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

ASPECTOS DESTACADOS DE LA AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA (EUA)
Estos aspectos destacados 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, envasado conjuntamente para uso intramuscular
Fecha de autorización original de EUA: 12/2021

----------CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES----------

Dosificación y administración (2.1, 17): modificación de dosificación inicial y dosificación repetida	04/2022
Reacciones adversas (6.1, 12.3): : incorporación de los datos de TACKLE	02/2022
Microbiología (12.4): datos de neutralización actualizados	02/2022

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

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. ha emitido una EUA para el uso de emergencia del producto no aprobado EVUSHELD (tixagevimab envasado junto con cilgavimab), inhibidor de la unión dirigida por la proteína de pico del SARS-CoV-2, para la profilaxis previa a la exposición del coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos y niños (de 12 años de edad y mayores que pesen al menos 40 kg):

- que no estén actualmente infectados con el SRAS-CoV-2 y que no hayan tenido una exposición reciente conocida a una persona infectada con el SRAS-CoV-2; **y**
  - que tienen un compromiso inmune de moderado a grave debido a una afección médica o a la recepción de medicamentos o tratamientos inmunosupresores **y** pueden no tener una respuesta inmune adecuada a la vacunación contra la COVID-19; **o**
  - para quienes no se recomienda la vacunación con cualquier vacuna contra la COVID-19 disponible, de acuerdo con el cronograma aprobado o autorizado, debido a antecedentes de reacción adversa grave (p. ej., reacción alérgica grave) a una vacuna contra la COVID-19 o algún componente de esta.

EVUSHELD solo puede ser recetado para un paciente individual por médicos, enfermeros registrados de práctica avanzada y asistentes médicos que estén autorizados por la ley estatal para recetar medicamentos en la clase terapéutica a la que pertenece EVUSHELD (es decir, antiinfecciosos).

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 la profilaxis previa a la exposición de COVID-19. (1)

EVUSHELD está autorizado únicamente mientras dure la declaración de que existen circunstancias que justifican la autorización del uso de emergencia de EVUSHELD conforme a la sección 564 (b) (1) de la Ley 21 USC § 360bbb-3 (b) (1), a menos que la autorización finalice o se revoque antes.

LIMITACIONES DE USO AUTORIZADO

- EVUSHELD no está autorizado para su uso en individuos:
  - para el tratamiento de la COVID-19, o
  - para la profilaxis posterior a la exposición a la COVID-19 en personas que han estado expuestas a alguien infectado con el SARS-CoV-2.
- La profilaxis previa a la exposición con EVUSHELD no es un sustituto de la vacunación en personas para las que se recomienda la vacuna contra la COVID-19. Las personas para las que se recomienda la vacunación contra la COVID-19, incluidas las personas con compromiso inmunitario de moderado a grave que pueden beneficiarse de la vacunación contra la COVID-19, deben recibir la vacuna contra la COVID-19.
- En las 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 inmunitaria inadecuada a la vacunación contra la COVID-19, la justificación para el uso de medicamentos 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:

- Dosis inicial: 300 mg de tixagevimab y 300 mg de cilgavimab administrados como dos inyecciones intramusculares consecutivas separadas.
- Dosificación para individuos que inicialmente recibieron 150 mg de Tixagevimab y 150 mg de Cilgavimab
  Para individuos que inicialmente recibieron 150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab:
  - Dosis inicial ≤3 meses antes: 150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab.
  - Dosis inicial >3 meses antes: 300 mg de tixagevimab y 300 mg de cilgavimab. (2.1)
- Dosis repetida: las variantes del SARS-CoV-2 que estarán circulando en los Estados Unidos cuando sea necesario volver a administrar la dosis de EVUSHELD no se conocen en este momento y, por lo tanto, no se pueden recomendar dosis repetidas; las hojas informativas se revisarán con recomendaciones de dosificación repetidas en el futuro cuando haya más datos disponibles. (2.1)

Consulte la hoja informativa completa para proveedores de atención médica para obtener detalles sobre la preparación y administración. (2)

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

Inyección:

- tixagevimab 150 mg/1.5 ml (100 mg/ml) en un vial de dosis única. (3)
- cilgavimab 150 mg / 1.5 ml (100 mg / ml) en un vial de dosis única. (3)

----------CONTRAINDICACIONES----------

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

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

- Hipersensibilidad, incluida la anafilaxia: se han observado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, con anticuerpos monoclonales IgG1 como EVUSHELD. Si se presentan signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa o anafilaxia, interrumpa inmediatamente la administración e inicie los medicamentos apropiados o terapia de apoyo. Controle clínicamente a las personas después de las inyecciones y obsérvelas durante al menos 1 hora. (5.1)
- Trastornos hemorrágicos clínicamente significativos: al igual que con cualquier otra inyección intramuscular, EVUSHELD debe administrarse con precaución a personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la 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 previos de enfermedad cardiovascular, y no hubo 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 inmediata si experimentan algún signo o síntoma que sugiera 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 por usted deben informar todos los EVENTOS ADVERSOS GRAVES o ERRORES DE MEDICACIÓN potencialmente relacionados con EVUSHELD (1) enviando el Formulario 3500 de la FDA en línea, (2) descargando este formulario y luego enviándolo por correo o fax, o (3) comunicándose con la FDA al 1-800-FDA-1088 para solicitar este formulario. También proporcione una copia de este formulario a *AstraZeneca* por fax al 1-866-742-7984 o llame al 1-800-236-9933. (6.4)

Consulte la HOJA INFORMATIVA PARA PACIENTES Y PADRES/CUIDADOR.

Revisado 04/2022

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 de la dosis
3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN 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 los estudios clínicos
6.4 Informe requerido para eventos adversos graves y errores de medicación
6.5 Otros requisitos de informe
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 NO CLÍNICA
13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
13.2 Toxicología o farmacología animal
14 ESTUDIOS CLÍNICOS
16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE
18 INFORMACIÓN DEL FABRICANTE

* Las secciones o subsecciones omitidas de la EUA no se enumeran

HOJA INFORMATIVA COMPLETA PARA PROVEEDORES DE ATENCIÓN MÉDICA

1 AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA) 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 de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos y niños (de 12 años de edad y mayores que pesen al menos 40 kg):

- que no estén actualmente infectados con el SARS-CoV-2 y que no hayan tenido una exposición reciente conocida a una persona infectada con el SARS-CoV-2; **y**
  - que tienen un compromiso inmune de moderado a grave debido a una afección médica o a la recepción de medicamentos o tratamientos inmunosupresores **y** pueden no tener una respuesta inmune adecuada a la vacunación contra la COVID-19; [1] **o**
  - para quienes no se recomienda la vacunación con cualquier vacuna contra la COVID-19 disponible, de acuerdo con el cronograma aprobado o autorizado, debido a antecedentes de reacción adversa grave (p. ej., reacción alérgica grave) a una vacuna contra la COVID-19 o algún componente de esta.

EVUSHELD solo puede ser recetado para un paciente individual por médicos, enfermeros registrados de práctica avanzada y asistentes médicos que estén autorizados por la ley estatal para recetar medicamentos en la clase terapéutica a la que pertenece EVUSHELD (es decir, antiinfecciosos).

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 la profilaxis previa a la exposición de COVID-19.

EVUSHELD está autorizado únicamente mientras dure la declaración de que existen circunstancias que justifican la autorización del uso de emergencia de EVUSHELD conforme a la sección 564 (b) (1) de la Ley 21 USC § 360bbb-3 (b) (1), a menos que la autorización finalice o se revoque antes.

Las afecciones o los tratamientos médicos que pueden provocar un compromiso inmunitario de moderado a grave y una respuesta inmunitaria inadecuada a la vacuna contra la COVID-19 incluyen, entre otros, los siguientes[1]:

- Tratamiento activo para tumores sólidos y neoplasias hematológicas
- Recepción de un trasplante de órgano sólido y terapia inmunosupresora
- Recepción de receptor de antígeno quimérico (CAR) de células T o trasplante de células madre hematopoyéticas (dentro de los 2 años del trasplante o de la recepción de la terapia inmunosupresora)
- 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/mm^3, antecedentes de una enfermedad definitoria de SIDA sin reconstitución inmunitaria o manifestaciones clínicas de VIH sintomático)

[1] Para obtener más información, consulte https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html. Los proveedores de atención médica deben considerar el riesgo-beneficio para cada paciente.

