

HOJA INFORMATIVA PARA PROVEEDORES DE ATENCIÓN MÉDICA: AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA PARA EVUSHELD™ (tixagevimab envasado junto con cilgavimab)

PUNTOS IMPORTANTES DE LA AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA (EUA)

Estos puntos importantes de la EUA no incluyen toda la información necesaria para usar EVUSHELD™ según la EUA. Consulte la HOJA INFORMATIVA COMPLETA PARA PROVEEDORES DE ATENCIÓN MÉDICA para EVUSHELD.

Inyección (tixagevimab); inyección (cilgavimab) de EVUSHELD, envasadas juntas para uso intramuscular
Fecha de autorización original de la EUA: 12/2021

-----EUA PARA EVUSHELD-----

La Food and Drug Administration [Administración de Alimentos y Medicamentos, FDA] de los EE. UU. ha emitido una EUA para el uso de emergencia del producto no aprobado EVUSHELD (tixagevimab envasado junto con cilgavimab), un inhibidor de unión dirigido a proteínas de la espícula del SARS-CoV-2, para la profilaxis previa a la exposición del coronavirus (COVID-19) en adultos y personas pediátricas (de 12 años o más con un peso mínimo de 40 kg):

- que actualmente no están infectados por SARS-CoV-2 y que no han tenido una exposición reciente conocida a una persona infectada por SARS-CoV-2 y
 - que tengan compromiso inmunitario de moderado a grave debido a una afección médica o a la recepción de medicamentos o tratamientos inmunosupresores y que puedan no generar una respuesta inmune adecuada a la vacunación contra la COVID-19
- para quienes la vacunación con cualquier vacuna contra la COVID-19 disponible, de acuerdo con el cronograma aprobado o autorizado, no se recomienda debido a antecedentes de reacción adversa grave (p. ej., reacción alérgica grave) a una vacuna (o vacunas) contra la COVID-19 o componente(s) de la vacuna contra la COVID-19.

EVUSHELD solo puede ser recetado a un paciente en particular por médicos, enfermeros de práctica avanzada y asociados médicos que cuenten con licencia o autorización en virtud de la ley estatal para recetar medicamentos de la misma clase terapéutica a la que pertenece EVUSHELD (es decir, antineoplásicos).

EVUSHELD ha sido autorizado por la FDA para el uso de emergencia descrito anteriormente. EVUSHELD no está aprobado por la FDA para ningún uso, incluido el uso para profilaxis previa a la exposición de la COVID-19. (1)

EVUSHELD está autorizado solo durante la vigencia de la declaración de que existen circunstancias que justifican la autorización del uso de emergencia de EVUSHELD en virtud de la sección 564(b)(1) de la Ley, 21 U.S.C. § 360bbb-3(b)(1), a menos que la autorización se cancele o anule antes.

LIMITACIONES DEL USO AUTORIZADO

- EVUSHELD no está autorizado para su uso en personas:
 - para el tratamiento de la COVID-19 o
 - para la profilaxis posterior a la exposición de la COVID-19 en personas que han estado expuestas a una persona infectada por SARS-CoV-2.
- La profilaxis previa a la exposición con EVUSHELD no sustituye la vacunación en personas para quienes se recomienda la vacunación contra la COVID-19. Dichas personas, incluidas aquellas con compromiso inmunitario moderado a grave que puedan beneficiarse de la vacunación contra la COVID-19, deben recibir la vacuna contra la COVID-19.
- En personas que han recibido una vacuna contra la COVID-19, EVUSHELD debe administrarse al menos dos semanas después de la vacunación.

Consulte la hoja informativa completa para proveedores de atención médica para ver ejemplos de afecciones o tratamientos médicos que

pueden provocar un compromiso inmunitario de moderado a grave y una respuesta inmune inadecuada a la vacunación contra la COVID-19, la justificación del uso de fármacos de emergencia durante la pandemia de COVID-19, información sobre alternativas disponibles e información adicional sobre la COVID-19. (1)

-----DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN-----

La dosis de EVUSHELD para uso de emergencia es de 150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab administrados como dos inyecciones intramusculares consecutivas separadas. Consulte la hoja informativa completa para proveedores de atención médica para obtener detalles sobre la preparación y la administración. (2)

-----FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES-----

Inyección:

- tixagevimab 150 mg/1,5 ml (100 mg/ml) en una ampolla de dosis única. (3)
- cilgavimab 150 mg/1,5 ml (100 mg/ml) en una ampolla de dosis única. (3)

-----CONTRAINDICACIONES-----

EVUSHELD está contraindicado en personas con reacciones graves de hipersensibilidad previas, incluida la anafilaxia, a cualquier componente de EVUSHELD. (4)

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- **Hipersensibilidad, incluida la anafilaxia:** Se han observado reacciones graves de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, con anticuerpos monoclonales IgG1 como EVUSHELD. Si aparecen signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad o anafilaxia clínicamente significativa, interrumpa de inmediato la administración e inicie los medicamentos o la terapia de apoyo adecuados. Se debe monitorear clínicamente a las personas después de las inyecciones y observarlas durante al menos 1 hora. (5.1)
- **Trastornos hemorrágicos clínicamente significativos:** Como sucede con cualquier inyección intramuscular, EVUSHELD debe administrarse con precaución a personas con trombocitopenia o con cualquier otro trastorno de coagulación. (5.2)
- **Eventos cardiovasculares:** Una mayor proporción de sujetos que recibieron EVUSHELD en comparación con placebo informaron eventos adversos graves de infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca. Todos los sujetos con eventos tenían factores de riesgo cardíaco o antecedentes de enfermedad cardiovascular, y no había un patrón temporal claro. No se ha establecido una relación causal entre EVUSHELD y estos eventos. Considere los riesgos y beneficios antes de iniciar EVUSHELD en personas con alto riesgo de eventos cardiovasculares, y aconseje a las personas que busquen atención médica de inmediato si experimentan signos o síntomas que sugieran un evento cardiovascular. (5.3)

-----REACCIONES ADVERSAS-----

Los eventos adversos más frecuentes (todos los grados, incidencia ≥ 3 %) son dolor de cabeza, fatiga y tos. (6.1)

Usted o la persona designada deben informar todos los EVENTOS ADVERSOS GRAVES o ERRORES DE MEDICAMENTOS posiblemente relacionados con EVUSHELD (1) mediante la presentación del formulario 3500 de la FDA [en línea](#), (2) mediante la [descarga](#) de este formulario y su posterior presentación por correo o fax, o (3) mediante la comunicación con la FDA al 1-800-FDA-1088 para solicitar este formulario. Proporcione también una copia de este formulario a [AstraZeneca](#) por fax al 1-866-742-7984 o llame al 1-800-236-9933. (6.4)

Ver HOJA INFORMATIVA PARA EL PACIENTE Y LOS PADRES/EL CUIDADOR.

ÍNDICE***1 AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA****2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**

2.1 Dosificación para el uso de emergencia de EVUSHELD

2.2 Ajuste de la dosis en poblaciones específicas

2.3 Preparación y administración

3 FORMAS DE ADMINISTRACIÓN DE LA DOSIS Y CONCENTRACIONES**4 CONTRAINDICACIONES****5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

5.1 Hipersensibilidad, incluida la anafilaxia

5.2 Trastornos hemorrágicos clínicamente significativos

5.3 Eventos cardiovasculares

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Reacciones adversas de estudios clínicos

6.4 Informe requerido para eventos adversos graves y errores de medicamentos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

8.1 Embarazo

8.2 Lactancia

8.4 Uso pediátrico

8.5 Uso geriátrico

8.6 Insuficiencia renal

8.7 Insuficiencia hepática

8.8 Otras poblaciones específicas

10 SOBREDOSIS**11 DESCRIPCIÓN****12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

12.1 Mecanismo de acción

12.3 Farmacocinética

12.4 Microbiología

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

13.2 Toxicología o farmacología animal

14 ESTUDIOS CLÍNICOS**16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y****MANIPULACIÓN****17 INFORMACIÓN PARA ASESORAR A LOS PACIENTES****18 INFORMACIÓN DEL FABRICANTE**

*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la EUA

HOJA INFORMATIVA COMPLETA PARA PROVEEDORES DE ATENCIÓN MÉDICA

1 AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA

La Food and Drug Administration (FDA) de los EE. UU. ha emitido una Autorización de uso de emergencia (EUA) para el uso de emergencia del producto no aprobado EVUSHELD (tixagevimab envasado junto con cilgavimab) para la profilaxis previa a la exposición del coronavirus (COVID-19) en adultos y personas pediátricas (de 12 años o más con un peso mínimo de 40 kg):

- que actualmente no están infectados por SARS-CoV-2 y que no han tenido una exposición reciente conocida a una persona infectada por SARS-CoV-2 **y**
 - que tengan compromiso inmunitario de moderado a grave debido a una afección médica o a la recepción de medicamentos o tratamientos inmunosupresores **y** que puedan no generar una respuesta inmune adecuada a la vacunación contra la COVID-19¹ **o**
 - para quienes la vacunación con cualquier vacuna contra la COVID-19 disponible, de acuerdo con el cronograma aprobado o autorizado, no se recomienda debido a antecedentes de reacción adversa grave (p. ej., reacción alérgica grave) a una vacuna (o vacunas) contra la COVID-19 o componente(s) de la vacuna contra la COVID-19.

EVUSHELD solo puede ser recetado a un paciente en particular por médicos, enfermeros de práctica avanzada y asociados médicos que cuenten con licencia o autorización en virtud de la ley estatal para recetar medicamentos de la misma clase terapéutica a la que pertenece EVUSHELD (es decir, antinfeciosos).

