

FICHA TÉCNICA PARA PROVEEDORES DE ATENCIÓN MÉDICA AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA (EUA) DE REGEN-COV™ (casirivimab e imdevimab)

USO AUTORIZADO

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) ha publicado una Autorización de uso de emergencia (EUA) para permitir el uso de emergencia de productos no aprobados, el producto coformulado REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) y REGEN-COV (casirivimab e imdevimab), suministrados en viales individuales que deben administrarse de forma conjunta para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) leve a moderada en adultos y pacientes pediátricos (de 12 años de edad en adelante y que pesen, al menos, 40 kg) con resultados positivos en pruebas virales de detección directa de SARS-CoV-2 y con alto riesgo de que evolucionen a una forma grave de COVID-19, incluidas la hospitalización o la muerte.

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

- Uso autorizado: Se amplió la definición de evolución de COVID-19 grave para incluir la muerte. Revisado el 06/2021
- Posología y administración (casilla y Sección 2.2): Se actualizó la posología autorizada. Revisado el 06/2021
- Posología y administración (casilla, Sección 2.2 y 2.4): Se actualizó con la vía de administración subcutánea como una alternativa para aquellos que no pueden recibir una infusión intravenosa. Revisado el 06/2021
- Posología y administración (casilla, Sección 2.2 y 2.4): Se actualizó con la coformulación. Revisado el 06/2021
- Resumen general de seguridad, experiencia en ensayos clínicos (Sección 6.1): Se agregaron los resultados de la fase 3 y la seguridad con la administración de dosis subcutánea. Revisado el 06/2021
- Resultados de ensayos clínicos y datos complementarios para la EUA, COVID-19 leve a moderada (Sección 18.1): Se agregaron datos de la fase 3 para la dosis autorizada. Revisado el 06/2021
- Posología y administración (casilla y Sección 2.1): Se actualizaron los criterios de alto riesgo para la selección de pacientes. Revisado el 05/2021
- Resistencia antiviral (casilla y Sección 15): Se agregó información sobre la susceptibilidad de las variantes del SARS-CoV-2 al REGEN-COV. (Tabla 6) Revisado el 03/2021
- Instrucciones de administración y preparación de la dosis (Sección 2.4): Se proporcionan los tiempos mínimos actualizados de la infusión según el tamaño de la bolsa para infusión utilizada. Revisado el 03/2021
- Nombre del nuevo propietario: REGEN-COV Revisado el 02/2021
- Advertencias: Hipersensibilidad, incluidas la anafilaxia y las reacciones relacionadas con la infusión (Sección 5.1): Se agregaron nuevos síntomas. Revisado el 02/2021

- Advertencias: Empeoramiento clínico después de la administración de REGEN-COV (Sección 5.2): Se agregó una nueva advertencia.

Revisado el 02/2021

LIMITACIONES DEL USO AUTORIZADO

- El uso de REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) no está autorizado en pacientes:
 - que se encuentran hospitalizados debido a la COVID-19, O
 - que requieren oxigenoterapia debido a la COVID-19, O
 - que requieren un aumento de la tasa de flujo de oxígeno inicial debido a la COVID-19 en aquellos que reciben oxigenoterapia crónica debido a una comorbilidad subyacente no relacionada con la COVID-19.
- No se ha observado ningún beneficio del tratamiento con REGEN-COV en los pacientes hospitalizados debido a la COVID-19. Los anticuerpos monoclonales, como REGEN-COV, pueden estar relacionados con el empeoramiento de resultados clínicos cuando se los administra a pacientes hospitalizados con COVID-19 que requieren oxígeno de alto flujo o ventilación mecánica.

La FDA ha autorizado los usos de emergencia de REGEN-COV descritos anteriormente.

REGEN-COV no está aprobado por la FDA para estos usos.

REGEN-COV está autorizado únicamente mientras dure la declaración de que existen circunstancias que justifican la autorización del uso de emergencia de REGEN-COV en virtud de la sección 564(b)(1) de la Ley, Título 21 del Código de los Estados Unidos (USC), Sección 360bbb-3(b)(1), a menos que la autorización se anule o revoque antes.

Esta EUA es para permitir el uso del producto no aprobado, producto coformulado REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) y REGEN-COV (casirivimab e imdevimab), suministrados en viales individuales y que deben administrarse de forma conjunta para el tratamiento de la COVID-19 leve a moderada en adultos y pacientes pediátricos (de 12 años de edad en adelante y que pesen, al menos, 40 kg) con resultados positivos en pruebas virales de detección directa del SARS-CoV-2 y con alto riesgo de que evolucionen a una forma grave de COVID-19, incluida la hospitalización o la muerte (*consulta la sección Limitaciones del uso autorizado*).

Las siguientes afecciones médicas o demás factores pueden poner en mayor riesgo de evolución a COVID-19 grave a pacientes adultos y pediátricos (de 12 a 17 años y que pesen al menos 40 kg):

- Edad avanzada (por ejemplo, de ≥ 65 años).
- Obesidad o sobrepeso (por ejemplo, un IMC de $>25 \text{ kg/m}^2$ o, si tiene entre 12 a 17 años, un IMC \geq percentil 85 para su edad y sexo según las tablas de crecimiento de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm).
- Embarazo.
- Enfermedad renal crónica.
- Diabetes.
- Enfermedad autoinmunitaria o tratamiento inmunodepresor.

- Una enfermedad cardiovascular (incluida una enfermedad cardiovascular congénita) o hipertensión.
- Enfermedades pulmonares crónicas (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma [moderada a grave], enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis quística e hipertensión pulmonar).
- Anemia de células falciformes.
- Trastornos del desarrollo neurológico (por ejemplo, parálisis cerebral) u otras afecciones de complejidad médica (por ejemplo, síndromes genéticos o metabólicos y anomalías congénitas graves).
- Dependencia tecnológica por motivos médicos (por ejemplo, traqueotomía, gastrostomía o ventilación con presión positiva [no relacionada con la COVID-19]).

Otras afecciones médicas o factores (por ejemplo, raza o etnia) también pueden poner en alto riesgo a pacientes individuales de evolucionar a COVID-19 grave, y la autorización de REGEN-COV por parte de la EUA no se limita a las afecciones médicas ni a los factores enumerados anteriormente. Para obtener información adicional sobre las afecciones médicas y los factores relacionados con un mayor riesgo de evolucionar a COVID-19 grave, visita el sitio web de los CDC: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Los proveedores de atención médica deben considerar el riesgo-beneficio para un paciente individual.

Las variantes virales del SARS-CoV-2 que circulan actualmente pueden estar relacionadas con la resistencia a los anticuerpos monoclonales. Los proveedores de atención médica deben revisar la información sobre la resistencia antiviral de la Sección 15 de la presente ficha técnica para obtener información detallada sobre las variantes específicas y la resistencia, y visitar el sitio web de los CDC (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-proportions.html>). Además, deben revisar la información de las autoridades sanitarias estatales y locales acerca de las variantes virales de importancia en su región a fin de orientar las decisiones sobre el tratamiento.

Formas de dosificación disponibles de REGEN-COV:

REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) está disponible en la siguiente manera:

1. Un vial único que contiene dos anticuerpos coformulados en una proporción de 1:1 de casirivimab e imdevimab, o
2. Soluciones individuales de anticuerpos en viales por separado, que pueden suministrarse en cajas por separado o en un paquete de dosis.

Vías de administración de REGEN-COV:

REGEN-COV puede administrarse mediante una infusión intravenosa o una inyección subcutánea.

SE RECOMIENDA ENFÁTICAMENTE LA INFUSIÓN INTRAVENOSA. LA INYECCIÓN SUBCUTÁNEA ES UNA VÍA DE ADMINISTRACIÓN ALTERNATIVA CUANDO LA INFUSIÓN INTRAVENOSA NO ES VIABLE Y PODRÍA RETRASAR EL TRATAMIENTO.

Para la infusión intravenosa:

- La solución coformulada de casirivimab e imdevimab en un vial y las soluciones de casirivimab e imdevimab en viales individuales deben diluirse antes de la administración intravenosa.
- Administrar 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab de manera conjunta como infusión intravenosa única mediante bomba o gravedad (consulta la [Tabla 1](#) y la [Tabla 2](#)).
- Monitorear clínicamente a los pacientes durante la infusión y observarlos durante, al menos, 1 hora después de completar la infusión.

Para la inyección subcutánea:

- Administrar 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab usando la solución coformulada en un vial o usando los viales individuales (consulta la [Tabla 3](#)).
- Monitorear clínicamente a los pacientes después de las inyecciones y observar a los pacientes durante al menos 1 hora después de las inyecciones. La inyección subcutánea es una vía de administración alternativa cuando la infusión intravenosa no es viable y podría retrasar el tratamiento.
- Se seleccionó para el tratamiento la posología de 600 mg de casirivimab y de 600 mg de imdevimab mediante administración subcutánea, en función de la totalidad de evidencia científica, que incorpora datos clínicos, datos sobre la reducción de la carga viral (farmacodinámica) y datos farmacocinéticos (*consulta la sección Farmacología clínica [14.2] y [14.3]*).

REGEN-COV puede administrarse únicamente en entornos en los que los proveedores de atención médica tengan acceso inmediato a medicamentos para tratar una reacción grave a la infusión, como anafilaxia, y la capacidad de activar el servicio médico de emergencia (EMS), según sea necesario.

Los proveedores de atención médica deben enviar un informe sobre todos los errores de medicación y **TODOS LOS EVENTOS ADVERSOS GRAVES** potencialmente relacionados con REGEN-COV. Para obtener instrucciones para el informe, consulta las Secciones [8](#) y [9](#) de la Información completa de prescripción de la EUA a continuación.

- La posología autorizada es de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab administrados de manera conjunta como infusión intravenosa única o mediante inyección subcutánea lo antes posible después de una prueba viral de detección del SARS-CoV-2 con resultado positivo y dentro de los 10 días desde la aparición de los síntomas (*consulta la sección Posología y Administración [2.2] y Resultados de ensayos clínicos y datos complementarios para la EUA [18.1]*).
- Los pacientes tratados con REGEN-COV deben continuar con el autoaislamiento y las medidas de control de infecciones (p. ej., utilizar mascarilla, aislarse, distancia social, evitar compartir artículos personales, limpiar y desinfectar superficies de “contacto frecuente” y lavarse las manos con frecuencia) según las pautas de los CDC.

La posología autorizada puede actualizarse a medida que se disponga de datos adicionales de ensayos clínicos.

Para obtener información sobre los ensayos clínicos que realizan pruebas del uso de REGEN-COV con respecto de la COVID-19, visita el sitio web www.clinicaltrials.gov.

Contraindicaciones

Ninguna.

Administración de la dosis

Selección de pacientes e inicio del tratamiento

Esta sección proporciona información esencial sobre los productos no aprobados, el producto coformulado REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) y REGEN-COV (casirivimab e imdevimab), suministrados en viales individuales para administrarse de forma conjunta para el tratamiento de la COVID-19 leve a moderada en adultos y pacientes pediátricos (de 12 años de edad en adelante y que pesen, al menos, 40 kg) con resultados positivos en pruebas virales de detección directa de SARS-CoV-2 y con alto riesgo de que evolucionen a una forma grave de COVID-19, incluidas la hospitalización o la muerte (*consulta la sección Limitaciones del uso autorizado*).

Las siguientes afecciones médicas o demás factores pueden poner en mayor riesgo de evolución a COVID-19 grave a pacientes adultos y pediátricos (de 12 a 17 años y que pesen al menos 40 kg):

- Edad avanzada (por ejemplo, de ≥ 65 años).
- Obesidad o sobrepeso (por ejemplo, un IMC de >25 kg/m², o, si tiene entre 12 a 17 años, un IMC \geq percentil 85 para su edad y sexo según las tablas de crecimiento de los CDC, https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm).
- Embarazo.
- Enfermedad renal crónica.
- Diabetes.
- Enfermedad autoinmunitaria o tratamiento inmunodepresor.
- Una enfermedad cardiovascular (incluida una enfermedad cardiovascular congénita) o hipertensión.
- Enfermedades pulmonares crónicas (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma [moderada a grave], enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis quística e hipertensión pulmonar).
- Anemia de células falciformes.
- Trastornos del desarrollo neurológico (por ejemplo, parálisis cerebral) u otras afecciones de complejidad médica (por ejemplo, síndromes genéticos o metabólicos y anomalías congénitas graves).
- Dependencia tecnológica por motivos médicos (por ejemplo, traqueotomía, gastrostomía o ventilación con presión positiva [no relacionada con la COVID-19]).

Otras afecciones médicas o factores (por ejemplo, raza o etnia) también pueden poner en alto riesgo a pacientes individuales de evolucionar a COVID-19 grave, y la autorización de REGEN-COV por parte de la EUA no se limita a las afecciones médicas ni a los factores enumerados anteriormente. Para obtener información adicional sobre las afecciones médicas y los factores relacionados con un mayor riesgo de evolucionar a COVID-19 grave, visita el sitio web de los CDC: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra->

[precautions/people-with-medical-conditions.html](https://www.fda.gov/oc/precautions/people-with-medical-conditions.html). Los proveedores de atención médica deben considerar el riesgo-beneficio para un paciente individual.