- Tratamiento activo con dosis altas de corticosteroides (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 contra el cáncer clasificados como inmunosupresores graves, necrosis tumoral (TNF) bloqueadores y otros agentes biológicos que son inmunosupresores o inmunomoduladores (p. ej., agentes que reducen las células B)

LIMITACIONES DE USO AUTORIZADO

- EVUSHELD no está autorizado para su uso en individuos:
  - para el tratamiento de la COVID-19, o
  - para la profilaxis posterior a la exposición a la COVID-19 en personas que han estado expuestas a alguien infectado con el SARS-CoV-2.
- La profilaxis previa a la exposición con EVUSHELD no es un sustituto de la vacunación en personas para las que se recomienda la vacuna contra la COVID-19. Las personas para las que se recomienda la vacunación contra la COVID-19, incluidas las personas con compromiso inmunitario de moderado a grave que pueden beneficiarse de la vacunación contra la COVID-19, deben recibir la vacuna contra la COVID-19.
- En las personas que han recibido una vacuna contra la COVID-19, EVUSHELD debe administrarse al menos dos semanas después de la vacunación.

Justificación para el uso de medicamentos de emergencia durante la pandemia de COVID-19
Actualmente hay un brote de COVID-19 causado por el SRAS-CoV-2, un nuevo coronavirus. El Secretario del HHS ha declarado lo siguiente:

- Existe una emergencia de salud pública relacionada con la COVID-19 desde el 27 de enero de 2020.
- Existen circunstancias que justifican la autorización del uso de emergencia de medicamentos 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, un fármaco, un producto biológico o un dispositivo) en los Estados Unidos bajo ciertas circunstancias, lo que incluye, entre otras, cuando la Secretaría de HHS declara que existe una emergencia de salud pública que afecta la seguridad nacional o la salud y la seguridad de los ciudadanos de los Estados Unidos que viven en el extranjero, y que involucra agentes biológicos o una enfermedad o afección que puede atribuirse a dichos agentes. Los criterios para emitir una EUA incluyen:

- Los agentes biológicos pueden causar una enfermedad o afección grave o potencialmente mortal.
- Sobre la base 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 enfermedades o afecciones graves o potencialmente mortales; y
  - los beneficios conocidos y potenciales del producto, cuando se usan para diagnosticar, prevenir o tratar dicha enfermedad o afección, superan los riesgos conocidos y potenciales del producto, teniendo en cuenta la amenaza importante que representan el agente o los agentes biológicos.
- 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 por la EUA
No existen alternativas adecuadas, aprobadas y disponibles a EVUSHELD para la profilaxis previa a la exposición de la COVID-19 en personas que pueden no tener una respuesta inmune adecuada a la vacunación contra la COVID-19 o para quienes no se recomienda la vacunación contra la COVID-19 debido a sus 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 COVID 19, consulte www.clinicaltrials.gov.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosificación para el uso de emergencia de EVUSHELD

Dosificación inicial
Debido a la disminución de la actividad de neutralización de EVUSHELD frente a las subvariantes de Ómicron BA.1 y BA.1.1 (BA.1 + R346K), la dosis inicial de EVUSHELD en adultos y pacientes pediátricos (de 12 años de edad y mayores que pesen al menos 40 kg) es **300 mg de tixagevimab y 300 mg de cilgavimab** administrados como dos inyecciones intramusculares (IM) consecutivas separadas *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*. Consulte la Tabla 1 a continuación.

Dosificación para las personas que recibieron inicialmente 150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab
Las personas que ya han recibido la dosis inicial previamente autorizada (150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab) **deben recibir una dosis adicional de EVUSHELD lo antes posible, con la dosis basada en los siguientes criterios:**

- Si el paciente recibió su dosis inicial ≤ hace 3 meses, el paciente debe recibir una dosis de 150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab, consulte la Tabla 2 a continuación.
- Si el paciente recibió su dosis inicial > hace 3 meses, el paciente debe recibir una dosis de 300 mg de tixagevimab y 300 mg de cilgavimab, consulte la Tabla 1 a continuación.

Repetición de la dosificación
EVUSHELD solo se ha estudiado en estudios de dosis únicas. No hay datos de seguridad y eficacia disponibles con la administración repetida. Los datos a más largo plazo del estudio PROVENT indicaron que EVUSHELD puede ser eficaz para la profilaxis previa a la exposición durante 6 meses después de la administración para las variantes del SRAS-CoV-2 anteriores al Omicrón *[consulte Estudios clínicos (14)]*. Sin embargo, la actividad de neutralización de EVUSHELD contra las subvariantes de Ómicron (BA.1 y BA.1.1 [BA.1 + R346K]) frente a la cepa de referencia disminuye de 12 a 424 veces *[consulte Microbiología (12.4)]* y, en consecuencia, se desconoce la duración de la protección y es probable que se reduzca. A la inversa, la actividad de neutralización de EVUSHELD contra la subvariante Omicron BA.2 frente a la cepa de referencia se ve mínimamente afectada *[consulte Microbiología (12.4)]*.

Debido a que no está claro qué variante del SARS-CoV-2 o subvariante de Ómicron se convertirá en dominante en los Estados Unidos durante los próximos meses, **no se puede proporcionar el momento recomendado para la administración repetida**. Las hojas informativas se revisarán con recomendaciones de repetición de dosis en un futuro próximo cuando haya más datos disponibles para determinar el momento adecuado de la nueva dosis (p. ej., Una dosis repetida con 150 mg de

tixagevimab y 150 mg de cilgavimab 3 meses o 6 meses después de la dosis previa). Cualquier dosis repetida se programará a partir de la fecha de la dosis más reciente de EVUSHELD.

Para acceder a las hojas informativas de EVUSHELD más recientes, visite http://www.evusheld.com o escanee el código QR:

Las recomendaciones para la dosificación se basan en la totalidad de la evidencia científica, incluidos los datos de farmacología clínica, los datos de la actividad antiviral y los datos de los ensayos clínicos *[consulte Farmacología clínica (12.3), Microbiología (12.4) y Estudios clínicos (14)]*. EVUSHELD solo se ha estudiado para la profilaxis de COVID-19 en la dosis de EVUSHELD (150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab). No hay datos disponibles en un entorno de profilaxis para la dosis de EVUSHELD (300 mg de tixagevimab y 300 mg de cilgavimab). La seguridad clínica de la dosis de EVUSHELD (300 mg de tixagevimab y 300 mg de cilgavimab) está respaldada por los datos de seguridad de un estudio de tratamiento en sujetos con COVID-19 leve a moderada *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*.

2.2 Ajuste de la dosis en poblaciones específicas

No se recomienda ajustar la dosis en personas embarazadas o lactantes, en pacientes geriátricos ni en personas con insuficiencia renal *[consulte Uso en poblaciones específicas (8)]*.

2.3 Preparación y administración de la dosis

Cada caja de EVUSHELD contiene dos viales; uno de cada anticuerpo. Cada vial contiene un sobrellenado para permitir la extracción de 150 mg (1,5 ml).