EVUSHELD ha sido autorizado por la FDA para el uso de emergencia descrito anteriormente. EVUSHELD no está aprobado por la FDA para ningún uso, incluido el uso para profilaxis previa a la exposición de la COVID-19.

EVUSHELD está autorizado solo durante la vigencia de la declaración de que existen circunstancias que justifican la autorización del uso de emergencia de EVUSHELD en virtud de la sección 564(b)(1) de la Ley, 21 U.S.C. § 360bbb-3(b)(1), a menos que la autorización se cancele o anule antes.

Las afecciones o los tratamientos médicos que pueden provocar un compromiso inmunitario de moderado a grave y una respuesta inmune inadecuada a la vacunación contra la COVID-19 incluyen, entre otros¹:

- tratamiento activo para tumores sólidos y neoplasias malignas hematológicas
- recepción de trasplante de órgano sólido y terapia inmunosupresor
- recepción de trasplante de células T con receptor quimérico de antígenos (CAR) o de células madre hematopoyéticas (dentro de los 2 años posteriores al trasplante o al inicio de la terapia de inmunosupresión)
- inmunodeficiencia primaria moderada o grave (p. ej., síndrome de DiGeorge, síndrome de Wiskott-Aldrich)
- infección por VIH avanzada o no tratada (personas con VIH y recuentos de células CD4 <200/mm³; antecedentes de una enfermedad que define el SIDA sin reconstitución inmunitaria o manifestaciones clínicas de VIH sintomático)

¹ Para obtener información adicional, consulte <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>. Los proveedores de atención médica deben considerar la relación riesgo-beneficio para un paciente individual.

- tratamiento activo con corticoesteroides en dosis altas (es decir, ≥ 20 mg de prednisona o equivalente por día cuando se administra durante ≥ 2 semanas), agentes alquilantes, antimetabolitos, fármacos inmunosupresores relacionados con el trasplante, agentes quimioterapéuticos para el cáncer clasificados como gravemente inmunosupresores, inhibidores [del factor] de necrosis tumoral (TNF) y otros agentes biológicos que son inmunosupresores o inmunomoduladores (p. ej., agentes reductores de células B)

LIMITACIONES DEL USO AUTORIZADO

- EVUSHELD no está autorizado para su uso en personas:
 - para el tratamiento de la COVID-19 o
 - para la profilaxis posterior a la exposición de la COVID-19 en personas que han estado expuestas a una persona infectada por SARS-CoV-2.
- La profilaxis previa a la exposición con EVUSHELD no sustituye la vacunación en personas para quienes se recomienda la vacunación contra la COVID-19. Dichas personas, incluidas aquellas con compromiso inmunitario moderado a grave que puedan beneficiarse de la vacunación contra la COVID-19, deben recibir la vacuna contra la COVID-19.
- En personas que han recibido una vacuna contra la COVID-19, EVUSHELD debe administrarse al menos dos semanas después de la vacunación.

Justificación del uso de fármacos de emergencia durante la pandemia de COVID-19

Actualmente existe un brote de COVID-19 causado por el SARS-CoV-2, un nuevo coronavirus. El Secretario del Departamento de Salud y Servicios Humanos (Health and Human Services, HHS) ha declarado lo siguiente:

- Desde el 27 de enero de 2020, existe una emergencia de salud pública relacionada con la COVID-19.
- Existen circunstancias que justifican la autorización del uso de emergencia de fármacos y productos biológicos durante la pandemia de COVID-19 (declaración del 27 de marzo de 2020).

Una EUA es una autorización de la FDA para el uso de emergencia de un producto no aprobado o el uso no aprobado de un producto aprobado (es decir, fármaco, producto biológico o dispositivo) en los Estados Unidos en determinadas circunstancias, que incluyen, entre otras, cuando el Secretario del HHS declare que existe una emergencia de salud pública que afecta la seguridad nacional o la salud y seguridad de los ciudadanos de los Estados Unidos que viven en el extranjero. y eso implica agente(s) biológico(s) o una enfermedad o afección que pueda atribuirse a dicho(s) agente(s). Los criterios para emitir una EUA incluyen:

- El(Los) agente(s) biológico(s) pueden causar una enfermedad o afección grave o potencialmente mortal.
- En función de la totalidad de la evidencia científica disponible (incluidos los datos de ensayos clínicos adecuados y bien controlados, si están disponibles), es razonable creer que
 - el producto puede ser eficaz para diagnosticar, tratar o prevenir la enfermedad o afección grave o potencialmente mortal, y
 - los beneficios conocidos y potenciales del producto, cuando se usa para diagnosticar, prevenir o tratar dicha enfermedad o afección, superan los riesgos conocidos y potenciales del producto, teniendo en cuenta la amenaza material que presenta(n) el(los) agente(s) biológico(s).
- No existe una alternativa adecuada, aprobada y disponible al producto para diagnosticar, prevenir o tratar la enfermedad o afección grave o potencialmente mortal.

Información sobre las alternativas disponibles para el uso autorizado de la EUA

No hay alternativas adecuadas, aprobadas y disponibles a EVUSHELD para la profilaxis previa a la exposición de la COVID-19 en personas que pueden no generar una respuesta inmune adecuada a la vacuna contra la COVID-19 o para quienes no se recomienda la vacunación contra la COVID-19 debido a antecedentes de reacción adversa grave a una vacuna contra la COVID-19 o sus componentes.

Para obtener información sobre estudios clínicos de EVUSHELD y otras terapias para la profilaxis de la COVID-19, consulte www.clinicaltrials.gov.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosificación para el uso de emergencia de EVUSHELD

La dosis de EVUSHELD en adultos y personas pediátricas (12 años o más con un peso mínimo de 40 kg) es de 150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab administrados como dos inyecciones intramusculares (IM) consecutivas separadas.

Dosis repetidas

Los datos a más largo plazo del estudio PROVENT indican que EVUSHELD puede ser eficaz para la profilaxis previa a la exposición durante 6 meses después de la administración [*consulte [Estudios clínicos \(14\)](#)*]. Mientras el SARS-CoV-2 permanece en circulación, las personas que reúnen los requisitos para recibir EVUSHELD, según las condiciones de la EUA, pueden volver a recibir la dosis cada 6 meses.

EVUSHELD solo se ha estudiado en estudios de dosis única. No hay datos de seguridad y eficacia disponibles con la administración repetida. La recomendación para la administración de dosis repetidas se basa en la totalidad de la evidencia científica, incluidos los datos de farmacología clínica y los datos de ensayos clínicos [*consulte [Farmacología clínica \(12.3\)](#) y [Estudios clínicos \(14\)](#)*].

2.2 Ajuste de la dosis en poblaciones específicas

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en las personas embarazadas o en período de lactancia, en pacientes geriátricos y en las personas con insuficiencia renal [*consulte [Uso en poblaciones específicas \(8\)](#)*].

2.3 Preparación y administración

Cada caja de EVUSHELD contiene dos ampollas: una de cada anticuerpo. Cada ampolla contiene un excedente para permitir la extracción de 150 mg (1,5 ml).

Tabla 1. Dosificación de tixagevimab y cilgavimab

	Dosis de anticuerpos	Cantidad de ampollas necesarias	Volumen para extraer de las ampollas
EVUSHELD* (tixagevimab envasado junto con cilgavimab)	tixagevimab 150 mg	1 ampolla (ampolla con tapa gris oscuro)	1,5 ml
	cilgavimab 150 mg	1 ampolla (ampolla con tapa blanca)	1,5 ml

* 150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab se deben administrar como inyecciones intramusculares separadas y consecutivas

Preparación

- Tixagevimab y cilgavimab deben ser preparados por un proveedor de atención médica calificado.
- Tixagevimab y cilgavimab se suministran en ampollas individuales de dosis única. No agitar las ampollas.
- Inspeccionar visualmente las ampollas en busca de partículas o decoloración. Tixagevimab y cilgavimab son soluciones transparentes a opalescentes, incoloras a ligeramente amarillas. Desechar las ampollas si la solución está turbia, descolorida o si hay partículas visibles.
- Extraer 1,5 ml de solución de tixagevimab y 1,5 ml de solución de cilgavimab en DOS jeringas separadas (consultar la Tabla 1). Desechar la parte no utilizada de las ampollas.
- Este medicamento no contiene conservantes y, por lo tanto, las jeringas preparadas deben administrarse de inmediato. Si la administración inmediata no es posible y las jeringas preparadas de tixagevimab y cilgavimab deben almacenarse, el tiempo total desde la punción de las ampollas hasta la administración no debe superar las 4 horas:
 - en un refrigerador a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) o
 - a temperatura ambiente hasta 25 °C (77 °F).

Administración

- Tixagevimab y cilgavimab deben ser administrados por un proveedor de atención médica calificado.
- Administrar los dos componentes de EVUSHELD consecutivamente.
- Administrar las inyecciones intramusculares en diferentes lugares de inyección, preferentemente una en cada uno de los músculos glúteos, una después de la otra.
- Monitorear clínicamente a las personas después de las inyecciones y observar durante al menos 1 hora [*consultar [Advertencias y precauciones \(5.1\)](#)*].

3 FORMAS DE ADMINISTRACIÓN DE LA DOSIS Y CONCENTRACIONES

EVUSHELD está disponible como una ampolla de dosis única individual de tixagevimab como una solución transparente a opalescente, incolora a ligeramente amarilla, envasada junto con una ampolla de dosis única individual de cilgavimab como una solución transparente a opalescente, incolora a ligeramente amarilla como:

- Inyección: 150 mg/1,5 ml (100 mg/ml) de tixagevimab
- Inyección: 150 mg/1,5 ml (100 mg/ml) de cilgavimab

4 CONTRAINDICACIONES

EVUSHELD está contraindicado en personas con reacciones graves de hipersensibilidad previas, incluida la anafilaxia, a cualquier componente de EVUSHELD [*consulte [Advertencias y precauciones \(5.1\)](#)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Existen datos clínicos limitados disponibles para EVUSHELD. Pueden ocurrir eventos adversos graves e inesperados que no se han informado previamente con el uso de EVUSHELD.

