EVUSHELD ™
tixagevimabe + cilgavimabe

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

EVUSHELD ™

tixagevimabe + cilgavimabe

APRESENTAÇÕES

tixagevimabe + cilgavimabe

Cada embalagem contém 2 frascos-ampola, sendo 1 frasco-ampola com 1,5 mL de solução injetável contendo 150 mg de tixagevimabe (100 mg/ml), e 1 frasco-ampola com 1,5 ml de solução injetável contendo 150 mg de cilgavimabe (100 mg/ml).

VIA INTRAMUSCULAR (IM)

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (≥ 12 anos e ≥ 40 kg)

COMPOSIÇÃO

tixagevimabe + cilgavimabe/1,5 mL

tixagevimabe: cada frasco-ampola contém 150 mg de tixagevimabe em 1,5 ml (100 mg/ml)

cilgavimabe: cada frasco-ampola contém 150 mg de cilgavimabe em 1,5 ml (100 mg/ml)

Excipientes: Histidina, Cloridrato de Histidina Monoidratado, Sacarose, Polissorbato 80 e água para injeção

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

EVUSHELD é indicado para profilaxia pré-exposição de COVID-19 em indivíduos adultos e pediátricos (12 anos de idade ou mais pesando pelo menos 40 kg):

- Que não estão atualmente infectados com SARS-CoV-2 e que não tiveram uma exposição recente conhecida a um indivíduo infectado com SARS-CoV-2 **e**
    - Que têm comprometimento imunológico moderado a grave devido a uma condição médica e/ou ao recebimento de medicamentos ou tratamentos imunossupressores **e** podem não apresentar uma resposta imunológica adequada à vacinação COVID-19 **ou**
    - Para quem a vacinação com qualquer vacina COVID-19 disponível, de acordo com o cronograma aprovado ou autorizado, não é recomendada devido a uma história de reação adversa grave (por exemplo, reação alérgica grave) a uma vacina (s) COVID-19 e/ou Componente (s) da vacina COVID-19.

Condições médicas ou tratamentos que podem resultar em imunocomprometimento moderado a grave e uma resposta imunológica inadequada à vacinação COVID-19 incluem, **mas não se limitam a:**

- Tratamento ativo para tumor sólido e malignidades hematológicas
- Recebimento de transplante de órgão sólido e terapia imunossupressora
- Tratamento com terapia celular CAR-T ou transplante de células-tronco hematopoiéticas (dentro de 2 anos após o transplante ou recebendo terapia de imunossupressão)Imunodeficiência primária moderada ou grave (por exemplo, síndrome de DiGeorge, síndrome de Wiskott-Aldrich)
- Infecção por HIV avançada ou não tratada (pessoas com HIV e contagens de células CD4 ≤200/mm3 ou manifestações clínicas de HIV sintomático)Tratamento ativo com corticosteroides em altas doses (ou seja, ≥20 mg de prednisona ou equivalente por dia quando administrado por ≥2 semanas), agentes alquilantes, antimetabólitos, medicamentos imunossupressores relacionados ao transplante, agentes quimioterápicos do câncer classificados como gravemente imunossupressores, medicamentos anti-fator de necrose tumoral (bloqueadores de TNF) e outros agentes biológicos que são imunossupressores ou imunomoduladores (por exemplo, agentes de depleção de células B)

LIMITAÇÕES DE USO

- **EVUSHELD** não está autorizado para:
    - Tratamento de COVID-19, ou
    - Profilaxia pós-exposição de COVID-19 em indivíduos que foram expostos a alguém infectado com SARS-CoV-2;

- A profilaxia pré-exposição com **EVUSHELD** não substitui a vacinação em indivíduos para os quais a vacinação COVID-19 é recomendada. Indivíduos para os quais a vacinação COVID-19 é recomendada, incluindo indivíduos com comprometimento imunológico moderado a grave que podem se beneficiar da vacinação COVID-19, devem receber a vacinação COVID-19;
- Em indivíduos que receberam uma vacina COVID-19, **EVUSHELD** deve ser administrado pelo menos duas semanas após a vacinação.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Profilaxia de COVID-19

PROVENT

PROVENT é um estudo clínico em andamento de Fase III, randomizado (2:1), duplo-cego, controlado por placebo que estuda **EVUSHELD** para a profilaxia pré-exposição de COVID-19 em adultos ≥ 18 anos de idade. Todos os participantes eram indivíduos considerados em risco aumentado de resposta inadequada à imunização ativa (devido à idade ≥ 60 anos, comorbidade, doença crônica preexistente, imunocomprometidos ou intolerantes à vacinação) ou com risco aumentado de infecção por SARS-CoV-2 (devido à sua localização ou circunstâncias no momento da inclusão). Os participantes receberam uma dose única (administrada como duas injeções IM) de **EVUSHELD** 300 mg (150 mg de tixagevimabe e 150 mg de cilgavimabe administrados separadamente) ou placebo. O estudo excluiu participantes com histórico de infecção por SARS-CoV-2 confirmada em laboratório ou positividade para anticorpos contra SARS-CoV-2 na triagem.

Os dados demográficos basais foram bem equilibrados entre os braços **EVUSHELD** e placebo. A idade mediana era 57 anos (com 43% dos participantes com 60 anos ou mais), 46% dos participantes eram mulheres, 73% eram brancos, 3,3% eram asiáticos, 17%, eram negros/afro-americanos e 15% eram hispânicos/latinos. Dos 5197 participantes, 78% apresentavam comorbidades basais ou características associadas a um risco aumentado de COVID-19 severa, incluindo doença imunossupressora, uso de medicamentos imunossupressores, diabetes, obesidade severa, doença cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença renal crônica e doença hepática crônica.

Para o desfecho primário, um participante foi definido como um caso positivo de COVID-19 se o primeiro caso de doença sintomática positiva por RT-PCR para SARS-CoV-2 ocorreu após a administração e antes do Dia 183. A análise primária incluiu 5172 participantes que eram RT-PCR negativos para SARS-CoV-2 no período basal, dos quais 3441 receberam **EVUSHELD** e 1731 receberam placebo. Apenas os eventos que ocorreram antes da quebra do cegamento do estudo ou recebimento da vacina foram incluídos. A administração de **EVUSHELD** resultou em uma redução estatisticamente significativa (valor de p <0,001) de 77% na incidência

de doença sintomática positiva para SARS-CoV-2 (COVID-19) por RT-PCR quando comparado ao placebo (Tabela 1). No momento da análise, o tempo médio de acompanhamento pós-administração foi de 83 dias (intervalo de 3 a 166 dias).

Tabela 1 Incidência de COVID-19 (conjunto completo de análise de pré-exposição)

	N	**Número de eventos[a], n (%)**	**Redução de risco relativo, % (IC de 95%)**
EVUSHELD 300 mg[b]	3441	8 (0,2%)	77% (46 - 90)
Placebo	1731	17 (1,0%)	

IC = intervalo de confiança, N = número de participantes na análise.

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

[b] 300 mg (150 mg de tixagevimabe e 150 mg de cilgavimabe).

A eficácia foi consistente nos subgrupos predefinidos incluindo idade, sexo, etnia e comorbidades ou características basais associadas a um risco aumentado de COVID-19 severa.