Posología

Para la infusión intravenosa:

- La solución coformulada de casirivimab e imdevimab en un vial y en viales individuales, incluido un paquete de dosis, deben diluirse antes de la administración intravenosa.
- Administrar 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab de manera conjunta como infusión intravenosa única mediante bomba o gravedad (consulta la [Tabla 1](#) y la [Tabla 2](#)).
- Monitorear clínicamente a los pacientes durante la infusión y observarlos durante, al menos, 1 hora después de completar la infusión.

Para la inyección subcutánea:

- Administrar 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab usando el vial coformulado o usando los viales individuales mediante inyección subcutánea (consulta la [Tabla 3](#)).
- Monitorear clínicamente a los pacientes después de las inyecciones y observar a los pacientes durante al menos 1 hora.

El casirivimab y el imdevimab deben administrarse de manera conjunta lo antes posible después de resultados positivos del SARS-CoV-2 en pruebas virales de detección directa de SARS-CoV-2 y dentro de los 10 días desde la aparición de los síntomas.

Ajuste de la posología en poblaciones específicas

No se recomienda ningún ajuste de la posología en mujeres embarazadas o lactantes ni en pacientes con deterioro de la función renal (*consulta la sección Información completa de prescripción de la EUA, Uso en poblaciones específicas [11]*).

Preparación y administración

Existen DOS formulaciones diferentes de REGEN-COV:

- Solución coformulada de casirivimab e imdevimab que contiene dos anticuerpos en una proporción de 1:1 en un vial.
- Casirivimab e imdevimab disponibles como soluciones individuales de anticuerpos en viales por separado:
 - suministradas en viales individuales, y
 - en paquete de dosis. El paquete de dosis contiene viales individuales de casirivimab e imdevimab, formas que pueden variar en cuanto al tamaño del vial, la concentración y el aspecto, y están disponibles en formas de paquete de dosis que incluyen 2, 5 y 8 cajas (*consulta la sección Información completa de prescripción de la EUA, Suministro/almacenamiento y manipulación [19]*).

Se recomienda enfáticamente la infusión intravenosa. La inyección subcutánea es una vía de administración alternativa cuando la infusión intravenosa no es viable y podría retrasar el tratamiento.

- Si está disponible el casirivimab o el imdevimab en un vial de 11.1 ml, puedes preparar dos dosis de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab de manera simultánea, ya sea en bolsas para administración intravenosa o en jeringas para inyección subcutánea. Desechar los restos del producto que queden en el vial.
- Mantener en el refrigerador los viales sin abrir de casirivimab e imdevimab en su caja original.
- Los viales sin abrir pueden usarse para preparar una dosis adicional.

Existen diferentes maneras de preparar las dos formulaciones. Seguir cuidadosamente los procedimientos de preparación a continuación.

Preparación de la infusión intravenosa

La vía de administración preferida del casirivimab y el imdevimab es mediante una infusión intravenosa después de la dilución.

Un profesional de atención médica calificado debe preparar la solución para infusión intravenosa de casirivimab e imdevimab mediante la técnica aséptica:

1. Retirar los viales de casirivimab e imdevimab del almacenamiento refrigerado y dejar que alcancen la temperatura ambiente durante aproximadamente 20 minutos antes de la preparación. **No exponer directamente al calor. No agitar los viales.**
2. Antes de la administración de casirivimab e imdevimab, inspeccionar visualmente los viales para comprobar que no haya material particulado ni pigmentación. En caso de que se observe material particulado o pigmentación, se debe desechar el vial y se debe reemplazar con uno nuevo.
 - La solución para cada vial debe ser de transparente a ligeramente opalescente, entre incolora y amarilla pálida.
3. Obtener una bolsa para infusión intravenosa prellenada que contenga 50 ml, 100 ml, 150 ml o 250 ml de inyección de cloruro de sodio al 0.9%.
4. Extraer la cantidad adecuada de casirivimab e imdevimab de cada vial respectivo e inyectarla en una bolsa para infusión prellenada que contenga cloruro de sodio al 0.9% para inyección (consulta la [Tabla 1](#)).
5. Invertir con cuidado la bolsa de infusión de manera manual aproximadamente 10 veces para mezclar. **No agitar.**
6. Este producto no contiene conservantes y, por lo tanto, la solución para infusión diluida debe administrarse de inmediato (consulta la [Tabla 2](#)).
 - Si no se puede administrar de inmediato, almacenar la solución para infusión diluida de casirivimab e imdevimab en el refrigerador a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F) durante menos de 36 horas o a temperatura ambiente de hasta 25 °C (77 °F) durante menos de 4 horas. Si la solución para infusión está refrigerada, dejar que alcance la temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos antes de la administración.

Tabla 1: Instrucciones recomendadas para diluir 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab para infusión intravenosa

Tamaño de la bolsa prellenada para infusión de cloruro de sodio al 0.9%	Preparación con el vial coformulado de casirivimab e imdevimab	Preparación del casirivimab y el imdevimab con viales individuales ^a
---	--	---

50 ml	Agregar 10 ml de casirivimab e imdevimab coformulados (1 vial) en una bolsa prellenada para infusión de cloruro de sodio al 0.9% y administrar según las instrucciones a continuación	Agregar lo siguiente:
100 ml		<ul style="list-style-type: none"> • 5 ml de casirivimab (se pueden usar 2 viales de 2.5 ml O 1 vial de 11.1 ml) y • 5 ml de imdevimab (se pueden usar 2 viales de 2.5 ml O 1 vial de 11.1 ml)
150 ml		e inyectar en una bolsa prellenada para infusión de cloruro de sodio al 0.9% y administrar según las instrucciones a continuación
250 ml		

^a Se agregan 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab a la misma bolsa para infusión y se administran de manera conjunta como infusión intravenosa única.

Administración mediante infusión intravenosa

Un profesional de atención médica calificado debe administrar la solución para infusión de casirivimab e imdevimab mediante la técnica aséptica.

- Reunir los materiales recomendados para la infusión:
 - Equipo de infusión de cloruro de polivinilo (PVC), PVC revestido con polietileno (PE) o poliuretano (PU)
 - Filtro de polietersulfona (PES) en línea o complementario de 0.2 micrones
- Conectar el equipo de infusión con la bolsa intravenosa.
- Preparar el equipo de infusión.
- Administrar la solución para infusión completa en la bolsa mediante bomba o gravedad a través de una vía intravenosa que contenga un filtro estéril de polietersulfona (PES) en línea o complementario de 0.2 micrones (consulta la [Tabla 1](#) y la [Tabla 2](#)). Debido a la posibilidad de que las bolsas prellenadas de solución salina se desborden, se debe administrar la solución para infusión completa en la bolsa para evitar la administración de dosis inferiores a las recomendadas.
- La solución para infusión preparada no debe administrarse de manera simultánea con otra medicación. Se desconoce la compatibilidad de la inyección de casirivimab e imdevimab con soluciones y medicamentos intravenosos que no sean la inyección de cloruro de sodio al 0.9%.
- Después de completar la infusión, purgar los tubos con la inyección de cloruro de sodio al 0.9% para garantizar la administración de la dosis requerida.
- Desechar el producto no utilizado.
- Monitorear clínicamente a los pacientes durante la administración y observarlos durante, al menos, 1 hora después de completar la infusión.

Tabla 2: Tasa de administración recomendada para la infusión intravenosa de casirivimab e imdevimab

Tamaño de la bolsa prellenada para infusión utilizada de cloruro de sodio al 0.9%	Tasa máxima de infusión	Tiempo mínimo de infusión
50 ml ^a	180 ml/h	20 minutos
100 ml	310 ml/h	21 minutos
150 ml	310 ml/h	31 minutos
250 ml	310 ml/h	50 minutos

^a El tiempo mínimo de infusión para los pacientes que recibieron casirivimab e imdevimab en conjunto con la bolsa prellenada para infusión de 50 ml de cloruro de sodio al 0.9% debe ser de, al menos, 20 minutos para garantizar su uso seguro.

Preparación de la inyección subcutánea

Retirar el/los vial(es) de casirivimab e imdevimab del almacenamiento refrigerado y dejar que alcancen la temperatura ambiente durante aproximadamente 20 minutos antes de la preparación. **No exponer directamente al calor. No agitar los viales.**

Antes de la administración de casirivimab e imdevimab, inspeccionar visualmente el/los vial(es) para comprobar que no haya material particulado ni pigmentación. En caso de que se observe material particulado o pigmentación, se debe desechar el vial y se debe reemplazar con uno nuevo. La solución para cada vial debe ser de transparente a ligeramente opalescente, entre incolora y amarilla pálida.

1. Se deben preparar 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab con 4 jeringas (Tabla 3). Obtener cuatro jeringas de polipropileno Luer Lock de 3 ml o 5 ml con conexión Luer y cuatro agujas de transferencia de calibre 21 y de 1½ pulgadas.
2. Extraer 2.5 ml de cada jeringa (total de 4 jeringas) (consulta la Tabla 3). Preparar las 4 jeringas al mismo tiempo.
3. Reemplazar la aguja de transferencia de calibre 21 por una aguja de calibre 25 o de calibre 27 para la inyección subcutánea.
4. Este producto no contiene conservantes y, por lo tanto, las jeringas preparadas deben administrarse de inmediato. Si no se pueden administrar de inmediato, almacenar las jeringas preparadas de casirivimab e imdevimab en el refrigerador a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F) durante no más de 4 horas o a temperatura ambiente de hasta 25 °C (77 °F) durante no más de 4 horas en total. Si las jeringas están refrigeradas, dejar que alcancen la temperatura ambiente durante aproximadamente 20 minutos antes de la administración.

Tabla 3: Preparación de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab para inyecciones subcutáneas

Preparar 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab	Preparación de 4 jeringas
--	---------------------------

<p>Con un vial coformulado de casirivimab e imdevimab</p>	<p>Retirar 2.5 ml de la solución por jeringa y colocar en CUATRO jeringas por separado</p>
<p>Con viales individuales de casirivimab e imdevimab</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Casirivimab: Retirar 2.5 ml de la solución por jeringa y colocar en DOS jeringas por separado • Imdevimab: Retirar 2.5 ml de la solución por jeringa y colocar en DOS jeringas por separado <p style="text-align: center;">Para un total de 4 jeringas</p>

Administración de la inyección subcutánea

- Para administrar 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab, reunir 4 jeringas (consulta la [Tabla 3](#)) y preparar las inyecciones subcutáneas.
- Administrar las inyecciones subcutáneas de manera consecutiva, cada una en un lugar de inyección diferente, en el muslo, en el área posterior de la parte superior del brazo o en el abdomen, excepto 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo. Se debe evitar la cintura.
- Cuando se administren las inyecciones subcutáneas, se recomienda que los proveedores usen cuadrantes diferentes del abdomen, la parte superior de los muslos o el área posterior de la parte superior de los brazos para espaciar cada inyección subcutánea de 2.5 ml de casirivimab e imdevimab. NO inyectar en piel sensible, lastimada, con hematomas o cicatrices.
- Monitorear clínicamente a los pacientes después de las inyecciones y observar a los pacientes durante al menos 1 hora.

Almacenamiento

Refrigerar los viales cerrados a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F) en la caja individual original para protegerlos de la luz. NO congelar, agitar ni exponer directamente a la luz.

Advertencias

Los datos clínicos existentes sobre REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) son limitados. Pueden producirse eventos adversos graves e imprevistos con el uso de REGEN-COV que no se hayan informado previamente.

Hipersensibilidad, incluidas la anafilaxia y las reacciones relacionadas con la infusión

Se han observado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, con la administración de REGEN-COV (casirivimab e imdevimab). Si aparecen signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad clínicamente importante o anafilaxia, interrumpir la

administración de inmediato y comenzar a administrar medicamentos y/o tratamientos complementarios adecuados.

Con la administración de REGEN-COV, se han observado reacciones relacionadas con la infusión, que aparecen durante la infusión y hasta 24 horas después de la infusión. Estas reacciones pueden ser graves o pueden poner en riesgo la vida.

Los signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión pueden incluir lo siguiente:

- fiebre, dificultad para respirar, disminución de la saturación de oxígeno, escalofríos, fatiga, arritmia (p. ej., fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia), dolor o molestias en el pecho, debilidad, alteración del estado mental, náuseas, dolor de cabeza, broncoespasmos, hipotensión, hipertensión, angioedema, irritación de la garganta, erupción cutánea incluida la urticaria, prurito, mialgia, reacciones vasovagales (por ejemplo, presíncope, síncope) mareos y diaforesis.

Si se produce una reacción relacionada con la infusión, considerar ralentizar o interrumpir la infusión y administrar medicamentos y/o cuidados complementarios adecuados.

También se han informado reacciones de hipersensibilidad que se produjeron más de 24 horas después de la infusión con el uso de REGEN-COV en virtud de la Autorización de uso de emergencia.

