoácidos através de vias catabólicas da mesma maneira que os anticorpos IgG endógenos.

Eliminação

A depuração (CL) foi de 0,041 l/dia para tixagevimab e 0,041 l/dia para cilgavimab com variabilidade interindividual de 21% e 29%, respetivamente. A mediana da semivida de eliminação terminal estimada na população foi de 89 dias para tixagevimab e 84 dias para cilgavimab.

No PROVENT, após uma dose intramuscular única de 150 mg de tixagevimab e 150 mg de cilgavimab, a mediana da concentração sérica de EVUSHELD foi de 8,3 µg/ml (intervalo de 1,3 a 19,5 µg/ml) no Dia 183.

Populações especiais

Compromisso renal
Não foram realizados estudos específicos para examinar os efeitos do compromisso renal na farmacocinética de tixagevimab e cilgavimab.

Tixagevimab e cilgavimab não são eliminados intactos na urina, pelo que não se espera que o compromisso renal afete significativamente a exposição de tixagevimab e de cilgavimab. Da mesma forma, não se espera que a diálise afete a PK de tixagevimab e cilgavimab.

Com base na análise PK populacional, não há diferença na depuração de tixagevimab e cilgavimab em doentes com compromisso renal leve (N= 978) ou moderado (N= 174) em comparação com doentes com função renal normal. No modelo de PK populacional não havia participantes suficientes com compromisso renal grave (N= 21) para tirar conclusões.

Compromisso hepático
Não foram realizados estudos específicos para examinar os efeitos do compromisso hepático na PK de tixagevimab e cilgavimab. Espera-se que o impacto do compromisso hepático na PK de tixagevimab e cilgavimab seja baixo.

Espera-se que tixagevimab e cilgavimab sejam catabolizados por vários tecidos através da degradação proteolítica em aminoácidos e reciclados em outras proteínas, pelo que não se espera que o compromisso hepático afete a exposição de tixagevimab e de cilgavimab.

Idosos
Dos 2 560 participantes na análise agrupada de PK, 21% (N= 534) tinham 65 anos ou mais e 4,2% (N= 107) tinham 75 anos ou mais. Não há diferença clinicamente significativa na PK de tixagevimab e cilgavimab em indivíduos geriátricos (≥65 anos) em comparação com indivíduos mais jovens.

População pediátrica
Não foi avaliada a PK de tixagevimab e cilgavimab em indivíduos < 18 anos.

Utilizando modelação e simulação de PK populacional, espera-se que o regime de dosagem recomendado resulte em exposições séricas comparáveis de tixagevimab e cilgavimab em adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que pesam pelo menos 40 kg, conforme observado em adultos, uma vez que foram incluídos adultos com peso corporal semelhante, no ensaio clínico PROVENT.

Peso corporal elevado
Com base na análise PK populacional, observou-se uma diminuição nas concentrações séricas de EVUSHELD com o aumento do peso corporal. A concentração sérica média num adulto com peso >95 kg após administração intramuscular de 150 mg de tixagevimab e 150 mg de cilgavimab estava prevista ser aproximadamente 37% menor do que num adulto com peso de 65 kg.

Outras populações especiais
Com base numa análise PK populacional, sexo, idade, raça, etnia, doença cardiovascular, diabetes e imunocompromisso não tiveram efeito clinicamente relevante na PK de tixagevimab e cilgavimab.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não foram realizados estudos de carcinogénese, mutagénese e toxicidade reprodutiva com tixagevimab e cilgavimab.

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, com base em estudos de ligação tecidual e um estudo de toxicidade de dose única em macacos *cynomolgus*, incluindo avaliação da farmacologia de segurança e tolerância local.

Amplificação da infeção dependente de anticorpos (ADE)

Foi avaliado o potencial de tixagevimab e cilgavimab para mediar a entrada viral dependente de anticorpos em células Raji que expressavam FcγRII, co-incubadas com vírus recombinante pseudotipado com proteína da espícula do SARS-CoV-2, com concentrações de anticorpos num intervalo de 6,6 nM (1 μg/ml) a 824 pM (125 ng/ml). Tixagevimab, cilgavimab e a sua associação não mediaram a entrada de pseudovírus nestas células.

O potencial para ADE também foi avaliado num modelo de primata não humano de SARS-CoV-2 utilizando EVUSHELD. A administração intravascular antes da inoculação do vírus resultou numa melhoria dependente da dose em todos os resultados medidos (RNA viral total nos pulmões ou nas mucosas nasais, níveis de vírus infeciosos nos pulmões com base em medições de $TCID_{50}$ e lesão e patologia pulmonar com base em medições histológicas). Não foi observada evidência de potenciação da doença em nenhuma dose avaliada, incluindo doses subneutralizantes até 0,04 mg/kg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Histidina
Cloridrato de histidina mono-hidratada
Sacarose
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

18 meses

Frasco para injetáveis aberto

Foi demonstrada estabilidade química e física durante 4 horas de 2°C a 25°C. Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura impeça os riscos de contaminação microbiana, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação durante a utilização são da responsabilidade do utilizador.