Tabla 1 Dosis de 300 mg de tixagevimab y 300 mg de cilgavimab

EVUSHELD* (tixagevimab envasado junto con cilgavimab)	**Dosis de anticuerpos**	**Cantidad de viales necesarios**	**Volumen para retirar de los viales**
	tixagevimab 300 mg	2 viales	3 ml
	cilgavimab 300 mg	2 viales	3 ml

* 300 mg de tixagevimab y 300 mg de cilgavimab deben administrarse como inyecciones intramusculares consecutivas separadas

Tabla 2 Dosis de 150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab

EVUSHELD* (tixagevimab envasado junto con cilgavimab)	**Dosis de anticuerpos**	**Cantidad de viales necesarios**	**Volumen para retirar del vial**
	tixagevimab 150 mg	1 vial	1.5 ml
	cilgavimab 150 mg	1 vial	1.5 ml

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

Preparación

- Tixagevimab y cilgavimab deben ser preparados por un proveedor de atención médica calificado.
- Tixagevimab y cilgavimab se suministran en viales individuales de dosis única. No agite los viales.
- Inspeccione visualmente la ampolla para verificar que no haya partículas ni signos de decoloración. Tixagevimab y cilgavimab son soluciones de color claro a opalescente e incolora a levemente amarilla. Desechar la ampolla si la solución está turbia, descolorida o si hay partículas visibles.
- Administre EVUSHELD como DOS inyecciones intramusculares (IM) consecutivas separadas: 1 inyección de tixagevimab y 1 inyección de cilgavimab.
- Extraiga la cantidad adecuada de solución de tixagevimab y la cantidad adecuada de solución de cilgavimab en DOS jeringas separadas (consulte la Tabla 1 y la Tabla 2). Deseche la porción no utilizada de los viales.
- Este producto 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 del vial hasta la administración no debe exceder las 4 horas:
  - en un refrigerador a 2 ºC a 8 ºC (36 ºF a 46 ºF), o
  - a temperatura ambiente hasta 25 ºC (77 ºF).

Administración

- Tixagevimab y cilgavimab deben ser administrados por un proveedor de atención médica calificado.
- Administre los dos componentes de EVUSHELD consecutivamente.
- Administre las inyecciones IM en diferentes lugares de inyección, preferiblemente uno en cada uno de los músculos de los glúteos, uno tras otro.
  - Para la dosis de 300 mg de tixagevimab y 300 mg de cilgavimab, asegúrese de que los lugares de administración sean adecuados para el volumen (3 ml por inyección).
- Controle clínicamente a las personas después de las inyecciones y obsérvelas durante al menos 1 hora *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

EVUSHELD está disponible como un vial individual de dosis única de tixagevimab como una solución transparente a opalescente, de incolora a ligeramente amarilla envasada con un vial individual de

dosis única de cilgavimab como una solución transparente a opalescente, de 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 de hipersensibilidad graves previas, incluida la anafilaxia, a cualquier componente de EVUSHELD *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hay datos clínicos limitados disponibles para EVUSHELD. Pueden producirse 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 de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, con anticuerpos monoclonales de inmunoglobulina humana G1 (IgG1) como EVUSHELD *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*. Si se producen signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa o anafilaxia mientras toma EVUSHELD, interrumpa inmediatamente la administración e inicie los medicamentos apropiados o el cuidado de apoyo. Controle clínicamente a las personas después de las inyecciones y observe durante al menos 1 hora.

5.2 Trastornos hemorrágicos clínicamente significativos

Al igual que con cualquier otra inyección intramuscular, EVUSHELD debe administrarse con precaución a personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación.

5.3 Eventos cardiovasculares

En PROVENT, hubo una tasa más alta de eventos adversos cardiovasculares graves (EAS), incluidos infarto de miocardio (un EAS mortal) e insuficiencia cardíaca, en los sujetos que recibieron EVUSHELD en comparación con el placebo *[consulte Reacciones adversas (6.1)]*. Todos los sujetos que experimentaron EAS cardíacos tenían factores de riesgo cardíaco o antecedentes de enfermedad cardiovascular, y no hubo un patrón temporal claro. No se ha establecido una relación causal entre EVUSHELD y estos eventos. No hubo señales de toxicidad cardíaca o eventos trombóticos identificados 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 inmediata si experimentan signos o síntomas que sugieran un evento cardiovascular.

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Reacciones adversas de los 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 productos y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica. Los eventos adversos adicionales asociados con EVUSHELD pueden hacerse evidentes con un uso más generalizado.

Aproximadamente 4220 sujetos han sido expuestos a EVUSHELD (150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab) en dos ensayos de fase III en curso, PROVENT y STORM CHASER, para la profilaxis de COVID-19. El análisis de seguridad primario se basó en los datos hasta los límites de los datos de eficacia basados en eventos, de modo que los sujetos individuales tuvieron tiempos de seguimiento variables *[consulte Estudios clínicos (14)]*, con una mediana (rango) de seguimiento de 83 días (de 3 a 166 días) para PROVENT y 49 días (de 5 a 115 días) para STORM CHASER. Se realizó un corte de datos adicional para proporcionar análisis actualizados con una mediana (rango) de seguimiento de 6,5 meses (de 3 a 282 días) para PROVENT y aproximadamente 6 meses (de 5 a 249 días) para STORM CHASER. La mediana y el rango de los tiempos de seguimiento fueron similares entre los receptores de EVUSHELD y placebo en cada ensayo.

Cuatrocientos cincuenta y dos (452) sujetos no hospitalizados (a excepción de aquellos hospitalizados por motivos de aislamiento) con COVID-19 leve a moderada han sido expuestos a EVUSHELD (300 mg de tixagevimab y 300 mg de cilgavimab) en un ensayo clínico de fase continua III, TACKLE. La mediana (rango) de duración del seguimiento fue de 84 días (de 1 a 183 días). EVUSHELD no está autorizado para el tratamiento de COVID-19 *[consulte Limitaciones del uso autorizado (1)]*.

En todos los estudios, los adultos recibieron EVUSHELD administrado como dos inyecciones IM consecutivas separadas de tixagevimab y cilgavimab o placebo *[consulte Estudios clínicos (14)]*.

PROVENT (EVUSHELD [150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab])
Adultos inscritos en PROVENT ≥18 años de edad que tenían ≥60 años de edad y 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 ni haber conocido una infección previa o actual por el SARS-CoV-2. Los sujetos recibieron una dosis única de EVUSHELD (N = 3461) o placebo (N = 1736).

Se informaron eventos adversos en 1221 (35 %) sujetos que recibieron EVUSHELD y 593 (34 %) que recibieron placebo. Se informaron EAS 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 a los pocos minutos de la administración de EVUSHELD y se trató con epinefrina. El evento se resolvió.

De los eventos adversos informados (N = 4507), 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 comunes, que ocurren en al menos el 3 % de los sujetos que recibieron EVUSHELD o placebo, se muestran en la Tabla 3.

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

	EVUSHELD N = 3461	**Placebo N = 1736**
Dolor de cabeza	6 %	5 %
Fatiga.	4 %	3 %
Tos.	3 %	3 %

En el corte de datos adicionales (mediana de seguimiento de 6.5 meses), el perfil general de eventos adversos para los sujetos que recibieron EVUSHELD se mantuvo similar a los eventos que se muestran en la Tabla 3.

Eventos adversos cardíacos graves
Mediante el corte de datos adicionales en PROVENT, una mayor proporción de sujetos que recibieron EVUSHELD frente a placebo en PROVENT informaron EAS de infarto de miocardio, uno de los cuales provocó la muerte, y EAS de insuficiencia cardíaca (consulte la Tabla 4 a continuación). Todos los sujetos que experimentaron EAS cardíacos tenían factores de riesgo cardíaco o antecedentes previos de enfermedad cardiovascular de base. 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 4 EAS cardíacos independientemente de la causalidad en PROVENT con inicio antes del día 183 usando la fecha de corte de los datos de la mediana de 6 meses

	EVUSHELD N = 3461	**Placebo N = 1736**
Sujetos con cualquier EAS cardíaco*	22 (0.6 %)	3 (0.2 %)
EAS relacionados con arteriopatía coronaria o isquemia de miocardio†	10 (0.3 %)	2 (0.1 %)
Infartos de miocardio‡	8 (0.2 %)	1 (0.1 %)
EAS relacionados con insuficiencia cardíaca§	6 (0.2 %)	1 (0.1 %)
EAS relacionados con una arritmia¶	4 (0.1 %)	1 (0.1 %)
Otros (cardiomegalia, miocardiopatía y paro cardiorrespiratorio)	3 (0.1%)	0

* Un receptor de EVUSHELD y un receptor de placebo tuvieron dos EAS 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 alta de infarto de miocardio).
§ 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 frecuencia cardíaca irregular.