Empeoramiento clínico después de la administración de REGEN-COV

Se ha informado el empeoramiento clínico de la COVID-19 después de la administración de REGEN-COV, y este puede incluir signos o síntomas de fiebre, hipoxia o un aumento de la dificultad para respirar, arritmia (p. ej., fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia), fatiga o alteración del estado mental. Algunos de estos eventos requirieron la hospitalización del paciente. Se desconoce si estos eventos estuvieron relacionados con el uso de REGEN-COV o si se debieron a la evolución de la COVID-19.

Limitaciones de beneficios y riesgos potenciales en pacientes con COVID-19 grave

No se ha observado ningún beneficio del tratamiento con REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) en los pacientes hospitalizados debido a la COVID-19. Los anticuerpos monoclonales, como REGEN-COV, pueden estar relacionados con el empeoramiento de resultados clínicos cuando se los administra a pacientes hospitalizados con COVID-19 que requieren oxígeno de alto flujo o ventilación mecánica. Por lo tanto, el uso de REGEN-COV no está autorizado en pacientes (*consulta la sección Limitaciones del uso autorizado*):

- que se encuentran hospitalizados debido a la COVID-19, O
- que requieren oxigenoterapia debido a la COVID-19, O
- que requieren un aumento de la tasa de flujo de oxígeno inicial debido a la COVID-19 en aquellos que reciben oxigenoterapia crónica debido a una comorbilidad subyacente no relacionada con la COVID-19.

Efectos secundarios

Se han informado eventos adversos con REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) (*consulta la sección Información completa de prescripción de la EUA, Experiencia en ensayos clínicos [6.1]*).

Es posible que, con un uso más extendido, se observen eventos adversos adicionales asociados con REGEN-COV, de los cuales algunos pueden ser graves.

INSTRUCCIONES PARA PROVEEDORES DE ATENCIÓN MÉDICA

Como proveedor de atención médica, debes comunicarle al paciente o a su padre/madre/cuidador, según sea adecuado para su edad, la información consistente con la “Ficha técnica para pacientes, padres y cuidadores” (y proporcionar una copia de la Ficha técnica) antes de que el paciente reciba REGEN-COV (casirivimab e imdevimab), e incluir que:

- La FDA ha autorizado el uso de emergencia del producto coformulado REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) y REGEN-COV (casirivimab e imdevimab), suministrados en viales individuales para administrarse de forma conjunta para el tratamiento de la COVID-19 leve a moderada en adultos y pacientes pediátricos (de 12 años de edad en adelante y que pesen, al menos, 40 kg) con resultados positivos en pruebas virales de detección directa de SARS-CoV-2 y con alto riesgo de que evolucionen a una forma grave de COVID-19, incluida la hospitalización o la muerte (*consulta la sección Limitaciones del uso autorizado*).
- El paciente o su padre/madre/cuidador tiene la opción de aceptar o rechazar la administración de REGEN-COV.
- Los riesgos y beneficios conocidos y potenciales importantes de REGEN-COV y la medida en la que se desconocen tales riesgos y beneficios.
- Información sobre los tratamientos alternativos disponibles y los riesgos y beneficios de esas alternativas, incluidos los ensayos clínicos.
- Los pacientes tratados con REGEN-COV deben continuar con el autoaislamiento y las medidas de control de infecciones (p. ej., utilizar mascarilla, aislarse, distancia social, evitar compartir artículos personales, limpiar y desinfectar superficies de “contacto frecuente” y lavarse las manos con frecuencia) según las pautas de los CDC.

Para obtener información sobre los ensayos clínicos que realizan pruebas del uso de REGEN-COV con respecto de la COVID-19, visita el sitio web www.clinicaltrials.gov.

REQUISITOS OBLIGATORIOS PARA LA AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA DE REGEN-COV:

Se requieren los siguientes artículos para mitigar los riesgos del uso de este producto no aprobado en virtud de esta EUA y optimizar el beneficio potencial de la administración del producto coformulado REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) y de REGEN-COV (casirivimab e imdevimab), suministrados en viales individuales para administrarse de forma conjunta. El uso de REGEN-COV en virtud de esta EUA se limita a lo siguiente (se **debe** cumplir con todos los requisitos):

1. Tratamiento de la COVID-19 leve a moderada en adultos y pacientes pediátricos (de 12 años de edad en adelante y que pesen, al menos, 40 kg) con resultados positivos en pruebas virales de detección directa de SARS-CoV-2 y con alto riesgo de que evolucionen a una forma grave de COVID-19, incluida la hospitalización o la muerte (*consulta la sección Limitaciones del uso autorizado*).

2. Como proveedor de atención médica, comuníquale al paciente o a su padre/madre/cuidador, según sea adecuado para su edad, la información consistente con la “Ficha técnica para pacientes, padres y cuidadores” antes de que el paciente reciba REGEN-COV. Los proveedores de atención médica (en la medida de lo posible dadas las circunstancias de la emergencia) deben documentar en el registro médico del paciente que al paciente/cuidador:
 - a. Se le ha proporcionado la “Ficha técnica para pacientes, padres y cuidadores”,
 - b. Se le ha informado sobre las alternativas a recibir REGEN-COV, y
 - c. Se le ha informado que REGEN-COV es un medicamento no aprobado, cuyo uso ha sido autorizado en virtud de esta Autorización de uso de emergencia.
3. Los pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier ingrediente de REGEN-COV no deben recibir REGEN-COV.
4. El proveedor de atención médica que prescribe y/o la persona designada por el proveedor son responsables de los informes obligatorios de todos los errores de medicación y eventos adversos graves* potencialmente relacionados con el tratamiento con REGEN-COV dentro de los 7 días calendario desde la aparición del evento. Los informes deben incluir identificadores únicos y las palabras “Uso de REGEN-COV para tratar la COVID-19 en virtud de la Autorización de uso de emergencia (EUA)” en la sección de descripción del informe.

- Enviar los informes de eventos adversos a MedWatch de la FDA mediante uno de los siguientes métodos:
 - Completar y enviar el informe en línea: www.fda.gov/medwatch/report.htm, o
 - Completar y enviar un Formulario FDA 3500 con franqueo pagado (<https://www.fda.gov/media/76299/download>) y entregarlo por:
 - Correo a MedWatch, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852-9787, o
 - Fax (1-800-FDA-0178), o
 - Llamar al 1-800-FDA-1088 para solicitar un formulario de informe.
 - Los informes enviados deben incluir las palabras “Uso de REGEN-COV para tratar la COVID-19 en virtud de la Autorización de uso de emergencia (EUA)” en el campo “Describir evento, problema o error de uso de producto/medicación”.

* Los eventos adversos graves se definen como:

- muerte;
 - evento adverso potencialmente mortal;
 - hospitalización o extensión de una hospitalización existente;
 - incapacidad persistente o importante o un trastorno considerable de la capacidad de llevar a cabo funciones de la vida cotidiana;
 - anomalía congénita/defecto de nacimiento;
 - intervención médica o quirúrgica para prevenir la muerte, un evento potencialmente mortal, hospitalización, discapacidad o anomalía congénita.
5. El proveedor de atención médica que prescribe y/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 después de recibir REGEN-COV.

6. OTROS REQUISITOS DE INFORME

- Los centros y los proveedores de atención médica deben informar acerca de los datos de utilización y la información terapéutica mediante HHS Protect, Teletracking o la Red Nacional de Seguridad en la Salud (NHSN), según las indicaciones del Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS).
- Además, se debe enviar una copia de todos los formularios de MedWatch de la FDA a:
Regeneron Pharmaceuticals, Inc
Fax: 1-888-876-2736
Correo electrónico: medical.information@regeneron.com
O llamar a Regeneron Pharmaceuticals al 1-844-734-6643 para informar eventos adversos.

ALTERNATIVAS APROBADAS DISPONIBLES

No existen alternativas adecuadas aprobadas y disponibles a la administración del producto coformulado REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) y REGEN-COV (casirivimab e imdevimab), suministrados en viales individuales para administrarse de manera conjunta, para pacientes con COVID-19 leve a moderada con alto riesgo de que evolucionen a una forma grave de COVID-19, incluida la hospitalización o la muerte. Se puede encontrar información adicional sobre los tratamientos de la COVID-19 en <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>. El proveedor de atención médica debe visitar <https://clinicaltrials.gov/> para determinar si el paciente es elegible para inscribirse en un ensayo clínico.

AUTORIDAD PARA LA EMISIÓN DE LA EUA

El Secretario del Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS) ha declarado una emergencia de salud pública que justifica el uso de emergencia de medicamentos y productos biológicos durante la pandemia de COVID-19. La FDA ha emitido esta EUA, solicitada por Regeneron Pharmaceuticals, Inc. para permitir el uso del producto no aprobado, el producto coformulado REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) y REGEN-COV (casirivimab e imdevimab), suministrados en viales individuales para administrarse de forma conjunta para el tratamiento de la COVID-19 leve a moderada en adultos y pacientes pediátricos (de 12 años de edad en adelante y que pesen, al menos, 40 kg) con resultados positivos en pruebas virales de detección directa de SARS-CoV-2 y con alto riesgo de que evolucionen a una forma grave de COVID-19, incluida la hospitalización o la muerte.¹ Como proveedor de atención médica, debes cumplir con los requisitos obligatorios de la EUA (consulta arriba).

A pesar de que la información científica disponible es limitada, según la totalidad de la evidencia científica disponible a la fecha, es razonable pensar que la administración del producto coformulado REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) y REGEN-COV

¹ El proveedor de atención médica debe visitar <https://clinicaltrials.gov/> para determinar si existe un ensayo clínico activo para el producto en esta enfermedad/afección y si la inscripción de los pacientes en un ensayo clínico es más adecuada que el uso del producto en virtud de esta EUA.

(casirivimab e imdevimab), suministrados en viales individuales para administrarse de manera conjunta, puede ser eficaz para el tratamiento de la COVID-19 en pacientes según se especifica en esta Ficha técnica. Es posible que se te contacte y se te solicite proporcionar información para ayudar con la evaluación del uso del producto durante esta emergencia.

Esta EUA para REGEN-COV expirará cuando el Secretario determine que las circunstancias que justifican la EUA ya no existen o cuando haya un cambio en el estado de aprobación del producto, como, por ejemplo, que ya no necesita la EUA.

INFORMACIÓN DE CONTACTO

Para obtener información adicional, visita www.REGENCOV.com

Si tienes preguntas, comunícate con Regeneron al 1-844-734-6643.

FINAL DE LA VERSIÓN CORTA DE LA FICHA TÉCNICA
La versión larga empieza en la siguiente página

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN DE LA EUA

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN DE LA EUA: CONTENIDOS*

1 USO AUTORIZADO

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Selección de pacientes
- 2.2 Posología
- 2.3 Ajuste de la dosis en poblaciones específicas
- 2.4 Preparación y administración de la dosis

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Hipersensibilidad, incluidas la anafilaxia y las reacciones relacionadas con la infusión
- 5.2 Empeoramiento clínico después de la administración de REGEN-COV
- 5.3 Limitaciones de beneficios y riesgos potenciales en pacientes con COVID-19 grave

6 RESUMEN GENERAL DE LA SEGURIDAD

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

7 RECOMENDACIONES PARA EL MONITOREO DE PACIENTES

8 INSTRUCCIONES Y REQUISITOS DE INFORME DE REACCIONES ADVERSAS Y ERRORES DE MEDICACIÓN

9 OTROS REQUISITOS DE INFORME

10 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

11 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 11.1 Embarazo
- 11.2 Lactancia
- 11.3 Uso pediátrico
- 11.4 Uso geriátrico
- 11.5 Deterioro de la función renal
- 11.6 Deterioro de la función hepática
- 11.7 Otras poblaciones específicas

12 SOBREDOSIS

13 DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

14 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 14.1 Mecanismo de acción
- 14.2 Farmacodinámica
- 14.3 Farmacocinética

15 MICROBIOLOGÍA

16 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

17 DATOS FARMACOLÓGICOS Y DE EFICACIA DE ANIMALES

18 RESULTADOS DE ENSAYOS CLÍNICOS Y DATOS

COMPLEMENTARIOS PARA LA EUA

- 18.1 COVID-19 leve a moderada (COV-2067)

19 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

20 INFORMACIÓN DE CONSULTA PARA PACIENTES

21 INFORMACIÓN DE CONTACTO

* No se incluyen las secciones o subsecciones omitidas en la información completa de prescripción.

1 USO AUTORIZADO

El producto coformulado REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) y REGEN-COV (casirivimab e imdevimab), suministrados en viales individuales para administrarse de forma conjunta, están autorizados para su uso en virtud de una EUA para el tratamiento de la COVID-19 leve a moderada en adultos y pacientes pediátricos (de 12 años de edad en adelante y que pesen, al menos, 40 kg) con resultados positivos en pruebas virales de detección directa de SARS-CoV-2 y con alto riesgo de que evolucionen a una forma grave de COVID-19, incluida la hospitalización o la muerte.

