

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

USO AUTORIZADO

TRATAMIENTO

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos ha publicado una Autorización de uso de emergencia (EUA) para permitir el uso de emergencia del producto no aprobado, 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 pacientes adultos y 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.

Limitaciones del uso autorizado

- El uso de REGEN-COV no está autorizado para el tratamiento de la COVID-19 leve a moderada en zonas geográficas donde es probable que la infección haya sido provocada por una variante no susceptible de SARS-CoV-2 según la información disponible, como la susceptibilidad de la variante a este medicamento y la frecuencia de la variante regional.
 - La determinación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos y todas las actualizaciones estarán disponibles en: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#coviddrugs>.¹
- 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.
- 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.

¹ La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos monitoreará las condiciones para determinar si el uso en una zona geográfica es consistente con el alcance de esta autorización y se remitirá a la información disponible, incluyendo la información sobre la susceptibilidad de la variante (consulte la sección Información de resistencia/microbiología [15]) y la información sobre la frecuencia de la variante regional de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) disponible en: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions>.

PROFILAXIS POSTERIOR A LA EXPOSICIÓN

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos ha publicado una Autorización de uso de emergencia (EUA) para permitir el uso de emergencia del producto no aprobado, el producto coformulado REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) y REGEN-COV (casirivimab e imdevimab), suministrados en viales individuales que deben administrarse de forma conjunta, en adultos y niños (de 12 años de edad en adelante y que pesen, al menos, 40 kg) para profilaxis posterior a la exposición para las personas con alto riesgo de que evolucionen a una forma grave de COVID-19, incluidas la hospitalización o la muerte y que:

- no están completamente vacunadas² o no se espera que desarrollen una respuesta inmune adecuada a la vacunación completa contra el SARS-CoV-2 (por ejemplo, personas inmunocomprometidas, incluidas quienes toman medicamentos inmunosupresores³) y
 - han estado expuestas a una persona infectada con SARS-CoV-2 de acuerdo con los criterios de contacto cercano establecidos por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC)⁴
 - tienen un alto riesgo de exposición a una persona infectada con SARS-CoV-2 debido a la aparición de la infección por SARS-CoV-2 en otras personas en el mismo entorno institucional (por ejemplo, hogares de ancianos, prisiones) [*consulte las Limitaciones del uso autorizado (1.2)*].

Limitaciones del uso autorizado

- El uso de REGEN-COV no está autorizado para la profilaxis posterior a la exposición a la COVID-19 en zonas geográficas donde es probable que la exposición haya sido a una variante no susceptible de SARS-CoV-2 según la información disponible, incluyendo la susceptibilidad de la variante a este medicamento y la frecuencia de la variante regional.
 - La determinación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos y todas las actualizaciones estarán disponibles en:

² Se considera que las personas están completamente vacunadas 2 semanas después de su segunda dosis de una vacuna en una serie de 2 dosis (como las vacunas Pfizer o Moderna), o 2 semanas después de una vacuna de dosis única (como la vacuna Janssen de Johnson & Johnson). Consulte este sitio web para obtener más detalles: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/fully-vaccinated.html#vaccinated>

³ Consulte este sitio web para obtener más detalles: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/fully-vaccinated-people.html>

⁴ El contacto cercano con una persona infectada se define como: estar a una distancia menor de 6 pies durante un total de 15 minutos o más, proporcionar atención en el hogar a alguien que está enfermo, tener contacto físico directo con la persona (abrazarla o besarla, por ejemplo), compartir utensilios para comer o beber, o estar expuesto a gotitas respiratorias de una persona infectada (al estornudar o toser, por ejemplo). Consulte este sitio web para obtener detalles adicionales: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/if-you-are-sick/quarantine.html>

<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#coviddrugs>.⁵

- La profilaxis posterior a la exposición con REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) no sustituye la vacunación contra la COVID-19.
- REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) no está autorizado para la profilaxis previa a la exposición para la prevención de la COVID-19.

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

- Limitaciones del uso autorizado: se actualizaron las Limitaciones del uso autorizado para el tratamiento y la profilaxis posterior a la exposición Revisado en 1/2022
- Se eliminó la casilla de la sección Variantes del virus SARS-CoV-2 Revisado en 1/2022
- Resistencia a los antivirales (Sección 15): Se agregó información sobre la susceptibilidad de las variantes del SARS-CoV-2 al REGEN-COV (Tablas 9 y 10) y se realizaron actualizaciones en función del último informe de vigilancia viral. Revisado en 12/2021, 8/2021
- Posología y administración (Sección 2.4) y Suministro, almacenamiento y manipulación (Sección 19): Se actualizó el rango de la temperatura de almacenamiento y la duración Revisado en 11/2021
- Posología y administración (casilla, Sección 2.4, Sección 3, Sección 19): Se agregó la caja de productos con vasos Revisado en 09/2021
- Posología y administración (Sección 2.4): Se agregó dextrosa al 5 % como diluyente Revisado en 09/2021
- Uso autorizado: Se agregó una nueva indicación para la profilaxis posterior a la exposición de la COVID-19 Revisado en 07/2021
- Posología y administración (casilla y Sección 2.2): Se actualizó la posología autorizada para la profilaxis posterior a la exposición de la COVID-19 Revisado en 07/2021
- Uso autorizado: Se amplió la definición de evolución de COVID-19 grave para incluir la muerte Revisado en 06/2021
- Posología y administración (casilla y Sección 2.2): Se actualizó la posología autorizada Revisado en 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 en 06/2021
- Posología y administración (casilla, Sección 2.2 y 2.4): Se actualizó con la coformulación Revisado en 06/2021
- Advertencias: Hipersensibilidad, incluidas la anafilaxia y