STORM CHASER (EVUSHELD [150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab])
STORM CHASER inscribió a adultos ≥18 años de edad luego de la exposición potencial (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 consistentes con COVID-19 o tener una infección previa conocida por el SARS-CoV-2. 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 EAS 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 adicionales (mediana de seguimiento de aproximadamente 6 meses), el perfil general de eventos adversos para los sujetos que recibieron EVUSHELD se mantuvo similar a los resultados anteriores. EVUSHELD no está autorizado para la profilaxis posterior a la exposición a la COVID-19 en personas que han estado expuestas a alguien infectado con el SARS-CoV-2 *[consulte Autorización de Uso de Emergencia (1)]*.

Eventos adversos cardíacos graves
En STORM CHASER (N = 1121), no se informaron EAS cardíacos (mediana de seguimiento de aproximadamente 6 meses). En comparación con PROVENT, los sujetos en STORM CHASER eran más jóvenes (edad media de 48 frente a 57 años) y tenían menos factores de riesgo cardíaco al inicio (24 % frente al 36 % con hipertensión, 11 % frente al 14 % con diabetes, y 3 % frente al 8 % con enfermedad cardiovascular en STORM CHASER frente a PROVENT, respectivamente).

TACKLE (EVUSHELD [300 mg de tixagevimab y 300 mg de cilgavimab])
TACKLE inscribió a adultos ≥18 años con COVID-19 leve a moderada que se encontraban dentro de ≤7 días del inicio de los síntomas. Aproximadamente el 90 % de los sujetos del estudio tenían factores de riesgo que los ponen en alto riesgo de progresión a la COVID-19 grave. Los sujetos recibieron una dosis única de EVUSHELD (N = 452) o placebo (N = 451).

Se informaron eventos adversos en 132 (29 %) sujetos que recibieron EVUSHELD y 163 (36 %) que recibieron placebo. Se informaron eventos adversos graves en 33 (7 %) sujetos que recibieron EVUSHELD y 54 (12 %) que recibieron placebo. De los eventos adversos informados (N = 520), la mayoría fueron de gravedad leve (56 %) o moderada (27 %). No hubo informes de anafilaxia ni de reacciones de hipersensibilidad graves.

Los eventos adversos de insomnio (1 % frente a <1 %) y mareos (1 % frente a ninguno) se informaron con una tasa más alta con EVUSHELD en comparación con el placebo. No se informaron otros eventos adversos emergentes del tratamiento que ocurrieran en al menos el 1 % de los sujetos con tasas de incidencia más altas (diferencia ≥1 %) entre los sujetos que recibieron EVUSHELD en comparación con los que recibieron placebo.

Eventos adversos cardíacos graves
En TACKLE (N = 903), cuatro sujetos informaron EAS cardíacos. Se informó infarto agudo de miocardio para dos sujetos que recibieron EVUSHELD (uno de los cuales también experimentó insuficiencia cardíaca que condujo a la muerte) y se informó muerte cardíaca súbita para un sujeto que recibió EVUSHELD. Un sujeto que recibió placebo informó arritmia. Todos los sujetos que experimentaron EAS cardíacos tenían factores de riesgo cardíaco o antecedentes previos de enfermedad cardiovascular de base.

6.4 Informe requerido para eventos adversos graves y errores de medicación

El proveedor de atención médica que receta o la persona designada por el proveedor son responsables del informe obligatorio de todos los eventos adversos graves* y errores de medicación potencialmente relacionados con EVUSHELD dentro de los 7 días calendario a partir del conocimiento del evento por parte del proveedor de atención médica, utilizando el Formulario 3500 de la FDA (para obtener información sobre cómo acceder a este formulario, consulte a continuación). La FDA exige que dichos informes incluyan lo siguiente en el Formulario 3500 correspondiente:

- Características iniciales y demográficas del paciente (p. Ej., Identificador del paciente, edad o fecha de nacimiento, sexo, peso, etnia y raza)
- Una declaración que establezca lo siguiente: “Uso de EVUSHELD para COVID-19 de conformidad con la Autorización de Uso de Emergencia (EUA)” bajo el encabezado **"Describir evento, problema o error de uso de producto/medicamento"** .
- Información sobre el evento adverso grave o error de medicación (p. ej., signos y síntomas, datos de análisis/laboratorio, complicaciones, momento del inicio del fármaco en relación con la ocurrencia del evento, duración del evento, tratamientos requeridos para mitigar el evento, evidencia de mejoría/desaparición del evento después de interrumpir o reducir la dosis, evidencia de reaparición del evento después de la reintroducción, resultados clínicos)
- Afecciones médicas preexistentes del paciente y uso de productos concomitantes
- Información sobre el producto (p. ej., Dosis, vía de administración, n.º de NDC)

Envíe informes de eventos adversos y errores de medicación, utilizando el Formulario 3500, a FDA MedWatch utilizando 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 envíelo por:
  - Envíelo por correo a MedWatch, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852-9787, o
  - envíe un fax al 1-800-FDA-0178, o
- 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:

- Envíela por fax al 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 receta o la persona designada por el proveedor son responsables de las respuestas obligatorias a las solicitudes de la FDA de información sobre eventos adversos y errores de medicación luego de recibir EVUSHELD.

* Los eventos adversos graves se definen de la siguiente manera:

- Muerte
- un evento adverso potencialmente mortal;
- una incapacidad persistente o significativa o una interrupción sustancial de la capacidad de llevar a cabo las funciones de la vida normal;
- una anomalía congénita o un defecto congénito;

- otro evento médico importante, que puede requerir una intervención médica o quirúrgica para prevenir la muerte, un evento potencialmente mortal, hospitalización, discapacidad o anomalía congénita;
- hospitalización del paciente o prolongación de la hospitalización existente.

6.5 Otros requisitos de informe

Los centros y proveedores de atención médica proporcionarán información terapéutica y datos de utilización según lo indique el Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

No se han realizado estudios de interacción farmacológica.

Tixagevimab y cilgavimab no se excretan por vía renal ni se metabolizan 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 del 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 el riesgo asociado con el fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados maternos o fetales adversos. EVUSHELD solo debe usarse durante el embarazo si el beneficio potencial supera el riesgo potencial 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 fuera del objetivo de tixagevimab y cilgavimab a tejidos fetales humanos, no se observó unión de interés clínico. Se sabe que los anticuerpos de inmunoglobulina G1 (IgG1) humana atraviesan la barrera placentaria; por lo tanto, tixagevimab y cilgavimab tienen el potencial de transferirse de la madre al feto en desarrollo. Se desconoce si la posible transferencia de tixagevimab y cilgavimab proporciona algún beneficio o riesgo del tratamiento para el feto en desarrollo.

Se desconoce el riesgo de base 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 resultados adversos. En la población general de los EE. UU., el riesgo de base estimado de defectos congénitos y de 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 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 para la salud y el desarrollo de la

lactancia deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de EVUSHELD y cualquier posible efecto adverso de EVUSHELD en el lactante amamantado.

8.4 Uso pediátrico

EVUSHELD no está autorizado para su uso en pacientes pediátricos menores de 12 años o que pesen menos de 40 kg. No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de EVUSHELD en pacientes pediátricos. Se espera que el régimen de dosificación dé como resultado exposiciones séricas comparables de tixagevimab y cilgavimab en individuos de 12 años de edad o más y que pesen al menos 40 kg como se observó en adultos, ya que los adultos con peso corporal similar se incluyeron en los ensayos PROVENT, STORM CHASER y TACKLE *[consulte Reacciones adversas (6.1) y Estudios clínicos (14)].*

8.5 Uso geriátrico

De los 2555 sujetos en el análisis de farmacocinética (PK) combinado (estudios de fase I y fase III), el 21 % (N = 533) tenía 65 años de edad o más y el 3 % (N = 81) tenía 75 años de edad o más. No hay una diferencia clínicamente significativa en la PK de tixagevimab y cilgavimab en sujetos geriátricos (≥65 años) en comparación con sujetos más jóvenes.

8.6 Insuficiencia renal

Tixagevimab y cilgavimab no se eliminan intactos en la orina; no se prevé 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 de la población, el perfil de PK de tixagevimab y cilgavimab no se vio afectado por el sexo, la edad, la raza ni la etnia. Las simulaciones basadas en el modelo de PK poblacional sugieren que el peso corporal no tuvo un efecto clínicamente relevante en la PK de tixagevimab y cilgavimab en adultos sanos en el intervalo de 36 kg a 177 kg.