LIMITACIONES DEL USO AUTORIZADO

- El uso de REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) no está autorizado en pacientes:
 - que se encuentran hospitalizados debido a la COVID-19, O
 - que requieren oxigenoterapia debido a la COVID-19, O
 - que requieren un aumento de la tasa de flujo de oxígeno inicial debido a la COVID-19 en aquellos que reciben oxigenoterapia crónica debido a una comorbilidad subyacente no relacionada con la COVID-19.
- No se ha observado ningún beneficio del tratamiento con REGEN-COV en los pacientes hospitalizados debido a la COVID-19. Los anticuerpos monoclonales, como REGEN-COV, pueden estar relacionados con el empeoramiento de resultados clínicos cuando se los administra a pacientes hospitalizados con COVID-19 que requieren oxígeno de alto flujo o ventilación mecánica (*consulta la sección Advertencias y precauciones [5.2]*).

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Selección de pacientes

Aún no se ha establecido la pauta de administración óptima para el tratamiento de la COVID-19. La pauta de administración recomendada puede actualizarse a medida que se disponga de datos de ensayos clínicos.

Selección de pacientes e inicio del tratamiento

Esta sección proporciona información esencial sobre los productos no aprobados, el producto coformulado REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) y REGEN-COV (casirivimab e imdevimab), suministrados en viales individuales para administrarse de forma conjunta, para el tratamiento de la COVID-19 leve a moderada en adultos y pacientes pediátricos (de 12 años de edad en adelante y que pesen, al menos, 40 kg) con resultados positivos en pruebas virales de detección directa de SARS-CoV-2 y con alto riesgo de que evolucionen a una forma grave de COVID-19, incluidas la hospitalización o la muerte (*consulta la sección Limitaciones del uso autorizado*).

Las siguientes afecciones médicas o demás factores pueden poner en mayor riesgo de evolución a COVID-19 grave a pacientes adultos y pediátricos (de 12 a 17 años y que pesen al menos 40 kg):

- Edad avanzada (por ejemplo, de ≥ 65 años).
- Obesidad o sobrepeso (por ejemplo, un IMC de $>25 \text{ kg/m}^2$ o, si tiene entre 12 a 17 años, un IMC \geq percentil 85 para su edad y sexo según las tablas de crecimiento de los CDC, https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm).
- Embarazo.
- Enfermedad renal crónica.
- Diabetes.
- Enfermedad autoinmunitaria o tratamiento inmunodepresor.
- Una enfermedad cardiovascular (incluida una enfermedad cardiovascular congénita) o hipertensión.
- Enfermedades pulmonares crónicas (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma [moderada a grave], enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis quística e hipertensión pulmonar).
- Anemia de células falciformes.
- Trastornos del desarrollo neurológico (por ejemplo, parálisis cerebral) u otras afecciones de complejidad médica (por ejemplo, síndromes genéticos o metabólicos y anomalías congénitas graves).
- Dependencia tecnológica por motivos médicos (por ejemplo, traqueotomía, gastrostomía o ventilación con presión positiva [no relacionada con la COVID-19]).

Otras afecciones médicas o factores (por ejemplo, raza o etnia) también pueden poner en alto riesgo a pacientes individuales de evolucionar a COVID-19 grave, y la autorización de REGEN-COV por parte de la EUA no se limita a las afecciones médicas ni a los factores enumerados anteriormente.

Para obtener información adicional sobre las afecciones médicas y los factores relacionados con un mayor riesgo de evolucionar a COVID-19 grave, visita el sitio web de los CDC: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Los proveedores de atención médica deben considerar el riesgo-beneficio para un paciente individual.

2.2 Posología

Para la infusión intravenosa:

- La solución coformulada de casirivimab e imdevimab en un vial y en viales individuales, incluido un paquete de dosis, deben diluirse antes de la administración intravenosa.
- Administrar 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab de manera conjunta como infusión intravenosa única mediante bomba o gravedad (consulta la [Tabla 1](#) y la [Tabla 2](#)).
- Monitorear clínicamente a los pacientes durante la infusión y observarlos durante, al menos, 1 hora después de completar la infusión.

Para la inyección subcutánea:

- Administrar 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab usando el vial coformulado o usando los viales individuales mediante inyección subcutánea (consulta la [Tabla 3](#)).
- Monitorear clínicamente a los pacientes después de las inyecciones y observar a los pacientes durante al menos 1 hora.

Casirivimab e imdevimab deben administrarse de forma conjunta lo antes posible después de una prueba viral de detección del SARS-CoV-2 con resultado positivo y dentro de los 10 días desde la aparición de los síntomas.

2.3 Ajuste de la dosis en poblaciones específicas

Embarazo o lactancia

No se recomienda ningún ajuste de la posología en mujeres embarazadas o lactantes (*consulta la sección Uso en poblaciones específicas [11.1, 11.2]*).

Uso pediátrico

No se recomienda ningún ajuste de la posología en pacientes pediátricos que pesan, al menos, 40 kg y tienen más de 12 años de edad. No se recomienda el uso de REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) en pacientes pediátricos que pesan menos de 40 kg y tienen menos de 12 años (*consulta la sección Uso en poblaciones específicas [11.3]*).

Deterioro de la función renal

No se recomienda ningún ajuste de la posología en pacientes con deterioro de la función renal (*consulta la sección Uso en poblaciones específicas [11.5]*).

2.4 Preparación y administración de la dosis

Existen DOS formulaciones diferentes de REGEN-COV:

- La solución coformulada de casirivimab e imdevimab está disponible como dos anticuerpos en una proporción de 1:1 en un vial.
- Casirivimab e imdevimab disponibles como soluciones individuales de anticuerpos en viales por separado:
 - suministradas en viales individuales, y
 - en paquete de dosis. El paquete de dosis contiene viales individuales de casirivimab e imdevimab, formas que pueden variar en cuanto al tamaño del vial, la concentración y el aspecto, y están disponibles en formas de paquete de dosis que incluyen 2, 5 y 8 cajas (*consulta la sección Información completa de prescripción de la EUA, Suministro/almacenamiento y manipulación [19]*).

Se recomienda enfáticamente la infusión intravenosa. La inyección subcutánea es una vía de administración alternativa cuando la infusión intravenosa no es viable y podría retrasar el tratamiento.

- Si está disponible el casirivimab o el imdevimab en un vial de 11.1 ml, puedes preparar dos dosis de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab de manera simultánea, ya sea en bolsas para administración intravenosa o en jeringas para inyección subcutánea. Desechar los restos del producto que queden en el vial.
- Mantener en el refrigerador los viales sin abrir de casirivimab e imdevimab en su caja original.
- Los viales sin abrir pueden usarse para preparar una dosis adicional.

Existen diferentes maneras de preparar las dos formulaciones. Seguir cuidadosamente los procedimientos de preparación a continuación.

Preparación de la infusión intravenosa

La vía de administración preferida del casirivimab y el imdevimab es mediante una infusión intravenosa después de la dilución.

Un profesional de atención médica calificado debe preparar la solución para infusión intravenosa de casirivimab e imdevimab mediante la técnica aséptica:

1. Retirar los viales de casirivimab e imdevimab del almacenamiento refrigerado y dejar que alcancen la temperatura ambiente durante aproximadamente 20 minutos antes de la preparación. **No exponer directamente al calor. No agitar los viales.**
2. Antes de la administración de casirivimab e imdevimab, inspeccionar visualmente los viales para comprobar que no haya material particulado ni pigmentación. En caso de que se observe material particulado o pigmentación, se debe desechar el vial y se debe reemplazar con uno nuevo.

- La solución para cada vial debe ser de transparente a ligeramente opalescente, entre incolora y amarilla pálida.
3. Obtener una bolsa para infusión intravenosa prellenada que contenga 50 ml, 100 ml, 150 ml o 250 ml de inyección de cloruro de sodio al 0.9%.
 4. Extraer la cantidad adecuada de casirivimab e imdevimab de cada vial respectivo e inyectarla en una bolsa para infusión prellenada que contenga cloruro de sodio al 0.9% para inyección (consulta la [Tabla 1](#)).
 5. Invertir con cuidado la bolsa de infusión de manera manual aproximadamente 10 veces para mezclar. **No agitar.**
 6. Este producto no contiene conservantes y, por lo tanto, la solución para infusión diluida debe administrarse de inmediato (consulta la [Tabla 2](#)).
 - Si no se puede administrar de inmediato, almacenar la solución para infusión diluida de casirivimab e imdevimab en el refrigerador a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F) durante menos de 36 horas o a temperatura ambiente de hasta 25 °C (77 °F) durante menos de 4 horas. Si la solución para infusión está refrigerada, dejar que alcance la temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos antes de la administración.

Tabla 1: Instrucciones recomendadas para diluir 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab para infusión intravenosa

Tamaño de la bolsa prellenada para infusión de cloruro de sodio al 0.9%	Preparación con el vial coformulado de casirivimab e imdevimab	Preparación del casirivimab y el imdevimab con viales individuales ^a
50 ml	Agregar 10 ml de casirivimab e imdevimab coformulados (1 vial) en una bolsa prellenada para infusión de cloruro de sodio al 0.9% y administrar según las instrucciones a continuación	Agregar lo siguiente:
100 ml		<ul style="list-style-type: none"> • 5 ml de casirivimab (se pueden usar 2 viales de 2.5 ml O 1 vial de 11.1 ml) y • 5 ml de imdevimab (se pueden usar 2 viales de 2.5 ml O 1 vial de 11.1 ml)
150 ml		e inyectar en una bolsa prellenada para infusión de cloruro de sodio al 0.9% y administrar según las instrucciones a continuación
250 ml		

^a Se agregan 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab a la misma bolsa para infusión y se administran de manera conjunta como infusión intravenosa única.

Administración mediante infusión intravenosa

Un profesional de atención médica calificado debe administrar la solución para infusión de casirivimab e imdevimab mediante la técnica aséptica.

- Reunir los materiales recomendados para la infusión:
 - Equipo de infusión de cloruro de polivinilo (PVC), PVC revestido con polietileno (PE) o poliuretano (PU)
 - Filtro de polietersulfona (PES) en línea o complementario de 0.2 micrones
- Conectar el equipo de infusión con la bolsa intravenosa.
- Preparar el equipo de infusión.
- Administrar la solución para infusión completa en la bolsa mediante bomba o gravedad a través de una vía intravenosa que contenga un filtro estéril de polietersulfona (PES) en línea o complementario de 0.2 micrones (consulta la [Tabla 1](#) y la [Tabla 2](#)). Debido a la posibilidad de que las bolsas prellenadas de solución salina se desborden, se debe administrar la solución para infusión completa en la bolsa para evitar la administración de dosis inferiores a las recomendadas.
- La solución para infusión preparada no debe administrarse de manera simultánea con otra medicación. Se desconoce la compatibilidad de la inyección de casirivimab e imdevimab con soluciones y medicamentos intravenosos que no sean la inyección de cloruro de sodio al 0.9%.
- Después de completar la infusión, **purgar los tubos** con la inyección de cloruro de sodio al 0.9% para garantizar la administración de la dosis requerida.
- Desechar el producto no utilizado.
- Monitorear clínicamente a los pacientes durante la administración y observarlos durante, al menos, 1 hora después de completar la infusión.

Tabla 2: Tasa de administración recomendada para la infusión intravenosa de casirivimab e imdevimab

Tamaño de la bolsa prellenada para infusión utilizada de cloruro de sodio al 0.9%	Tasa máxima de infusión	Tiempo mínimo de infusión
50 ml ^a	180 ml/h	20 minutos
100 ml	310 ml/h	21 minutos
150 ml	310 ml/h	31 minutos
250 ml	310 ml/h	50 minutos

^a El tiempo mínimo de infusión para los pacientes que recibieron casirivimab e imdevimab en conjunto con la bolsa prellenada para infusión de 50 ml de cloruro de sodio al 0.9% debe ser de, al menos, 20 minutos para garantizar su uso seguro.

Preparación de la inyección subcutánea

Retirar el/los vial(es) de casirivimab e imdevimab del almacenamiento refrigerado y dejar que alcancen la temperatura ambiente durante aproximadamente 20 minutos antes de la preparación. **No exponer directamente al calor. No agitar los viales.**

Antes de la administración de casirivimab e imdevimab, inspeccionar visualmente el/los vial(es) para comprobar que no haya material particulado ni pigmentación. En caso de que se observe material particulado o pigmentación, se debe desechar el vial y se debe reemplazar con uno nuevo. La solución para cada vial debe ser de transparente a ligeramente opalescente, entre incolora y amarilla pálida.

1. Se deben preparar 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab con 4 jeringas (Tabla 3). Obtener cuatro jeringas de polipropileno Luer Lock de 3 ml o 5 ml con conexión Luer y cuatro agujas de transferencia de calibre 21 y de 1½ pulgadas.
2. Extraer 2.5 ml de cada jeringa (total de 4 jeringas) (consulta la Tabla 3). Preparar las 4 jeringas al mismo tiempo.
3. Reemplazar la aguja de transferencia de calibre 21 por una aguja de calibre 25 o de calibre 27 para la inyección subcutánea.
4. Este producto no contiene conservantes y, por lo tanto, las jeringas preparadas deben administrarse de inmediato. Si no se pueden administrar de inmediato, almacenar las jeringas preparadas de casirivimab e imdevimab en el refrigerador a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F) durante no más de 4 horas o a temperatura ambiente de hasta 25 °C (77 °F) durante no más de 4 horas en total. Si las jeringas están refrigeradas, dejar que alcancen la temperatura ambiente durante aproximadamente 20 minutos antes de la administración.