⁵ La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos monitoreará las condiciones para determinar si el uso en una zona geográfica es consistente con el alcance de esta autorización y se remitirá a la información disponible, incluyendo la información sobre la susceptibilidad de la variante (consulte la sección Información de resistencia/microbiología [15]) y la información sobre la frecuencia de la variante regional de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) disponible en: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions>.

- las reacciones relacionadas con la infusión (Sección 5.1):
Se agregaron reacciones vasovagales Revisado en 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 en 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 en 06/2021
 - Posología y administración (casilla y Sección 2.1):
Se actualizaron los criterios de alto riesgo para la selección de pacientes Revisado en 05/2021
 - 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 en 03/2021
 - Nuevo nombre comercial: REGEN-COV Revisado en 02/2021
 - Advertencias: Hipersensibilidad, incluidas la anafilaxia y las reacciones relacionadas con la infusión (Sección 5.1):
Se agregaron nuevos síntomas Revisado en 02/2021
 - Advertencias: Empeoramiento clínico después de la administración de REGEN-COV (Sección 5.2):
Se agregó una nueva advertencia. Revisado en 02/2021

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 justifiquen la autorización del uso de emergencia de REGEN-COV en virtud de la sección 564(b) de la Ley, Título 21 del Código de los Estados Unidos (USC), Sección 360bbb-3(k)(1), a menos que la autorización se anule o revoque antes.

Tratamiento

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 pacientes adultos y 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 [consulte la sección Limitaciones del uso autorizado (1.1)].

Profilaxis posterior a la exposición

Esta EUA es 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 que deben administrarse de forma conjunta, en adultos y niños (de 12 años de edad en adelante y que pesen, al menos,

40 kg) para profilaxis posterior a la exposición a la COVID-19 en personas con alto riesgo de que evolucionen a una forma grave de COVID-19, incluidas la hospitalización o la muerte, y que:

- **no están completamente vacunadas³ o no se espera que desarrollen una respuesta inmune adecuada a la vacunación completa contra el SARS-CoV-2 (por ejemplo, personas inmunocomprometidas, incluidas quienes toman medicamentos inmunosupresores⁴) y**
 - han estado expuestas a una persona infectada con SARS-CoV-2 de acuerdo con los criterios de contacto cercano establecidos por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC)⁵ o
 - tienen un alto riesgo de exposición a una persona infectada con SARS-CoV-2 debido a la aparición de la infección por SARS-CoV-2 en otras personas en el mismo entorno institucional (por ejemplo, hogares de ancianos, prisiones) [*consulte las Limitaciones del uso autorizado (1.2)*].

Criterios para identificar personas de alto riesgo

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 inmunodepresora o tratamiento inmunodepresor.
- Enfermedad cardiovascular (incluida la cardiopatía 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 neurológicos (por ejemplo, parálisis cerebral) u otras afecciones de complejidad médica (por ejemplo, síndromes genéticos o metabólicos y anomalías congénitas graves).
- Una 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, visite 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.

Formas de dosificación disponibles de REGEN-COV:

REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) está disponible de 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 juntos en una sola caja (también denominada caja de productos coenvasados), o en un paquete de dosis.

Vías de administración de REGEN-COV:

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

PARA EL TRATAMIENTO, SE RECOMIENDA ESPECIALMENTE 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 PROFILAXIS POSTERIOR A LA EXPOSICIÓN, SE PUEDE UTILIZAR UNA INYECCIÓN SUBCUTÁNEA O INFUSIÓN INTRAVENOSA.

Posología para el tratamiento

- 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 [*consulte la sección Posología y Administración (2.2) y Resultados de ensayos clínicos y datos complementarios para la EUA (18.1)*].
- Se seleccionó para el tratamiento la posología autorizada 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 [*consulte la sección Farmacología clínica (14.2) y (14.3)*].

Posología para profilaxis posterior a la exposición

- La posología autorizada es de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab administrados por inyección subcutánea o de manera conjunta como una única infusión intravenosa tan pronto como sea posible después de la exposición al SARS-CoV-2.
- Para las personas en las que se determina que la dosis repetida es apropiada por exposición continua al SARS-CoV-2 durante más de 4 semanas y para quienes no se espera que generen una respuesta inmune adecuada a la vacunación completa contra el SARS-CoV-2, la dosis inicial es de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab mediante inyección subcutánea o infusión intravenosa, seguidos de la posterior dosis repetida de 300 mg de casirivimab y 300 mg de imdevimab mediante inyección subcutánea o infusión intravenosa, una vez cada 4 semanas mientras dure la exposición continua.