10 SOBREDOSIS

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

11 DESCRIPCIÓN

Tixagevimab, un inhibidor de la unión dirigida a la proteína del pico del SARS-CoV-2, es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina humana G1 (IgG1κ) 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 e incolora a ligeramente amarillenta que se suministra en un vial de dosis única para uso intramuscular. Los tapones de los viales no están hechos con látex de caucho natural. Cada 1.5 ml contiene 150 mg de tixagevimab, L-histidina (2.4 mg), hidrocloruro de L-histidina monohidrato (3.0 mg), polisorbato 80 (0.6 mg), sacarosa (123.2 mg) y agua para preparaciones inyectables, USP. El pH es 6.0.

Cilgavimab, un inhibidor de la unión dirigida a la proteína del pico del SARS-CoV-2, es un anticuerpo monoclonal IgG1κ humano producido en células CHO mediante tecnología de ADN recombinante. El peso molecular es de aproximadamente 152 kDa.

Cilgavimab inyectable es una solución estéril, sin conservantes, de transparente a opalescente e incolora a ligeramente amarillenta que se suministra en un vial de dosis única para uso intramuscular. Los tapones de los viales no están hechos con látex de caucho natural. Cada 1.5 ml contiene 150 mg de cilgavimab, L-histidina (2.4 mg), hidrocloruro de L-histidina monohidrato (3.0 mg), polisorbato 80 (0.6 mg), sacarosa (123.2 mg) y agua para preparaciones inyectables, USP. El pH es 6.0.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Tixagevimab y cilgavimab son dos anticuerpos monoclonales IgG1κ humanos recombinantes con sustituciones de aminoácidos para extender la semivida del anticuerpo (YTE), reducir la función efectora del anticuerpo 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 al receptor (RBD) de la proteína de pico del SARS-CoV-2. Tixagevimab, cilgavimab y su combinación se unen a la proteína de pico con constantes de disociación de equilibrio de K_D = 2.76 pM, 13.0 pM y 13.7 pM, respectivamente, bloqueando su interacción con la ECA2 humana, el receptor del SARS-CoV-2, que es necesario para el virus archivo adjunto. Tixagevimab, cilgavimab y su combinación bloquearon la unión del RBD a la ECA2 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 5, se proporciona un resumen de los parámetros PK y las propiedades de tixagevimab y cilgavimab después de la administración de una dosis única de EVUSHELD (300 mg de tixagevimab y 300 mg de cilgavimab).

Tabla 5 Resumen de los parámetros PK y las propiedades de tixagevimab y cilgavimab después de una dosis intramuscular única de EVUSHELD (300 mg de tixagevimab y 300 mg de cilgavimab)

Parámetros farmacocinéticos	Tixagevimab	Cilgavimab
$C_{máx}$ (µg/ml)*	21.9 (61.7)	20.3 (63.6)
$T_{máx}$ (día)†	14.9 (1.1 – 86)	15.0 (1.1 – 85)
C_2 (µg/mL)‡	9.5 (77)	9.1 (80)
C_{84} (µg/ml)§	15 (48)	14 (51)

Parámetros farmacocinéticos	Tixagevimab	Cilgavimab
AUC_{0-84} (día•µg/mL)*	1408 (54)	1307 (58)
Absorción		
Biodisponibilidad[n.° ¶]	68.5	65.8
Distribución		
Volumen aparente de distribución (L)[N.°]	7.7 (1.97)	8.7 (2.73)
Eliminación		
Vida media (días)[N.° ¶]	87.9 (13.9)	82.9 (12.3)
Aclaramiento aparente (L/día)[N.°]	0.062 (0.019)	0.074 (0.028)
Metabolismo	Vías catabólicas; de la misma manera que la IgG endógena	
Excreción	No es probable que se someta a excreción renal	

* Geomean (% CV geométrico)
† Mediana (rango)
‡ Concentración geométrica observada (% CV geométrico) 2 días después de la dosificación
§ Concentración geométrica observada (% CV geométrico) 84 días después de la administración de la dosis
# Media aritmética (SD)
¶ Basado en un solo EVUSHELD (150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab)

El análisis principal en el estudio de eficacia clínica PROVENT se realizó antes de la aparición de la variante de Ómicron; las variantes dominantes en circulación en ese momento eran Alpha, Beta, Gamma y Delta. Modelado farmacocinético y farmacodinámico utilizando EC celular.[50] Los valores de EVUSHELD frente a las subvariantes de Ómicron (BA.1 y BA.1.1 [BA.1+R346K]) sugieren que la actividad in vivo frente a estas subvariantes puede mantenerse a las concentraciones del fármaco alcanzadas tras una dosis inicial única de EVUSHELD de 300 mg de tixagevimab y 300 mg de cilgavimab durante 3 meses *[consulte Dosificación y administración (2.1)]*.

Poblaciones específicas
El perfil PK de tixagevimab y cilgavimab no se vio afectado por el sexo, la edad, la raza ni la etnia. El peso corporal no tuvo un efecto clínicamente relevante en la PK de tixagevimab y cilgavimab en adultos en el intervalo de 36 kg a 177 kg.

Población pediátrica
No se ha evaluado la PK de tixagevimab y cilgavimab en individuos pediátricos.

Se espera que el régimen de dosificación produzca exposiciones plasmáticas comparables de tixagevimab y cilgavimab en individuos pediátricos de 12 años de edad o mayores que pesen al menos 40 kg según lo observado en individuos adultos *[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 del 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 (aislado de USA-WA1 / 2020) con valores de EC_{50} 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 citotoxicidad mediada por células (ADCC) reducida o nula, fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP) o activación de células asesinas naturales dependientes de anticuerpos (ADNKA) en estudios de cultivo celular. Tixagevimab, cilgavimab y su combinación no mediaron la actividad de deposición del complemento dependiente de anticuerpos (ADCD) con proteínas del complemento de cobaya.

Mejora dependiente de anticuerpos (ADE) de la infección
Se evaluó el potencial de tixagevimab y cilgavimab para mediar la entrada viral dependiente de anticuerpos en células Raji que expresan FcγRII co-incubadas con partículas similares a virus recombinantes (VLP) pseudotipadas con proteína de pico 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 la entrada de VLP en estas células en las condiciones evaluadas.

El potencial de EA también se evaluó en un modelo de primates no humanos de SARS-CoV-2 usando EVUSHELD. La administración intravascular antes de la inoculación del virus produjo una mejora dependiente de la dosis en todos los resultados medidos (ARN viral total en los pulmones o las mucosas nasales, niveles de virus infecciosos en los pulmones según las mediciones de $TCID_{50}$ o lesión pulmonar y patología según las mediciones histológicas). No se observó evidencia de aumento de la replicación viral o enfermedad con ninguna de las dosis evaluadas, incluidas las dosis de subneutralización hasta 0.04 mg/kg.

Resistencia a los antivirales
Existe un riesgo potencial de fracaso del tratamiento debido al desarrollo de variantes virales resistentes a tixagevimab y cilgavimab. Los proveedores de atención médica que recetan medicamentos deben considerar la prevalencia de las variantes del SARS-CoV-2 en su área, cuando haya datos disponibles, al considerar las opciones de tratamiento profiláctico.

Las variantes de escape se identificaron después del pase en serie en cultivo celular del SRAS-CoV-2 o del virus de la estomatitis vesicular recombinante competente en la replicación (VSV) que expresa la proteína de pico del SRAS-CoV-2 en presencia de tixagevimab o cilgavimab individualmente o en combinación. Las variantes que mostraron susceptibilidad reducida a cilgavimab expresaron sustituciones de aminoácidos de la proteína de pico R346I (>200 veces), K444E (>200 veces) y K444R (>200 veces). No se seleccionaron variantes de escape a tixagevimab ni a la combinación de tixagevimab y cilgavimab.

