

GUIA para la utilización del Anticuerpo Monoclonal: EVUSHELD

Adaptado por: Diana Duran López, BSN
Mayra Boneta Soto, MPH, MT
José Martínez Rivera, PA

Revisado por: Iris R. Cardona Gerena, MD



Tabla de Contenido

I.	Que es Evusheld.....	3
II.	Autorizacion de Uso de Emergencia y Criterios de Inclusion.....	3
III.	Dosis y Administracion.....	5
IV.	Contraindicaciones.....	6
V.	Precauciones y Advertencias.....	6
VI.	Reacciones Adversas.....	7
VII.	Interacciones con Medicamentos.....	9
VIII.	Uso en Poblaciones Especificas.....	9
IX.	Sobredosis.....	10
X.	Descripcion.....	10
XI.	Farmacologia Clinica.....	11
XII.	Toxicologia No Clinica.....	11



I. ¿Qué es el EVUSHELD (Tixagevimab empacado con Cilgavimab)?

EVUSHELD es un medicamento autorizado por uso de emergencia usado en adultos y adolescentes (para niños de 12 años o más y cuyo peso sea de al menos 88 libras [40 kg], utilizado como profilaxis preexposición para la prevención de COVID-19.

II. Autorización de uso de emergencia (Criterios de Inclusión):

La Administración de Drogas y Alimentos (FDA), por sus siglas en inglés, ha autorizado el uso del producto EVUSHELD (Tixagevimab empacado con Cilgavimab) por la emergencia de la enfermedad de coronavirus del 2019, como profilaxis de pre- exposición para la enfermedad de COVID-19. Este medicamento es autorizado para pacientes adultos y pediátricos (12 años o más y cuyo peso sea de al menos 40 kg [88lbs.]). Además, para:

- Quien **no** esté actualmente infectado con SARS-CoV-2 y que no haya tenido un contacto cercano reciente con alguien que haya estado infectado con SARS-CoV2 y
- Quien sea inmunocomprometido de moderado a severo debido a una condición médica, haya recibido un medicamento o tratamiento inmunosupresor y que no se espere una respuesta inmune adecuada luego de la vacuna de COVID-19 o
- Para quien no se recomienda la vacunación COVID-19 disponible, de acuerdo con el calendario aprobado o autorizado, debido a un historial de reacción adversa grave (por ejemplo, reacción alérgica grave) a una vacuna COVID-19 y / o componente (s) de misma.

EVUSHELD está autorizado solamente durante la declaración según las circunstancias que justifiquen que existe una autorización de uso de emergencia de EVUSHELD bajo la sección 564 (b)(1) del Acta, 21 U.S.C. 360bbb-3(b)(1), a menos que se culmine o revoque la autorización.

Existen tratamientos o condiciones médicas que pueden resultar en un sistema inmune comprometido de moderado a severo y en una respuesta no adecuada a la vacuna de COVID-19, incluyendo, pero no limitado a:

- Tratamiento activo de tumor sólido y malignidades hematológicas
- Recibir un trasplante de órgano sólido y tomar terapia inmunosupresora
- Recibir un receptor de antígeno quimérico (CAR)-
T- cell o trasplante hematopoyético de células madre (dentro de 2 años del trasplante o tomando terapia inmunosupresora)
- Inmunodeficiencia primaria de moderado a severa (Ej. DiGeorge syndrome, Wiskott-Aldrichsyndrom)
 - Infección de HIV avanzada o no tratada (persona con HIV y conteo de células CD4 <200/mm, historial de enfermedad de AIDS o manifestaciones clínicas de HIV sintomático.
 - Tratamiento activo con dosis alta de corticosteroides (Ej. Dosis diaria $\geq$ 20mg de prednisona o equivalente cuando se administra por más de 2 semanas, agentes alquilantes,



Oficina del Principal Oficial Medico
antimetabolitos, medicamentos inmunosupresivos relacionados a transplantes, bloqueadores de necrosis tumoral (TNF) y otros agentes biológicos que son inmunosupresivos o inmunomoduladores (Ej. Agentes agotantes de células-B)