5.1 Hipersensibilidad, incluida la anafilaxia

Se han observado reacciones graves de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, con anticuerpos monoclonales de inmunoglobulina G1 (IgG1) humana como EVUSHELD [*consulte [Reacciones adversas \(6.1\)](#)*]. Si aparecen signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad o anafilaxia clínicamente significativa mientras se administra EVUSHELD, interrumpa de inmediato la administración e inicie los medicamentos o el tratamiento de apoyo adecuados. Se debe monitorear clínicamente a las personas después de las inyecciones y observarlas durante al menos 1 hora.

5.2 Trastornos hemorrágicos clínicamente significativos

Como sucede con cualquier inyección intramuscular, EVUSHELD debe administrarse con precaución a personas con trombocitopenia o con cualquier otro trastorno de coagulación.

5.3 Eventos cardiovasculares

En PROVENT hubo una tasa más alta de eventos adversos graves (SAE) cardiovasculares, incluidos infarto de miocardio (un SAE mortal) e insuficiencia cardíaca, en sujetos que recibieron EVUSHELD en comparación con placebo [*consulte [Reacciones adversas \(6.1\)](#)*]. Todos los sujetos que experimentaron SAE cardíacos tenían factores de riesgo cardíaco o antecedentes de enfermedad cardiovascular, y no había un patrón temporal claro. No se ha establecido una relación causal entre EVUSHELD y estos eventos. No se identificaron señales de toxicidad cardíaca o eventos trombóticos en los estudios no clínicos.

Considere los riesgos y beneficios antes de iniciar EVUSHELD en personas con alto riesgo de eventos cardiovasculares, y aconseje a las personas que busquen atención médica de inmediato si experimentan signos o síntomas que sugieran un evento cardiovascular.

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Reacciones adversas de estudios clínicos

Se han observado los siguientes eventos adversos en los estudios clínicos de EVUSHELD que respaldaron la EUA. Las tasas de eventos adversos observadas en estos estudios clínicos no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otros medicamentos y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica. Otros eventos adversos asociados con EVUSHELD pueden volverse evidentes con el uso más generalizado.

Aproximadamente 4,220 sujetos han sido expuestos a EVUSHELD (tixagevimab 150 mg y cilgavimab 150 mg) en ensayos clínicos.

La seguridad de EVUSHELD se basa en los análisis de dos ensayos de fase III en curso, PROVENT y STORM CHASER. En ambos estudios, los adultos recibieron EVUSHELD (150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab) administrado como dos inyecciones intramusculares consecutivas separadas o placebo [consulte [Estudios clínicos \(14\)](#)].

El análisis de seguridad principal se basó en los datos hasta un corte de datos de eficacia determinado por eventos, de modo tal que los sujetos individuales tenían tiempos de seguimiento variables [consulte [Estudios clínicos \(14\)](#)], con una mediana (rango) de seguimiento de 83 días (3 a 166 días) para PROVENT y 49 días (5 a 115 días) para STORM CHASER. Se llevó a cabo un corte de datos adicional para proporcionar análisis actualizados con una mediana (rango) de seguimiento de 6.5 meses (3 a 282 días) para PROVENT y de aproximadamente 6 meses (5 a 249 días) para STORM CHASER. La mediana y el rango de tiempos de seguimiento fueron similares entre los receptores de EVUSHELD y de placebo en cada ensayo.

PROVENT

En el estudio PROVENT, se inscribieron adultos ≥ 18 años que tenían ≥ 60 años, tenían comorbilidades especificadas previamente [consulte [Estudios clínicos \(14\)](#)]o tenían un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 debido a su situación de vida u ocupación. Los sujetos no podían haber recibido previamente una vacuna contra la COVID-19 o haber tenido una infección por SARS-CoV-2 previa o actual. Los sujetos recibieron una dosis única de EVUSHELD (N = 3,461) o placebo (N = 1,736).

Se informaron eventos adversos en 1,221 (35 %) sujetos que recibieron EVUSHELD y 593 (34 %) que recibieron placebo. Se informaron SAE en 50 (1 %) sujetos que recibieron EVUSHELD y 23 (1 %) que recibieron placebo. Hubo 1 evento adverso informado como anafilaxia entre los sujetos que recibieron EVUSHELD. El evento comenzó minutos después de la administración de EVUSHELD y se trató con epinefrina. El evento se resolvió.

De los eventos adversos informados (N = 4,507), la mayoría fueron de gravedad leve (73 %) o moderada (24 %). Todos los eventos adversos, que ocurrieron en al menos el 1 % de los sujetos, se informaron con tasas de incidencia similares entre los sujetos que recibieron EVUSHELD en comparación con los que recibieron placebo (diferencia < 1 %). Los eventos adversos emergentes del tratamiento más frecuentes, que se produjeron en al menos el 3 % de los sujetos que recibieron EVUSHELD o placebo, se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2 Eventos adversos (todos los grados) independientemente de la causalidad que se produjeron en al menos el 3 % de los sujetos que recibieron EVUSHELD o placebo en el análisis de seguridad principal

	EVUSHELD N = 3,461	Placebo N = 1,736
Dolor de cabeza	6 %	5 %
Fatiga	4 %	3 %
Tos	3 %	3 %

En el corte de datos adicional (mediana de seguimiento de 6,5 meses), el perfil general de eventos adversos para los sujetos que recibieron EVUSHELD permaneció similar a los eventos que se muestran en la Tabla 2.

Eventos adversos graves cardíacos

Hasta el corte de datos adicional en PROVENT, una mayor proporción de sujetos que recibieron EVUSHELD frente a placebo en PROVENT informaron SAE de infarto de miocardio, uno de los cuales provocó la muerte, y SAE de insuficiencia cardíaca (consulte la Tabla 3 a continuación). Todos los sujetos que experimentaron SAE cardíacos tenían factores de riesgo cardíaco o antecedentes de enfermedad cardiovascular al inicio. No hubo un patrón temporal claro, con eventos informados desde varias horas después de la recepción de EVUSHELD hasta el final del período de seguimiento.

Tabla 3 SAE cardíacos independientemente de la causalidad en PROVENT con inicio antes del día 183 usando la mediana de la fecha de corte de datos de 6 meses

	EVUSHELD N = 3,461	Placebo N = 1,736
Sujetos con algún SAE cardíaco*	22 (0.6 %)	3 (0.2 %)
SAE relacionados con arteriopatía coronaria o isquemia miocárdica†	10 (0.3 %)	2 (0.1 %)
Infartos de miocardio‡	8 (0.2 %)	1 (0.1 %)
SAE relacionados con insuficiencia cardíaca§α	6 (0.2 %)	1 (0.1 %)
SAE relacionados con una arritmia¶	4 (0.1 %)	1 (0.1 %)
Otro (cardiomegalia, miocardiopatía y paro cardiorrespiratorio)	3 (0.1 %)	0

* Un receptor de EVUSHELD y un receptor de placebo tuvieron dos SAE cardíacos cada uno.

† Incluye los términos preferidos angina de pecho, arteriopatía coronaria, arteriosclerosis, aumento de troponina, infarto agudo de miocardio e infarto de miocardio.

‡ Incluye los términos preferidos infarto agudo de miocardio, infarto de miocardio y aumento de troponina (con diagnóstico de infarto de miocardio en el alta hospitalaria).

§ Incluye los términos preferidos insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia ventricular izquierda aguda, insuficiencia cardíaca e insuficiencia cardíaca aguda.

¶ Incluye los términos preferidos fibrilación auricular, arritmia, bloqueo auriculoventricular paroxístico y ritmo cardíaco irregular.

STORM CHASER

En el estudio STORM CHASER, se inscribieron adultos ≥ 18 años después de una posible exposición (dentro de los 8 días) a una persona identificada con una infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio (sintomática o asintomática). Los sujetos no podían haber recibido previamente una vacuna contra la COVID-19, tener síntomas compatibles con la COVID-19 o tener una infección previa por SARS-CoV-2 conocida. Los sujetos recibieron una dosis única de EVUSHELD (N = 749) o placebo (N = 372).

Se informaron eventos adversos en 162 (22 %) sujetos que recibieron EVUSHELD y 111 (30 %) que recibieron placebo. Se informaron SAE en 5 (<1 %) sujetos que recibieron EVUSHELD y 3 (<1 %) que recibieron placebo. De los eventos adversos informados (N = 777), la mayoría fueron de gravedad leve (75 %) o moderada (23 %).

En el corte de datos adicional (mediana de seguimiento de 6 meses), el perfil general de eventos adversos para los sujetos que recibieron EVUSHELD permaneció similar a los resultados anteriores. EVUSHELD no está autorizado para la profilaxis posterior a la exposición de la COVID-19 en

personas que han estado expuestas a una persona infectada por SARS-CoV-2 [[consulte la Autorización de uso de emergencia \(1\)](#)].

Eventos adversos graves cardíacos

En STORM CHASER (N = 1,121), no se informaron SAE cardíacos (mediana de seguimiento de aproximadamente 6 meses). En comparación con PROVENT, los sujetos en STORM CHASER eran más jóvenes (mediana de edad de 48 frente a 57 años) y tenían menos factores de riesgo cardíaco al inicio (24 % frente a 36 % con hipertensión, 11 % frente a 14 % con diabetes y 3 % frente a 8 % con enfermedad cardiovascular en STORM CHASER frente a PROVENT, respectivamente).