En ensayos de neutralización que usaron VLP recombinantes pseudotipadas con pico de SARS-CoV-2 y que albergaban sustituciones de aminoácidos de pico individual identificadas 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 (de 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 (de 6.2 a 12 veces) , E484Q (3.0 veces), F486S (> 600 veces), F486V (de 121 a 149 veces), Q493K (de 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 (de 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 el pico de SARS-CoV-2 de las cepas variantes con susceptibilidad reducida a cilgavimab incluyeron aquellas con R346K: E484K: N501Y (Mu, 21 veces), y aquellas con susceptibilidad reducida a tixagevimab incluyeron las que albergan E484K (Alfa, 18.5 veces; Beta, de 3.5 a 15 veces; Zeta, 7.3 veces). Se observaron resultados similares, cuando hubo datos, en ensayos de neutralización usando cepas variantes auténticas del SARS-CoV-2.

Las VLP con pseudotipo con el pico de SARS-CoV-2 de Ómicron BA.1 o BA.1.1 (BA.1 + R346K) mostraron una susceptibilidad reducida a tixagevimab (>600 a >1000 veces o 460 veces, respectivamente) y a cilgavimab (>700 a >1000 veces o >500 veces, respectivamente). Las VLP con pseudotipo con el pico de SARS-CoV-2 de Ómicron BA.2 mostraron una susceptibilidad reducida a tixagevimab (> 1000 veces), pero no a cilgavimab (1.9 veces). Se están investigando los efectos de las sustituciones individuales en las glucoproteínas de pico de Ómicron sobre la susceptibilidad a la neutralización.

La actividad neutralizante de tixagevimab y cilgavimab en combinación se evaluó contra VLP pseudotipadas o cepas variantes auténticas del SARS-CoV-2 que albergan todas las sustituciones de picos identificadas en 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) variantes de preocupación, y 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) variantes de interés. También se evaluó tixagevimab y cilgavimab en combinación con 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) alertas de variantes para monitoreo adicional y B.1.616 (0.5 veces), las variantes A.23.1 (0.4 veces), A.27 (0.8 veces) y AV.1 (5.9 veces) se redujeron el nivel de monitoreo adicional (Tabla 6).

Se encuentran disponibles datos preliminares para las actividades neutralizantes de tixagevimab y cilgavimab en combinación frente a las subvariantes circulantes de Ómicron. Las VLP pseudotipadas

con el pico de SARS-CoV-2 de Ómicron BA.1 o BA.1.1 (BA.1 + R346K) mostraron una actividad neutralizante reducida (132 a 183 veces o 424 veces, respectivamente), Ómicron BA.2 mostró sin cambios en la actividad neutralizante (3.2 veces). Los virus Omicron BA.1 (12 a 30 veces) y BA.1.1 (176 veces) auténticos mostraron una susceptibilidad reducida, el Omicron BA.2 mostró un cambio mínimo en la actividad neutralizante (5.4 veces).

La recopilación de datos está en curso para comprender mejor cómo las reducciones en la actividad observadas en los ensayos de VLP pseudotipada o los ensayos de SARS-CoV-2 auténticos pueden correlacionarse con los resultados clínicos.

Tabla 6 Partículas similares a virus pseudotipadas de EVUSHELD y datos auténticos de neutralización del SARS-CoV-2 para las variantes del SARS-CoV-2

Linaje con sustitución de la proteína Spike	País identificado por primera vez	Nomenclatura de la OMS	Sustituciones clave probadas	Reducción de veces Susceptibilidad* (VLP pseudotipadas†)	Reducción de veces Susceptibilidad* (virus auténtico‡)
B.1.1.7	Reino Unido	Alfa	N501Y	de 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§
BA.1	Botswana	Ómicrón (BA.1)	G339D+S371L+S373P+ S375F+K417N+N440K+ G446S+S477N+T478K+ E484A+Q493R+G496S+ Q489R+N501Y+Y505H	De 132 a 183 veces[N.°]	De 12 a 30 veces
BA.1.1	Origen de varios países	Ómicron (BA.1.1) [+ R346K]	G339D+R346K+S371L+ S373P+S375F+K417N+ N440K+G446S+S477N+ T478K +E484A+Q493R +G496S+Q489R+N501Y+ Y505H	424 veces	176 veces
BA.2	Origen de varios países	Ómicron (BA.2)	G339D+S371F+S373P+ S375F+T376A+D405N+ R408S+K417N+N440K+ S477N+T478K+E484A+ Q493R+Q498R+N501Y+ Y505H+H655Y+N679K +P681H+N764K	Sin cambios§	5,4 veces
B.1.525	Origen de 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	Épsilon	L452R	Sin cambios§	Sin cambios§
R.1	Origen de varios países	-	E484K	Sin cambios§	ND
B.1.1.519	Origen de varios países	-	T478K	Sin cambios§	ND

Linaje con sustitución de la proteína Spike	País identificado por primera vez	Nomenclatura de la OMS	Sustituciones clave probadas	Reducción de veces Susceptibilidad* (VLP pseudotipadas†)	Reducción de veces Susceptibilidad* (virus auténtico‡)
C.36.3	Origen de varios países	-	R346S: L452R	Sin cambios§	ND
B.1.214.2	Origen de varios países	-	Q414K:N450K	Sin cambios§	ND
B.1.619.1	Origen de varios países	-	N440K:E484K	Sin cambios§	ND
P.2	Brasil	Zeta	E484K	Sin cambios§	ND
B.1.616	Francia	-	V483A	Sin cambios§	ND
A.23.1	Reino Unido	-	V367F	Sin cambios§	ND
A.27	Origen de varios países	-	L452R+N501Y	Sin cambios§	ND
AV.1	Origen de varios países	-	N439K+E484K	5.9 veces	ND

* Rango de potencia reducida en múltiples variantes de cada linaje usando ensayos de neutralización de VLP pseudotipadas de grado de investigación; cambio de veces medio en la mitad de la concentración eficaz máxima (CE_{50}) de mAb requerido 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 variante de pico del SARS-CoV-2 completa y sustituciones de pico características individuales, excepto L452Q, que incluyen Alfa (+ L455F, E484K, F490S, Q493R o S494P) y Delta (+K417N) albergar sustituciones adicionales indicadas de RBD que ya no se detectan o que se detectan en niveles extremadamente bajos dentro de estos linajes.

‡ Se evaluó el SARS-CoV-2 auténtico que expresa la proteína de pico variante completa, incluida la Alfa (+ E484K o S494P) que alberga sustituciones de RBD adicionales indicadas que ya no se detectan o que se detectan en niveles extremadamente bajos dentro de estos linajes.

§ Sin cambios: reducción de <5 veces la susceptibilidad

N.° CE_{50} valor = 1.13 – 1.83 nM (de 171 a 277 ng/ml)

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

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

En PROVENT, los datos de secuenciación de las visitas por enfermedad estuvieron disponibles para 21 de 33 sujetos con infección por SARS-CoV-2 (6 que recibieron tixagevimab y cilgavimab, y 15 placebo). Catorce 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 tixagevimab 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 contiene una constelación de sustituciones de proteínas de pico que incluyen D614G y P681H o Q677P (3 que recibieron tixagevimab y cilgavimab y 3 placebo). Las sustituciones adicionales de RBD de la proteína de pico detectadas a baja frecuencia (entre el 3 % y el 24 %) incluyeron V503F en el grupo de tixagevimab y cilgavimab.

En STORM CHASER, los datos de secuenciación de las visitas por enfermedad estuvieron disponibles para 19 de 19 sujetos con infecciones por SARS-CoV-2 (12 de 12 que recibieron tixagevimab y cilgavimab, y 7 de 7 placebo). En una fracción alélica ≥25 %, 12 de 19 sujetos se infectaron con variantes preocupantes o variantes de interés, incluidos 9 sujetos con Alfa (B.1.1.7) (5 que recibieron tixagevimab y cilgavimab y 4 placebo) y 3 sujetos con Epsilon (B.1.427 /B.1.429) (2 que recibieron tixagevimab 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 contiene una

constelación de sustituciones de proteínas de pico que incluyen D614G y D138H, Q675H, Q677H o V1176F (4 que recibieron tixagevimab y cilgavimab, y 2 placebo). Las sustituciones adicionales de RBD de la proteína de pico detectadas en una fracción alélica ≥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 mediante la vigilancia global y en sujetos que recibieron tixagevimab y cilgavimab está en curso.