- La posología autorizada, incluida la posología para dosis repetidas, se basa en la totalidad de la evidencia científica, incluidos los datos de farmacología clínica y los datos de ensayos clínicos [*consulte la sección Resultados de ensayos clínicos y datos complementarios para la EUA (18.2) y la sección Farmacología clínica (14.3)*].

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 casirivimab e imdevimab de manera conjunta como infusión intravenosa única por bomba o por gravedad (consulte la [Tabla 1](#), [Tabla 2](#), [Tabla 3](#) y [Tabla 4](#)).
- 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 casirivimab e imdevimab usando la solución coformulada en un vial o los viales individuales (consulte la [Tabla 5](#) y la [Tabla 6](#)).
- Monitorear clínicamente a los pacientes después de las inyecciones y observar a los pacientes durante al menos 1 hora después de las inyecciones.
- Para el tratamiento, la inyección subcutánea es una vía de administración alternativa cuando la infusión intravenosa no es viable y podría retrasar el tratamiento. Para la profilaxis posterior a la exposición, se puede administrar una inyección subcutánea o una infusión intravenosa.

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 o hipersensibilidad, 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, consulte las Secciones 8 y 9 de la Información completa de prescripción de la EUA a continuación.

- 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 a la COVID-19, visite www.clinicaltrials.gov.

Contraindicaciones

REGEN-COV está contraindicado en personas con reacciones de hipersensibilidad graves previas, incluida la anafilaxia, a REGEN-COV [*consulte la sección Advertencias y precauciones (5.1)*].

Administración de la dosis

Selección de pacientes para tratamiento y profilaxis posterior a la exposición

Esta sección proporciona información esencial sobre el 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, en pacientes adultos y pediátricos (de 12 años de edad en adelante y que pesen, al menos, 40 kg) con alto riesgo de que evolucionen a una forma grave de COVID-19, incluidas la hospitalización o la muerte para:

- El tratamiento de la COVID-19 leve a moderada en pacientes adultos y pediátricos con resultados positivos en pruebas virales de detección directa de SARS-CoV-2 [*consulte la sección Limitaciones del uso autorizado (1.1)*]
- La profilaxis posterior a la exposición de COVID-19 en personas de alto riesgo que:
 - no están completamente vacunadas³ o no se espera que desarrollen una respuesta inmune adecuada a la vacunación completa contra el SARS-CoV-2 (por ejemplo, personas inmunocomprometidas, incluidas quienes toman medicamentos inmunosupresores⁴) y
 - han estado expuestas a una persona infectada con SARS-CoV-2 de acuerdo con los criterios de contacto cercano establecidos por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC)⁵ o
 - tienen un alto riesgo de exposición a una persona infectada con SARS-CoV-2 debido a la aparición de la infección por SARS-CoV-2 en otras personas en el mismo entorno institucional (por ejemplo, hogares de ancianos, prisiones) [*consulte las Limitaciones del uso autorizado (1.2)*].

Criterios para identificar personas de alto riesgo

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 inmunodepresora o tratamiento inmunodepresor.
- Enfermedad cardiovascular (incluida la cardiopatía 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 neurológicos (por ejemplo, parálisis cerebral) u otras afecciones de complejidad médica (por ejemplo, síndromes genéticos o metabólicos y anomalías congénitas graves).
- Una 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, visite 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.

Posología

Tratamiento:

La posología en pacientes adultos y pediátricos (de 12 años de edad en adelante y que pesen, al menos, 40 kg) es de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab administrados de manera conjunta como infusión intravenosa única o inyección subcutánea. Casirivimab e imdevimab deben administrarse de manera conjunta lo antes posible después de resultados positivos en pruebas virales de detección directa de SARS-CoV-2 y dentro de los 10 días desde la aparición de los síntomas.

Profilaxis posterior a la exposición:

La posología en pacientes adultos y pediátricos (de 12 años de edad en adelante y que pesen, al menos, 40 kg) es de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab administrados mediante inyección subcutánea o de manera conjunta como infusión intravenosa única. Casirivimab e imdevimab deben administrarse en forma conjunta lo antes posible después de la exposición al SARS-CoV-2.

Para las personas en las que se determina que la dosis repetida es apropiada por exposición continua al SARS-CoV-2 durante más de 4 semanas y para quienes no se espera que generen una respuesta inmune adecuada a la vacunación completa contra el SARS-CoV-2, la dosis inicial es de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab mediante inyección subcutánea o infusión intravenosa, seguidos de la posterior dosis repetida de 300 mg de casirivimab y 300 mg de imdevimab mediante inyección subcutánea o infusión intravenosa, una vez cada 4 semanas mientras dure la exposición continua.

Para la infusión intravenosa:

- La solución coformulada de casirivimab e imdevimab en un vial y en viales individuales, incluidos una caja de productos coenvasados y un paquete de dosis, deben diluirse antes de la administración intravenosa.