Tabla 3: Preparación de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab para inyecciones subcutáneas

Preparar 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab	Preparación de 4 jeringas
Con un vial coformulado de casirivimab e imdevimab	Retirar 2.5 ml de la solución por jeringa y colocar en CUATRO jeringas por separado
Con viales individuales de casirivimab e imdevimab	<ul style="list-style-type: none"> • Casirivimab: Retirar 2.5 ml de la solución por jeringa y colocar en DOS jeringas por separado • Imdevimab: Retirar 2.5 ml de la solución por jeringa y colocar en DOS jeringas por separado <p style="text-align: center;">Para un total de 4 jeringas</p>

Administración de la inyección subcutánea

- Para administrar 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab, reunir 4 jeringas (consulta la [Tabla 3](#)) y preparar las inyecciones subcutáneas.
- Administrar las inyecciones subcutáneas de manera consecutiva, cada una en un lugar de inyección diferente, en el muslo, en el área posterior de la parte superior del brazo o en el abdomen, excepto 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo. Se debe evitar la cintura.
- Cuando se administren las inyecciones subcutáneas, se recomienda que los proveedores usen cuadrantes diferentes del abdomen, la parte superior de los muslos o el área posterior de la parte superior de los brazos para espaciar cada inyección subcutánea de 2.5 ml de casirivimab e imdevimab. NO inyectar en piel sensible, lastimada, con hematomas o cicatrices.
- Monitorear clínicamente a los pacientes después de las inyecciones y observar a los pacientes durante al menos 1 hora.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) está disponible en la siguiente manera:

1. Un vial único que contiene dos anticuerpos coformulados en una proporción de 1:1 de casirivimab e imdevimab. Casirivimab e imdevimab coformulados son una solución estéril, sin conservantes, de transparente a ligeramente opalescente, entre incolora y amarilla pálida disponible como:
 - Inyección: 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab por 10 ml (60 mg/60 mg por ml) en un vial de única dosis
2. Soluciones individuales de anticuerpos en viales por separado, que pueden suministrarse en cajas por separado o como un paquete de dosis.
 - Casirivimab es una solución estéril, sin conservantes, de transparente a ligeramente opalescente, entre incolora y amarilla pálida disponible como:
 - Inyección: vial monodosis de 300 mg/2.5 ml (120 mg/ml) o de 1332 mg/11.1 ml (120 mg/ml)
 - Imdevimab es una solución estéril, sin conservantes, de transparente a ligeramente opalescente, entre incolora y amarilla pálida disponible como:
 - Inyección: vial monodosis de 300 mg/2.5 ml (120 mg/ml) o de 1332 mg/11.1 ml (120 mg/ml)
 - Cada paquete de dosis de REGEN-COV contiene 1200 mg de casirivimab (REGN10933) y 1200 mg de imdevimab (REGN10987) (*consulta la sección Suministro/almacenamiento y manipulación [19]*). Es posible que las etiquetas de los viales y las cajas de casirivimab e imdevimab estén etiquetadas como REGN10933 y REGN10987, respectivamente.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Los datos clínicos existentes sobre REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) son limitados. Pueden producirse eventos adversos graves e imprevistos con el uso de REGEN-COV que no se hayan informado previamente.

5.1 Hipersensibilidad, incluidas la anafilaxia y las reacciones relacionadas con la infusión

Se han informado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, con la administración de REGEN-COV (casirivimab e imdevimab). Si aparecen signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad clínicamente importante o anafilaxia, interrumpir la administración de inmediato y comenzar a administrar medicamentos y/o cuidados complementarios adecuados.

Con la administración de REGEN-COV, se han observado reacciones relacionadas con la infusión, que aparecen durante la infusión y hasta 24 horas después de la infusión. Estas reacciones pueden ser graves o pueden poner en riesgo la vida.

Los signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión pueden incluir lo siguiente:

- fiebre, dificultad para respirar, disminución de la saturación de oxígeno, escalofríos, náuseas, arritmia (p. ej., fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia), dolor o molestias en el pecho, debilidad, alteración del estado mental, dolor de cabeza, broncoespasmos, hipotensión, hipertensión, angioedema, irritación de la garganta, erupción cutánea incluida la urticaria, prurito, mialgia, reacciones vasovagales (por ejemplo, presíncope, síncope) mareos, fatiga y diaforesis (*consulta la sección Resumen general de la seguridad [6.1]*).

Si se produce una reacción relacionada con la infusión, considerar ralentizar o interrumpir la infusión y administrar medicamentos y/o cuidados complementarios adecuados.

También se han informado reacciones de hipersensibilidad que se produjeron más de 24 horas después de la infusión con el uso de REGEN-COV en virtud de la Autorización de uso de emergencia.

5.2 Empeoramiento clínico después de la administración de REGEN-COV

Se ha informado el empeoramiento clínico de la COVID-19 después de la administración de REGEN-COV, y este puede incluir signos o síntomas de fiebre, hipoxia o un aumento de la dificultad para respirar, arritmia (p. ej., fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia), fatiga y alteración del estado mental. Algunos de estos eventos requirieron la hospitalización del

paciente. Se desconoce si estos eventos estuvieron relacionados con el uso de REGEN-COV o si se debieron a la evolución de la COVID-19.

5.3 Limitaciones de beneficios y riesgos potenciales en pacientes con COVID-19 grave

No se ha observado ningún beneficio del tratamiento con REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) en los pacientes hospitalizados debido a la COVID-19. Los anticuerpos monoclonales, como REGEN-COV, pueden estar relacionados con el empeoramiento de resultados clínicos cuando se los administra a pacientes hospitalizados con COVID-19 que requieren oxígeno de alto flujo o ventilación mecánica. Por lo tanto, el uso de REGEN-COV no está autorizado en pacientes (*consulta la sección Limitaciones del uso autorizado*):

- que se encuentran hospitalizados debido a la COVID-19, O
- que requieren oxigenoterapia debido a la COVID-19, O
- que requieren un aumento de la tasa de flujo de oxígeno inicial debido a la COVID-19 en aquellos que reciben oxigenoterapia crónica debido a una comorbilidad subyacente no relacionada con la COVID-19.

6 RESUMEN GENERAL DE LA SEGURIDAD

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

En total, se ha expuesto a más de 9000 sujetos a REGEN-COV intravenoso (casirivimab e imdevimab) en ensayos clínicos realizados en sujetos hospitalizados y no hospitalizados.

La seguridad de REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) se basa en los análisis de COV-2067, un ensayo de fase 1/2/3 de 6311 sujetos ambulatorios (no hospitalizados) con COVID-19. Este es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en sujetos con COVID-19 leve a moderada, de quienes se obtuvo una muestra para la primera determinación de infección viral positiva del SARS-CoV-2 dentro de los 3 días antes del inicio de la infusión. En la fase 3 del ensayo, se trató a los sujetos con una única infusión intravenosa de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab (n = 827), o 1200 mg de casirivimab y 1200 mg de imdevimab (n = 1849), o 4000 mg de casirivimab y 4000 mg de imdevimab (n = 1012), o placebo (n = 1843). La administración de REGEN-COV no está autorizada en la dosis de 4000 mg de casirivimab y 4000 mg de imdevimab. La administración de 1200 mg de casirivimab y 1200 mg de imdevimab ya no está autorizada en virtud de esta EUA (*consulta la sección Resultados de ensayos clínicos y datos complementarios para la EUA [18]*).

En un análisis conjunto de la fase 1/2/3, se observaron reacciones de grado 2 o más de gravedad relacionadas con la infusión (evento adverso que el investigador evaluó como relacionado causalmente) en 10/4206 (0.2%) de los participantes que recibieron REGEN-COV en la dosis autorizada o una dosis mayor (*consulta la sección Advertencias y precauciones [5.1]*).

En general, en la fase 1/2/3, tres sujetos que recibieron la dosis de 8000 mg de REGEN-COV y un sujeto que recibió la dosis de 1200 mg de casirivimab y 1200 mg de imdevimab, las reacciones relacionadas con la infusión (urticaria, prurito, eritema, pirexia, falta de aliento,

opresión en el pecho, náuseas, vómitos, erupción cutánea) provocaron la discontinuación permanente de la infusión. Se resolvieron todos los eventos (*consulta la sección Advertencias y precauciones [5.1]*).

Se informaron reacciones anafilácticas en el programa clínico en sujetos que recibieron REGEN-COV. Los eventos comenzaron 1 hora después de que se completara la infusión, y al menos un caso requirió un tratamiento que incluyó epinefrina. Los eventos se resolvieron.

La seguridad de la administración subcutánea se basa en un análisis del HV-2093, un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evaluó la seguridad y el perfil farmacocinético en sujetos adultos sanos y voluntarios. Se aleatorizó a los sujetos en una proporción de 3:1 a REGEN-COV (n = 729) o al placebo (n = 240). Se observaron reacciones en el lugar de la inyección en el 12% y el 4% de los sujetos después de una única administración de la dosis en las ramas de casirivimab e imdevimab y de placebo, respectivamente; los hallazgos restantes sobre la seguridad con la administración subcutánea en la rama de casirivimab e imdevimab fueron similares a los hallazgos sobre la seguridad que se observaron con la administración intravenosa en el COV-2067.

7 RECOMENDACIONES PARA EL MONITOREO DE PACIENTES

Monitorear clínicamente a los pacientes durante la infusión y observarlos durante, al menos, 1 hora después de completar la infusión intravenosa o la administración de la dosis subcutánea (*consulta la sección Advertencias y precauciones [5.1] y Experiencia en ensayos clínicos [6.1]*).

8 INSTRUCCIONES Y REQUISITOS DE INFORME DE REACCIONES ADVERSAS Y ERRORES DE MEDICACIÓN

Los ensayos clínicos que evalúan la seguridad de REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) se encuentran en curso (*consulta la sección Resumen general de la seguridad [6]*).

Completar un formulario de MedWatch de la FDA para informar todos los errores de medicación y eventos adversos graves* que se producen durante el uso de REGEN-COV y que se consideran potencialmente relacionados con REGEN-COV es obligatorio y debe realizarlo el proveedor de atención médica que prescribe y/o la persona designada por el proveedor. Estos eventos adversos se deben informar dentro de los 7 días calendario desde el inicio del evento:

* Los eventos adversos graves se definen como:

- muerte;
- evento adverso potencialmente mortal;
- hospitalización o extensión de una hospitalización existente;
- incapacidad persistente o importante o un trastorno considerable de la capacidad de llevar a cabo funciones de la vida cotidiana;
- anomalía congénita/defecto de nacimiento;

- intervención médica o quirúrgica para prevenir la muerte, un evento potencialmente mortal, hospitalización, discapacidad o anomalía congénita.

Si se produce un evento adverso grave e imprevisto y parece estar relacionado con el uso de REGEN-COV, el proveedor de atención médica que prescribe y/o la persona designada por el proveedor deben completar y enviar un formulario de MedWatch a la FDA mediante uno de los siguientes métodos:

- Completar y enviar el informe en línea: www.fda.gov/medwatch/report.htm, o
- Completar y enviar un Formulario FDA 3500 con franqueo pagado (<https://www.fda.gov/media/76299/download>) y entregarlo por:
 - Correo a MedWatch, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852-9787, o
 - Fax (1-800-FDA-0178), o
- Llamar al 1-800-FDA-1088 para solicitar un formulario de informe.

IMPORTANTE: Al informar eventos adversos o errores de medicación a MedWatch, se debe completar todo el formulario con información detallada. Es importante que la información proporcionada a la FDA sea lo más detallada y completa posible. Información que se debe incluir:

- Información demográfica del paciente (p. ej., iniciales, fecha de nacimiento del paciente).
- Historial médico pertinente.
- Detalles pertinentes sobre internación y curso de la enfermedad.
- Medicamentos concomitantes.
- Momento de ocurrencia de los eventos adversos en relación con la administración de REGEN-COV.
- Información de laboratorio y virología pertinente.
- Desenlace del evento y cualquier información adicional de seguimiento si se encuentra disponible al momento de completar el informe de MedWatch. Deben completarse informes posteriores sobre la información de seguimiento si se dispone de detalles adicionales.

Se destacan los siguientes pasos para proporcionar la información necesaria para el seguimiento de la seguridad:

1. En la sección A, casilla 1, proporcionar las iniciales del paciente en el Identificador del paciente.
2. En la sección A, casilla 2, proporcionar la fecha de nacimiento o la edad del paciente.
3. En la sección B, casilla 5, describir el evento:
 - a. Escribir “Uso de REGEN-COV para tratar la COVID-19 en virtud de la Autorización de uso de emergencia (EUA)” en el primer renglón.
 - b. Proporcionar un informe detallado de errores de medicación y/o eventos adversos. Es importante proporcionar información detallada sobre el paciente y los eventos adversos/errores de medicación para una evaluación constante de la seguridad de este medicamento no aprobado. Consultar la información que se debe incluir mencionada arriba.
4. En la sección G, casilla 1, proporcionar el nombre y la dirección:

- a. Proporcionar el nombre y la información de contacto del proveedor de atención médica que prescribe o de la persona designada por la institución responsable del informe.
- b. Proporcionar la dirección de la institución que realiza el tratamiento (NO la dirección del consultorio del proveedor de atención médica).