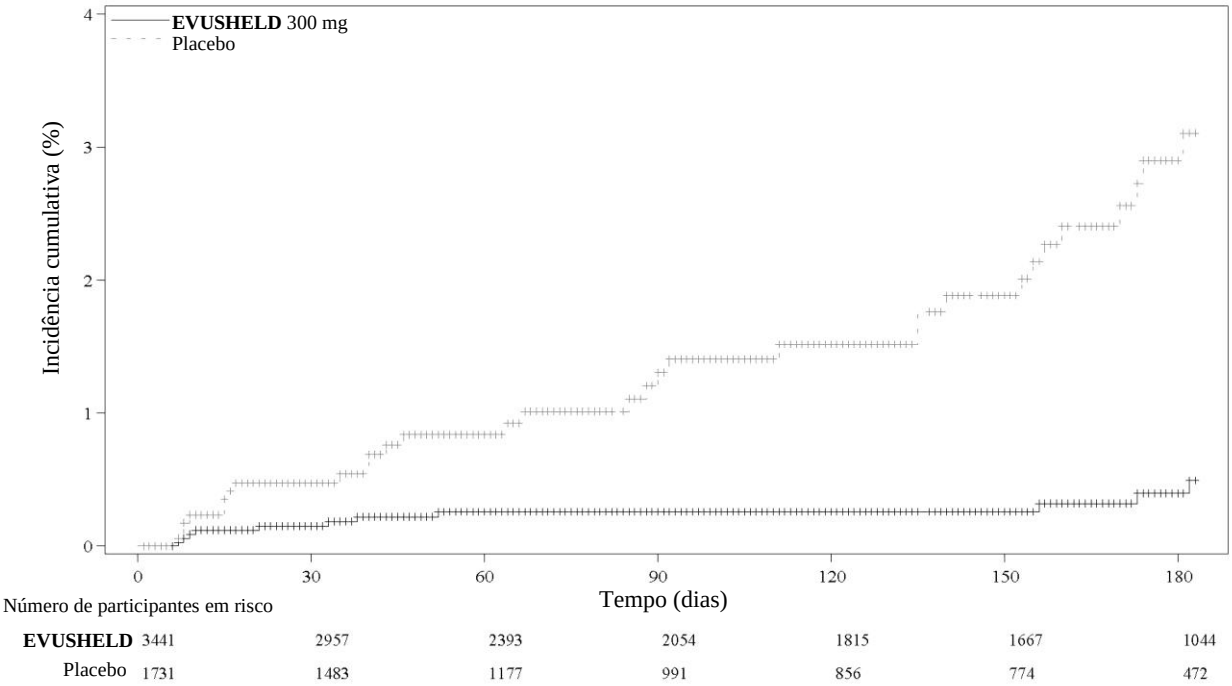
Houve uma redução estatisticamente significativa da incidência de doença sintomática positiva por RT-PCR para SARS-CoV-2 ou óbito por qualquer causa nos participantes que receberam **EVUSHELD** (12/3441) em comparação com placebo (19/1731), redução do risco relativo de 69% (IC de 95%: 36, 85); valor de p = 0,002.

A eficácia foi avaliada em participantes que não apresentavam nenhuma evidência sorológica de infecção anterior por SARS-CoV-2 (anticorpo do nucleocapsídeo de SARS-CoV-2 negativo) no período basal. **EVUSHELD** reduziu significativamente o risco de qualquer infecção por SARS-CoV-2 (sintomática ou assintomática, anticorpo de nucleocapsídeo de SARS-CoV-2 positivo em qualquer momento após o período basal) quando comparado ao placebo; com anticorpos do nucleocapsídeo de SARS-CoV-2 observados em 0,7% (21/3123) dos participantes que receberam **EVUSHELD** e 1,3% (21/1564) dos participantes que receberam placebo (redução do risco relativo de 51%, IC de 95%: 11, 73; valor de p = 0,020).

Entre os participantes que receberam **EVUSHELD**, não houve eventos de COVID-19 severos/críticos (definidos como doença sintomática positiva por RT-PCR para SARS-CoV-2 caracterizada por um mínimo de pneumonia [febre, tosse, taquipneia ou dispneia e infiltrados pulmonares] ou hipoxemia [SpO2 < 90% em ar ambiente e/ou angústia respiratória severa] e uma pontuação da Escala de Progressão Clínica da OMS de 5 ou superior) em comparação com um evento (0,1%) entre os participantes que receberam placebo.

Um corte de dados adicional foi conduzido para fornecer análises de segurança e eficácia atualizadas post-hoc; o acompanhamento médio foi de 6,5 meses para os participantes nos braços **EVUSHELD** e placebo. A redução do risco relativo de doença sintomática positiva para SARS CoV 2 RT PCR foi de 83% (95% IC 66-91), com 11/3441 [0,3%] eventos no braço **EVUSHELD** e 31/1731 [1,8%] eventos no placebo braço, consulte a Figura 1). Esses resultados são consistentes com a duração da proteção prevista pela modelagem farmacocinética da população. Entre os participantes que receberam **EVUSHELD**, não houve eventos COVID 19 graves/críticos em comparação com cinco eventos entre os participantes que receberam placebo.

Figura 1 - Kaplan Meier: Incidência cumulativa de COVID-19 sintomático



STORM CHASER

STORM CHASER é um estudo clínico de Fase III em andamento, randomizado (2:1), duplo-cego, controlado por placebo para a profilaxia pós-exposição de COVID-19 em adultos ≥ 18 anos de idade. Os participantes incluídos estavam em risco considerável de desenvolver COVID-19 iminentemente após exposição potencial (no período de 8 dias) a um indivíduo identificado com infecção por SARS-CoV-2 confirmada em laboratório (sintomática ou assintomática). Os participantes receberam uma dose única (administrada como duas injeções IM) de **EVUSHELD** 300 mg (150 mg de tixagevimabe e 150 mg de cilgavimabe administrados separadamente) ou placebo. O estudo excluiu participantes com histórico de infecção por SARS-CoV-2 confirmada em laboratório ou positividade para anticorpos contra SARS-CoV-2 na triagem.

Os dados demográficos basais foram bem equilibrados entre os braços **EVUSHELD** e placebo. A idade mediana era 48 anos (com 20% dos participantes com 60 anos ou mais), 49% dos participantes eram mulheres, 84% eram brancos, 10% eram negros/afro-americanos, 2,5% eram asiáticos e 58% eram hispânicos/latinos.

Dos 1.121 participantes que foram randomizados e receberam **EVUSHELD** (N = 749) ou placebo (N = 372), 48 participantes foram positivos para SARS-CoV-2 (análise por RT-PCR de esfregaços nasofaríngeos) no período basal.