- Administrar casirivimab e imdevimab de manera conjunta como infusión intravenosa única por bomba o por gravedad (consulte la [Tabla 1](#), [Tabla 2](#), [Tabla 3](#) y [Tabla 4](#)).
- 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 casirivimab e imdevimab usando el vial de la solución coformulada o los viales individuales mediante inyección subcutánea (consulte la [Tabla 5](#) y la [Tabla 6](#)).
- Monitorear clínicamente a los pacientes después de las inyecciones y observar a los pacientes durante al menos 1 hora.

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 [*consulte 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, suministrados de la siguiente manera:
 - En viales individuales dentro de cajas individuales, o
 - Juntos en una sola caja (también denominada caja de productos coenvasados), o
 - En un paquete de dosis. El paquete de dosis contiene viales individuales de casirivimab e imdevimab en 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 [*consulte la sección Información completa de prescripción de la EUA, Suministro/almacenamiento y manipulación (19)*].

Para el tratamiento, se recomienda especialmente 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 profilaxis posterior a la exposición, se puede utilizar una inyección subcutánea o una infusión intravenosa.

Existen diferencias en la forma en que se preparan las dos formulaciones. Seguir cuidadosamente los procedimientos de preparación a continuación.

- Se pueden utilizar la solución coformulada de casirivimab e imdevimab en un vial y casirivimab o imdevimab como soluciones de anticuerpos individuales en viales separados de 11.1 ml para preparar más de una dosis simultáneamente, según corresponda, ya sea en bolsas para administración intravenosa o en jeringas para inyección subcutánea. Desechar los restos del producto que queden en el vial.
- Almacenar los viales sin abrir de casirivimab e imdevimab en el refrigerador a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F) en la caja original para protegerlos de la

luz. Los viales sin abrir se pueden almacenar en la caja original a temperatura ambiente [hasta 25 °C (77 °F)] y se deben usar dentro de los 30 días. Si los viales no se usan dentro de los 30 días, se los debe desechar.

Según la EUA, se puede usar un vial monodosis para preparar más de una dosis.

Preparación de la infusión intravenosa

Para el tratamiento, la vía de administración preferida de casirivimab e 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 30 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 por uno nuevo.
 - La solución para cada vial debe ser 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 %, USP o inyección de dextrosa al 5 %, USP.
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, USP o dextrosa al 5 % para inyección, USP (consulte la [Tabla 1](#) y [Tabla 2](#)). Si se utiliza un vial para preparar más de una bolsa para infusión, preparar todas las bolsas para infusión al mismo tiempo. El producto no contiene conservantes, por lo tanto, no se debe almacenar la solución no utilizada en los viales.
5. Invertir con cuidado la bolsa para 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 (consulte la [Tabla 3](#) y la [Tabla 4](#)).
 - 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 % o dextrosa al 5 %	Preparación con el vial coformulado de casirivimab e imdevimab	Preparación de casirivimab e 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 % o dextrosa al 5 % 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		
250 ml		e inyectar en una bolsa prellenada para infusión de cloruro de sodio al 0.9 % o dextrosa al 5 % y administrar según las instrucciones a continuación

^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.

Tabla 2: Instrucciones recomendadas para diluir 300 mg de casirivimab y 300 mg de imdevimab para la infusión intravenosa de dosis repetidas^a

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

- ^a Repetición de la dosis posterior cada 4 semanas después de la dosis inicial de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab durante la exposición continua.
- ^b Se agregan 300 mg de casirivimab y 300 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 (consulte la [Tabla 3](#) y la [Tabla 4](#)). 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 %, USP o la inyección de dextrosa al 5 %, USP.
- Después de completar la infusión, purgar los tubos con la inyección de cloruro de sodio al 0.9 %, USP o la inyección de dextrosa al 5 %, USP 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 3: Tasa de administración recomendada de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab para la infusión intravenosa

Tamaño de la bolsa prellenada para infusión de cloruro de sodio al 0.9 % o dextrosa al 5 % utilizada	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 % o dextrosa al 5 % debe ser de, al menos, 20 minutos para garantizar su uso seguro.

Tabla 4: Tasa de administración recomendada de 300 mg de casirivimab y 300 mg de imdevimab para la infusión intravenosa de dosis repetidas^a

Tamaño de la bolsa prellenada para infusión de cloruro de sodio al 0.9 % o dextrosa al 5 % utilizada	Tasa máxima de infusión	Tiempo mínimo de infusión
50 ml ^b	165 ml/h	20 minutos
100 ml	310 ml/h	20 minutos
150 ml	310 ml/h	30 minutos
250 ml	310 ml/h	49 minutos

^a Repetición de la dosis posterior cada 4 semanas después de la dosis inicial de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab durante la exposición continua.

^b 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 % o dextrosa al 5 % debe ser de, al menos, 20 minutos para garantizar su uso seguro.

Preparación de la inyección subcutánea

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.**

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 por uno nuevo. La solución para cada vial debe ser de transparente a ligeramente opalescente, entre incolora y amarilla pálida.