LIMITACION DE AUTORIZACION DE USO:

- EVUSHELD no está autorizado en individuos:
 - Para tratamiento de COVID-19, o
 - Para profilaxis de post- exposición de COVID-19, en individuos que se han expuesto a alguien infectado con SARS-CoV-2
- EVUSHELD para Profilaxis pre- exposición, no sustituye la vacunación en individuos cuales se recomienda la vacuna de COVID-19, incluyendo individuos con un sistema inmune comprometido de moderado a severo, quienes pueden beneficiarse de la vacunación, deben recibir la vacunación de COVID-19.
- Individuos que hayan recibido la vacuna de COVID-19, deben esperar al menos 2 semanas para recibir EVUSHELD.

Justificación de uso de emergencia de medicamentos durante la Pandemia de COVID-19

Debido al brote de COVID-19, causado por el SARS-CoV-2, el Secretario de Servicios de Salud ha declarado que:

- Desde el 27 de enero de 2020, existe una emergencia de salud pública relacionada a COVID-19
- Existen circunstancias que justifican la autorización de uso de emergencia de medicamentos y productos biológicos durante la Pandemia de COVID-19 (Declarada en marzo 27 de 2020).

El EUA es una autorización de uso de emergencia de un producto sin aprobar o el uso no aprobado de un producto aprobado (Ej. Medicamento, producto biológico o equipo) en Estados Unidos bajo ciertas circunstancias incluyendo, pero no limitado, cuando el Secretario de Servicios de Salud declara que es una emergencia de salud pública que afecta la seguridad o salud nacional de los ciudadanos en Estados Unidos y que envuelve agentes, enfermedad o condición que puede ser atribuible a tal agente o agentes.

Los criterios para aprobar un EUA incluyen:

- El agente biológico puede causar varias enfermedades o condiciones peligrosas para la vida;
- Basado en la totalidad de evidencia científica (incluyendo data de estudios clínicos bien controlados o adecuados), es razonable creer:
 - El producto puede ser efectivo al diagnosticar, tratar o prevenir las enfermedades peligrosas o serias
 - Los beneficios conocidos y potenciales del producto supera los riesgos conocidos y potenciales del producto al considerar el material del agente biológico.
- Si no hay una alternativa adecuada y aprobada disponible del producto para el diagnóstico, prevención o peligro serio para tratar la condición o enfermedad.

Información de alternativas disponibles con respecto a la autorización de uso EUA



Oficina del Principal Oficial Medico

No hay alternativas disponibles, adecuadas y aprobadas a EVUSHELD para la profilaxis preexposición de COVID-19 en individuos que no se espera una respuesta inmune adecuada a la vacuna de COVID-19 o que la vacuna de COVID-19 no esté recomendado debido a un historial de reacciones adversas severas a la vacuna de COVID-19 o dichos componentes.

Para información o estudios clínicos de EVUSHELD y otras terapias de profilaxis para COVID-19, ver www.clinicaltrials.gov.

III. Dosis y Administración

Dosis para Uso de Emergencia de EVUSHELD

La dosis de EVUSHELD para individuos adultos y pediátricos (12 años o más y cuyo peso sea de al menos 40 kg), es de 150mg de Tixagevimab y 150mg de Cilgavimab administrados de manera intramuscular (IM) con (2) dos inyecciones consecutivas separadas.

Repetición de dosis

Datos a largo plazo del estudio de PROVENT indican que EVUSHELD puede ser efectivo para profilaxis preexposición luego de 6 meses de ser administrado. Mientras SARS-CoV-2 permanece circulando, individuos que cualifiquen para EVUSHELD, pueden volverse a administrar EVUSHELD cada 6 meses.

Dosis ajustada para poblaciones específicas

No se recomienda ajustar la dosis para embarazadas, madres lactantes, geriátricos o individuos con daño renal [Ver Uso en Poblaciones Específicas (8)].