9 OTROS REQUISITOS DE INFORME

Los centros y los proveedores de atención médica deben informar acerca de los datos de utilización y la información terapéutica mediante HHS Protect, Teletracking o la Red Nacional de Seguridad en la Salud (NHSN), según las indicaciones del Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS).

Además, se debe enviar una copia de todos los formularios de MedWatch de la FDA a:
Regeneron Pharmaceuticals, Inc

Fax: 1-888-876-2736

Correo electrónico: medical.information@regeneron.com

O llamar a Regeneron Pharmaceuticals al 1-844-734-6643 para informar eventos adversos.

10 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

REGEN-COV está compuesto por 2 anticuerpos monoclonales (mAb), casirivimab e imdevimab, que no se excretan por vía renal ni son metabolizados por enzimas del citocromo P450; por lo tanto, no es probable que se produzcan interacciones con medicamentos concomitantes que se excretan por vía renal o que son sustratos, inductores o inhibidores de enzimas del citocromo P450.

11 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

11.1 Embarazo

Resumen del riesgo

No hay datos suficientes para evaluar un riesgo asociado con el medicamento de defectos congénitos importantes, abortos espontáneos o desenlaces adversos para la madre o el feto. REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) debe utilizarse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial supera el riesgo potencial para la madre y el feto.

No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva no clínica con casirivimab e imdevimab. No se detectó ninguna unión de interés clínico en un estudio de reactividad tisular cruzada con casirivimab e imdevimab con tejidos fetales humanos. Se sabe que los anticuerpos humanos de inmunoglobulina G1 (IgG1) cruzan la barrera placentaria; por lo tanto, casirivimab e imdevimab tienen el potencial de ser transferidos de la madre al feto en desarrollo. Se desconoce si la transferencia potencial de casirivimab e imdevimab proporciona algún beneficio o riesgo del tratamiento al feto en desarrollo.

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

11.2 Lactancia

Resumen del riesgo

No existen datos disponibles sobre la presencia de casirivimab y/o imdevimab en la leche materna o animal, los efectos en los niños lactantes o los efectos del medicamento en la producción de leche. Se sabe que la IgG materna está presente en la leche materna. Se deben considerar los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) y cualquier efecto adverso potencial que REGEN-COV o la afección materna subyacente pudieran tener en el niño lactante. Las personas que amamantan que tienen COVID-19 deben seguir los métodos que indican las pautas clínicas para evitar exponer al lactante a la COVID-19.

11.3 Uso pediátrico

REGEN-COV no está autorizado para su uso en pacientes pediátricos menores de 12 años o que pesen menos de 40 kg. En un ensayo clínico en curso, se está evaluando la seguridad y la efectividad de casirivimab e imdevimab en pacientes pediátricos y adolescentes. Se espera que la pauta de administración recomendada provoque exposiciones en suero de casirivimab e imdevimab en pacientes de 12 años de edad en adelante y que pesen, al menos, 40 kg similares a las observadas en adultos, ya que se ha incluido a adultos con un peso corporal similar en los ensayos COV-2067 y HV-2093.

11.4 Uso geriátrico

De los 4567 sujetos con infección por SARS-CoV-2 aleatorizados en el ensayo COV-2067, el 14% tenía 65 años de edad en adelante y el 4% tenía 75 años de edad en adelante. De los 974 sujetos aleatorizados en el ensayo HV-2093, el 13% tenía 65 años de edad en adelante y el 2% tenía 75 años de edad en adelante. Se desconoce la diferencia en la farmacocinética (PK) de casirivimab e imdevimab en pacientes geriátricos en comparación con pacientes más jóvenes (*consulta la sección Resultados de ensayos clínicos y datos complementarios para la EUA [18.1]*).

11.5 Deterioro de la función renal

Casirivimab e imdevimab no se eliminan intactos en la orina. Por lo tanto, no se espera que el deterioro de la función renal afecte la exposición de casirivimab e imdevimab.

11.6 Deterioro de la función hepática

Se desconoce el efecto del deterioro de la función hepática en la PK de casirivimab e imdevimab.

11.7 Otras poblaciones específicas

Se desconoce el efecto de otras covariables (p. ej., sexo, raza, peso corporal, gravedad de la enfermedad) en la PK de casirivimab e imdevimab.

12 SOBREDOSIS

Se han administrado dosis de hasta 8000 mg (4000 mg de casirivimab y 4000 mg de imdevimab, superiores a 3 veces la dosis recomendada) en ensayos clínicos sin toxicidad limitante de dosis. El tratamiento de la sobredosis debe incluir medidas complementarias generales, incluidos el monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente. No existe un antídoto específico para la sobredosis con REGEN-COV (casirivimab e imdevimab).

13 DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

Casirivimab, un anticuerpo monoclonal (mAb) humano de inmunoglobulina G-1 (IgG1), es un heterotetrámero covalente compuesto por 2 cadenas pesadas y 2 cadenas livianas producidas por tecnología de ADN recombinante en cultivo en suspensión de células de ovario de hámster chino (CHO) y tiene un peso molecular aproximado de 145.23 kDa.

Casirivimab inyectable es una solución estéril, sin conservantes, de transparente a ligeramente opalescente, entre incolora y amarilla pálida en un vial monodosis para infusión intravenosa después de su dilución disponible como solución de 300 mg/2.5 ml (120 mg/ml) o de 1332 mg/11.1 ml (120 mg/ml) y debe administrarse con imdevimab. Los tapones de los viales no están fabricados con látex de caucho natural.

- Casirivimab: Cada 2.5 ml de solución contiene 300 mg de casirivimab, L-histidina (1.9 mg), L-histidina monoclóridato monohidrato (2.7 mg), polisorbato 80 (2.5 mg), sacarosa (200 mg) y agua para inyección, USP. El pH es de 6.0.
- Casirivimab: Cada 11.1 ml de solución contiene 1332 mg de casirivimab, L-histidina (8.3 mg), L-histidina monoclóridato monohidrato (12.1 mg), polisorbato 80 (11.1 mg), sacarosa (888 mg) y agua para inyección, USP. El pH es de 6.0.

Imdevimab, un mAb humano de IgG1, es un heterotetrámero covalente compuesto por 2 cadenas pesadas y 2 cadenas livianas producidas por tecnología de ADN recombinante en cultivo en suspensión de células de ovario de hámster chino (CHO) y tiene un peso molecular aproximado de 144.14 kDa.

Imdevimab inyectable es una solución estéril, sin conservantes, de transparente a ligeramente opalescente, entre incolora y amarilla pálida en un vial monodosis para infusión intravenosa

después de su dilución disponible como solución de 300 mg/2.5 ml (120 mg/ml) o de 1332 mg/11.1 ml (120 mg/ml) y debe administrarse con casirivimab. Los tapones de los viales no están fabricados con látex de caucho natural.

- Imdevimab: Cada 2.5 ml de solución contiene 300 mg de imdevimab, L-histidina (1.9 mg), L-histidina monoclóridato monohidrato (2.7 mg), polisorbato 80 (2.5 mg), sacarosa (200 mg) y agua para inyección, USP. El pH es de 6.0.
- Imdevimab: Cada 11.1 ml de solución contiene 1332 mg de imdevimab, L-histidina (8.3 mg), L-histidina monoclóridato monohidrato (12.1 mg), polisorbato 80 (11.1 mg), sacarosa (888 mg) y agua para inyección, USP. El pH es de 6.0.

La inyección de REGEN-COV (solución de casirivimab e imdevimab) es una solución estéril, sin conservantes, de transparente a ligeramente opalescente y entre incolora y amarilla pálida, que se suministra en un vial monodosis para infusión intravenosa después de la dilución. Los tapones de los viales no están fabricados con látex de caucho natural.

- Cada 10 ml de solución contiene 600 mg de casirivimab, 600 mg de imdevimab, L-histidina (7.4 mg), L-histidina monoclóridato monohidrato (10.9 mg), polisorbato 80 (10.0 mg), sacarosa (800 mg) y agua para inyección, USP. El pH es de 6.0.

14 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

14.1 Mecanismo de acción

Casirivimab (IgG1 κ) e imdevimab (IgG1 λ) son dos mAb humanos recombinantes no modificados en las regiones Fc. Casirivimab e imdevimab se unen a epítomos no superpuestos del dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 con constantes de disociación $K_D = 45.8$ pM y 46.7 pM, respectivamente. Casirivimab, imdevimab y casirivimab e imdevimab en conjunto bloquearon la unión del RBD al receptor humano ACE2 con valores de IC_{50} de 56.4 pM, 165 pM y 81.8 pM, respectivamente (*consulta la sección Información de resistencia/microbiología [15]*).

14.2 Farmacodinámica

El ensayo COV-2067 evaluó REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) con dosis de hasta 6.66 veces superiores a la dosis recomendada (600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab; 1200 mg de casirivimab y 1200 mg de imdevimab; 4000 mg de casirivimab y 4000 mg de imdevimab) en pacientes ambulatorios con COVID-19. Se identificó una relación dosis-respuesta uniforme para la eficacia de REGEN-COV en todas las dosis, según la carga viral y los resultados clínicos. Se observaron reducciones similares en la carga viral (\log_{10} copias/ml) en sujetos que recibieron las dosis intravenosas (600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab) y las subcutáneas (600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab); sin embargo, solo están disponibles datos limitados de los resultados clínicos con respecto a la vía de administración subcutánea para el tratamiento de pacientes sintomáticos.

14.3 Farmacocinética

Tanto el casirivimab como el imdevimab exhibieron una farmacocinética (PK) lineal y proporcional a la dosis entre las dosis (600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab) y (4000 mg de casirivimab y 4000 mg de imdevimab) de REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) después de la administración intravenosa de una única dosis. En la [Tabla 4](#), se proporciona un resumen de los parámetros PK después de una dosis intravenosa única (600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab) para cada anticuerpo.

Tabla 4: Resumen de los parámetros PK de casirivimab e imdevimab después de una dosis intravenosa única de REGEN-COV de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab en el estudio COV-2067

Parámetro PK ¹	Casirivimab	Imdevimab
C _{coi} (mg/l) ²	192 (80.9)	198 (84.8)
C ₂₈ (mg/l) ³	46.2 (22.3)	38.5 (19.7)

¹ Media (SD).

² Concentración al final de la infusión de 1 hora.

³ Concentración observada 28 días después de la administración de la dosis, es decir, en el día 29, según lo definido en el protocolo.

En la [Tabla 5](#), se proporciona un resumen de los parámetros PK después de una dosis subcutánea única de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab.

Tabla 5: Resumen de los parámetros PK de casirivimab e imdevimab después de una dosis subcutánea única de REGEN-COV de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab

Parámetro PK ^{1, 5}	Casirivimab	Imdevimab
C _{máx.} (mg/l)	55.6 (22.2)	52.7 (22.5)
t _{máx.} (día) ²	8.00 (4.00, 87.0)	7.00 (4.00, 15.0)
AUC ₀₋₂₈ (mg•día/l)	1060 (363)	950 (362)
AUC _{inf.} (mg•día/l) ³	2580 (1349)	1990 (1141)
C ₂₈ (mg/l) ⁴	30.7 (11.9)	24.8 (9.58)
Vida media (día)	31.8 (8.35)	26.9 (6.80)

¹ Media (SD).

² Mediana (rango).

³ Valor informado de los sujetos con %AUC_{inf.} extrapolado <20%.

⁴ Concentración observada 28 días después de la administración de la dosis, es decir, en el día 29.

⁵ Concentración media (SD) a las 24 horas (C₂₄) de casirivimab e imdevimab en suero con una dosis SC de 1200, 22.5 (11.0) mg/l y 25.0 (16.4) mg/l, respectivamente.

Poblaciones específicas

Se desconoce el efecto de diferentes covariables (p. ej., sexo, raza, peso corporal, gravedad de la enfermedad, deterioro de la función hepática) en la PK de casirivimab e imdevimab. No se espera que el deterioro de la función renal afecte la PK de casirivimab e imdevimab, ya que se sabe que los mAb con un peso molecular >69 kDa no se eliminan por vía renal. De manera similar, no se espera que la diálisis afecte la PK de casirivimab e imdevimab.

Interacciones farmacológicas

Casirivimab e imdevimab son mAb que no se excretan por vía renal ni son metabolizados por enzimas del citocromo P450; por lo tanto, no es probable que se produzcan interacciones con medicamentos concomitantes que se excretan por vía renal o que son sustratos, inductores o inhibidores de enzimas del citocromo P450 (*consulta la sección Interacciones farmacológicas [10]*).

15 INFORMACIÓN DE RESISTENCIA/MICROBIOLOGÍA

Actividad antiviral

En un ensayo de neutralización del virus SARS-CoV-2 en células Vero E6, casirivimab, imdevimab y casirivimab e imdevimab en conjunto neutralizaron el SARS-CoV-2 (aislado USA-WA1/2020) con valores de EC₅₀ 37.4 pM (0.006 µg/ml), 42.1 pM (0.006 µg/ml) y 31.0 pM (0.005 µg/ml), respectivamente.