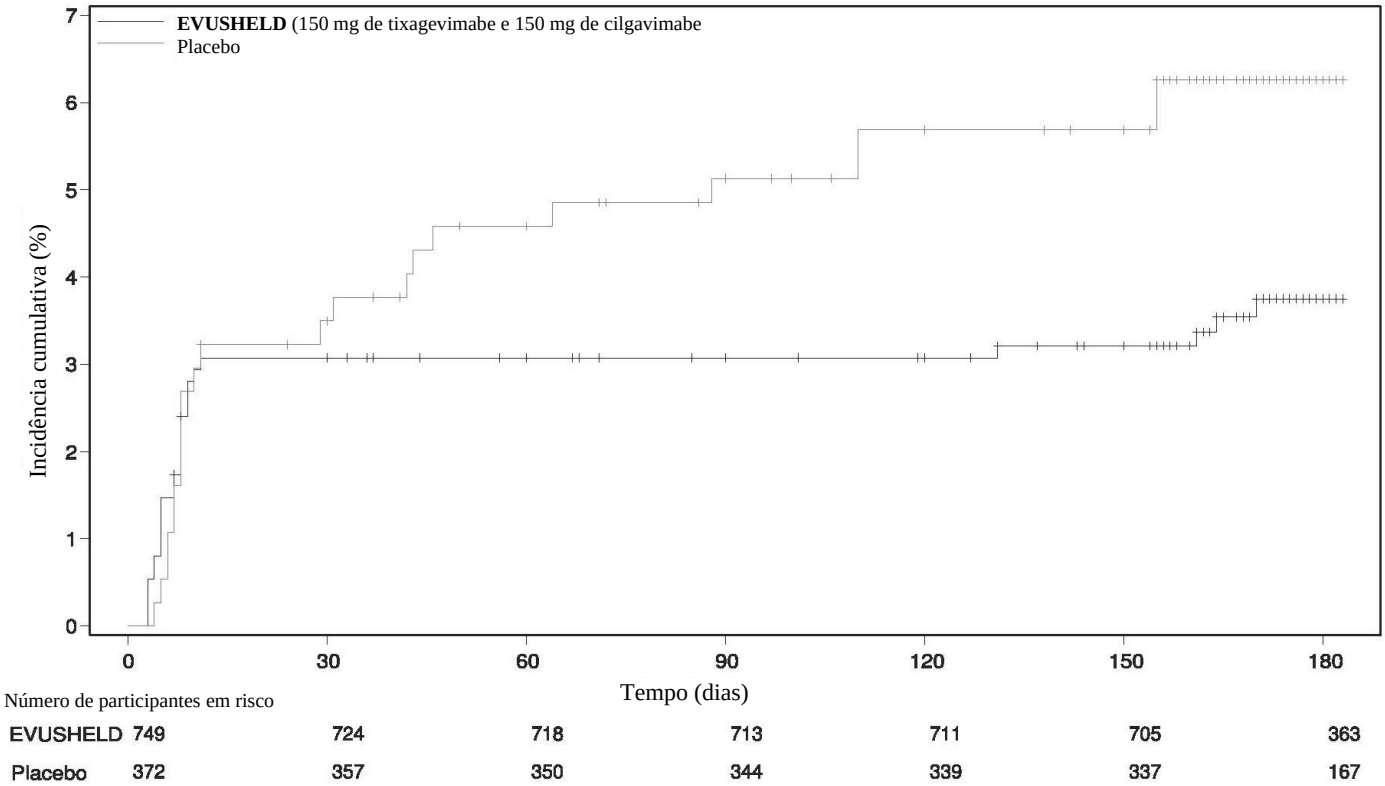
O desfecho de eficácia primário, a incidência do primeiro caso de um participante de doença sintomática positiva por RT-PCR para SARS-CoV-2 ocorrendo após a dose e antes do Dia 183, não foi alcançado. Na população geral, **EVUSHELD** reduziu em 33% (IC de 95%: -26, 65) o risco de desenvolver COVID-19 sintomática em comparação com o placebo, o que não foi estatisticamente significativo; com 23 casos de COVID-19 sintomática no braço **EVUSHELD** (3,1%) e 17 casos no braço placebo (4,6%).

Na análise primária, com base em uma estimativa de Kaplan-Meier do tempo para a primeira doença sintomática positiva para SARS-CoV-2 por RT-PCR, em participantes que receberam **EVUSHELD** não houve casos de doença sintomática positiva para SARS-CoV-2 RT-PCR após o dia 11 em participantes que receberam **EVUSHELD**, em comparação com 5 casos em participantes que receberam placebo (com base nos dados epidemiológicos da doença disponíveis, prevê-se que esses casos que ocorreram após o Dia 11 provavelmente refletem uma nova exposição ao vírus SARS-CoV-2 que ocorreu após a administração do tratamento).

Na análise pré-planejada de subgrupo por status de RT-PCR para SARS-CoV-2 no período basal (N = 1073), vírus detectável (RT-PCR positivo) versus nenhum vírus detectável (RT-PCR negativo ou ausente), **EVUSHELD** reduziu em 73% (IC de 95%: 27, 90) o risco de desenvolver COVID-19 sintomática em participantes que eram RT-PCR negativo/ausente no momento da dosagem em comparação com o placebo, com 6/715 casos no braço **EVUSHELD** (0,8%) e 11/358 casos no braço placebo (3,1%).

O estudo não demonstrou benefício do **EVUSHELD** na prevenção da COVID-19 sintomática nos primeiros 30 dias após a randomização, **levando à limitação do uso para profilaxia pós-exposição.** No entanto, houve uma proporção maior de casos sintomáticos de COVID-19 entre os participantes que receberam placebo após o dia 29 (consulte a Figura 2 abaixo, dados da análise de eficácia atualizada post-hoc com um tempo médio de acompanhamento de 6,5 meses). O **EVUSHELD** não está autorizado para profilaxia pós-exposição de COVID-19 em indivíduos que foram expostos a alguém infectado com SARS-CoV-2.

Figura 2 Kaplan Meier: Incidência cumulativa de COVID-19 sintomático* (STORM CHASER)



* Indivíduos que não experimentam um evento de desfecho primário (e não descontinuaram) foram censurados no Dia 183.

REFERÊNCIAS

D8850C00002 *Clinical Study Protocol version 9.0. A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study in Adults to Determine the Safety and Efficacy of AZD7442, a Combination Product of Two Monoclonal Antibodies (AZD8895 and AZD1061), for Pre-exposure Prophylaxis of COVID-19.*

D8850C00003 *Clinical Study Protocol version 6.0. A Phase III Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study in Adults to Determine the Safety and Efficacy of AZD7442, a Combination Product of Two Monoclonal Antibodies (AZD8895 and AZD1061), for Post-exposure Prophylaxis of COVID-19.*

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Tixagevimabe e cilgavimabe são dois anticorpos monoclonais IgG1 humanos recombinantes, com substituições de aminoácidos para estender a meia-vida do anticorpo (YTE) e reduzir a função efetora do anticorpo e o risco potencial de aumento da doença dependente de anticorpos (TM). Tixagevimabe e cilgavimabe podem se ligar simultaneamente a regiões não sobrepostas do domínio de ligação do receptor (RBD) da proteína spike do SARS-CoV-2. Tixagevimabe, cilgavimabe e a sua combinação se ligam à proteína spike com constantes de dissociação de equilíbrio de KD = 2,76 pM, 13,0 pM e 13,7 pM, respectivamente, bloqueando sua interação com o receptor ACE2 humano, resultando em um bloqueio da entrada do vírus SARS-CoV-2 e neutralizando-o efetivamente. Tixagevimabe, cilgavimabe e sua combinação bloquearam a ligação de RBD ao receptor ACE2 humano com valores de IC_{50} de 0,32 nM (48 ng/mL), 0,53 nM (80 ng/mL) e 0,43 nM (65 ng/mL), respectivamente.

Atividade antiviral

Em um ensaio de neutralização do vírus SARS-CoV-2 em células Vero E6, tixagevimabe, cilgavimabe e sua combinação neutralizaram SARS-CoV-2 (isolado USA-WA1/2020) com valores de EC_{50} de 60,7 pM (9 ng/mL), 211,5 pM (32 ng/mL) e 65,9 pM (10 ng/mL), respectivamente. Estes valores *in vitro* estão correlacionados com concentrações séricas clínicas eficazes *in vivo* de 2,2 µg/mL de **EVUSHELD**.

A citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (ADCC) foi avaliada usando células-alvo que carregavam a proteína spike de SARS-CoV-2, com concentrações de anticorpos monoclonais na faixa de 25 µg/mL a 1,5 ng/mL. A fagocitose celular dependente de anticorpos (ADCP) e a deposição de complemento dependente de anticorpos (ADCD) foram avaliadas usando esferas funcionalizadas com antígeno spike. A atividade ADCP foi avaliada com neutrófilos humanos primários ou linha de células monocíticas humanas THP-1, com concentrações de anticorpos nas faixas de 5 µg/mL a 2 ng/mL e 67 µg/mL a 30,6 ng/mL, respectivamente. A atividade ADCD foi avaliada com concentrações de anticorpos na faixa de 100 µg/mL a 46 ng/mL. A ativação de células NK dependente de anticorpos (ADNKA) foi avaliada usando células NK humanas primárias em placas revestidas com spike com concentrações de anticorpos monoclonais na faixa de 20 µg/mL a 9 ng/mL. Tixagevimabe, cilgavimabe e a combinação de tixagevimabe e cilgavimabe não mediaram a atividade de ADCP em neutrófilos humanos primários e limitaram apenas à atividade de ADCP em células THP-1. Tixagevimabe, cilgavimabe e a combinação de tixagevimabe e cilgavimabe não mediaram a atividade

de ADCC ou ADNKA com células NK humanas. Tixagevimabe, cilgavimabe e a combinação de tixagevimabe e cilgavimabe não mediaram a atividade de ADCD com proteínas do complemento de cobaia.

Aumento de infecção dependente de anticorpo (ADE)

O potencial de tixagevimabe e cilgavimabe para mediar a entrada viral dependente de anticorpos foi avaliado em células Raji que expressam FcγRII coincubadas com virus recombinantes pseudotipado que expressam a proteína spike de SARS-CoV-2, com concentrações de anticorpos na faixa de 6,6 nM (1 µg/mL) a 824 pM (125 ng/mL). Tixagevimabe, cilgavimabe e a combinação de tixagevimabe e cilgavimabe não mediaram a entrada de pseudovirus nessas células, nas condições testadas.

Resistência antiviral

Variantes de escape foram identificadas após passagem em série em cultura celular de SARS-CoV-2 ou vírus de estomatite vesicular recombinante que codifica a proteína spike de SARS-CoV-2 (pseudovirus) na presença de cilgavimabe ou tixagevimabe individualmente, ou tixagevimabe e cilgavimabe em combinação. As variantes que mostraram suscetibilidade reduzida ao cilgavimabe isolado incluíam substituições de aminoácidos da proteína spike R346I (>200 vezes), K444E (>200 vezes) e K444R (>200 vezes). Todas as variantes mantiveram a suscetibilidade ao tixagevimabe isolado e à combinação de tixagevimabe e cilgavimabe.

A avaliação da suscetibilidade à neutralização de variantes identificadas por meio da farmacovigilância global e em participantes que receberam tixagevimabe e cilgavimabe está em andamento.

A maioria dos resíduos de aminoácidos no sítio de ligação de tixagevimabe (14 de 17 posições) e sítio de ligação de cilgavimabe (16 de 19 posições) foi >99% conservada entre os isolados globais (N=2.620.237 sequências de genoma completas até 02 de setembro de 2021).

Nos ensaios de neutralização usando os pseudovírus SARS-CoV-2 recombinantes que portam substituições de spike individuais identificadas no SARS-CoV-2 circulantes, as variantes com suscetibilidade reduzida ao tixagevimabe isolado incluíam aquelas com Q414R (4,6 vezes), L455F (2,5 a 4,7 vezes), G476S (3,3 vezes), E484D (7,1 vezes), E484K (6,2 a 12 vezes), E484Q (3,0 vezes), F486S (>600 vezes), F486V (121 a 149 vezes), Q493K (2,4 a 3,2 vezes), Q493R (7,9 vezes), E990A (6,1 vezes) ou T1009I (8,2 vezes) e variantes com suscetibilidade reduzida ao cilgavimabe isolado incluíam aquelas com R346I (>200 vezes), K444E (>200 vezes), K444Q (>200 vezes), K444R (>200 vezes), V445A (21 a 51 vezes), G446V (4,2 vezes), N450K (9,1 vezes) ou L452R (5,8 vezes). Variantes que portam E484K (2,4 a 5,4 vezes), Q493R (3,4 vezes), E990A (5,7 vezes) ou T1009I (4,5 vezes) exibiram baixo nível de redução de suscetibilidade à combinação de tixagevimabe e cilgavimabe.

Tixagevimabe e cilgavimabe em combinação retiveram a atividade de neutralização total a quase total contra cepas variantes de pseudovírus e/ou vírus vivo de SARS-CoV-2 que portaram todas as substituições de spike identificadas nas variantes de preocupação (VOC) Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gama (P.1), Delta (B.1.617.2) e Delta [+K417N] (AY.1/AY.2) e nas variantes de interesse (VOI) Eta (B.1.525), Iota (B.1.526), Kappa (B.1.617.1) Lambda (C.37) e Mu (B.1.621). A combinação de tixagevimabe e cilgavimabe manteve a atividade de neutralização total a quase total contra variantes Epsilon (B.1.427/B.1.429), R.1, B.1.1.519, C.36.2, B.1.214.2 e B.1.619.1, variantes de alerta para monitoramento adicional, e as variantes P.2, B.1.616, A.23.1, A.27 e AV.1 desescalonadas do monitoramento adicional.

As cepas da variante spike do pseudovírus SARS-CoV-2 com redução moderada da suscetibilidade a tixagevimabe isolado incluíam aquelas portadoras de E484K (Alfa, 18,5 vezes; Beta, 3,5 a 15 vezes) e variantes com redução moderada de suscetibilidade a cilgavimabe isolado incluíam aquelas com R346K:E484K:N501Y (Mu, 21 vezes), conforme indicado acima. Resultados semelhantes foram observados, onde havia dados disponíveis, em ensaios de neutralização usando cepas de variantes de SARS-CoV-2 autêntico.

Estão disponíveis dados preliminares para as atividades neutralizantes de tixagevimabe, cilgavimabe e sua combinação contra a variante de preocupação Omicron (B.1.1.529). As partículas semelhantes a vírus (VLPs, do inglês *virus-like protein*) pseudotipadas com a proteína spike da variante Omicron de SARS-CoV-2 mostraram suscetibilidade reduzida ao tixagevimabe (> 600 a > 1.000 vezes), cilgavimabe (> 700 a > 1.000 vezes) e à sua combinação (132 a 183 vezes). Os vírus Omicron autênticos mostraram suscetibilidade reduzida ao tixagevimabe (152 a 230 vezes), ao cilgavimabe (12 a 268 vezes) e à sua combinação (12 a 30 vezes).

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

Tabela 2 Dados de neutralização de pseudovírus e SARS-CoV-2 autêntico para substituições da variante de SARS-CoV-2 com tixagevimabe e cilgavimabe em combinação

Linhagem com substituições de proteína spike		**Substituições de RBD características testadas**	**Média de redução na suscetibilidade [a]**	
Linhagem Pango	**Nomenclatura OMS**		**Pseudovírus [b]**	**SARS-CoV-2 autêntico[c]**
B.1.1.7 (origem no RU)	Alfa	N501Y	0,5 a 5,2 vezes	Nenhuma alteração[d]