Preparación de dosis y administración

Cada empaque de EVUSHELD contiene 2 frascos; cada uno con un anticuerpo. Cada frasco contiene sobre 150mg para permitir retirar un total de 150 mg (1.5 mL).

Tabla 1. Dosis de Tixagevimab empacado con Cilgavimab

EVUSHELD[*] (tixagevimab co-packaged with cilgavimab)	Antibody dose	Number of vials needed	Volume to withdraw from vial(s)
	tixagevimab 150 mg	1 vial (dark grey vial cap)	1.5 mL
	cilgavimab 150 mg	1 vial (white vial cap)	1.5 mL

* 150 mg of tixagevimab and 150 mg of cilgavimab are to be administered as separate, consecutive intramuscular injections

Preparación

- Tixagevimab y Cilgavimab deben ser preparados por un proveedor de cuidado de salud

*Oficina del Principal Oficial Medico*

- Tixagevimab y Cilgavimab se administran en dosis sencillas de frascos individuales. No agite el frasco.
- Inspeccione visualmente los frascos con relación a decoloración o material particulado. Tixagevimab y Cilgavimab puede ser transparente u opaco, y verse sin color o amarillo leve. Descartar frascos si la solución es turbia, decolorada o se observan partículas.
- Descarte 1.5 ml de la solución de Tixagevimab y 1.5 ml de la solución de Cilgavimab en dos inyecciones separadas (Ver Tabla 1). Descarte la porción no utilizada de los frascos.
- Este producto es libre de preservativo por lo tanto las inyecciones preparadas, deben ser administradas inmediatamente. Si la administración inmediata no es posible, las inyecciones preparadas deben ser almacenadas y el tiempo total para su administración no debe exceder 4 horas:
 - En una nevera a una temperatura entre 2 °C a 8 °C (36 °C a 46 °F)
 - A temperatura ambiente hasta 25 °C (77° F)

Administración

- Tixagevimab y Cilgavimab deben ser administrados por un proveedor de salud cualificado
- Administrar los 2 componentes de EVUSHELD consecutivamente.
- Administrar las inyecciones en diferentes lugares, preferiblemente una en cada glúteo muscular, una luego de la otra.
- Monitorear clínicamente los individuos luego de las inyecciones y observarlos por al menos una (1) hora [Ver precauciones y advertencias (5.1)]

Formas de dosis

EVUSHELD está disponible como dosis individuales de Tixagevimab y Cilgavimab:

- Inyección de: 150 mg/1.5 ml (100mg/ml) de Tixagevimab
- Inyección de: 150 mg/1.5 ml (100mg/ml) de Cilgavimab

IV. Contraindicaciones

EVUSHELD está contraindicado en individuos con reacciones de hipersensitividad serias previas, incluyendo anafilaxis a cualquier componente de EVUSHELD [Ver precauciones y advertencias]

V. Precauciones y advertencias

La data clínica de EVUSHELD disponible es limitada. Eventos serios y no esperados pueden ocurrir, sin que se hayan reportado previamente.

Hipersensitividad incluyendo anafilaxis

Reacciones serias de hipersensitividad, incluyendo anafilaxis, han sido observados en anticuerpos monoclonales de inmunoglobulinas G1 (IgG1) parecidas a EVUSHELD [Ver Reacciones Adversas (6.1)]. De ocurrir signos y síntomas de reacciones de hipersensitividad significativas o anafilaxis, discontinuar la administración inmediatamente e iniciar la medicación adecuada y/o de soporte. Monitorear clínicamente al individuo por lo menos 1 hora.

Desórdenes de sangrado clínicamente significativos



Oficina del Principal Oficial Medico

Con cualquier otra inyección intramuscular, EVUSHELD debe ser dado con precaución a individuos con trombocitopenia o con cualquier desorden de coagulación.

Eventos cardiovasculares

En el ensayo clínico PROVENT existe una tasa más alta de eventos adversos serios (SAEs) cardiovasculares, incluyendo infarto al miocardio y fallo cardiaco, en sujetos que recibieron EVUSHELD comparado al placebo. Todo sujeto que presento dichas reacciones tenía factores de riesgo cardiacos y/o condiciones preexistentes relacionadas. La relación causal entre EVUSHELD y esos eventos aún no se ha establecido.