Es posible que las variantes resistentes a tixagevimab y cilgavimab puedan tener resistencia cruzada con otros anticuerpos monoclonales dirigidos al RBD del SARS-CoV-2. La combinación de tixagevimab y cilgavimab retuvo la actividad contra VLP pseudotipadas que albergan sustituciones de picos de SARS-CoV-2 individuales (K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, E484D/K/Q, F90486, Q493K/R y S494P) identificados en variantes de escape de neutralización de otros anticuerpos monoclonales dirigidos al RBD de la proteína de pico del SARS-CoV-2.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

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 toxicológico en monos Cynomolgus, tixagevimab y cilgavimab no tuvieron efectos adversos cuando se administraron mediante inyección IM.

En los estudios de reactividad cruzada tisular con tixagevimab y cilgavimab en los que se usaron tejidos humanos adultos y fetales, no se detectó unión de interés clínico.

Tixagevimab y cilgavimab se han evaluado 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 dio como resultado una reducción de 7 $\log_{10}$ en el ARN mensajero subgenómico viral (sgmRNA) en hisopos nasofaríngeos y una reducción de 5 a 6 $\log_{10}$ en el título de sgmRNA o virus infeccioso en muestras de lavado broncoalveolar el Día 2 posterior a la exposición en todos los animales en relación con los animales tratados con placebo. En comparación con el placebo, la administración profiláctica de tixagevimab y cilgavimab (N = 3 macacos Cynomolgus) redujo la lesión pulmonar asociada 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 este 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 del SARS-CoV-2 (COVID-19).

Datos de eficacia de PROVENT

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

Los datos demográficos iniciales se equilibraron en los grupos de EVUSHELD y placebo. La mediana de la edad fue 57 años (el 43 % de los sujetos tenía 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 5197 sujetos, el 78 % tenía comorbilidades iniciales o características asociadas con un mayor riesgo de COVID 19 grave, que incluyen 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 primario, un sujeto se definió como un caso de COVID-19 si su primer caso de enfermedad sintomática positiva para el SRAS-CoV-2 mediante RT-PCR se produjo después de la administración y antes del Día 183. El análisis primario incluyó a 5172 sujetos con resultados negativos en la RT-PCR para el SARS-CoV-2 al inicio, de los cuales, 441 recibieron EVUSHELD y 1731 recibieron placebo. Solo se incluyeron los eventos que ocurrieron antes de desenmascarar o recibir la vacuna. La recepción de EVUSHELD dio como resultado una reducción estadísticamente significativa (valor de p <0.001) del 77 % en la incidencia de enfermedad sintomática con RT-PCR positiva para el SRAS-CoV-2 (COVID-19) en comparación con el placebo (Tabla 7). Al 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 positiva para el SRAS-CoV-2 o muerte por cualquier causa (12/3441 frente a 19/1731, respectivamente) con una reducción relativa del riesgo del 69 % (IC del 95 %: 36, 85; valor de p = 0.002), y en la reducción de la incidencia de enfermedad sintomática positiva para el SRAS-CoV-2 mediante RT-PCR, independientemente de que se haya desenmascarado o recibido la vacuna (10/3441 frente a 22/1731, respectivamente) con una reducción del riesgo relativo del 77 % (IC del 95 %: 52, 89; valor de p <0.001).

Tabla 7 Incidencia de la COVID-19 sintomática en adultos (PROVENT)

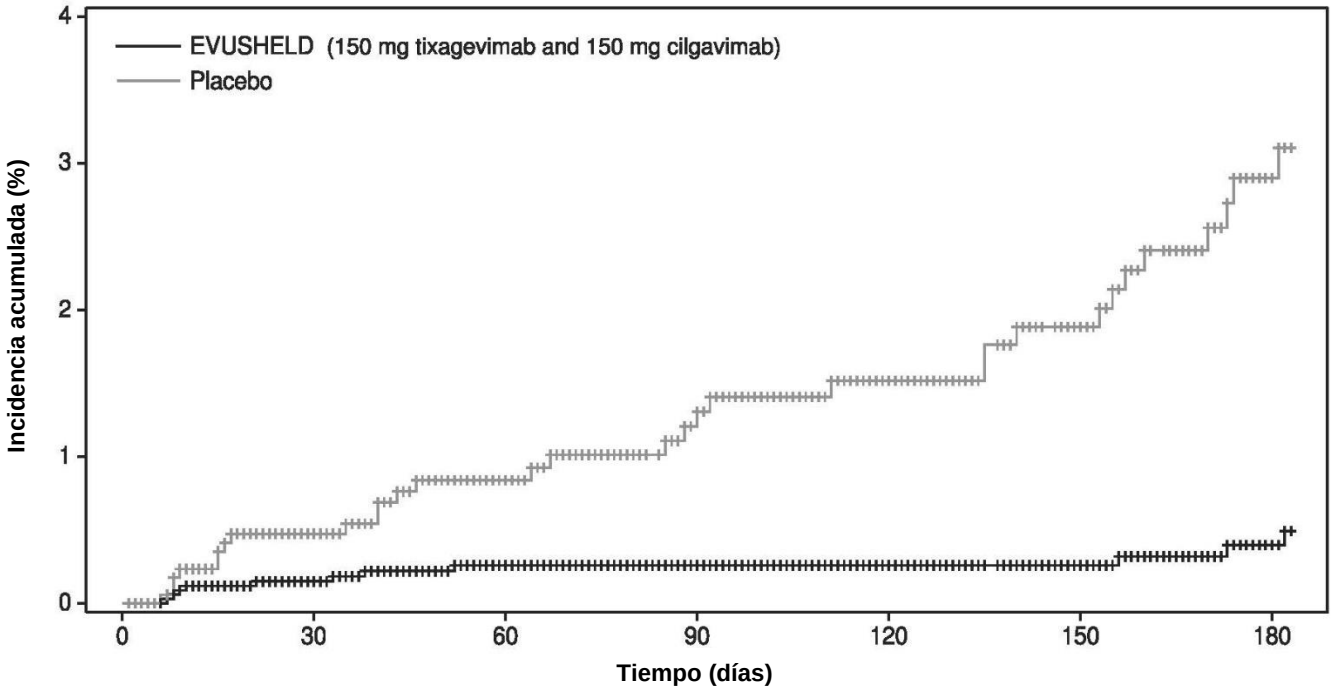
	N*	Cantidad de eventos, n (%)	Reducción del riesgo relativo, % (95 % de IC)
EVUSHELD†	3441	8 (0.2 %)	77 % (46, 90)
Placebo	1731	17 (1.0 %)	

N = número de sujetos en análisis; IC = intervalo de confianza
* los sujetos fueron censurados después de recibir la vacuna o no fueron cegados 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 PCR positiva para el SARS CoV 2 caracterizada por un mínimo de neumonía [fiebre, tos, taquipnea o disnea e infiltrados pulmonares] o hipoxemia [SpO_2 <90 % en aire ambiente o dificultad respiratoria grave] y una puntuación de 5 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 seguridad y eficacia actualizado post-hoc; la mediana de seguimiento fue de 6.5 meses para los sujetos en los grupos de EVUSHELD y placebo. La reducción relativa del riesgo de enfermedad sintomática con RT-PCR positiva para el SRAS-CoV-2 fue del 83 % (IC del 95 %: 66, 91) con 11/3441 (0.3 %) eventos en el grupo de EVUSHELD y 31/1731 (1.8 %) eventos en el grupo de placebo; consulte la Figura 1. Estos resultados son consistentes con la duración de la protección predicha por el modelado de PK poblacional. Entre los sujetos que recibieron EVUSHELD no hubo eventos de COVID 19 graves/críticos 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

EVUSHELD	3441	2957	2393	2054	1815	1667	1044
Placebo	1731	1483	1177	991	856	774	472

* Los sujetos que no experimentaron un evento de criterio de valoración primario (sin interrupción del tratamiento) son censurados en el Día 183. Los sujetos que no fueron cegados/vacunados antes de un evento también son censurados en el momento anterior de la liberación/vacunación.