6.4 Informe requerido para eventos adversos graves y errores de medicamentos

El proveedor de atención médica que emite la receta y/o la persona designada por el proveedor es/son responsable(s) de la notificación obligatoria de todos los eventos adversos graves* y los errores de medicamentos posiblemente relacionados con EVUSHELD dentro de los 7 días calendario desde que el proveedor de atención médica toma conocimiento del evento, utilizando el Formulario 3500 de la FDA (para obtener información sobre cómo acceder a este formulario, consulte a continuación). La FDA recomienda que tales informes, utilizando el Formulario 3500 de la FDA, incluyan lo siguiente:

- características demográficas y al inicio del paciente (p. ej., identificador del paciente, edad o fecha de nacimiento, sexo, peso, origen étnico y raza)
- una declaración que diga “Uso de EVUSHELD para la COVID-19 según la Autorización de uso de emergencia (EUA)” bajo el encabezado “**Describir evento, problema o error en el uso del producto/medicamento**”
- información sobre el evento adverso grave o error de medicamento (p. ej., signos y síntomas, datos de análisis/laboratorio, complicaciones, momento del inicio del fármaco en relación con la aparición del evento, duración del evento, tratamientos requeridos para mitigar el evento, evidencia de mejoría/desaparición del evento después de la interrupción o reducción de la dosis, evidencia de reaparición del evento después de la reintroducción, resultados clínicos)
- afecciones médicas preexistentes del paciente y uso de medicamentos concomitantes
- información sobre el medicamento (p. ej., dosis, vía de administración, NDC n.º)

Envíe los informes de eventos adversos y errores de medicamentos, utilizando el Formulario 3500, a la FDA MedWatch mediante uno de los siguientes métodos:

- Complete y envíe el informe en línea: www.fda.gov/medwatch/report.htm.
- Complete y envíe un Formulario 3500 de la FDA con franqueo pagado (<https://www.fda.gov/media/76299/download>) y devuélvalo por:
 - correo postal a MedWatch, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852-9787 o
 - fax al 1-800-FDA-0178.
- Llame al 1-800-FDA-1088 para solicitar un formulario de informe.

Además, proporcione una copia de todos los formularios de MedWatch de la FDA a AstraZeneca:

- Fax: 1-866-742-7984

Para informar eventos adversos:

- visite <https://contactazmedical.astrazeneca.com> o
- llame a AstraZeneca al 1-800-236-9933.

El proveedor de atención médica que emite la receta y/o la persona designada por el proveedor debe(n) proporcionar respuestas obligatorias a las solicitudes de información de la FDA sobre eventos adversos y errores de medicamentos asociados con EVUSHELD.

* Los eventos adversos graves se definen como:

- muerte o un evento adverso potencialmente mortal;
- una intervención médica o quirúrgica para prevenir la muerte, un evento potencialmente mortal, hospitalización, discapacidad o defecto congénito;
- hospitalización del paciente o prolongación de una hospitalización existente;
- una incapacidad persistente o significativa o alteración sustancial de la capacidad para desempeñar funciones normales de la vida; o
- un defecto congénito/defecto de nacimiento.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se han realizado estudios de interacción farmacológica.

Tixagevimab y cilgavimab no se excretan por vía renal ni son metabolizados por las enzimas del citocromo P450 (CYP); por lo tanto, las interacciones con medicamentos concomitantes que se excretan por vía renal o que son sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas CYP son poco probables [*consulte [Farmacología clínica \(12.3\)](#)].*

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

No hay datos suficientes para evaluar un riesgo asociado con el fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o desenlaces adversos maternos o fetales. EVUSHELD solo debe usarse durante el embarazo si el posible beneficio supera el posible riesgo para la madre y el feto.

No se han realizado estudios preclínicos de toxicidad reproductiva con tixagevimab y cilgavimab. En un estudio de reactividad cruzada tisular que evaluó la unión inespecífica de tixagevimab y cilgavimab a tejidos fetales humanos, no se observó ninguna unión de preocupación clínica. Se sabe que los anticuerpos de la inmunoglobulina humana G1 (IgG1) atraviesan la barrera placentaria; por lo tanto, tixagevimab y cilgavimab pueden transmitirse de la madre al feto en desarrollo. Se desconoce si la posible transferencia de tixagevimab y cilgavimab proporciona algún beneficio o riesgo del tratamiento al feto en desarrollo.

Se desconoce el riesgo de base estimado de defectos congénitos graves y abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de defectos congénitos, pérdida u otros desenlaces adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de base estimado de defectos congénitos y abortos espontáneos importantes en los embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos disponibles sobre la presencia de tixagevimab o cilgavimab en la leche humana o la leche animal, los efectos en el lactante o los efectos del fármaco en la producción de leche. Se sabe que la IgG materna está presente en la leche materna. Los beneficios de la lactancia para la salud y el desarrollo deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de recibir EVUSHELD, al igual que cualquier posible efecto adverso de EVUSHELD en el lactante.

8.4 Uso pediátrico

EVUSHELD no está autorizado para su uso en personas pediátricas menores de 12 años o que pesen menos de 40 kg. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de EVUSHELD en personas pediátricas. Se espera que el régimen de administración de dosis dé lugar a exposiciones séricas comparables de tixagevimab y cilgavimab en personas de 12 años o más y que pesen al menos 40 kg, como se observó en adultos, ya que los adultos con peso corporal similar se han incluido en los ensayos PROVENT y STORM CHASER [*consulte [Reacciones adversas \(6.1\)](#) y [Estudios clínicos \(14\)](#)].*

8.5 Uso geriátrico

De los 2,029 sujetos en el análisis de farmacocinética (PK) agrupado (estudios de fase I y fase III), el 23 % (N = 461) tenía 65 años o más y el 3.3 % (N = 67) tenía 75 años o más. No existe una diferencia clínicamente significativa en la PK de tixagevimab y cilgavimab en sujetos geriátricos (≥ 65 años) en comparación con sujetos más jóvenes.

8.6 Insuficiencia renal

Tixagevimab y cilgavimab no se eliminan intactos en la orina; no se espera que la insuficiencia renal afecte la exposición de tixagevimab y cilgavimab. De manera similar, no se espera que la diálisis afecte la PK de tixagevimab y cilgavimab.

8.7 Insuficiencia hepática

Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática en la PK de tixagevimab y cilgavimab.

8.8 Otras poblaciones específicas

En función de un análisis de PK poblacional, el perfil de PK de tixagevimab y cilgavimab no se vio afectado por sexo, edad, raza u origen étnico. Las simulaciones basadas en modelos de PK poblacional indican que el peso corporal no tuvo un efecto clínicamente relevante en la PK de tixagevimab y cilgavimab en adultos sanos en el rango de 36 kg a 177 kg.

10 SOBREDOSIS

El tratamiento de la sobredosis con EVUSHELD debe consistir en medidas de apoyo generales, incluido el monitoreo del estado clínico de la persona. No existe un tratamiento específico para la sobredosis con EVUSHELD.

11 DESCRIPCIÓN

Tixagevimab, un inhibidor de la unión dirigida a proteínas de la espícula del SARS-CoV-2, es un anticuerpo monoclonal humano de inmunoglobulina G1 (IgG1 κ) producido en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante. El peso molecular es de aproximadamente 149 kDa.

La inyección de tixagevimab es una solución estéril, sin conservantes, de transparente a opalescente y de incolora a ligeramente amarilla suministrada en una ampolla de dosis única para uso intramuscular. Los tapones de las ampollas no están hechos de látex de caucho natural. Cada 1.5 ml contiene 150 mg de tixagevimab, L-histidina (2.4 mg), L-histidina hidrocloreto monohidrato (3.0 mg), polisorbato 80 (0.6 mg), sacarosa (123.2 mg) y agua para la inyección, USP. El pH es 6.0.

Cilgavimab, un inhibidor de la unión dirigida a proteínas de la espícula del SARS-CoV-2, es un anticuerpo monoclonal humano de IgG1 κ producido en células de CHO mediante tecnología de ADN recombinante. El peso molecular es de aproximadamente 152 kDa.

La inyección de cilgavimab es una solución estéril, sin conservantes, de transparente a opalescente y de incolora a ligeramente amarilla suministrada en una ampolla de dosis única para uso intramuscular. Los tapones de las ampollas no están hechos de látex de caucho natural. Cada 1.5 ml contiene 150 mg de cilgavimab, L-histidina (2.4 mg), L-histidina hidrocloreto monohidrato (3.0 mg), polisorbato 80 (0.6 mg), sacarosa (123.2 mg) y agua para la inyección, USP. El pH es 6.0.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Tixagevimab y cilgavimab son dos anticuerpos monoclonales humanos de IgG1 κ recombinantes con sustituciones de aminoácidos para extender la semivida de los anticuerpos (YTE), reducir la función efectora de los anticuerpos y minimizar el riesgo potencial de potenciación de la enfermedad (TM) dependiente de anticuerpos. Tixagevimab y cilgavimab pueden unirse simultáneamente a regiones no superpuestas del dominio de unión a receptores (RBD) de la proteína de la espícula del SARS-CoV-2. Tixagevimab, cilgavimab y su combinación se unen a la proteína de la espícula con constantes de disociación de equilibrio de $K_D = 2.76$ pM, 13.0 pM y 13.7 pM, respectivamente, lo que bloquea su interacción con la ACE2 humana, el receptor del SARS-CoV-2, que es necesaria para la unión al virus. Tixagevimab, cilgavimab y su combinación bloquearon la unión del RBD a la ACE2 humana con valores de IC_{50} de 0.32 nM (48 ng/ml), 0.53 nM (80 ng/ml), y 0.43 nM (65 ng/ml), respectivamente.

12.3 Farmacocinética

En la Tabla 4, se proporciona un resumen de los parámetros PK y las propiedades de tixagevimab y cilgavimab después de la administración de una dosis única intramuscular de EVUSHELD (150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab).