Considere los riesgos y beneficios antes de iniciar EVUSHELD, en individuos de alto riesgo de eventos cardiovasculares, acuda a atención medica si experimenta signos y síntomas que sugieran un evento cardiovascular.

VI. Reacciones Adversas

Aproximadamente 4,220 individuos han sido expuestos a EVUSHELD en dos ensayos clínicos PROVENT y STORMCHASER.

Los efectos adversos reportados (N=4,507), la mayoría se encuentran entre leve (73%) o moderado (24%) de severidad. Todos los efectos adversos, ocurrieron en al menos 1% de los sujetos que recibieron EVUSHELD comparado con aquellos que recibieron placebo (diferencia<1%). El efecto adverso emergente más común, ocurrió en al menos 3% de los sujetos que recibieron EVUSHELD o placebo los cuales se muestran en la Tabla 2.

Table 2 Adverse Events (All Grades) Regardless of Causality Occurring in at Least 3% of Subjects Receiving EVUSHELD or Placebo in Primary Safety Analysis

	EVUSHELD N= 3,461	Placebo N= 1,736
Headache	6%	5%
Fatigue	4%	3%
Cough	3%	3%

At the additional data cut-off (median follow-up 6.5 months), the overall adverse event profile for subjects who received EVUSHELD remained similar to events displayed in Table 2.

Efectos Cardiacos Severos

A través de información adicional con el uso de PROVENT, una proporción alta de sujetos que recibieron EVUSHELD versus placebo reportaron infarto al miocardio, uno de los casos resulto en fallo cardiaco y muerte (ver tabla 3). Todos los sujetos que experimentaron efectos adversos cardiacos tenían factores de riesgo o tenían un historial de enfermedad cardiaca de base.



Oficina del Principal Oficial Médico

Table 3 Cardiac SAEs Regardless of Causality in PROVENT with Onset Prior to Day 183 Using the Median 6-Month Data Cut-off Date

	EVUSHELD N= 3,461	Placebo N= 1,736
Subjects with any cardiac SAE*	22 (0.6%)	3 (0.2%)
SAEs related to coronary artery disease or myocardial ischemia†	10 (0.3%)	2 (0.1%)
Myocardial infarctions‡	8 (0.2%)	1 (0.1%)
SAEs related to cardiac failure§α	6 (0.2%)	1 (0.1%)
SAEs related to an arrhythmia¶	4 (0.1%)	1 (0.1%)
Other (cardiomegaly, cardiomyopathy, and cardio-respiratory arrest)	3 (0.1%)	0

* One EVUSHELD recipient and one placebo recipient had two cardiac SAEs each.

† Includes the preferred terms angina pectoris, coronary artery disease, arteriosclerosis, troponin increased, acute myocardial infarction, and myocardial infarction.

‡ Includes the preferred terms acute myocardial infarction, myocardial infarction, and troponin increased (with a discharge diagnosis of myocardial infarction).

§ Includes the preferred terms cardiac failure congestive, acute left ventricular failure, cardiac failure, and cardiac failure acute.

¶ Includes the preferred terms atrial fibrillation, arrhythmia, paroxysmal atrioventricular block, and heart rate irregular.

Reporte de Efectos Adversos y Errores de Medicación

El proveedor de salud que prescriba la medicación tiene una responsabilidad mandatoria de reportar todos los efectos adversos y errores de medicación potencial relacionados con EVUSHELD en un periodo de 7 días utilizando la forma 3500 de la FDA. La FDA recomienda que esos reportes se realicen utilizando la forma 3500 y que incluya lo siguiente:

- Demografía del paciente y características de base (Identificación de paciente, edad, fecha de nacimiento, género, peso, etnicidad y raza).
- Una declaración de que EVUSHELD es usado para el COVID-19 bajo la autorización de uso de emergencia (EUA) describiendo el evento, problema o uso de producto/ error de medicación.
- Información de los efectos adversos o error de medicación (ej.: signos y síntomas, datos de laboratorios/análisis, complicaciones, tiempo de inicio de la medicación con relación a la ocurrencia del evento, duración del evento, tratamientos requeridos para mitigar el evento, evidencia de que el evento mejoró o desapareció después de detener o reducir la dosis, evidencia de que el evento reapareció luego de la reintroducción del tratamiento, resultados clínicos.)
- Condiciones médicas preexistentes del paciente y uso de productos concomitantes.
- Información acerca del producto (ej: dosis, ruta de administración, NDC #)

Enviar los reportes eventos adversos y errores de medicación usando Forma 3500 a FDA MEDWATCH usando uno de los siguientes métodos:

- Completar y enviar el reporte en línea: www.fda.gov/medwatch/report.htm
- Completar y enviar la Forma FDA 3500 con postal pagada (<https://www.fda.gov/media/76299/download>) y enviarla a:
 - MedWatch, 5600 Fishers Lane. Rockville, MD 20852-9787
 - Fax a 1-800-FDA-0178
 - Llame a 1-800-1088 para solicitar una forma



En adición, por favor provea una copia de todas las formas de FDA MedWatch a AstraZeneca:

- Fax 1-866-742-7984

Reporta los efectos adversos:

- Visite <https://contactazmedical.astrazeneca.com>, o
- Llame a AstraZeneca a 1-800-236-9933

Profesionales de la salud tienen la responsabilidad mandatorio a responder a cualquier pedido de información del FDA referente a reacciones adversas y errores de medicación asociadas a EVUSHELD.

*Reacciones adversas severas están definidas como:

- Eventos adverses severos o muerte;
- Una intervención sea médica o quirúrgica para prevenir muerte, hospitalización, evento que amenaza la vida, deshabilitad, o anomalía congénita;
- Hospitalización existente o que puedan prolongarse.
- Anomalía congénita/ anomalía congénita al nacer.

VII. Interacciones con Medicamentos

No se han realizado estudios de interacciones con medicamentos.

Tixagevimab y Cilgavimab no se excretan por el riñón o se metabolizan por las enzimas de citocromo P450 (CYP); por lo tanto, interacciones con medicamentos que se excreten vía renal o que sean sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas de CYP son poco probables.

VIII. Uso en poblaciones específicas

Mujer en Embarazo

No existe información suficiente para evaluar los riesgos asociados a defectos mayores de nacimiento, abortos espontáneos o efectos adversos materno fetal. EVUSHELD debe ser usado en el embarazo solamente si los beneficios potenciales superan los riesgos para la madre y el feto.

No se han realizado estudios clínicos sobre la toxicidad reproductiva con Tixagevimab y Cilgavimab. En un estudio de reactividad tisular que evalúa la reacción de Tixagevimab y Cilgavimab en tejidos fetales no se observó una reacción de interés clínico. Los anticuerpos de inmunoglobulina G1 (IgG1) son conocidos por traspasar la barrera placentaria por lo cual Tixagevimab y Cilgavimab tienen el potencial de transferirse de la madre al feto en desarrollo.

El riesgo estimado de defectos mayores de nacimiento y aborto espontáneo para esta población es desconocido. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de desarrollar defectos de nacimiento, pérdida o efectos adversos. En U.S.A la población general se estima que tiene un riesgo de base de defectos mayores durante el nacimiento y aborto espontáneo en embarazos en un 2 a 4% y 15 a 20 % respectivamente.



Uso Pediátrico

EVUSHELD no está autorizado para el uso de pacientes pediátricos menores de 12 años en adelante o que pesen menos de 40 kg (88 lbs). La seguridad y efectividad de EVUSHELD no se ha establecido en la población pediátrica. El régimen de dosis que se especula que resulte con Tixagevimab y Cilgavimab en individuos de 12 años o más que pesen al menos 40 kg. (88lbs) es el mismo que se observa en adultos ya que adultos con un peso corporal similar se han incluido en los ensayos clínicos de PROVENT y STORM CHASER.