1. Casirivimab e imdevimab deben prepararse utilizando el número apropiado de jeringas (consulte la [Tabla 5](#) y la [Tabla 6](#)). Obtener jeringas de polipropileno Luer Lock de 3 ml o 5 ml con conexión Luer y agujas de transferencia de calibre 21 y de 1½ pulgadas.
2. Extraer la cantidad adecuada de solución en cada jeringa (consulte la [Tabla 5](#) y la [Tabla 6](#)). Preparar todas las 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 puede 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 menos de 24 horas o a temperatura ambiente de hasta 25 °C (77 °F) durante menos de 8 horas. Si las jeringas están refrigeradas, dejar que alcancen la temperatura ambiente durante aproximadamente 20 minutos antes de la administración.

Tabla 5: 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 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>

Tabla 6: Preparación de 300 mg de casirivimab y 300 mg de imdevimab para inyecciones subcutáneas de dosis repetidas^a

Preparar 300 mg de casirivimab y 300 mg de imdevimab	Preparación de 2 jeringas
Con vial coformulado de casirivimab e imdevimab	Retirar 2.5 ml de la solución por jeringa y colocar en DOS jeringas por separado
Con viales individuales de casirivimab e imdevimab	<ul style="list-style-type: none"> • Casirivimab: Retirar 2.5 ml de la solución y colocar en UNA jeringa • Imdevimab: Retirar 2.5 ml de la solución y colocar en UNA jeringa <p style="text-align: center;">Para un total de 2 jeringas</p>

^a Repetición de la dosis posterior cada 4 semanas después de la dosis inicial de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab durante la exposición continua.

Administración de la inyección subcutánea

- Para administrar 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab, reunir 4 jeringas (consulte la [Tabla 5](#)) y preparar las inyecciones subcutáneas.
- Para administrar 300 mg de casirivimab y 300 mg de imdevimab, reunir 2 jeringas (consulte la [Tabla 6](#)) 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

Almacenar los viales sin abrir de casirivimab e imdevimab en el refrigerador a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F) en la caja original para protegerlos de la luz. Los viales sin abrir se pueden almacenar en la caja original a temperatura ambiente [hasta 25 °C (77 °F)] y se deben usar dentro de los 30 días. Si los viales no se usan dentro de los 30 días, se los debe desechar.

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 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 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 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.

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

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 [consulte la sección *Limitaciones del uso autorizado (1.1)*]:

- que se encuentran hospitalizados debido a la COVID-19, O
- que requieren oxígeno de alta presión 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 enfermedad subyacente no relacionada con la COVID-19.

Efectos secundarios

Se han informado eventos adversos con REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) [consulte 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, debe comunicarle al paciente o a su padre/madre/cuidador, según sea adecuado para su edad, información que coincide 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 lo siguiente:

- 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 pacientes adultos y 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 [*consulte la sección Limitaciones del uso autorizado (1.1)*].
- La FDA ha aprobado el uso de emergencia del producto coformulado REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) y REGEN-COV (casirivimab e imdevimab), suministrados en viales individuales que deben administrarse de forma conjunta, en adultos y niños (de 12 años de edad en adelante y que pesen, al menos, 40 kg) para profilaxis posterior a la exposición a la COVID-19 en personas con alto riesgo de que evolucionen a una forma grave de COVID-19, incluidas la hospitalización o la muerte, y que:
 - no están completamente vacunadas³ o no se espera que desarrollen una respuesta inmune adecuada a la vacunación completa contra el SARS-CoV-2 (por ejemplo, personas inmunocomprometidas, incluidas quienes toman medicamentos inmunosupresores⁴) y
 - han estado expuestas a una persona infectada con SARS-CoV-2 de acuerdo con los criterios de contacto cercano establecidos por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC)⁵ o
 - tienen un alto riesgo de exposición a una persona infectada con SARS-CoV-2 debido a la aparición de la infección por SARS-CoV-2 en otras personas en el mismo entorno institucional (por ejemplo, hogares de ancianos, prisiones) [*consulte las Limitaciones del uso autorizado (1.2)*].
- 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 en los que se prueba el uso de REGEN-COV en pacientes con COVID-19, consulte 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 pacientes adultos y 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 [*consulte la sección Limitaciones de uso autorizado (1.1)*].
2. Profilaxis posterior a la exposición de COVID-19 en adultos y niños (de 12 años de edad en adelante y que pesen, al menos, 40 kg) con alto riesgo de que evolucionen a una forma grave de COVID-19, incluida la hospitalización o la muerte, y que:
 - a. no están completamente vacunados³ o no se espera que desarrollen una respuesta inmune adecuada a la vacunación completa contra el SARS-CoV-2 (por ejemplo, personas inmunocomprometidas, incluidas quienes toman medicamentos inmunosupresores⁴) y
 - han estado expuestos a una persona infectada con SARS-CoV-2 de acuerdo con los criterios de contacto cercano establecidos por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC)⁵
 - tienen un alto riesgo de exposición a una persona infectada con SARS-CoV-2 debido a la aparición de la infección por SARS-CoV-2 en otras personas en el mismo entorno institucional (por ejemplo, hogares de ancianos, prisiones) [*consulte las limitaciones del uso autorizado (1.2)*].
3. Como proveedor de atención médica, debe 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” 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.
4. Los pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier ingrediente de REGEN-COV no deben recibir REGEN-COV.

5. El proveedor de atención médica que prescribe 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.

6. El proveedor de atención médica que prescribe 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.

7. 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) de los Estados Unidos.