Se evaluaron la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP) con células diana Jurkat que expresan la proteína de la espícula del SARS-CoV-2. Casirivimab, imdevimab y casirivimab e imdevimab en conjunto mediaron la ADCC con células efectoras citolíticas naturales (NK) humanas. Casirivimab, imdevimab y casirivimab e imdevimab en conjunto mediaron la ADCP con macrófagos humanos. Casirivimab, imdevimab y casirivimab e imdevimab en conjunto no mediaron la citotoxicidad dependiente del complemento en análisis en células aisladas.

Amplificación de la infección dependiente de anticuerpos (ADE)

Se evaluó el potencial de casirivimab y de imdevimab para mediar la entrada del virus en líneas de inmunocitos coincubados con partículas similares al virus (VLP) de la estomatitis vesicular (VSV) recombinante seudotipadas con la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 en

concentraciones de mAb aproximadamente 10 veces por debajo de los valores respectivos de EC₅₀ de neutralización. Casirivimab e imdevimab en conjunto e imdevimab solo, pero no casirivimab solo, mediaron la entrada de VLP seudotipadas en células Raji FcγR2⁺ y THP1 FcγR1⁺/FcγR2⁺ (infección máxima en la totalidad de células de 1.34% y 0.24%, respectivamente, para imdevimab; 0.69% y 0.06%, respectivamente, para casirivimab e imdevimab en conjunto), pero no en otras líneas celulares probadas (células IM9, K562, Ramos y U937).

Resistencia antiviral

Existe un riesgo potencial de fracaso del tratamiento debido al desarrollo de variantes virales que son resistentes a casirivimab e imdevimab administrados en conjunto. Los proveedores de atención médica que prescriben deben tener en cuenta la prevalencia de las variantes del SARS-CoV-2 en su área, si están disponibles los datos, cuando consideren las opciones de tratamiento.

Se identificaron variantes resistentes después de dos pases en el cultivo de células de VSV recombinante que codifican la proteína de la espícula del SARS-CoV-2 en presencia de casirivimab o imdevimab de manera individual, pero no después de los dos pases en presencia de casirivimab e imdevimab en conjunto. Las variantes que demostraron una reducción en la susceptibilidad al casirivimab solo incluyeron aquellas con sustituciones de aminoácidos de la proteína de la espícula K417E (182 veces), K417N (7 veces), K417R (61 veces), Y453F (>438 veces), L455F (80 veces), E484K (25 veces), F486V (>438 veces) y Q493K (>438 veces). Las variantes que demostraron una reducción en la susceptibilidad al imdevimab solo incluyeron sustituciones de K444N (>755 veces), K444Q (>548 veces), K444T (>1033 veces) y V445A (548 veces). Casirivimab e imdevimab en conjunto demostraron una reducción en la susceptibilidad a las variantes con sustituciones de K444T (6 veces) y V445A (5 veces).

En ensayos de neutralización que utilizaron VLP del VSV seudotipadas con variantes de la proteína de la espícula identificadas en el SARS-CoV-2 circulante, las variantes con una reducción en la susceptibilidad al casirivimab solo incluyeron aquellas sustituciones de E406D (51 veces), V445T (107 veces), E484Q (19 veces), G485D (5 veces), G476S (5 veces), F486L (61 veces), F486S (>715 veces), Q493E (446 veces), Q493R (70 veces) y S494P (5 veces), y las variantes con reducción en la susceptibilidad al imdevimab solo incluyeron aquellos con sustituciones de P337L (5 veces), N439K (463 veces), N439V (4 veces), N440K (28 veces), K444L (153 veces), K444M (1577 veces), G446V (135 veces), N450D (9 veces), Q493R (5 veces), Q498H (17 veces) y P499S (206 veces). La sustitución de G476D tuvo un impacto (de 4 veces) en casirivimab e imdevimab en conjunto.

Casirivimab e imdevimab de manera individual y en conjunto retuvieron la actividad neutralizante contra las VLP seudotipadas que expresan todas las sustituciones de la proteína espicular que se encontraron en el linaje B.1.1.7 (de origen británico) y contra las VLP seudotipadas que expresan solo N501Y que se encontraron en B.1.1.7 y en otros linajes circulantes (Tabla 6). Casirivimab e imdevimab en conjunto retuvieron la actividad neutralizante contra las VLP seudotipadas que expresan todas las sustituciones de la proteína espicular o las

sustituciones individuales de K417N, E484K o N501Y, que se encontraron en el linaje B.1.1351 (de origen sudafricano) y todas las sustituciones de la proteína espicular o las sustituciones clave de K417T+E484K, que se encontraron en el linaje P.1 (de origen brasilero), aunque el casirivimab solo y no el imdevimab tuvo una reducción en la actividad contra las VLP seudotipadas que expresan K417N o E484K, según lo indicado anteriormente. La sustitución de E484K también se encontró en el linaje B.1.526 (con origen en Nueva York). Casirivimab e imdevimab, de manera individual y en conjunto, retuvieron la actividad neutralizante contra la sustitución de L452R que se encontró en los linajes B.1.427/B.1.429 (con origen en California). Casirivimab e imdevimab, de manera individual y en conjunto, retuvieron la actividad neutralizante contra las VLP seudotipadas que expresaron sustituciones de L452R + K478T que se encontraron en el linaje B.1.617.2 (de origen en India). Casirivimab e imdevimab en conjunto retuvieron la actividad neutralizante contra las VLP seudotipadas que expresan sustituciones de L452R + E484Q, que se encontraron en los linajes B.1.617.1/B.1.617.3 (con origen en India), aunque el casirivimab solo y no el imdevimab tuvo una reducción en la actividad contra las VLP seudotipadas que expresan E484Q, según lo indicado anteriormente.

Tabla 6: Datos sobre la neutralización de las partículas seudotipadas similares al virus con respecto a las sustituciones de las variantes del SARS-CoV-2 con casirivimab e imdevimab en conjunto

Linaje con sustitución de la proteína espicular	Sustituciones clave evaluadas	Reducción en la susceptibilidad
B.1.1.7 (de origen británico)	N501Y ^a	Sin cambios ^d
B.1.351 (de origen sudafricano)	K417N, E484K, N501Y ^b	Sin cambios ^d
P.1 (de origen brasilero)	K417T + E484K ^c	Sin cambios ^d
B.1.427/B.1.429 (de origen en California)	L452R	Sin cambios ^d
B.1.526 (de origen en Nueva York) ^e	E484K	Sin cambios ^d
B.1.617.1/B.1.617.3 (de origen en India)	L452R + E484Q	Sin cambios ^d
B.1.617.2 (de origen en India)	L452R + K478T	Sin cambios ^d

^a Se evaluaron las VLP seudotipadas que expresan la proteína espicular de la variante completa. Se presentaron los siguientes cambios de la proteína espicular de tipo natural en la variante: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Se evaluaron las VLP seudotipadas que expresan la proteína espicular de la variante completa. Se presentaron los siguientes cambios de la proteína espicular de tipo natural en la variante: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Se evaluaron las VLP seudotipadas que expresan la proteína espicular de la variante completa. Se presentaron los siguientes cambios de la proteína espicular de tipo natural en la variante: L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I, V1176F

^d Sin cambios: reducción de ≤ 2 veces en la susceptibilidad.

^e No todas las cepas del linaje de Nueva York presentan la sustitución de E484K (a partir de febrero de 2021).

Se desconoce cómo los datos de las VLP seudotipadas se correlacionan con los resultados clínicos.

En el ensayo clínico COV-2067, los datos interinos indicaron que únicamente se produjo una variante (G446V) en una fracción alélica $\geq 15\%$, que se detectó en 3/66 sujetos que tuvieron datos de secuenciación de nucleótidos, cada uno en un punto temporal único (dos al inicio en sujetos de los grupos de placebo y de 2400 mg de los grupos de casirivimab e imdevimab, y uno

el día 25 en un sujeto del grupo de 8.000 mg de casirivimab e imdevimab). La variante G446V tuvo una susceptibilidad a imdevimab 135 veces menor en comparación con el tipo natural en un análisis de neutralización de VLP del VSV seudotipadas, pero conservó la susceptibilidad a casirivimab solo y a casirivimab e imdevimab en conjunto.

Es posible que las variantes asociadas con la resistencia a casirivimab e imdevimab en conjunto tuvieran una resistencia cruzada a otros mAb dirigidos al dominio de unión al receptor de SARS-CoV-2. Se desconoce el efecto clínico.

Atenuación de la respuesta inmunitaria

Existe un riesgo teórico de que la administración de anticuerpos pueda atenuar la respuesta inmunitaria endógena al SARS-CoV-2 y aumentar la susceptibilidad de los pacientes a una reinfección.

16 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

No se han realizado estudios de carcinogenicidad, genotoxicidad ni toxicidad reproductiva con casirivimab e imdevimab.

En un estudio de toxicología en monos cynomolgus, casirivimab e imdevimab no tuvieron efectos adversos cuando se administraron por vía intravenosa. Se observaron hallazgos no adversos en el hígado (aumentos menores transitorios en AST y ALT).

No se detectó ninguna unión de interés clínico en estudios de reactividad tisular cruzada con casirivimab e imdevimab con tejidos fetales y adultos humanos.

17 DATOS FARMACOLÓGICOS Y DE EFICACIA DE ANIMALES

Se evaluó casirivimab e imdevimab administrados en conjunto en modelos de tratamiento de infección con SARS-CoV-2 en macacos rhesus y hámsteres sirios dorados. La administración terapéutica del casirivimab e imdevimab en conjunto en dosis de 25 mg/kg o 150 mg/kg en macacos rhesus (n = 4 para cada grupo de administración de la dosis) 1 día después de la infección provocó reducciones de, aproximadamente, 1-2 log₁₀ en el ARN viral genómico y subgenómico en hisopados nasofaríngeos y en hisopados bucales el día 4 después de la exposición en la mayoría de los animales, y redujo la patología pulmonar en relación con los animales tratados con placebo. La administración terapéutica del casirivimab e imdevimab en conjunto en dosis de 5 mg/kg y 50 mg/kg en hámsteres 1 día después de la infección provocó una reducción en la pérdida de peso, en relación con los animales tratados con placebo, pero no tuvo efectos claros en la carga viral en el tejido pulmonar. Se desconoce la aplicabilidad de estos hallazgos en un entorno clínico.

18 RESULTADOS DE ENSAYOS CLÍNICOS Y DATOS COMPLEMENTARIOS PARA LA EUA

18.1 COVID-19 leve a moderada (COV-2067)

Los datos que respaldan esta EUA se basan en el análisis de la fase 1/2/3 del ensayo COV-2067 (NCT04425629). Este es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evalúa el uso de REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) para el tratamiento de sujetos con COVID-19 leve a moderada (sujetos con síntomas de COVID-19 que no se encuentran hospitalizados). En la cohorte 1 se enroló a sujetos adultos que no hubieran sido hospitalizados y que tuvieran 1 o más síntomas de la COVID-19 que fueran de gravedad leve, como mínimo. El tratamiento se inició dentro de los 3 días después de obtener una determinación positiva de infección viral del SARS-CoV-2. Los sujetos en el análisis de eficacia primaria de fase 3 cumplieron con los criterios de alto riesgo de evolucionar a COVID-19 grave, según se presenta en la Sección 2.

En la fase 3 del ensayo, se aleatorizó a 4567 sujetos con al menos un factor de riesgo de desarrollar COVID-19 grave con una única infusión intravenosa de los grupos de 600 mg de casirivimab y de 600 mg de imdevimab (n = 838), 1200 mg de casirivimab y 1200 mg de imdevimab (n = 1529), 4000 mg de casirivimab y 4000 mg de imdevimab (n = 700), o placebo (n = 1500). Al comienzo de la fase 3, las dos dosis de REGEN-COV fueron de 4000 mg y 1200 mg de cada componente; sin embargo, según los análisis de eficacia de fase 1/2 que mostraron que las dosis de 4000 mg y 1200 mg de cada componente eran similares, se modificó la sección de la fase 3 del protocolo para comparar la dosis de 1200 mg de cada componente frente al placebo y la dosis de 600 mg de cada componente frente al placebo. Las comparaciones se llevaron a cabo entre los sujetos aleatorizados a la dosis específica de REGEN-COV y los sujetos que fueron actualmente aleatorizados al placebo.

Al inicio, en todos los sujetos aleatorizados y con al menos un factor de riesgo, la mediana de la edad fue de 50 años (el 13% de los sujetos tenía 65 años o más), el 52% de los sujetos eran mujeres, el 84% eran blancos, el 36% eran hispanos o latinos y el 5% eran negros o afroamericanos. En los sujetos con datos disponibles acerca de sus síntomas en el inicio, el 15 % presentó síntomas leves, el 42 %, síntomas moderados, el 42%, síntomas graves, y el 2% no informó síntomas en el inicio; la mediana de la duración de los síntomas fue de 3 días; la carga viral media fue de 6.2 log₁₀ copias/ml al inicio. Hubo un buen equilibrio entre la información demográfica y las características de la enfermedad al inicio en los grupos de tratamiento con casirivimab e imdevimab y placebo.