Tabla 4 Resumen de los parámetros PK y las propiedades de tixagevimab y cilgavimab después de una única dosis intramuscular de EVUSHELD

Parámetros PK	Tixagevimab	Cilgavimab
C _{máx} (µg/ml)*	16.5 (35.6)	15.3 (38.5)
T _{máx.} (día)†	14.0 (3.1 – 30)	14.0 (3.1 – 60)
C ₁ (µg/ml)‡	4.4 (92.2)	3.9 (94.4)
C ₁₅₀ (µg/ml)§	6.6 (25.6)	5.5 (35.2)
C ₂₁₀ (µg/ml)¶	4.0 (31.6)	3.9 (37.1)
AUC _{inf.} (día•µg/ml)	2529 (30.2)	2133 (31.7)
Absorción		
Biodisponibilidad ^{n.º}	68.5	65.8
Distribución		
Volumen aparente de distribución (l) ^{n.º}	7.7 (1.97)	8.7 (2.73)
Eliminación		
Semivida (días) ^{n.º}	87.9 (13.9)	82.9 (12.3)
Depuración aparente (l/día) ^{n.º}	0.062 (0.019)	0.074 (0.028)
<i>Metabolismo</i>	Vías catabólicas; de la misma manera que la IgG endógena	
<i>Excreción</i>	Es poco probable que excrete por vía renal	

* Media geométrica (CV% geométrico)

† Mediana (rango)

‡ Concentración geométrica media observada (CV% geométrico) 1 día después de la administración de la dosis

§ Concentración media geométrica observada (CV% geométrico) 150 días después de la administración de la dosis

¶ Concentración geométrica media observada (CV% geométrico) 210 días después de la administración de la dosis

Media aritmética (SD)

Para la profilaxis de dosis repetidas previa a la exposición, se espera que la administración repetida de la dosis de EVUSHELD durante 6 meses provoque concentraciones séricas mínimas de tixagevimab y cilgavimab en equilibrio estacionario mayores o iguales que las concentraciones séricas de tixagevimab y cilgavimab del día 183 después de una dosis única de EVUSHELD. Las concentraciones séricas mínimas en equilibrio estacionario previstas de tixagevimab y cilgavimab después de la administración de la dosis repetida de 6 meses de EVUSHELD están en el rango de la concentración media observada del día 150 y la concentración media del día 210 en suero (Tabla 4) después de una dosis única de EVUSHELD.

Poblaciones específicas

El perfil PK de tixagevimab y cilgavimab no se vio afectado por sexo, edad, raza u origen étnico. El peso corporal no tuvo un efecto clínicamente relevante en la PK de tixagevimab y cilgavimab en adultos en el rango de 36 kg a 177 kg.

Población pediátrica

No se ha evaluado la PK de tixagevimab y cilgavimab en personas pediátricas.

Se espera que el régimen de administración de dosis dé lugar a exposiciones plasmáticas comparables de tixagevimab y cilgavimab en personas pediátricas de 12 años o más que pesen al menos 40 kg, según se observó en personas adultas [*consulte [Uso en poblaciones específicas \(8.4\)](#)].*

Insuficiencia renal

Tixagevimab y cilgavimab no se eliminan intactos en la orina.

No se espera que la insuficiencia renal afecte la PK de tixagevimab y cilgavimab, ya que se sabe que los anticuerpos monoclonales con peso molecular >69 kDa no se eliminan por vía renal. De manera similar, no se espera que la diálisis afecte la PK de tixagevimab y cilgavimab.

No hay diferencia en la depuración de tixagevimab y cilgavimab en personas con insuficiencia renal leve o moderada en comparación con personas con función renal normal. No hubo suficientes sujetos con insuficiencia renal grave para sacar conclusiones [*consulte [Uso en poblaciones específicas \(8.6\)](#)*].

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios específicos para examinar los efectos de la insuficiencia hepática en la PK de tixagevimab y cilgavimab. Se desconoce el impacto de la insuficiencia hepática en la PK de tixagevimab y cilgavimab [*consulte [Uso en poblaciones específicas \(8.7\)](#)*].

Estudios de interacción farmacológica

No se han realizado estudios de interacción farmacológica. En función de las vías de eliminación clave, las interacciones de tixagevimab y cilgavimab con medicamentos concomitantes que se excretan por vía renal o que son sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas CYP son poco probables [*consulte [Interacciones farmacológicas \(7\)](#)*].

12.4 Microbiología

Actividad antiviral

En un ensayo de neutralización en células Vero E6, tixagevimab, cilgavimab y su combinación neutralizaron el SARS-CoV-2 (cepa aislada USA-WA1/2020) con valores de CE₅₀ de 60.7 pM (9 ng/ml), 211.5 pM (32 ng/ml) y 65.9 pM (10 ng/ml), respectivamente.

Tixagevimab, cilgavimab y su combinación mostraron una reducción o falta de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP) o activación de linfocitos citolíticos naturales dependiente de anticuerpos (ADNKA) en estudios de cultivo celular. Tixagevimab, cilgavimab y su combinación no mediaron la actividad de la deposición del complemento dependiente de anticuerpos (ADCD) con proteínas del complemento de cobayo.

Mejora de la infección dependiente de anticuerpos (ADE)

Se evaluó el potencial de tixagevimab y cilgavimab para mediar el ingreso viral dependiente de anticuerpos en células Raji que expresan FcγRII coincuradas con partículas similares al virus (VLP) recombinantes pseudotipadas con la proteína de la espícula del SARS-CoV-2, con concentraciones de anticuerpos en un rango de 6.6 nM (1 µg/ml) a 824 pM (125 ng/ml). Tixagevimab, cilgavimab y su combinación no mediaron el ingreso de VLP en estas células en las condiciones evaluadas.

También se evaluó el potencial de ADE en un modelo de primates no humanos de SARS-CoV-2 usando EVUSHELD. La administración intravascular antes de la inoculación del virus produjo una mejora dependiente de la dosis en todos los resultados medidos (ARN viral total en los pulmones o la mucosa nasal, niveles de virus infecciosos en los pulmones en función de las mediciones de TCID₅₀, o daño pulmonar y patología en función de las mediciones histológicas). No se observó evidencia de mejoría de la replicación viral o enfermedad con ninguna de las dosis evaluadas, incluidas las dosis subneutralizantes de hasta 0.04 mg/kg.

Resistencia antiviral

Existe un posible riesgo de fracaso del tratamiento debido al desarrollo de variantes virales resistentes a tixagevimab y cilgavimab. Los proveedores de atención médica que emiten recetas deben considerar la prevalencia de las variantes del SARS-CoV-2 en su área, cuando se disponga de datos, al considerar las opciones de tratamiento profiláctico.

Se identificaron variantes de escape después del pasaje en serie en el cultivo celular del SARS-CoV-2 o del virus de la estomatitis vesicular (VSV) recombinante competente para la replicación, que expresa la proteína de la espícula del SARS-CoV-2, en presencia de tixagevimab o cilgavimab individualmente o en combinación. Variantes que mostraron una susceptibilidad reducida a cilgavimab expresaron sustituciones de aminoácidos de proteínas de la espícula R346I (>200 veces), K444E (>200 veces) y K444R (>200 veces). No se seleccionaron variantes de escape para tixagevimab, o la combinación de tixagevimab y cilgavimab.

En ensayos de neutralización en los que se usaron VLP recombinantes pseudotipadas con espícula del SARS-CoV-2 y que albergan sustituciones individuales de aminoácidos de la espícula identificados en el SARS-CoV-2 circulante, las variantes con susceptibilidad reducida a cilgavimab solo incluyeron aquellas con sustituciones de R346I (>200 veces), K444E (>200 veces), K444Q (>200 veces), K444R (>200 veces), V445A (21 a 51 veces), G446V (4.2 veces), N450K (9.1 veces) o L452R (5.8 veces). Las variantes con susceptibilidad reducida a tixagevimab solo incluyeron aquellas con sustituciones de Q414R (4.6 veces), L455F (2.5 a 4.7 veces), G476S (3.3 veces), E484D (7.1 veces), E484K (6.2 a 12 veces), E484Q (3.0 veces), F486S (>600 veces), F486V (121 a 149 veces), Q493K (2.4 a 3.2 veces), Q493R (7.9 veces), E990A (6.1 veces), o T1009I (8.2 veces). Las variantes que albergan una sustitución de E484K (2.4 a 5.4 veces), Q493R (3.4 veces), E990A (5.7 veces) o T1009I (4.5 veces) mostraron un nivel bajo de susceptibilidad reducida a tixagevimab y cilgavimab en combinación.

Las VLP pseudotipadas con las cepas de la variante de la espícula del SARS-CoV-2 con susceptibilidad reducida a cilgavimab incluyeron aquellas con R346K:E484K:N501Y (Mu, 21 veces), y aquellas con susceptibilidad reducida a tixagevimab incluyeron aquellas que albergan E484K (Alfa, 18.5 veces; Beta, 3.5 a 15 veces). Se observaron resultados similares, donde se dispuso de datos, en ensayos de neutralización utilizando cepas de las variantes del SARS-CoV-2 auténtico.