- 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

Veklury (remdesivir) está aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos para el tratamiento de la COVID-19 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 que no se encuentran hospitalizados y que tienen COVID-19 leve a moderada y con alto riesgo de que evolucionen a una forma grave de COVID-19, incluida la hospitalización o la muerte. Veklury se administra por infusión intravenosa y la duración total del tratamiento es de 3 días.

Aunque Veklury es una alternativa aprobada 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, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) no considera que Veklury sea una alternativa adecuada a REGEN-COV para este uso autorizado debido a que es posible que no sea viable o práctica para determinados pacientes (p. ej.: requiere un tratamiento con una duración de 3 días).

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 un resultado en la prueba viral directa para SARS-CoV-2 y alto riesgo de que evolucionen a una forma grave de COVID-19, incluida la hospitalización o la muerte.

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 la profilaxis posterior a la exposición a la COVID-19 en personas con alto riesgo de que evolucionen a una forma grave de COVID-19, incluida la hospitalización o la muerte, y que:

- no están completamente vacunadas³ o no se espera que desarrollen una respuesta inmune adecuada a la vacunación completa contra el SARS-CoV-2 (por ejemplo, personas inmunocomprometidas, incluidas quienes toman medicamentos inmunosupresores⁴) y
 - han estado expuestas a una persona infectada con SARS-CoV-2 de acuerdo con los criterios de contacto cercano establecidos por los CDC⁵ o

- tienen un alto riesgo de exposición a una persona infectada con SARS-CoV-2 debido a la aparición de la infección por SARS-CoV-2 en otras personas en el mismo entorno institucional (por ejemplo, hogares de ancianos, prisiones) [*consulte las Limitaciones del uso autorizado (1.2)*].

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 pacientes adultos y 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.⁶ Como proveedor de atención médica, se debe cumplir con los requisitos obligatorios de la EUA (consulte arriba).

La FDA ha emitido esta EUA, solicitada por Regeneron Pharmaceuticals, Inc. para el producto no aprobado, el producto coformulado REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) y REGEN-COV (casirivimab e imdevimab), suministrados en viales individuales que deben administrarse de forma conjunta, en adultos y niños (de 12 años de edad en adelante y que pesen, al menos, 40 kg) para profilaxis posterior a la exposición a la COVID-19 en personas con alto riesgo de que evolucionen a una forma grave de COVID-19, incluidas la hospitalización o la muerte, y que:

- no están completamente vacunadas³ o no se espera que desarrollen una respuesta inmune adecuada a la vacunación completa contra el SARS-CoV-2 (por ejemplo, personas inmunocomprometidas, incluidas quienes toman medicamentos inmunosupresores⁴) y

⁶ 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.

- han estado expuestas a una persona infectada con SARS-CoV-2 de acuerdo con los criterios de contacto cercano establecidos por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC)⁵ ○ tienen un alto riesgo de exposición a una persona infectada con SARS-CoV-2 debido a la aparición de la infección por SARS-CoV-2 en otras personas en el mismo entorno institucional (por ejemplo, hogares de ancianos, prisiones) [*consulte las Limitaciones del uso autorizado (1.2)*].

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 (casirivimab e imdevimab), suministrados en viales individuales para administrarse de manera conjunta, puede ser eficaz para el tratamiento de la COVID-19 o para la profilaxis posterior a la exposición en pacientes según se especifica en esta ficha técnica. Es posible que se pongan en contacto con usted y le pidan información para evaluar el 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 necesite la EUA.

INFORMACIÓN DE CONTACTO

Para obtener información adicional, visite www.REGENCOV.com
Si tiene preguntas, comuníquese 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

1.1 TRATAMIENTO

1.2 PROFILAXIS POSTERIOR A LA EXPOSICIÓN

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 DE DOSIFICACIÓN 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 EN ANIMALES

18 RESULTADOS DE ENSAYOS CLÍNICOS Y DATOS

COMPLEMENTARIOS PARA LA EUA

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

18.2 Profilaxis posterior a la exposición a COVID-19 (COV-2069)

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

1.1 TRATAMIENTO

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 pacientes adultos y 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 no está autorizado para el tratamiento de la COVID-19 leve a moderada en regiones geográficas donde es probable que la infección haya sido provocada por una variante no susceptible de SARS-CoV-2 según la información disponible, como la susceptibilidad de la variante a este medicamento y la frecuencia de la variante regional.
 - La determinación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos y todas las actualizaciones estarán disponibles en:

<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#coviddrugs>.¹

- 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.
- 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 (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.2]*).

1.2 PROFILAXIS POSTERIOR A LA EXPOSICIÓN

El producto reformulado REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) y REGEN-COV (casirivimab e imdevimab), suministrados en viales individuales que deben administrarse en forma conjunta, están autorizados para su uso en virtud de una EUA para la profilaxis posterior a la exposición a la COVID-19 en personas adultas y pediátricas (de 12 años de edad en adelante y que pesen, al menos, 40 kg) con alto riesgo de que evolucionen a una forma grave de COVID-19, incluidas la hospitalización o la muerte, y que:

- no están completamente vacunadas² o no se espera que desarrollen una respuesta inmune adecuada a la vacunación completa contra el SARS-CoV-2 (por ejemplo, personas inmunocomprometidas, incluidos quienes toman medicamentos inmunosupresores³) y

¹ La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos monitoreará las condiciones para determinar si el uso en una zona geográfica es consistente con el alcance de esta autorización y se remitirá a la información disponible, incluyendo la información sobre la susceptibilidad de la variante (consulte la sección Información de resistencia/microbiología [15]) y la información sobre la frecuencia de la variante regional de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) disponible en: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions>.