El criterio de valoración primario fue la proporción de sujetos con ≥ 1 hospitalización relacionada con la COVID-19 o muerte por cualquier causa en el día 29, en sujetos con RT-qPCR con resultado positivo para el SARS-CoV-2 a partir de muestras de hisopado nasofaríngeo (NP) en la aleatorización y con, al menos, un factor de riesgo de desarrollar COVID-19 grave, es decir, el conjunto de análisis completo modificado (mFAS). En el mFAS, los eventos (hospitalización relacionada con la COVID-19 o muerte por cualquier causa en el día 29) se produjeron en 7 (1.0%) sujetos tratados con 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab, en comparación con 24 (3%) sujetos aleatorizados actualmente a recibir el placebo, lo que demostró una reducción del 70% en hospitalizaciones relacionadas con la COVID-19 y en las muertes por

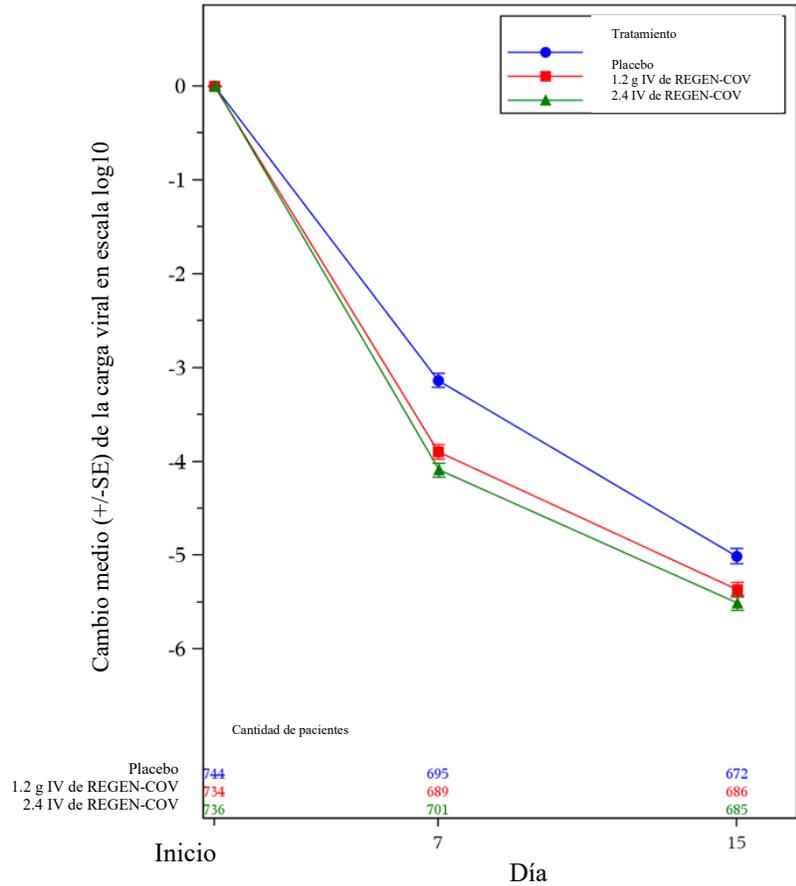
cualquier causa en comparación con el placebo ($p = 0.0024$). Los eventos se produjeron en 18 (1.3%) sujetos tratados con 1200 mg de casirivimab y 1200 mg de imdevimab en comparación con 62 (5%) sujetos aleatorizados actualmente a recibir el placebo, lo que demostró una reducción del 71% en comparación con el placebo (REGEN-COV 1% frente a placebo 5%, $p < 0.0001$). En el análisis de la dosis de 1200 mg, se produjo 1 muerte en la rama de REGEN-COV y en la rama del placebo ($p = 1.0$); en el análisis de la dosis de 2400 mg, se produjeron 1 y 3 muertes, respectivamente, en las ramas de REGEN-COV y del placebo ($p = 0.3721$). En general, se observaron efectos similares en las dosis de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab y de 1200 mg de casirivimab y 1200 mg de imdevimab, lo que indica la ausencia de un efecto de la dosis; por lo tanto, la dosis de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab está autorizada, y la dosis de 1200 mg de casirivimab y de 1200 mg de imdevimab ya no está autorizada en virtud de esta EUA (consulta la [Tabla 7](#)). Los resultados fueron consistentes en los subgrupos de pacientes según lo definido por la carga viral nasofaríngea de $>10^6$ copias/ml en el inicio o el estado serológico.

Tabla 7: Proporción de sujetos con ≥ 1 hospitalización relacionada con la COVID-19 o muerte por cualquier causa en el día 29

	600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab (intravenoso)	Placebo	1200 mg de casirivimab y 1200 mg de imdevimab (intravenoso)	Placebo
	n = 736	n = 748	n = 1355	n = 1341
Cant. de sujetos con al menos 1 evento (hospitalización relacionada con la COVID-19 o muerte por cualquier causa).	7 (1.0%)	24 (3.2%)	18 (1.3%)	62 (4.6%)
Reducción del riesgo	70% ($p = 0.0024$)		71% ($p < 0.0001$)	

El tratamiento con REGEN-COV provocó una reducción estadísticamente significativa en la carga viral media de LS (\log_{10} copias/ml) desde el nivel inicial hasta el día 7 en comparación con el placebo ($-0.71 \log_{10}$ copias/ml para la dosis de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab y $-0.86 \log_{10}$ copias/ml para la dosis de 2400 mg; $p < 0.0001$). Las reducciones se observaron en la población general del mFAS y en otros subgrupos, incluidos aquellos con carga viral inicial de $>10^6$ copias/ml o que eran seronegativos al inicio. Se observaron efectos consistentes en las dosis individuales, lo que indica la ausencia de un efecto de la dosis. La [Figura 1](#) muestra el cambio medio desde el inicio en la carga viral de SARS-COV-2 hasta el día 15.

Figura 1: Cambio medio desde el inicio en la carga viral del SARS-COV-2 (log₁₀ copias/ml) hasta el día 15



1.2 g IV de REGEN-COV = 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab administrados de forma intravenosa.
 2.4 g IV de REGEN-COV = 1200 mg de casirivimab y 1200 mg de imdevimab administrados de forma intravenosa.

La mediana del tiempo hasta la resolución de los síntomas, según se registró en un diario de síntomas específico del ensayo, fue de 10 días para los sujetos tratados con REGEN-COV, en comparación con 14 días para los sujetos tratados con placebo ($p = 0.0001$ para 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab frente al placebo; $p < 0.0001$ para 1200 mg de casirivimab y 1200 mg de imdevimab frente al placebo). Los síntomas evaluados fueron fiebre, escalofríos, dolor de garganta, tos, falta de aliento/dificultad para respirar, náuseas, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, ojos enrojecidos/llosos, dolores corporales, pérdida del gusto/olfato, fatiga, pérdida de apetito, confusión, mareos, presión/opresión en el pecho, dolor en el pecho, dolor de estómago, erupción cutánea, estornudos, esputo/flema, goteo nasal. El tiempo hasta la resolución de los síntomas de COVID-19 se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta el primer día en el que sujeto se clasificó como “sin síntomas” (puntuación de 0) en todos los síntomas mencionados anteriormente, excepto la tos, la fatiga y el dolor de cabeza, que podrían haber sido clasificados como “síntomas leves/moderados” (puntuación de 1) o “sin síntomas” (puntuación de 0).

19 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Suministro

La inyección de casirivimab e imdevimab coformulados es una solución estéril, sin conservantes, de transparente a ligeramente opalescente, entre incolora y amarilla pálida, que se suministra en un vial monodosis. Consulta la [Tabla 8](#).

La inyección de casirivimab es una solución estéril, sin conservantes, de transparente a ligeramente opalescente, entre incolora y amarilla pálida, que se suministra en un vial monodosis. Consulta la [Tabla 9](#).

La inyección de imdevimab es una solución estéril, sin conservantes, de transparente a ligeramente opalescente, entre incolora y amarilla pálida, que se suministra en un vial monodosis. Consulta la [Tabla 9](#).

La inyección de REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) está disponible en la siguiente manera:

- 1. Un vial único que contiene dos anticuerpos coformulados en una proporción de 1:1 de casirivimab e imdevimab.**
- 2. Soluciones individuales de anticuerpos en viales por separado, que pueden suministrarse en cajas por separado o en un paquete de dosis.**

Tabla 8: Casirivimab e imdevimab coformulados

Anticuerpo	Concentración	Tamaño del paquete	Número de NDC
REGEN-COV (casirivimab e imdevimab)	600 mg/600 mg por 10 ml (60 mg/60 mg por ml)	1 vial por caja	61755-039-01

LAS SOLUCIONES INDIVIDUALES DE CASIRIVIMAB E IMDEVIMAB DEBEN ADMINISTRARSE DE MANERA CONJUNTA.

Tabla 9: Tamaño del paquete individual

Anticuerpo	Concentración	Tamaño del paquete	Número de NDC
Casirivimab REGN10933	1332 mg/11.1 ml (120 mg/ml)	1 vial por caja	61755-024-01
	300 mg/2.5 ml (120 mg/ml)	1 vial por caja	61755-026-01
Imdevimab	1332 mg/11.1 ml (120 mg/ml)	1 vial por caja	61755-025-01

REGN10987	300 mg/2.5 ml (120 mg/ml)	1 vial por caja	61755-027-01
------------------	------------------------------	-----------------	--------------

Cada paquete de dosis de REGEN-COV contiene la cantidad suficiente de viales de casirivimab (REGN10933) y de imdevimab (REGN10987) para preparar hasta dos dosis de tratamiento (600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab). Consulta la [Tabla 10](#).

Tabla 10: Paquete de dosis con 1200 mg de casirivimab y 1200 mg de imdevimab

Tamaño del paquete de dosis	Componentes del paquete de dosis	Concentración	Paquete de dosis Número de NDC
2 cajas	1 casirivimab REGN10933 (NDC 61755-024-01)	1332 mg/11.1 ml (120 mg/ml)	61755-035-02
	1 imdevimab REGN10987 (NDC 61755-025-01)	1332 mg/11.1 ml (120 mg/ml)	
8 cajas	4 casirivimab REGN10933 (NDC 61755-026-01)	300 mg/2.5 ml (120 mg/ml)	61755-036-08
	4 imdevimab REGN10987 (NDC 61755-027-01)	300 mg/2.5 ml (120 mg/ml)	
5 cajas	1 casirivimab REGN10933 (NDC 61755-024-01)	1332 mg/11.1 ml (120 mg/ml)	61755-037-05
	4 imdevimab REGN10987 (NDC 61755-027-01)	300 mg/2.5 ml (120 mg/ml)	
5 cajas	4 casirivimab REGN10933 (NDC 61755-026-01)	300 mg/2.5 ml (120 mg/ml)	61755-038-05
	1 imdevimab REGN10987 (NDC 61755-025-01)	1332 mg/11.1 ml (120 mg/ml)	

Almacenamiento y manipulación

Casirivimab no contiene conservantes. Eliminar todas las partes no utilizadas.

Imdevimab no contiene conservantes. Eliminar todas las partes no utilizadas.

Almacenar los viales sin abrir de casirivimab e imdevimab en un refrigerador a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F) en la caja original para protegerlos de la luz.

NO CONGELAR. NO AGITAR. NO EXPONER DIRECTAMENTE A LA LUZ.

La solución en el vial debe ser diluida antes de su administración. La solución para infusión preparada debe utilizarse de inmediato. Si no se puede administrar de inmediato, almacenar la solución diluida de casirivimab e imdevimab en el refrigerador a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F) durante menos de 36 horas o a temperatura ambiente de hasta 25 °C (77 °F) durante menos de 4 horas. Si la solución para infusión está refrigerada, dejar que alcance la temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos antes de la administración.

Las jeringas preparadas se deben administrar de inmediato. Si no se pueden administrar de inmediato, almacenar las jeringas preparadas de casirivimab e imdevimab en el refrigerador a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F) durante no más de 4 horas o a temperatura ambiente de hasta 25 °C (77 °F) durante no más de 4 horas en total. Si las jeringas están refrigeradas, dejar que alcancen la temperatura ambiente durante aproximadamente 20 minutos antes de la administración.

20 INFORMACIÓN DE CONSULTA PARA PACIENTES

Los pacientes tratados con REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) deben continuar con el autoaislamiento y las medidas de control de infecciones (p. ej., utilizar mascarilla, aislarse, distancia social, evitar compartir artículos personales, limpiar y desinfectar superficies de “contacto frecuente” y lavarse las manos con frecuencia) según las pautas de los CDC. Además, consulta la Ficha técnica para pacientes, padres y cuidadores.

21 INFORMACIÓN DE CONTACTO

Para obtener información adicional, visita www.REGENCOV.com
Si tienes preguntas, comunícate con Regeneron al 1-844-734-6643.

REGENERON

Fabricado por:
Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
777 Old Saw Mill River Road
Tarrytown, NY 10591-6707
©2021 Regeneron Pharmaceuticals, Inc. Todos los derechos reservados.
Revisado: 06/2021