Se evaluó la actividad de neutralización de tixagevimab y cilgavimab en combinación contra VLP pseudotipadas y/o cepas de las variantes del SARS-CoV-2 auténtico que albergan todas las sustituciones de la espícula identificadas en las variantes de preocupación Alfa (B.1.1.7 0.5 a 5.2 veces), Beta (B.1.351 1.0 a 3.8 veces), Gamma (P.1, 0.4 a 2.0 veces), Delta (B.1.617.2 0.6 a 1.2 veces) y Delta [+K417N] (AY.1/ AY.2, 1.0 veces) y en las variantes de interés Eta (B.1.525, 3.1 veces), Iota (B.1.526 0.3 a 3.4 veces), Kappa (B.1.617,1 0.5 a 3.4 veces) Lambda (C.37, 0.7 veces) y Mu (B.1.621, 7.5 veces). También se evaluaron tixagevimab y cilgavimab en combinación contra alertas de variantes Epsilon (B.1.427 / B.1.429, 0.8 a 3.5 veces), R.1 (3.5 veces), B.1.1.519 (1.4 veces), C.36.3 (2.3 veces), B.1.214.2 (0.8 veces) y B.1.619.1 (3.3 veces) para monitoreo adicional, y las variantes B.1.616 (0.5 veces), A.23.1 (0.4 veces), A.27 (0.8 veces) y AV.1 (5.9 veces) ya no requieren monitoreo (Tabla 5).

Los datos preliminares para las actividades de neutralización de tixagevimab, cilgavimab, y su combinación, contra la variante de preocupación Ómicron (B.1.1.529) están disponibles. Las VLP pseudotipadas con la espícula del SARS-CoV-2 de Ómicron mostraron una susceptibilidad reducida a tixagevimab (de >600 a >1,000 veces), a cilgavimab (de >700 a >1,000 veces) y a su combinación

(de 132 a 183 veces). Los virus de Ómicron auténticos mostraron una susceptibilidad reducida a tixagevimab (de 152 a 230 veces), a cilgavimab (de 12 a 268 veces) y a su combinación (de 12 a 30 veces).

La recopilación de datos es continua para comprender mejor cómo las reducciones en la actividad que se observan en los ensayos de VLP pseudotipadas o ensayos de SARS-CoV-2 auténtico pueden relacionarse con los resultados clínicos.

Tabla 5 Partículas pseudotipadas similares a virus y datos de neutralización del SARS-CoV-2 auténtico para las sustituciones de las variantes del SARS-CoV-2 con EVUSHELD

Linaje con sustitución de proteínas de la espícula	País donde se identificó primero	Nomenclatura de la OMS	Sustituciones principales evaluadas	Reducción multiplicativa en Susceptibilidad* (VLP pseudotipadas [†])	Reducción multiplicativa en Susceptibilidad* (virus auténtico [‡])
B.1.1.7	Reino Unido	Alfa	N501Y	0.5 a 5.2 veces	Sin cambios [§]
B.1.351	Sudáfrica	Beta	K417N+E484K+N501Y	Sin cambios [§]	Sin cambios [§]
P.1	Brasil	Gamma	K417T+E484K+N501Y	Sin cambios [§]	Sin cambios [§]
B.1.617.2	India	Delta	L452R+T478K	Sin cambios [§]	Sin cambios [§]
AY.1/ AY.2	India	Delta [+K417N]	K417N+L452R+T478K	Sin cambios [§]	Sin cambios [§]
B.1.1.529	Botsuana	Ómicron	G339D+S371L+S373P+S375F+K417N+N440K+G446S+S477N+T478K+E484A+Q493R+G496S+Q489R+N501Y+Y505H	De 132 a 183 veces [#]	De 12 a 30 veces
B.1.525	Origen en varios países	Eta	E484K	Sin cambios [§]	ND
B.1.526	Estados Unidos	Iota	E484K	Sin cambios [§]	Sin cambios [§]
B.1.617.1	India	Kappa	L452R+E484Q	Sin cambios [§]	Sin cambios [§]
C.37	Perú	Lambda	L452Q+F490S	Sin cambios [§]	ND
B.1.621	Colombia	Mu	R346K+E484K+N501Y	7.5 veces	ND
B.1.427 / B.1.429	Estados Unidos	Epsilon	L452R	Sin cambios [§]	Sin cambios [§]
R.1	Origen en varios países	-	E484K	Sin cambios [§]	ND
B.1.1.519	Origen en varios países	-	T478K	Sin cambios [§]	ND

Linaje con sustitución de proteínas de la espícula	País donde se identificó primero	Nomenclatura de la OMS	Sustituciones principales evaluadas	Reducción multiplicativa en Susceptibilidad* (VLP pseudotipadas [†])	Reducción multiplicativa en Susceptibilidad* (virus auténtico [‡])
B.1.616	Francia	-	V483A	Sin cambios [§]	ND
A.23.1	Reino Unido	-	V367F	Sin cambios [§]	ND
A.27	Origen en varios países	-	L452R+N501Y	Sin cambios [§]	ND
AV.1	Origen en varios países	-	N439K+E484K	5.9 veces	ND

* Rango de potencia reducida en múltiples variantes de cada linaje utilizando ensayos de neutralización de VLP pseudotipadas a nivel de investigación; cambio medio en la mitad de la concentración eficaz máxima (EC₅₀) de mAb requerida para una reducción del 50 % en la infección en comparación con la cepa de referencia de tipo salvaje

[†] Se analizaron partículas pseudotipadas similares a virus que expresan la proteína de las variantes de la espícula del SARS-CoV-2 completa y sustituciones individuales de la espícula características, excepto L452Q, que incluyen Alfa (+L455F, E484K, F490S, Q493R y/o S494P) y Delta (+K417N) que albergan sustituciones de RBD adicionales indicadas que ya no se detectan o que se detectan en cantidades extremadamente bajas en estos linajes

[‡] Se evaluaron SARS-CoV-2 auténticos que expresan la proteína completa de las variantes de la espícula, incluida Alfa (+E484K o S494P) que alberga sustituciones de RBD indicadas adicionales que ya no se detectan o no se detectan en niveles extremadamente bajos en de estos linajes

[§] Sin cambios: reducción <5 veces en la susceptibilidad

EC₅₀ = 1.13 – 1.83 nM (171 – 277 ng/ml)

ND: no determinado; RBD: dominio de unión al receptor

Se desconoce cómo los datos de susceptibilidad de neutralización del SARS-CoV-2 auténtico o las VLP pseudotipadas se correlacionan con el resultado clínico.

En PROVENT, se dispuso de datos de secuenciación de visitas por enfermedad para 21 de 33 sujetos con infección por SARS-CoV-2 (6 de 13 que recibieron tixagevimab y cilgavimab y 15 de 20, placebo). En una fracción de alelo ≥ 25 %, 14 de 21 sujetos se infectaron con variantes de preocupación o variantes de interés, incluidos 8 sujetos con Alfa (B.1.1.7) (8 que recibieron placebo), 1 sujeto con Beta (B.1.351) (1 que recibió tixagevimab y cilgavimab), 3 sujetos con Delta (B.1.617.2) (3 que recibieron placebo) y 2 sujetos con Epsilon (B.1.429) (2 que recibieron timavimab y cilgavimab). Siete sujetos adicionales se infectaron con B.1.375 (1 que recibió tixagevimab y cilgavimab) o el conjunto de linajes A_1 que contenía una constelación de sustituciones de proteínas de la espícula, incluidas D614G y P681H o Q677P (3 que recibieron tixagevimab y cilgavimab y 3, placebo). Sustituciones adicionales del RBD de la proteína de la espícula detectadas en una fracción de alelo ≥ 3 % incluyeron V503F en el grupo de tixagevimab y cilgavimab.

En STORM CHASER, se dispuso de datos de secuenciación de visitas por enfermedad para 19 sujetos con infección por SARS-CoV-2 (12 de 12 que recibieron tixagevimab y cilgavimab y 7 de 7, placebo). En una fracción de alelo ≥ 25 %, 12 de 19 sujetos se infectaron con variantes de preocupación o variantes de interés, incluidos 9 sujetos con Alfa (B.1.1.7) (5 que recibieron tixagevimab and cilgavimab y 4, placebo) y 3 sujetos con Epsilon (B.1.427 / B.1.429) (2 que recibieron timavimab y cilgavimab y 1, placebo). Siete sujetos adicionales se infectaron con B.1.1.519 (1 que recibió tixagevimab y cilgavimab) o el conjunto de linajes A_1 que contenía una constelación de sustituciones de proteínas de la espícula, incluidas D614G y D138H, Q675H, Q677H o V1176F (4 que recibieron tixagevimab y cilgavimab y 2, placebo). Sustituciones adicionales del RBD de la proteína de la espícula detectadas en una fracción de alelo ≥ 3 % incluyeron S325P, Del342, C361W, Del428, F429V y F515C en el grupo de tixagevimab y cilgavimab.

La evaluación de la susceptibilidad a la neutralización de las variantes identificadas a través de la vigilancia global y en sujetos que recibieron tixagevimab y cilgavimab está en curso.

Es posible que las variantes resistentes al tixagevimab y al cilgavimab tengan resistencia cruzada a otros anticuerpos monoclonales dirigidos al RBD del SARS-CoV-2. La combinación de tixagevimab y cilgavimab retuvo la actividad contra las VLP pseudotipadas que albergan sustituciones individuales de la espícula del SARS-CoV-2 (K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, E484D/K/Q, F486V, F490S, Q493K/R y S494P) identificadas en las variantes de escape de neutralización de otros anticuerpos monoclonales dirigidos al RBD de la proteína de la espícula del SARS-CoV-2.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad, genotoxicidad y toxicología reproductiva con tixagevimab y cilgavimab.

13.2 Toxicología o farmacología animal

En un estudio de toxicología en macacos de Java, tixagevimab y cilgavimab no tuvieron efectos adversos cuando se administraron mediante inyección intramuscular.

En estudios de reactividad cruzada tisular con tixagevimab y cilgavimab usando tejidos humanos adultos y fetales, no se detectó ninguna unión de preocupación clínica.