Seringas preparadas

As seringas preparadas devem ser administradas imediatamente. Se a administração imediata não for possível, os tempos e condições de conservação anteriores à utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ser superiores a 4 horas de 2ºC a 25ºC.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
Não congelar.
Não agitar.

Para condições de conservação após punção inicial do frasco para injetáveis e preparação das seringas, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de tixagevimab

1,5 ml de solução injetável num frasco para injetáveis de vidro transparente fechado por uma rolha elastomérica de clorobutilo selada com uma tampa *flip-off* de alumínio cinzenta escura.

Frasco para injetáveis de cilgavimab

1,5 ml de solução injetável num frasco para injetáveis de vidro transparente fechado por uma rolha elastomérica de clorobutilo selada com uma tampa *flip-off* de alumínio branca.

Apresentação: Cada embalagem contém 2 frascos para injetáveis: 1 frasco para injetáveis de tixagevimab e 1 frasco para injetáveis de cilgavimab.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções de manuseamento

Este medicamento deve ser preparado por um profissional de saúde utilizando técnica assética para assegurar a esterilidade de cada dose.

Inspecionar os frascos para injetáveis visualmente quanto à presença de partículas e descoloração. Tanto tixagevimab como cilgavimab são soluções límpidas a opalescentes, incolores a ligeiramente amarelas. Rejeitar os frascos para injetáveis se a solução estiver turva, descolorada ou se forem observadas partículas visíveis. Não agitar os frascos para injetáveis.

Cada dose de 1,5 ml de tixagevimab e 1,5 ml de cilgavimab é retirada para uma seringa separada para ser administrada por via intramuscular, em dois músculos diferentes, de preferência nos glúteos.

Para condições de conservação após punção inicial do frasco para injetáveis e preparação das seringas, ver secção 6.3.

Qualquer solução não utilizada deve ser rejeitada.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1651/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 25 de março de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

Samsung Biologics
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon 21987,
República da Coreia

Lonza Biologics
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801,
EUA

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

AstraZeneca AB
Gärtunavägen,
Södertälje, 151 85,
Suécia

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

EVUSHELD 150 mg + 150 mg solução injetável
tixagevimab + cilgavimab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis de tixagevimab contém 150 mg de tixagevimab em 1,5 ml (100 mg/ml).
Cada frasco para injetáveis de cilgavimab contém 150 mg de cilgavimab em 1,5 ml (100 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina mono-hidratada, sacarose, polissorbato 80, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 frasco para injetáveis de tixagevimab
1 frasco para injetáveis de cilgavimab

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
Não congelar.

Não agitar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1651/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

EVUSHELD 150 mg injetável
tixagevimab

IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

150 mg/1,5 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

EVUSHELD 150 mg injetável
cilgavimab

IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

150 mg/1,5 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

EVUSHELD 150 mg + 150 mg solução injetável
tixagevimab + cilgavimab

▼Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.
- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é EVUSHELD e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado EVUSHELD
3. Como EVUSHELD é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar EVUSHELD
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é EVUSHELD e para que é utilizado

EVUSHELD é composto por duas substâncias ativas: tixagevimab e cilgavimab. Ambos são medicamentos chamados *anticorpos monoclonais*. Estes anticorpos são proteínas que se ligam a uma proteína específica do SARS-CoV-2, o vírus que causa a COVID-19. Ao ligar-se a essa proteína, impedem que o vírus entre nas células humanas.

EVUSHELD é utilizado para a profilaxia pré-exposição (prevenção) da infeção por COVID-19 em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que pesem, pelo menos, 40 kg.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado EVUSHELD

Não lhe pode ser administrado este medicamento
- se **tem alergia** ao tixagevimab, cilgavimab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções
Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado EVUSHELD
- se tem um número baixo de plaquetas no sangue (que ajudam na coagulação do sangue), quaisquer problemas de coagulação do sangue ou está a tomar um medicamento para prevenir a formação de coágulos sanguíneos (um anticoagulante).

Informe um médico, farmacêutico ou enfermeiro ou procure ajuda médica imediatamente:
- se verificar quaisquer sintomas de um **acontecimento cardíaco**, tais como:
  - dor no peito;
  - falta de ar;
  - uma sensação geral de desconforto, doença ou falta de bem-estar;
  - sensação de tontura ou desmaio.
- se notar quaisquer sinais de uma **reação alérgica grave**, tais como:

- dificuldade em respirar ou engolir;
- inchaço da face, lábios, língua ou garganta;
- comichão grave na pele, com erupção vermelha na pele ou inchaços elevados.

Crianças e adolescentes
EVUSHELD não deve ser administrado a crianças com menos de 12 anos ou que pesem pelo menos 40 kg.