² Se considera que las personas están completamente vacunadas 2 semanas después de su segunda dosis de una vacuna en una serie de 2 dosis (como las vacunas Pfizer o Moderna), o 2 semanas después de una vacuna de dosis única (como la vacuna Janssen de Johnson & Johnson). Consulte este sitio web para obtener más detalles: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/fully-vaccinated.html#vaccinated>

³ Consulte este sitio web para obtener más detalles: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/fully-vaccinated-people.html>

- han estado expuestas a una persona infectada con SARS-CoV-2 de acuerdo con los criterios de contacto cercano establecidos por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC)⁴ o
- tienen un alto riesgo de exposición a una persona infectada con SARS-CoV-2 debido a la aparición de la infección por SARS-CoV-2 en otras personas en el mismo entorno institucional (por ejemplo, hogares de ancianos, prisiones).

Limitaciones del uso autorizado

- El uso de REGEN-COV no está autorizado para la profilaxis posterior a la exposición a la COVID-19 en zonas geográficas donde es probable que la exposición haya sido a una variante no susceptible de SARS-CoV-2 según la información disponible, incluyendo la susceptibilidad de la variante a este medicamento y la frecuencia de la variante regional.
 - La determinación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos y todas las actualizaciones estarán disponibles en: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#coviddrugs>.⁵
- La profilaxis posterior a la exposición con REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) no sustituye la vacunación contra la COVID-19.
- REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) no está autorizado para la profilaxis previa a la exposición para la prevención de la COVID-19.

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.

⁴ El contacto cercano con una persona infectada se define como: estar a una distancia menor de 6 pies durante un total de 15 minutos o más, proporcionar atención en el hogar a alguien que está enfermo, tener contacto físico directo con la persona (abrazarla o besarla, por ejemplo), compartir utensilios para comer o beber, o estar expuesto a gotitas respiratorias de una persona infectada (al estornudar o toser, por ejemplo). Consulte este sitio web para obtener detalles adicionales: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/if-you-are-sick/quarantine.html>

⁵ La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos monitoreará las condiciones para determinar si el uso en una zona geográfica es consistente con el alcance de esta autorización y se remitirá a la información disponible, incluyendo la información sobre la susceptibilidad de la variante (consulte la sección Información de resistencia/microbiología [15]) y la información sobre la frecuencia de la variante regional de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) disponible en: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#variant-proportions>.

Selección de pacientes para tratamiento y profilaxis posterior a la exposición

Tratamiento:

Esta sección proporciona información esencial sobre el 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 en pacientes adultos y 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 [consulte la sección *Limitaciones del uso autorizado (1.1)*].

Profilaxis posterior a la exposición:

Esta sección proporciona información esencial sobre el producto no aprobado, el producto coformulado REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) y REGEN-COV (casirivimab e imdevimab), suministrados en viales individuales que deben administrarse de forma conjunta, en adultos y niños (de 12 años de edad en adelante y que pesen, al menos, 40 kg) para profilaxis posterior a la exposición a la COVID-19 en personas con alto riesgo de que evolucionen a una forma grave de COVID-19, incluidas la hospitalización o la muerte, y que:

- no están completamente vacunadas³ o no se espera que desarrollen una respuesta inmune adecuada a la vacunación completa contra el SARS-CoV-2 (por ejemplo, personas inmunocomprometidas, incluidas quienes toman medicamentos inmunosupresores⁴) y
 - han estado expuestas a una persona infectada con SARS-CoV-2 de acuerdo con los criterios de contacto cercano establecidos por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC)⁵ o
 - tienen un alto riesgo de exposición a una persona infectada con SARS-CoV-2 debido a la aparición de la infección por SARS-CoV-2 en otras personas en el mismo entorno institucional (por ejemplo, hogares de ancianos, prisiones)[consulte las *Limitaciones del uso autorizado (1.2)*].

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 inmunodepresora o tratamiento inmunodepresor.
- Enfermedad cardiovascular (incluida la cardiopatía 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 neurológicos (por ejemplo, parálisis cerebral) u otras afecciones de complejidad médica (por ejemplo, síndromes genéticos o metabólicos y anomalías congénitas graves).
- Una 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 REGENCOV 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, visite 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

Tratamiento:

La posología en pacientes adultos y pediátricos (de 12 años de edad en adelante y que pesen, al menos, 40 kg) es de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab administrados de manera conjunta como infusión intravenosa única o inyección subcutánea. Casirivimab e imdevimab deben administrarse de manera conjunta lo antes posible después de una prueba viral positiva para SARS-CoV-2 y dentro de los 10 días posteriores al inicio de los síntomas.