Tixagevimab y cilgavimab se evaluaron en modelos de macacos rhesus y macacos cynomolgus de infección por SARS-CoV-2. La administración profiláctica de tixagevimab y cilgavimab (N = 4 macacos rhesus; N = 3 macacos cynomolgus) tres días antes de la infección previno la infección por SARS-CoV-2 de las vías respiratorias superiores e inferiores de manera dependiente de la dosis. La administración profiláctica de 4 mg/kg de tixagevimab y cilgavimab produjo una reducción de 7 log₁₀ en el ARN mensajero (ARNm) subgenómico viral en hisopados nasofaríngeos y una reducción de 5 a 6 log₁₀ en el ARNm subgenómico o valor de virus infeccioso en muestras de lavado broncoalveolar el día 2 después de la exposición en todos los animales tratados con placebo.

En comparación con el placebo, la administración profiláctica de tixagevimab y cilgavimab (N = 3 macacos cynomolgus) redujo el daño pulmonar asociado con la infección por SARS-CoV-2.

Se desconoce la aplicabilidad de estos hallazgos a un entorno clínico.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Los datos que respaldan esta EUA se basan en los análisis de los ensayos de fase III PROVENT (NCT04625725) y STORM CHASER (NCT04625972). Ambos ensayos están evaluando la seguridad y la eficacia de EVUSHELD (150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab) para la profilaxis de la enfermedad sintomática por SARS-CoV-2 (COVID-19).

Datos de eficacia de PROVENT

PROVENT es un ensayo clínico en curso de fase III, aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo, que estudia EVUSHELD para la profilaxis previa a la exposición de la COVID-19 en adultos ≥ 18 años. Todos los sujetos tenían ≥ 60 años, presentaban una comorbilidad especificada previamente (obesidad, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica, estado inmunocomprometido o antecedentes de eventos adversos graves o intensos después de recibir cualquier vacuna aprobada), o tenían un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 debido a su situación de vida u ocupación. Los sujetos no podían haber recibido previamente una vacuna contra la COVID-19. Los sujetos recibieron una dosis única (administrada como dos inyecciones intramusculares) de EVUSHELD o placebo. El estudio excluyó a los sujetos con antecedentes de infección por SARS-CoV-2 confirmada en laboratorio o positividad para anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en la selección. Una vez que las vacunas contra la COVID-19 estaban disponibles a nivel local, se permitió a los sujetos solicitar la apertura del ciego para tomar una decisión fundamentada sobre los intervalos de las vacunas y para recibir la vacuna contra la COVID-19.

Las características demográficas al inicio estuvieron equilibradas entre los grupos de EVUSHELD y placebo. La mediana de edad fue de 57 años (con el 43 % de los sujetos de 60 años o más), el 46 % de los sujetos eran mujeres, el 73 % eran blancos, el 3 % eran asiáticos, el 17 % eran negros/afroamericanos y el 15 % eran hispanos/latinos. De los 5,197 sujetos, el 78 % tenía comorbilidades o características al inicio asociadas con un aumento del riesgo de COVID-19 grave, incluida obesidad (42 %), diabetes (14 %), enfermedad cardiovascular (8 %), cáncer, incluidos antecedentes de cáncer (7 %), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (5 %), enfermedad renal crónica (5 %), enfermedad hepática crónica (5 %), medicamentos inmunosupresores (3 %) y enfermedad inmunosupresora (<1 %).

Para el criterio de valoración principal, se definió a un sujeto como un caso de COVID-19 si su primer caso de enfermedad sintomática con RT-PCR positivo por SARS-CoV-2 se produjo después de la administración y antes del día 183. El análisis principal incluyó a 5,172 sujetos que obtuvieron un RT-PCR negativo por SARS-CoV-2 al inicio, de los cuales 3,441 recibieron EVUSHELD y 1,731 recibieron placebo. Solo se incluyeron los eventos que ocurrieron antes de la apertura del ciego o la recepción de la vacuna. La recepción de EVUSHELD dio lugar a una reducción estadísticamente significativa (valor de $p < 0.001$) del 77 % en la incidencia de enfermedad sintomática con RT-PCR positivo por SARS-CoV-2 (COVID-19) en comparación con el placebo (Tabla 6). En el momento del análisis, la mediana del tiempo de seguimiento posterior a la administración fue de 83 días (intervalo de 3 a 166 días).

Se observaron resultados similares para los receptores de EVUSHELD en comparación con los receptores de placebo en la reducción de la incidencia de enfermedad sintomática con RT-PCR positivo por SARS-CoV-2 o muerte por cualquier causa (12/3,441 frente a 19/1,731, respectivamente) con una reducción del riesgo relativo del 69 % (CI del 95 %: 36, 85; valor de $p = 0.002$) y en la reducción de la incidencia de enfermedad sintomática con RT-PCR positivo por SARS-CoV-2, independientemente de la apertura del ciego o la recepción de la vacuna (10/3,441 frente a 22/1,731, respectivamente) con una reducción del riesgo relativo del 77 % (CI del 95 %: 52, 89; Valor de $p < 0.001$).

Tabla 6 Incidencia de la COVID-19 sintomática en adultos (PROVENT)

	N*	Cantidad de eventos, n (%)	Reducción del riesgo relativo, % (CI del 95 %)
EVUSHELD [†]	3,441	8 (0.2 %)	77 % (46, 90)
Placebo	1,731	17 (1.0 %)	

N = cantidad de sujetos en el análisis; CI = intervalo de confianza

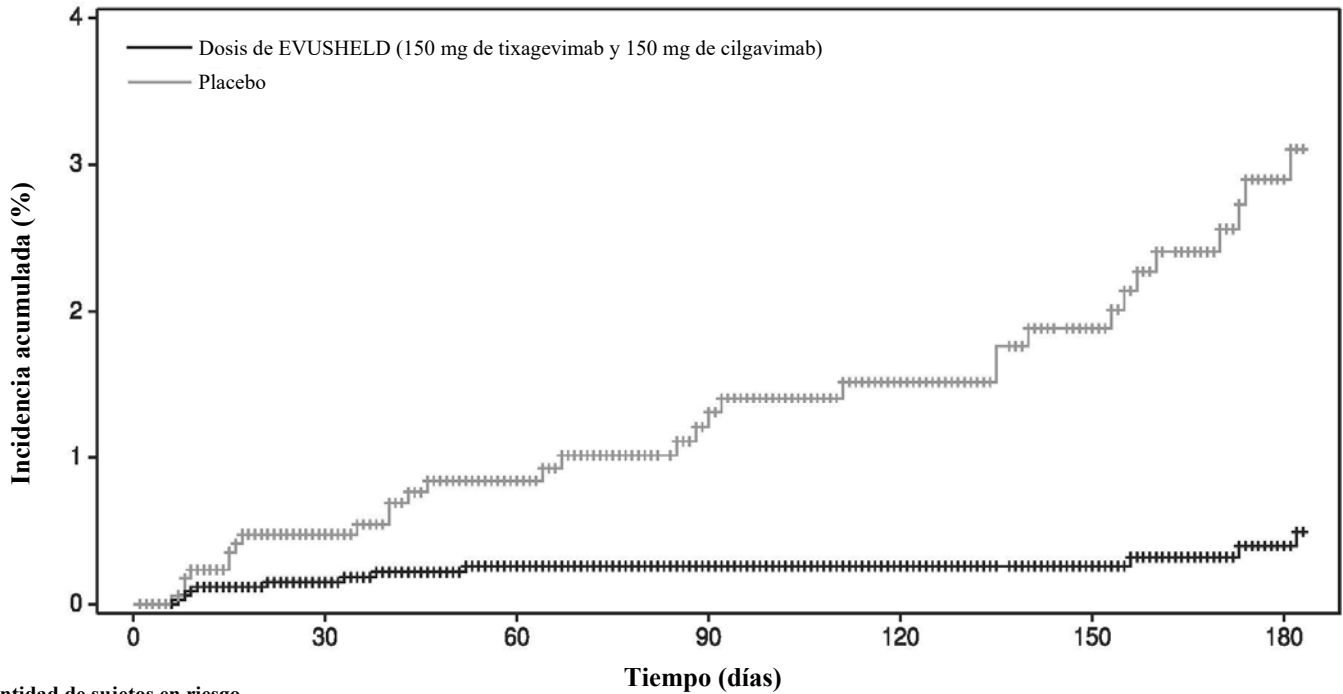
* Los sujetos fueron censurados después de recibir la vacuna o de la apertura del ciego para considerar la vacuna, lo que ocurriera primero.

[†] Dosis de EVUSHELD (150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab)

Entre los sujetos que recibieron EVUSHELD, no hubo eventos graves/críticos de COVID-19 (definidos como enfermedad sintomática con RT-PCR positivo por SARS-CoV-2 caracterizada por un mínimo de neumonía [fiebre, tos, taquipnea o disnea e infiltrados pulmonares] o hipoxemia [SpO₂ <90 % en aire ambiente y/o dificultad respiratoria grave] y un puntaje de 5 o más en la escala de progresión clínica de la OMS) en comparación con un evento (0.1 %) entre los sujetos que recibieron placebo.

Se realizó un corte de datos adicional para proporcionar un análisis de eficacia y seguridad actualizado post-hoc; la mediana de seguimiento fue de 6.5 meses para los sujetos en los grupos de EVUSHELD y placebo. La reducción del riesgo relativo de la enfermedad sintomática con RT-PCR positivo por SARS-CoV-2 fue del 83 % (CI del 95 %: 66, 91) con 11/3,441 (0.3 %) eventos en el grupo de EVUSHELD y 31/1,731 (1.8 %) eventos en el grupo de placebo (consulte la Figura 1). Estos resultados son congruentes con la duración de la protección prevista por el modelado de PK poblacional [consulte [Farmacología clínica \(12.3\)](#)]. Entre los sujetos que recibieron EVUSHELD, no hubo eventos graves/críticos de COVID-19 en comparación con cinco eventos entre los sujetos que recibieron placebo.