Outros medicamentos e EVUSHELD
Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque ainda não se sabe se este medicamento afeta, ou é afetado por outros medicamentos.

Gravidez e amamentação
Informe o seu médico ou enfermeiro se está grávida, ou se pensa estar grávida.
- Isto porque não existe informação suficiente para garantir que este medicamento é seguro para utilização na gravidez.
- Este medicamento só será administrado se os potenciais benefícios do tratamento forem superiores aos potenciais riscos para a mãe e para o feto.

Informe o seu médico ou enfermeiro se está a amamentar.
- Isto porque ainda não se sabe se este medicamento passa para o leite materno humano, ou que efeitos poderá ter no bebé ou na produção de leite.
- O seu médico irá ajudá-la a decidir se deve continuar a amamentar ou iniciar o tratamento com este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas
É improvável que EVUSHELD afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

3. Como EVUSHELD é administrado

A dose recomendada é 300 miligramas (mg), administradas em duas injeções:
- 150 mg de tixagevimab
- 150 mg de cilgavimab

EVUSHELD consiste em duas soluções separadas, uma contendo tixagevimab e outra contendo cilgavimab. O seu médico ou enfermeiro irão administrá-las **injetando cada uma num músculo separado**, normalmente uma no músculo de cada nádega. As 2 injeções serão administradas uma a seguir à outra.

O seu médico ou enfermeiro decidirão durante quanto tempo será monitorizado após a administração do medicamento. Isto é no caso de ter quaisquer efeitos indesejáveis.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis
Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)
- reação de hipersensibilidade (erupção na pele ou uma erupção vermelha na pele com comichão ou inchaços elevados)
- reação no local da injeção (dor, vermelhidão, comichão, inchaço próximo de onde a injeção foi administrada)

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)
- reação relacionada com a injeção (exemplos incluem dor de cabeça, arrepios e vermelhidão, desconforto ou dor perto de onde a injeção foi administrada)

Comunicação de efeitos indesejáveis
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, **fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro**. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar EVUSHELD

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro é responsável pelo armazenamento deste medicamento e eliminação correta de qualquer medicamento não utilizado. A informação que se segue destina-se aos profissionais de saúde.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e rótulo do frasco para injetáveis após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Frascos para injetáveis fechados:
- Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).
- Não congelar.
- Não agitar.
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

As seringas preparadas devem ser utilizadas imediatamente. Se necessário, conserve as seringas preparadas não mais de 4 horas de 2°C a 25°C.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de EVUSHELD

As substâncias ativas são:
- tixagevimab – 150 mg em 1,5 ml de solução.
- cilgavimab –150 mg em 1,5 ml de solução.

Os outros componentes são histidina, cloridrato de histidina mono-hidratada, sacarose, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de EVUSHELD e conteúdo da embalagem

EVUSHELD contém dois frascos para injetáveis de vidro transparente de solução injetável:
- Tixagevimab solução injetável (tampa cinzenta escura) é uma solução límpida a opalescente, incolor a ligeiramente amarela.
- Cilgavimab solução injetável (tampa branca) é uma solução límpida a opalescente, incolor a ligeiramente amarela.

Cada embalagem contém 2 frascos para injetáveis: 1 frasco para injetáveis de tixagevimab e 1 frasco para injetáveis de cilgavimab.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Fabricante

AstraZeneca AB
Sweden BioManufacturing Center,
Byggnad B921,
Gärtunavägen,
Södertälje, 151 85,
Suécia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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.

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

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

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

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: +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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu

---

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Administração

- Este medicamento deve ser preparado por um profissional de saúde utilizando técnica assética para assegurar a esterilidade de cada dose.
- Tixagevimab e cilgavimab devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas e descoloração antes da administração. Tanto tixagevimab como cilgavimab são soluções límpidas a opalescentes, incolores a ligeiramente amarelas. Rejeitar os frascos para injetáveis se a solução estiver turva, descolorada ou se forem observadas partículas visíveis.
- Não agitar os frascos para injetáveis.
- Após punção inicial dos frascos para injetáveis, se não for utilizado imediatamente, o medicamento no frasco para injetáveis pode ser conservado durante 4 horas de 2°C a 25°C. Os tempos e condições de conservação durante a utilização são da responsabilidade do utilizador.
- Cada dose de 1,5 ml de tixagevimab e 1,5 ml de cilgavimab é retirada para uma seringa separada para ser administrada por via intramuscular, em dois músculos diferentes, preferencialmente nos músculos glúteos.
- Um enchimento adicional está incluído em cada frasco para injetáveis para permitir a retirada de 1,5 ml. Rejeite qualquer porção não utilizada deixada no frasco para injetáveis.
- As seringas preparadas devem ser administradas imediatamente.
- Se a administração imediata não for possível, os tempos e condições de conservação anteriores à utilização são de responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ser superiores a 4 horas de 2ºC a 25ºC.

Qualquer solução não utilizada ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.