B.1.351 (origem na África do Sul)	Beta	K417N:E484K:N501Y	Nenhuma alteração[d]	Nenhuma alteração[d]
P.1 (origem no Brasil)	Gama	K417T:E484K:N501Y	Nenhuma alteração[d]	Nenhuma alteração[d]
B.1.617.2 (origem na Índia)	Delta	L452R:T478K	Nenhuma alteração[d]	Nenhuma alteração[d]
AY.1/AY.2 (origem na Índia)	Delta [+K417N]	K417N:L452R:T478K	Nenhuma alteração[d]	Nenhuma alteração[d]
B.1.1.529 (origem na África do Sul)	Omicron	Todos identificados[e]	132 a 183 vezes[f]	12 a 30 vezes
B.1.525 (origem em vários países)	Eta	E484K	Nenhuma alteração[d]	ND
B.1.526 (origem nos Estados Unidos)	Iota	E484K	Nenhuma alteração[d]	Nenhuma alteração[d]
B.1.617.1 (origem na Índia)	Kappa	L452R:E484Q	Nenhuma alteração[d]	Nenhuma alteração[d]
C.37 (origem no Peru)	Lambda	L452Q:F490S	Nenhuma alteração[d]	ND
B.1.621 (origem na Colômbia)	Mu	R346K:E484K:N501Y	7,5 vezes	ND
B.1.427 / B.1.429 (origem nos Estados Unidos)	Epsilon	L452R	Nenhuma alteração[d]	Nenhuma alteração[d]
R.1 (origem em vários países)	-	E484K	Nenhuma alteração[d]	ND
B.1.1.519 (origem em vários países)	-	T478K	Nenhuma alteração[d]	ND
C.36.3 (origem em vários países)	-	R346S:L452R	Nenhuma alteração[d]	ND
B.1.214.2 (origem em vários países)	-	Q414K:N450K	Nenhuma alteração[d]	ND
B.1.619.1 (origem em vários países)	-	N440K:E484K	Nenhuma alteração[d]	ND
P.2 (origem no Brasil)	Zeta	E484K	Nenhuma alteração[d]	ND
B.1.616 (origem na França)	-	V483A	Nenhuma alteração[d]	ND

A.23.1 (origem no Reino Unido)	-	V367F	Nenhuma alteração[d]	ND
A.27 (origem em vários países)	-	L452R:N501Y	Nenhuma alteração[d]	ND
AV.1 (origem em vários países)	-	N439K:E484K	5,9 vezes	ND

[a] Faixa de redução da potência *in vitro* em vários conjuntos simultâneos de substituições e/ou laboratórios de testes usando ensaios de grau de pesquisa; alteração média proporcional da concentração inibitória máxima (IC_{50}) do anticorpo monoclonal necessária para uma redução de 50% da infecção em comparação com a cepa de referência do tipo selvagem.

[b] Foram testados pseudovírus que expressam toda a proteína spike variante de SARS-CoV-2 e substituições de spike características individuais, exceto L452Q, incluindo Alfa (+L455F, E484K, F490S, Q493R e/ou S494P) e Delta (+K417N), que portam substituições de RBD indicadas adicionais que não são mais detectados ou são detectadas em níveis extremamente baixos dentro dessas linhagens.

[c] Foi testado SARS-CoV-2 autêntico que expressa toda a proteína spike variante, incluindo Alfa (+E484K ou S494P) que portam substituições de RBD indicadas adicionais que não são mais detectadas ou são detectadas em níveis extremamente baixos dentro dessas linhagens.

[d] Nenhuma alteração: Redução <5 vezes na suscetibilidade.

[e] Mutações na proteína spike da Omicron: A67V, H69-, V70-, T95I, G142D, V143-, Y144-, Y145-, N211-, L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K4K446, S417N, N440K4K446, S78NS , E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F.

[f] IC50 = 171-277 ng / mL.

ND, não determinado; RBD, domínio de ligação ao receptor.

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

No estudo PROVENT, os dados de sequenciamento durante a visita por doença estavam disponíveis para 21 de 33 participantes com infecção disruptiva (6 de 13 que receberam tixagevimabe e cilgavimabe e 15 de 20 que receberam placebo). Em uma fração de alelo ≥ 25%, 14 de 21 participantes foram infectados com variantes preocupantes ou variantes de interesse, incluindo 8 participantes com Alfa (B.1.1.7) (8 placebo), 1 participante com Beta (B.1.351) (1 que recebeu tixagevimabe e cilgavimabe), 3 participantes com Delta (B.1.617.2) (3 placebo) e 2 participantes com Epsilon (B.1.429) (2 que receberam tixagevimabe e cilgavimabe). Sete participantes adicionais foram infectados com B.1.375 (1 que recebeu tixagevimabe e cilgavimabe) ou o conjunto A_1 de linhagens contendo uma constelação de substituições de proteína spike incluindo D614G e P681H ou Q677P (3 que receberam tixagevimabe e cilgavimabe e 3 placebo). Substituições adicionais de RBD

de proteína spike, detectadas em uma fração de alelo ≥ 3%, incluíam V503F no grupo tixagevimabe e cilgavimabe.

No estudo STORM CHASER, os dados de sequenciamento durante a visita por doença estavam disponíveis para 19 participantes com infecção disruptiva (12 que receberam tixagevimabe e cilgavimabe e 7 que receberam placebo). Em uma fração de alelo ≥25%, 12 de 19 participantes foram infectados com variantes preocupantes ou variantes de interesse, incluindo 9 participantes com Alfa (B.1.1.7) (5 que receberam tixagevimabe e cilgavimabe e 4 placebo) e 3 participantes com Epsilon (B.1.427 / B.1.429) (2 que receberam tixagevimabe e cilgavimabe e 1 placebo). Sete participantes adicionais foram infectados com B.1.1.519 (1 que recebeu tixagevimabe e cilgavimabe) ou o conjunto A 1 de linhagens contendo uma constelação de substituições de proteína spike incluindo D614G e D138H, Q675H, Q677H ou V1176F (4 que receberam tixagevimabe e cilgavimabe e 2 placebo). Substituições adicionais de RBD de proteína spike, detectadas em uma fração de alelo ≥ 3%, incluíam S325P, Del342, C361W, Del428, F429V e F515C no grupo tixagevimabe e cilgavimabe.

Em ensaios de neutralização de grau de pesquisa usando cepas de variante spike de pseudovírus SARS-CoV-2 recombinante, tixagevimabe e cilgavimabe retiveram a atividade contra substituições de spike individuais de Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Epsilon (B.1.427 / B.1.429), B.1.1.519 e variantes A_1 e variantes contendo K417N, L452R, T478K, E484K, S494P, N501Y, Q675H, Q677H, P681H ou V1176F correspondentes, detectadas em participantes que receberam tixagevimabe e cilgavimabe.

É possível que variantes associadas à resistência a tixagevimabe e cilgavimabe juntos possam ter resistência cruzada a outros anticorpos monoclonais direcionados ao RBD de SARS-CoV-2. Tixagevimabe e cilgavimabe juntos retiveram a atividade contra pseudovírus que portam substituições de spike de SARS-CoV-2 individuais (E484D/K/Q, F490S, Q493R, S494P, K417E/N, D420N, K444Q, V445A, Y453F, L455F, N460K/S/T, F486V e Q493K) identificadas em variantes de escape de neutralização de outros anticorpos monoclonais direcionados ao RBD da proteína spike de SARS-CoV-2.

Farmacodinâmica

A avaliação de **EVUSHELD** em uma faixa de dose de 300-3000 mg por administração intravenosa (IV) estabeleceu uma relação de exposição dependente da dose do título de anticorpo neutralizante. Em um estudo de Fase I, após uma única dose IM de 300 mg de **EVUSHELD** em voluntários saudáveis (N = 10), os títulos médios geométricos (GMT) de anticorpos neutralizantes em 7, 30, 60, 90, 150, 210 e 270 dias após a dose foram 689,2, 852,8, 656,8, 533,7, 290,1, 297,5 e 98,6, respectivamente, que são semelhantes aos aumentos observados em participantes que receberam 300 mg IV.

No PROVENT, após uma dose única IM de 300 mg de **EVUSHELD**, os GMTs de anticorpos neutralizantes em 7, 28, 57 e 91 dias após a dose foram semelhantes aos observados no estudo de Fase I com voluntários saudáveis e foram 16, 22, 17 e 12 vezes maiores, respectivamente, do que o GMT medido no plasma convalescente de pacientes com COVID-19 (GMT = 30,8).

Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de tixagevimabe e cilgavimabe é comparável, linear e proporcional à dose entre 300 mg e 3000 mg após uma administração IV única.