Figura 1 Kaplan-Meier: Incidencia acumulada de COVID-19 sintomática* (PROVENT)



	Cantidad de sujetos en riesgo							
	0	30	60	90	120	150	180	
EVUSHELD	3441	2957	2393	2054	1815	1667	1044	
Placebo	1731	1483	1177	991	856	774	472	

* Los sujetos que no experimenten un evento del criterio de valoración principal (y que no hayan interrumpido su participación) se censurarán el día 183. Los sujetos a quienes se les abrió el ciego/que fueron vacunados antes de un evento también se censuran en el momento de la apertura del ciego/la vacunación, lo que ocurra primero.

Datos de eficacia de STORM CHASER

PROVENT es un ensayo clínico en curso de fase III, aleatorizado (2:1), doble ciego, controlado con placebo de EVUSHELD para la profilaxis posterior a la exposición de la COVID-19 en adultos ≥ 18 años. Los sujetos que no habían recibido previamente una vacuna contra la COVID-19 se inscribieron después de una posible exposición (dentro de los 8 días) a una persona identificada con una infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio (sintomática o asintomática). Los sujetos recibieron una dosis única (administrada como dos inyecciones intramusculares) de EVUSHELD o placebo. El estudio excluyó a los sujetos con antecedentes de infección por SARS-CoV-2 confirmada en laboratorio o positividad para anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en la selección. Una vez que las vacunas contra la COVID-19 estaban disponibles a nivel local, se permitió a los sujetos solicitar la apertura del ciego para tomar una decisión fundamentada sobre los intervalos de las vacunas y para recibir la vacuna contra la COVID-19.

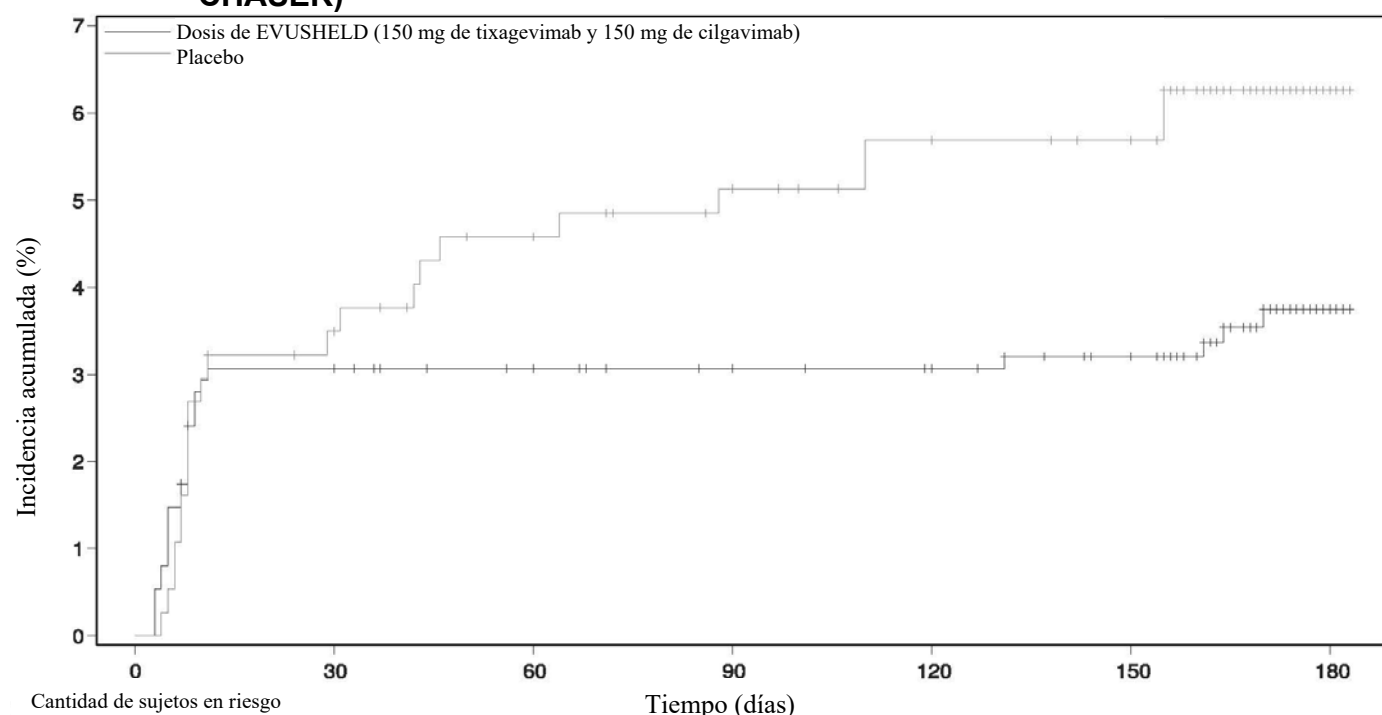
De los 1,121 sujetos que fueron aleatorizados y recibieron EVUSHELD (N = 749) o placebo (N = 372), 48 sujetos tuvieron resultado positivo para SARS-CoV-2 (análisis por RT-PCR de hisopados nasofaríngeos) al inicio.

El análisis de eficacia principal, la comparación de la incidencia del primer caso de un sujeto de enfermedad sintomática con RT-PCR positivo por SARS-CoV-2 después de la dosis y antes del día 183 no demostró un efecto estadísticamente significativo para EVUSHELD frente a placebo con 23 casos de COVID-19 sintomática en el grupo de EVUSHELD (3.1 %) y 17 casos en el grupo de

placebo (4.6 %) (reducción de riesgo relativo del 33 %, CI del 95 %, -26, 65). En el momento del análisis, la mediana del tiempo de seguimiento posterior a la administración fue de 49 días (intervalo de 5 a 115 días).

El estudio no demostró un beneficio para EVUSHELD en la prevención de la COVID-19 sintomática en los primeros 30 días después de la aleatorización, lo que llevó a la limitación del uso para profilaxis posterior a la exposición [consulte [Autorización de uso de emergencia \(1\)](#)]. Sin embargo, hubo una mayor proporción de casos sintomáticos de COVID-19 entre los receptores de placebo después del día 29 (consulte la Figura 2 a continuación, datos del análisis de eficacia actualizado post-hoc con una mediana de tiempo de seguimiento de 6.5 meses). EVUSHELD no está autorizado para la profilaxis posterior a la exposición de la COVID-19 en personas que han estado expuestas a una persona infectada por SARS-CoV-2.

Figura 2 Kaplan Meier: Incidencia acumulativa de COVID-19 sintomática* (STORM CHASER)



	0	30	60	90	120	150	180
EVUSHELD	749	724	718	713	711	705	363
Placebo	372	357	350	344	339	337	167

* Los sujetos que no experimenten un evento del criterio de valoración principal (y que no hayan interrumpido su participación) se censurarán el día 183.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Presentación

Cada caja de cartón de EVUSHELD contiene dos ampollas envasadas juntas (Tabla 7):

- 1 ampolla de dosis única para inyección de tixagevimab como solución estéril, sin conservantes, de transparente a opalescente y de incolora a ligeramente amarilla.
- 1 ampolla de dosis única para inyección de cilgavimab como solución estéril, sin conservantes, de transparente a opalescente y de incolora a ligeramente amarilla.

Tabla 7 Contenido de la caja de EVUSHELD

Caja (2 ampollas por envase)	Componentes	
		1 ampolla de tixagevimab 150 mg/1.5 ml (100 mg/ml) (tapa gris oscuro)
NDC 0310-7442-02	NDC 0310-8895-01	NDC 0310-1061-01

Almacenamiento y manipulación

Conservar las ampollas cerradas en un refrigerador a una temperatura de 2 °C a 8 °C (de 36 °F a 46 °F) en la caja de cartón original para protegerlas de la luz. Deseche la cantidad no usada.

NO CONGELAR. NO AGITAR.

17 INFORMACIÓN PARA ASESORAR A LOS PACIENTES


Como profesional de atención de la salud que emite recetas, debe comunicar al paciente, al padre, a la madre y al cuidador la información coherente con la “Hoja informativa para pacientes, padres o cuidadores” y proporcionarles una copia de esta hoja informativa antes de la administración de EVUSHELD.

Eventos cardiovasculares

Informe a las personas que una mayor proporción de sujetos que recibieron EVUSHELD en comparación con placebo informaron eventos adversos graves (infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca). Recomiende a las personas que busquen atención médica inmediata si experimentan signos o síntomas que sugieran un evento cardiovascular [*consulte [Advertencias y precauciones \(5.3\)](#)*].

Para obtener información adicional, visite el sitio web o llame al número de teléfono que se proporciona a continuación.

Para acceder a las hojas informativas más recientes de EVUSHELD, escanee el código QR que se proporciona a continuación.

Sitio web	Número de teléfono
http://www.evusheld.com	1-800-236-9933
	

18 INFORMACIÓN DEL FABRICANTE

Distribuido por: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850

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



©AstraZeneca 2021. Todos los derechos reservados.

CERTIFICATION

TransPerfect is globally certified under the standards ISO 9001:2015, ISO 17100:2015, and ISO 18587:2017. This Translation Certificate confirms the included documents have been completed in conformance with the Quality Management System documented in its ISO process maps and are, to the best knowledge and belief of all TransPerfect employees engaged on the project, full and accurate translations of the source material.

File Name(s): Final EUA 000104 Factsheet HCP and PI_12.19.2021

Source Language(s): English

Target Language(s): Spanish (United States)

Authorized Signature:

Paulina Ke

Paulina Ke (Dec 21, 2021 12:14 EST)

Name: Paulina Ke

Title: Senior Project Manager

Date: 21-Dec-2021

Reason for signature: I approve the accuracy of this document content as written