Uso Geriátrico

De los 2,029 sujetos en los análisis farmacocinética combinada (Fase I y Fase III de los estudios), 23% (N=461) fueron de 65 años de edad o mayores y 3.3% (N=67) fueron de 75 años de edad o mayor. No hay diferencia clínica significativa en la farmacocinética de Tixagevimab y Cilgavimab en sujetos geriátricos (>65años) comparado con sujetos jóvenes.

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. Similarmente, la diálisis no se espera que impacte la farmacocinética de Tixagevimab y Cilgavimab.

Insuficiencia Hepática

El efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de Tixagevimab y Cilgavimab es desconocida.

Otras Poblaciones Específicas

Basado en el análisis de la farmacocinética de Tixagevimab y Cilgavimab en una población esta no se ve afectada por sexo, edad, raza o etnicidad.

Las simulaciones de farmacocinética poblacional sugieren que el peso corporal no tiene un efecto clínico relevante en la farmacocinética de anticuerpos monoclonales en adultos sanos en el rango de 36 kg a 177 kg.

IX. Sobredosis

El tratamiento de sobredosis de EVUSHELD debe consistir en medidas de soporte general incluyendo el monitoreo de estado clínico del individuo. No hay un tratamiento específico para la sobredosis de EVUSHELD.

X. Descripción

Tixagevimab es un inhibidor directo de acoplamiento de la proteína espiga de SARS-COV –2, es una inmunoglobulina humana G1 (IgG1) anticuerpo monoclonal producido de células de ovarios de hámster chino (CHO) por tecnología de DNA recombinante. El peso molecular de aproximadamente 149 kDa.

Tixagevimab es una inyección estéril, libre de preservativos, de clara a opalescente o incolora a ligeramente amarillenta distribuida en un frasco, de dosis única para uso de inyección



Oficina del Principal Oficial Medico

intramuscular. Cada 1.5 mL contiene 150 mg de Tixagevimab, L-histidine (2.4 mg) , L-histidina, hidrocloreuro monohidratado (.0mg), polisorbato 80 (0.6mg) , sucrosa (123.2 mg) y agua para inyección y pH de 6.0.

Cilgavimab, es un inhibidor directo de acoplamiento de la proteína espiga de SARS-COV-2, es una IgG1 humana, anticuerpo monoclonal producido de células CHO por tecnología de DNA recombinante. El peso molecular es de 152 kDa.

Cilgavimab es una inyección estéril, libre de preservativos, clara a opalescente, incolora a ligeramente amarillenta supida en un frasco de dosis única para uso intramuscular. Cada 1.5 mL contiene 150 mg Cilgavimab, L-histidina (2.4mg), L-histidina hidrocloreuro monohidratado (3.0 mg), polisorbato 80 (0.6mg), sucrosa(123.2mg) y agua para inyección, pH6.0.

XI. Farmacología Clínica

Tixagevimab y Cilgavimab son dos anticuerpos monoclonales humanos IgG1recombinantes con substituciones de amino acido para extender la media vida del anticuerpo, reducir el efecto de función de los anticuerpos, y minimizar el potencial de riesgo de anticuerpos-dependientes a la enfermedad. Tixagevimab y Cilgavimab pueden simultáneamente adherirse a regiones del receptor de la proteína espiga del SARS-CoV-2. Tixagevimab, Cilgavimab, y su combinación se adhieren a la proteína espiga, bloqueando la interacción con ACE2 humano, del receptor de SARS-CoV-2, que es requerido para la cohesión del virus.

XII. Toxicología no Clínica**Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad, genotoxicidad y toxicología reproductiva con Tixagevimab y Cilgavimab.

Toxicología y Farmacología de Animal

En un estudio toxicológico en monos cynomolgus, Tixagevimab y Cilgavimab no tuvieron efectos adversos cuando se administró el medicamento mediante inyección IM.

En estudios de reactividad cruzada tisular con Tixagevimab y Cilgavimab utilizando tejidos humanos adultos y fetales, no se detectó ninguna vinculación de preocupación clínica.