Absorção

Após uma dose IM única de 300 mg (150 mg de cada anticorpo) em voluntários sadios, a concentração média (%CV) máxima ($C_{máx}$) foi de 16,5 (35,6%) e 15,3 (38,5%) µg/mL para tixagevimabe e cilgavimabe, respectivamente, que foi alcançada em um $T_{máx}$ mediano de 14 dias. A biodisponibilidade absoluta estimada após uma dose IM única de 150 mg foi de 68,5% para tixagevimabe e 65,8% para cilgavimabe.

Com base na modelagem farmacocinética/farmacodinâmica, o tempo para atingir a concentração sérica protetora mínima (2,2 µg/mL) é estimado em 6 horas após a administração IM de 300 mg na região glútea.

Distribuição

O volume de distribuição central médio foi de 2,91 L para tixagevimabe e 2,32 L para cilgavimabe. O volume de distribuição periférico foi de 2,40 L para tixagevimabe e 2,70 L para cilgavimabe.

Biotransformação/metabolismo

Tixagevimabe e cilgavimabe devem ser degradados em pequenos peptídeos e componentes aminoácidos através das vias catabólicas da mesma forma que os anticorpos IgG endógenos.

Eliminação

O clearance (CL) foi de 0,042 L/dia de tixagevimabe e 0,042 L/dia de cilgavimabe com variabilidade entre os participantes da pesquisa de 36% e 24%, respectivamente. A meia vida de eliminação terminal mediana estimada da população foi de 96,6 dias para tixagevimabe e 93,3 dias para cilgavimabe.

No PROVENT, após uma dose IM única de 300 mg de **EVUSHELD**, a concentração sérica média foi de 26,7 µg/mL (DP: 11,2) no Dia 29, aproximadamente 12 vezes a concentração sérica protetora mínima (2,2 µg/mL). Com base na modelagem PK populacional e a correlação forte entre as concentrações séricas e o título de anticorpos neutralizantes ao longo do tempo, a duração da proteção após a administração profilática de uma dose única de 300 mg de **EVUSHELD** é estimada em pelo menos 6 meses.

Populações especiais

Insuficiência renal

Não foram realizados estudos específicos para examinar os efeitos da insuficiência renal na farmacocinética de tixagevimabe e cilgavimabe.

Tixagevimabe e cilgavimabe não são eliminados intactos na urina, uma vez que os anticorpos monoclonais com peso molecular > 69 kDa não são eliminados por via renal, não se espera que a insuficiência renal afete significativamente a exposição de tixagevimabe e cilgavimabe. Da mesma forma, não é esperado que a diálise afete a PK de tixagevimabe e cilgavimabe.

Com base na análise PK da população, não há diferença no clearance de tixagevimabe e cilgavimabe em participantes da pesquisa com insuficiência renal leve ou moderada em comparação com participantes da pesquisa com função renal normal. No modelo de PK populacional, o número de participantes com insuficiência renal grave foi insuficiente para gerar conclusões.

Insuficiência hepática

Não foram realizados estudos específicos para examinar os efeitos da insuficiência hepática na PK de tixagevimabe e cilgavimabe. O impacto da insuficiência hepática na PK de tixagevimabe e cilgavimabe é desconhecido.

Espera-se que tixagevimabe e cilgavimabe sejam catabolizados por múltiplos tecidos através da degradação proteolítica em aminoácidos e reciclagem em outras proteínas, portanto, não se espera que da insuficiência hepática afete a exposição de tixagevimabe e cilgavimabe.

Pacientes idosos

Dos 2029 participantes na análise PK agrupada, 23% (n= 461) tinham 65 anos de idade ou mais e 3,3% (n= 67) tinham 75 anos de idade ou mais. A diferença na PK de tixagevimabe e cilgavimabe em participantes da pesquisa idosos (> 65 anos) em comparação aos mais jovens é desconhecida.

População pediátrica

A farmacocinética de tixagevimabe e cilgavimabe em indivíduos < 18 anos não foi avaliada.

Por meio de modelagem e simulação farmacocinética, espera-se que o regime posológico recomendado resulte em exposições séricas comparáveis de tixagevimabe e cilgavimabe em indivíduos pediátricos com 12 anos ou mais que pesam pelo menos 40 kg, conforme observado em indivíduos adultos, uma vez que adultos com peso corporal semelhante foram incluídos nos ensaios clínicos PROVENT e STORM CHASER.

Outras populações especiais

Com base na análise PK da população, o perfil PK de tixagevimabe e cilgavimabe não foi afetado por sexo, idade, raça ou etnia. Simulações baseadas em modelos de PK populacional sugerem que o peso corporal não tenha afetado de forma clinicamente relevante a PK de tixagevimabe e cilgavimabe em adultos saudáveis na faixa de 36 kg a 177 kg.

Interação medicamentosa

Tixagevimabe e cilgavimabe não são excretados ou metabolizados por via renal pelas enzimas do citocromo P450; portanto, as interações com medicamentos concomitantes que são excretados por via renal ou que são substratos, indutores ou inibidores das enzimas do citocromo P450 são improváveis.

Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade não clínica

Não foram realizados estudos de carcinogênese, mutagênese e toxicidade reprodutiva.

Tixagevimabe e cilgavimabe foram avaliados em modelos de macaco rhesus e macaco cynomolgus de infecção por SARS-CoV-2. A administração profilática de tixagevimabe e cilgavimabe (N= 4 macacos rhesus; N= 3 macacos cynomolgus) três dias antes da infecção preveniu a infecção por SARS-CoV-2 do trato respiratório superior e inferior de maneira dose-dependente. A administração profilática de 4 mg/kg de tixagevimabe e cilgavimabe resultou em uma redução de 7-log10 no RNA mensageiro subgenômico viral (sgmRNA) em swabs nasofaríngeos e uma redução de 5 a 6-log10 no título de sgmRNA ou vírus infeccioso em amostras de lavado broncoalveolar no Dia 2 pós-desafio em todos os animais, em relação aos animais tratados com placebo. Em comparação com o placebo, a administração profilática de tixagevimabe e cilgavimabe (N = 3 macacos cynomolgus) reduziu a lesão pulmonar associada à infecção por SARS-CoV-2. A aplicabilidade desses achados a um cenário clínico não é conhecida.Em um estudo de toxicidade de dose única em macacos cynomolgus, **EVUSHELD** administrado por infusão IV de 600 mg/kg (combinação de 300 mg/kg de tixagevimabe e 300 mg/kg de cilgavimabe) ou uma injeção IM de 150 mg/kg (75 mg/kg de cada anticorpo) não teve efeitos adversos.

Em estudos de reatividade cruzada de tecidos utilizando tecidos humanos adultos e fetais, nenhuma ligação foi detectada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para indivíduos com histórico de reações de hipersensibilidade severas, incluindo anafilaxia, aos princípios ativos ou a qualquer um dos excipientes da fórmula (vide seção “composição”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os dados clínicos disponíveis para **EVUSHELD são** limitados. Podem ocorrer eventos adversos graves e inesperados que não foram relatados anteriormente com o uso de **EVUSHELD**.

<u>Hipersensibilidade incluindo anafilaxia</u>

Reações graves de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, foram observadas com anticorpos monoclonais de imunoglobulina humana G1 (IgG1) como **EVUSHELD** (consulte item 9. Reações Adversas). Se ocorrerem sinais e sintomas de uma reação de hipersensibilidade clinicamente significativa ou anafilaxia durante o uso de

EVUSHELD, interrompa imediatamente a administração e inicie medicamentos apropriados e/ou cuidados de suporte. Monitore clinicamente os indivíduos após as injeções e observe por pelo menos 1 hora.