Datos de eficacia de STORM CHASER

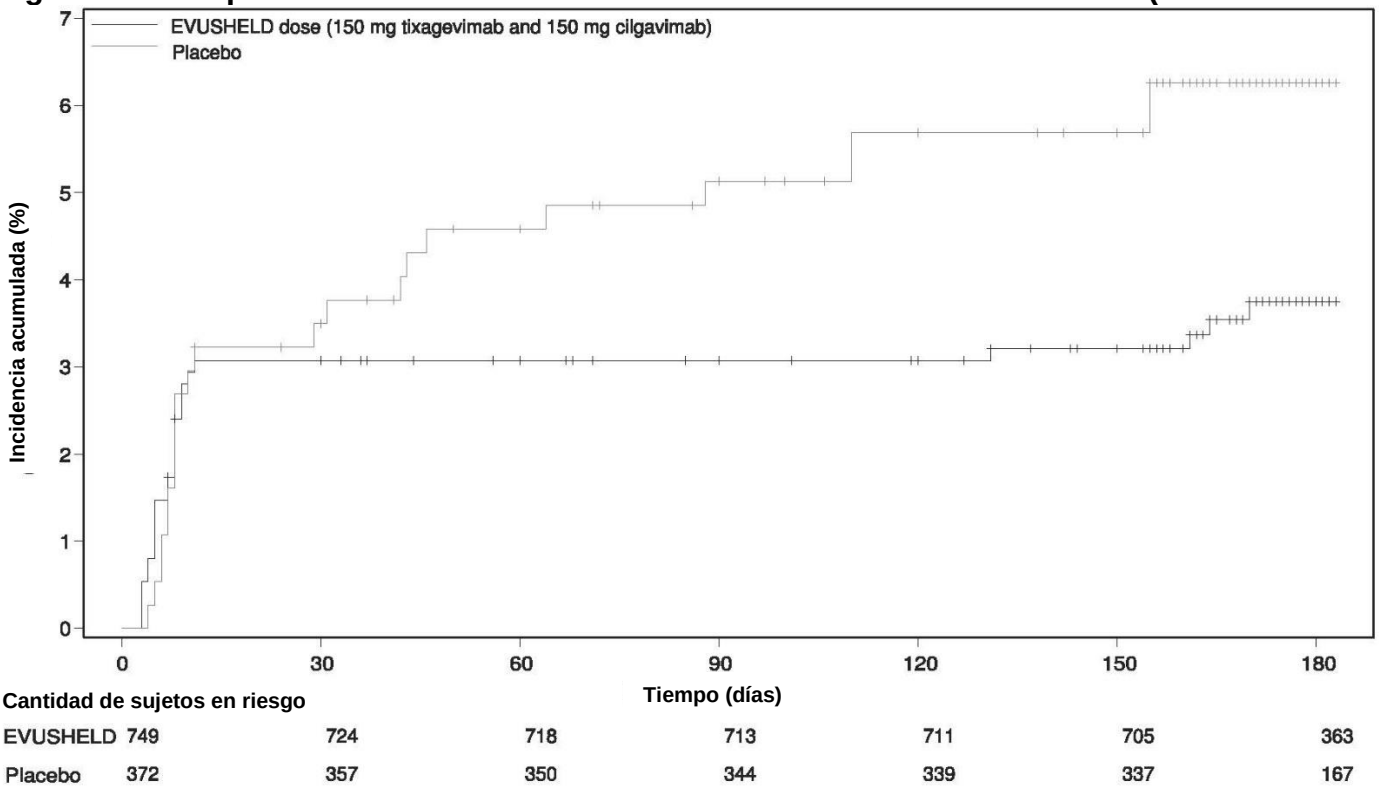
STORM CHASER es un ensayo clínico de fase III aleatorizado (2: 1), doble ciego y controlado con placebo en curso de EVUSHELD para la profilaxis posterior a la exposición de COVID-19 en adultos ≥18 años. Los sujetos que no habían recibido previamente una vacuna COVID-19 se inscribieron luego de una posible 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 IM) de EVUSHELD o placebo. El estudio excluyó a los sujetos con antecedentes de infección por el SARS CoV 2 confirmada por laboratorio o positividad para el anticuerpo del SARS-CoV-2 en la selección. Una vez que las vacunas contra la COVID-19 estuvieron disponibles a nivel local, se permitió a los sujetos que lo solicitaran dejar de ciego para tomar una decisión informada sobre el momento de la vacunación y recibir la vacuna contra la COVID-19.

De los 1121 sujetos que fueron aleatorizados y recibieron EVUSHELD (N = 749) o placebo (N = 372), 48 sujetos fueron positivos para el SARS CoV 2 (análisis por RT-PCR de hisopos nasofaríngeos) al inicio.

El análisis primario de eficacia, la comparación de la incidencia del primer caso de enfermedad sintomática positiva para SRAS CoV 2 RT por PCR 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 sintomático 19 en el grupo de EVUSHELD (3.1 %) y 17 casos en el grupo de placebo (4.6 %) (reducción del riesgo relativo del 33 %, IC del 95 %: -26, 65). Al momento del análisis, la mediana del tiempo de seguimiento posterior a la administración fue de 49 días (rango de 5 a 115 días).

El estudio no demostró beneficio para EVUSHELD en la prevención de la COVID-19 sintomática en los primeros 30 días después de la aleatorización, lo que provocó la limitación del uso para la profilaxis posterior a la exposición *[consulte Autorización de Uso de Emergencia (1)]*. Sin embargo, hubo una mayor proporción de casos de COVID-19 sintomáticos 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 a la COVID-19 en personas que han estado expuestas a alguien infectado con SARS-CoV-2.

Figura 2 Kaplan Meier: incidencia acumulada de COVID-19* sintomática (STORM CHASER)



Cantidad de sujetos en riesgo							
EVUSHELD	749	724	718	713	711	705	363
Placebo	372	357	350	344	339	337	167

* Los sujetos que no experimentaron un evento de criterio de valoración primario (sin interrupción del tratamiento) son censurados en el Día 183.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Cómo se suministra

Cada caja de cartón envasado conjuntamente con EVUSHELD contiene dos viales (Tabla 8):

- 1 vial de dosis única de tixagevimab inyectable como solución estéril, sin conservantes, transparente a opalescente e incolora a ligeramente amarillenta.
- 1 vial de dosis única de cilgavimab inyectable como solución estéril, sin conservantes, de transparente a opalescente e incolora a ligeramente amarillenta.

Tabla 8 Contenidos de la caja de cartón envasado conjuntamente con EVUSHELD

Caja de cartón (2 viales por paquete)	**Componentes**	
	1 vial de tixagevimab 150 mg/1.5 ml (100 mg/ml) **(tapa gris oscuro)**	**1 vial de cilgavimab** 150 mg/1.5 ml (100 mg/ml) **(tapa blanca)**
NDC 0310-7442-02	NDC 0310-8895-01	NDC 0310-1061-01

Almacenamiento y manipulación

Almacene los viales sin abrir en el refrigerador a una temperatura de 2 °C a 8 °C (de 36 °F a 46 °F) en la caja original para protegerlos de la luz. Deseche cualquier parte no utilizada.

NO CONGELAR. NO AGITAR.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Como profesional de la salud que receta, debe comunicar al paciente, a los padres y al cuidador información de acuerdo con la “HOJA INFORMATIVA PARA PACIENTES, PADRES O CUIDADORES” y proporcionarles una copia de esta hoja informativa antes de la administración de EVUSHELD.

Dosificación
Informe a los pacientes que, si recibieron la dosis inicial de EVUSHELD de 150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab, deben recibir una segunda dosis de EVUSHELD de 150 mg de tixagevimab y 150 mg de cilgavimab lo antes posible *[consulte Dosificación y administración (2.1)].*

Informe a las personas que es posible que necesiten recibir dosis adicionales de EVUSHELD para la protección continua, pero que se desconoce el momento óptimo de la nueva dosis en este momento *[consulte Dosificación y administración (2) y Farmacología clínica (12.3)]*.

Eventos cardiovasculares
Se debe informar a las personas que una mayor proporción de sujetos que recibieron EVUSHELD en comparación con placebo reportaron eventos adversos cardiovasculares graves (infartos de miocardio e insuficiencia cardíaca). Aconseje 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 de EVUSHELD más recientes, 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.