Distúrbios hemorrágicos clinicamente significativos

Assim como acontece com quaisquer outras injeções intramusculares, **EVUSHELD** deve ser administrado com cautela em pacientes com trombocitopenia ou qualquer distúrbio de coagulação.

Eventos Cardiovasculares

No estudo PROVENT, houve uma taxa mais alta de eventos adversos cardiovasculares graves , incluindo infarto do miocárdio (um EAG fatal) e insuficiência cardíaca, em indivíduos que receberam **EVUSHELD** em comparação com placebo (consulte item 9. Reações Adversas). Todos os indivíduos que sofreram EAGs cardíacos tinham fatores de risco cardíaco e/ou história prévia de doença cardiovascular, e não havia um padrão temporal claro. Não foi estabelecida uma relação causal entre **EVUSHELD** e estes eventos. Não houve sinal de toxicidade cardíaca ou eventos trombóticos identificados nos estudos não clínicos.

Considere os riscos e benefícios antes de iniciar **EVUSHELD** em indivíduos com alto risco de eventos cardiovasculares e aconselhe os indivíduos a procurar atendimento médico imediato se apresentarem quaisquer sinais ou sintomas sugestivos de um evento cardiovascular.

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

EVUSHELD não tem efeito sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas.

Uso durante a gravidez e lactação

Categoria C

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Gravidez

Não há dados suficientes para avaliar o risco associado ao medicamento de malformação congênita, aborto espontâneo ou desfechos maternos ou fetais adversos. Não foram realizados estudos não clínicos de toxicidade reprodutiva com tixagevimabe e cilgavimabe. Em um estudo de reatividade cruzada tecidual com tixagevimabe e cilgavimabe utilizando tecidos fetais humanos, não foi detectada ligação.

Anticorpos de imunoglobulina humana G1 (IgG1) são conhecidos por atravessar a barreira placentária; portanto, o tixagevimabe e o cilgavimabe têm o potencial de serem transferidos da mãe para o feto em desenvolvimento. Não se sabe se a potencial transferência de tixagevimabe e cilgavimabe oferece algum benefício de tratamento ou risco para o feto em desenvolvimento. O risco estimado de defeitos congênitos graves e aborto espontâneo para a população indicada é desconhecido.

EVUSHELD só deve ser usado durante a gravidez se o benefício potencial superar o risco potencial para a mãe e o feto.

Lactação

Não se sabe se tixagevimabe e cilgavimabe são excretados no leite materno. A exposição ao lactente não pode ser excluída.

Os benefícios da amamentação para o desenvolvimento e a saúde devem ser considerados juntamente com a necessidade clínica da mãe pelo medicamento e quaisquer eventos adversos potenciais de **EVUSHELD** no lactente.

Fertilidade

Não há dados sobre os efeitos de tixagevimabe e cilgavimabe na fertilidade humana.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram conduzidos estudos de interação.

Não é esperado que **EVUSHELD** seja metabolizado por enzimas hepáticas ou eliminação renal (vide seção Propriedades farmacocinéticas).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar sob refrigeração (2 °C a 8 °C). Não congelar. Não agitar. Manter os frascos na embalagem original para proteger da luz.

EVUSHELD tem validade de 18 meses a partir da data de fabricação.

As soluções injetáveis não contêm conservantes e, portanto, as seringas preparadas devem ser administradas imediatamente. Se a administração imediata não for possível e as seringas preparadas de tixagevimabe e cilgavimabe precisarem ser armazenadas, o tempo total desde a punção do frasco até a administração não deve exceder 4 horas:

- sob refrigeração a 2ºC a 8ºC

  ou
- em temperatura de até 25ºC

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Cada caixa contém dois frascos sendo:

1 frasco com tixagevimabe
Solução transparente a opalescente, incolor a ligeiramente amarela, pH 6,0 em um frasco de vidro transparente fechado com rolha elastomérica de clorobutila selado com um lacre removível de alumínio cinza-escuro.

1 frasco com cilgavimabe
Solução transparente a opalescente, incolor a ligeiramente amarela, pH 6,0 em um frasco de vidro transparente fechado com rolha elastomérica de clorobutila selado com um lacre removível de alumínio branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

EVUSHELD deve ser administrado por profissionais de saúde habilitados.

Posologia

A dose recomendada é de 300 mg de **EVUSHELD**, administrada em duas injeções separadas e sequenciais de 1,5 mL de:

- 150 mg de tixagevimabe

- 150 mg de cilgavimabe

<u>População pediátrica</u>

A segurança e a eficácia de **EVUSHELD** em crianças <18 anos de idade não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Espera-se que os regimes de dosagem recomendados resultem em exposições séricas comparáveis de tixagevimabe e cilgavimabe em indivíduos com 12 anos de idade ou mais e pesando pelo menos 40 kg, conforme observado em adultos, uma vez que adultos com peso corporal semelhante foram incluídos nos ensaios clínicos PROVENT e STORM CHASER.

Modo de usar

Injeção intramuscular (IM).

Tixagevimabe e cilgavimabe devem ser administrados como injeções intramuscular separadas e sequenciais, em diferentes locais de injeção, de preferência uma em cada um dos músculos glúteos.

Cada caixa de **EVUSHELD** contém dois frascos:

- solução para injeção de tixagevimabe (tampa do frasco cinza-escura);
- solução para injeção de cilgavimabe (tampa do frasco branca).

Cada frasco contém um excedente para permitir a retirada de 150 mg (1,5 mL).

Tabela 3 - Dosagem de tixagevimabe e cilgavimabe

Dose de EVUSHELD (tixagevimabe e cilgavimabe)	**Dose do anticorpo**	**Número de frascos necessários**	**Volume a retirar do frasco**
300 mg	tixagevimabe 150 mg	1 frasco	1,5 mL
	cilgavimabe 150 mg	1 frasco	1,5 mL

Inspecione visualmente os frascos em busca de material particulado e descoloração. Tanto tixagevimabe quanto cilgavimabe são soluções transparentes a opalescentes, incolores a ligeiramente amarelas. Descarte os frascos se a solução estiver turva, descolorida ou com partículas visíveis. Não agite os frascos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos abaixo relacionados foram observados nos estudos clínicos que suportam a segurança e a eficácia de **EVUSHELD**. As taxas de eventos adversos observadas nesses estudos clínicos não podem ser comparadas diretamente com as taxas nos estudos clínicos de outros produtos e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica. Eventos adversos adicionais associados a **EVUSHELD** podem se tornar aparentes com o maior uso do produto.

Aproximadamente 4220 participantes foram expostos a **EVUSHELD** (150 mg de tixagevimabe e 150 mg de cilgavimabe) em ensaios clínicos.

A segurança do **EVUSHELD** é baseada nas análises de dois ensaios de Fase III, PROVENT e STORM CHASER. Em ambos os estudos, os participantes receberam uma dose única de 300 mg de **EVUSHELD** (150 mg de tixagevimabe e 150 mg de cilgavimabe) administrada como duas injeções intramusculares separadas e sequenciais ou placebo.

A análise de segurança primária foi baseada em dados de eficácia de um corte de dados orientado por eventos, de modo que os indivíduos tiveram tempos de acompanhamento variáveis, com uma mediana (intervalo) de acompanhamento de 83 dias (3-166 dias) para PROVENT e 49 dias (5-115 dias) para STORM CHASER.

Um corte de dados adicional foi conduzido para fornecer análises atualizadas com uma mediana (intervalo) de acompanhamento de 6,5 meses (3-282 dias) para PROVENT e aproximadamente 6 meses (5-249 dias) para STORM CHASER. A mediana e o intervalo dos tempos de acompanhamento foram semelhantes entre os individuos que receberam **EVUSHELD** e os que receberam placebo em cada ensaio.

PROVENT

PROVENT recrutou adultos ≥18 anos de idade, incluindo ≥60 anos de idade, que tinham comorbidades pré-especificadas ou estavam em risco aumentado de infecção por SARS-CoV-2 devido à sua situação de vida ou ocupação . Os indivíduos não poderiam ter recebido uma vacina COVID-19 ou ter conhecimento sobre infecção anterior ou atual por SARS-CoV-2. Os indivíduos receberam uma dose única de **EVUSHELD** (N = 3.461) ou placebo (N = 1.736).

Os eventos adversos foram relatados em 1221 (35%) indivíduos que receberam **EVUSHELD** e 593 (34%) que receberam placebo. EAGs foram relatados em 50 (1%) indivíduos recebendo **EVUSHELD** e 23 (1%) recebendo placebo. Houve 1 evento adverso relatado como anafilaxia entre os indivíduos que receberam **EVUSHELD**. O evento começou minutos após a administração de **EVUSHELD** e foi tratado com epinefrina. O evento foi resolvido.

Dos eventos adversos reportados (n= 4507), a maioria foi de gravidade leve (73%) ou moderada (24%). Todos os eventos adversos, ocorrendo em pelo menos 1% dos participantes, foram relatados com taxas de incidência semelhantes entre os participantes que receberam **EVUSHELD** em comparação com aqueles que receberam placebo (diferença <1%). Os eventos adversos emergentes do tratamento mais comuns, ocorrendo em pelo menos 3% dos participantes que receberam **EVUSHELD** ou placebo, são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 - Eventos adversos emergentes de tratamento, independentemente da causalidade, ocorrendo em pelo menos 3% dos participantes que receberam EVUSHELD ou placebo na análise primária de segurança

Termo preferido	**Número (%) de participantes**	
	EVUSHELD (N= 3461)	**Placebo (N= 1736)**
Dor de cabeça	6%	5%
Fadiga	4%	3%
Tosse	3%	3%

Em um corte de dados adicional (mediana de acompanhamento de 6,5 meses), o perfil geral de eventos adversos para os participantes que receberam **EVUSHELD** permaneceu semelhante aos eventos adversos apresentados na Tabela 3.

Eventos adversos cardíacos graves

Através do corte de dados adicional em PROVENT, uma proporção maior de indivíduos que receberam **EVUSHELD** versus placebo relatou eventos adversos graves (EAGs) de enfarte do miocárdio, um dos quais resultou em morte, e EAGs de insuficiência cardíaca (vide Tabela 5 abaixo). Todos os indivíduos que experimentaram EAGs cardíacos tinham fatores de risco cardíaco e/ou uma história anterior de doença cardiovascular no início do estudo. Não houve um padrão temporal claro, com eventos relatados várias horas após o recebimento do **EVUSHELD** até o final do período de acompanhamento.

Tabela 5 - EAGs cardíacos independentemente da causalidade em PROVENT com início antes do dia 183 usando a data de corte de dados mediana de 6 meses

	EVUSHELD N= 3.461	**Placebo N= 1.736**
Indivíduos com qualquer EAG cardíaco*	22 (0,6%)	3 (0,2%)
EAGs relacionados à doença arterial coronariana ou isquemia do miocárdio†	10 (0,3%)	2 (0,1%)
Infartos do miocárdio‡	8 (0,2%)	1 (0,1%)
EAGs relacionados à insuficiência cardíaca§α	6 (0,2%)	1 (0,1%)
EAGs relacionados a uma arritmia¶	4 (0,1%)	1 (0,1%)
Outros (cardiomegalia, cardiomiopatia e parada cardiorrespiratória)	3 (0,1%)	0

* Um indivíduo que recebeu EVUSHELD e um indivíduo que recebeu placebo tiveram dois EAGs cardíacos cada.
† Inclui os termos preferenciais angina pectoris, doença arterial coronariana, arteriosclerose, aumento da troponina, infarto agudo do miocárdio e infarto do miocárdio.
‡ Inclui os termos preferidos infarto agudo do miocárdio, infarto do miocárdio e aumento da troponina (com diagnóstico de alta de infarto do miocárdio).
§ Inclui os termos preferidos insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência ventricular esquerda aguda, insuficiência cardíaca e insuficiência cardíaca aguda.
¶ Inclui os termos preferenciais fibrilação atrial, arritmia, bloqueio atrioventricular paroxístico e frequência cardíaca irregular.

STORM CHASER

STORM CHASER recrutou adultos ≥18 anos de idade após exposição potencial (dentro de 8 dias) a um indivíduo identificado com infecção por SARS-CoV-2 confirmada em laboratório (sintomática ou assintomática). Os indivíduos não poderiam ter recebido uma vacina COVID-19 anteriormente, apresentar sintomas consistentes com COVID-19 ou ter uma infecção anterior por SARS-CoV-2 conhecida. Os indivíduos receberam uma dose única de **EVUSHELD** (N = 749) ou placebo (N = 372).

Os eventos adversos foram relatados em 162 (22%) participantes que receberam **EVUSHELD** e 111 (30%) que receberam placebo. Eventos adversos graves foram relatados em 5 (<1%) participantes que receberam **EVUSHELD** e 3 (<1%) que receberam placebo. Dos eventos adversos relatados (N = 777), a maioria foi de gravidade leve (75%) ou moderada (23%).

No corte de dados adicional (acompanhamento médio de aproximadamente 6 meses), o perfil geral de eventos adversos para os indivíduos que receberam **EVUSHELD** permaneceu semelhante aos resultados anteriores.

Eventos adversos cardíacos graves

No STORM CHASER (N = 1.121), nenhum EAG cardíaco foi relatado (acompanhamento médio de aproximadamente 6 meses). Em comparação com PROVENT, os indivíduos em STORM CHASER eram mais

jovens (idade média 48 versus 57 anos) e tinham menos fatores de risco cardíaco basais (24% versus 36% com hipertensão, 11% versus 14% com diabetes e 3% versus 8% com doença cardiovascular em STORM CHASER versus PROVENT, respectivamente).

População pediátrica

Não há dados disponíveis de segurança em pacientes pediátricos < 18 anos.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não há tratamento específico para a superdosagem com **EVUSHELD**.

Em estudos clínicos, foram administradas doses até 300 mg intramuscular (150 mg cada de tixagevimabe e cilgavimabe) e 3000 mg via intravenosa (1500 mg cada de tixagevimabe e cilgavimabe) sem toxicidade limitante da dose.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

MS - 1.1618.XXXX

Farm. Resp.: Mauricio Rivas Marante – CRF-SP nº 28.847

Fabricado por: Samsung Biologics Co Ltd – Incheon - República da Coreia
Embalado por: AstraZeneca AB – Forskargatan - Suécia
Importado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda**.
Rod. Raposo Tavares, km 26,9 – Cotia – SP – CEP 06707-000
CNPJ 60.318.797/0001-00

Ou

Fabricado por: Samsung Biologics Co Ltd – Incheon - República da Coreia
Embalado por: AstraZeneca AB – Gartunavagen - Suécia
Importado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda**.
Rod. Raposo Tavares, km 26,9 – Cotia – SP – CEP 06707-000
CNPJ 60.318.797/0001-00

Ou

Fabricado por: Samsung Biologics Co Ltda – Incheon - República da Coreia
Embalado por: Sharp Corporation – Pensilvânia - EUA
Importado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda**.
Rod. Raposo Tavares, km 26,9 – Cotia – SP – CEP 06707-000
CNPJ 60.318.797/0001-00

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca.

EVU_005

Esta bula foi aprovada para uso emergencial pela ANVISA em 08/04/2022

SAC
@ASTRAZENECA.COM
0800 014 5578

MATERIAL
RECICLÁVEL