Profilaxis posterior a la exposición:

La posología en pacientes adultos y pediátricos (de 12 años de edad en adelante y que pesen, al menos, 40 kg) es de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab administrados mediante inyección subcutánea o de manera conjunta como infusión intravenosa única. Casirivimab e imdevimab deben administrarse en forma conjunta lo antes posible después de la exposición al SARS-CoV-2.

Para las personas en las que se determina que la dosis repetida es apropiada por exposición continua al SARS-CoV-2 durante más de 4 semanas y para quienes no se espera que generen una respuesta inmune adecuada a la vacunación completa contra el SARS-CoV-2, la dosis inicial es de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab mediante inyección subcutánea o infusión intravenosa, seguidos de la posterior dosis repetida de 300 mg de casirivimab y 300 mg de imdevimab mediante inyección subcutánea o infusión intravenosa, una vez cada 4 semanas mientras dure la exposición continua.

Para la infusión intravenosa:

- La solución coformulada de casirivimab e imdevimab en un vial y en viales individuales, incluidos una caja de productos coenvasados y un paquete de dosis, deben diluirse antes de la administración intravenosa.

- Administrar casirivimab e imdevimab de manera conjunta como infusión intravenosa única por bomba o por gravedad (consulte la [Tabla 1](#), [Tabla 2](#), [Tabla 3](#) y [Tabla 4](#)).
- 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 casirivimab e imdevimab usando el vial de la solución coformulada o los viales individuales mediante inyección subcutánea (consulte la [Tabla 5](#) y la [Tabla 6](#)).
- Monitorear clínicamente a los pacientes después de las inyecciones y observar a los pacientes durante al menos 1 hora.

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 (*consulte 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 [*consulte 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 [*consulte la sección [Uso en poblaciones específicas \(11.5\)](#)*].

2.4 Preparación y administración de la dosis

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, suministrados de la siguiente manera:
 - En viales individuales dentro de cajas individuales, o
 - Juntos en una sola caja (también denominada caja de productos coenvasados), o
 - En un 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 [consulte la sección Información completa de prescripción de la EUA, Suministro/almacenamiento y manipulación (19)].

Para el tratamiento, se recomienda especialmente 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 profilaxis posterior a la exposición, se puede utilizar una inyección subcutánea o una infusión intravenosa.

Existen diferencias en la forma en que se preparan las dos formulaciones. Seguir cuidadosamente los procedimientos de preparación a continuación.

- Se pueden utilizar la solución coformulada de casirivimab e imdevimab en un vial y casirivimab o imdevimab como soluciones de anticuerpos individuales en viales separados de 11.1 ml para preparar más de una dosis simultáneamente, según corresponda, ya sea en bolsas para administración intravenosa o en jeringas para inyección subcutánea. Desechar los restos del producto que queden en el vial.
- Almacenar los viales sin abrir de casirivimab e imdevimab en el refrigerador a una temperatura entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F) en su caja original para protegerlos de la luz. Los viales sin abrir se pueden almacenar en la caja original a temperatura ambiente [hasta 25 °C (77 °F)] y se deben usar dentro de los 30 días. Si los viales no se usan dentro de los 30 días, se los debe desechar.

Según la EUA, se puede usar un vial monodosis para preparar más de una dosis.

Preparación de la infusión intravenosa

Para el tratamiento, la vía de administración preferida de casirivimab e 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 por 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 %, USP o inyección de dextrosa al 5 %, USP.
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, USP o dextrosa al 5 % para inyección, USP (consulte la [Tabla 1](#) y la [Tabla 2](#)). Si se utiliza un vial para preparar más de una bolsa para infusión, preparar todas las bolsas para infusión al mismo tiempo. El producto no contiene conservantes, por lo tanto, no se debe almacenar la solución no utilizada en los viales.
5. Invertir con cuidado la bolsa para 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 (consulte la [Tabla 3](#) y la [Tabla 4](#)).
 - 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 % o dextrosa al 5 %	Preparación con el vial coformulado de casirivimab e imdevimab	Preparación de casirivimab e 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 % o dextrosa al 5 % y administrar según las instrucciones a continuación	Agregar lo siguiente: <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) e inyectar en una bolsa prellenada para infusión de cloruro de sodio al 0.9 % o dextrosa al 5 % y administrar según las
100 ml		
150 ml		
250 ml		

		instrucciones a continuación
--	--	------------------------------

^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.

Tabla 2: Instrucciones recomendadas para diluir 300 mg de casirivimab y 300 mg de imdevimab para la infusión intravenosa de dosis repetidas^a

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

^a Repetición de la dosis posterior cada 4 semanas después de la dosis inicial de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab durante la exposición continua.

^b Se agregan 300 mg de casirivimab y 300 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 polietileno sulfonato (PES) en línea o complementario de 0.2 micrones (consulte la [Tabla 3](#) y la [Tabla 4](#)). 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 %, USP o la inyección de dextrosa al 5 %, USP.
- Después de completar la infusión, **purgar los tubos** con la inyección de cloruro de sodio al 0.9 %, USP o la inyección de dextrosa al 5 %, USP 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 3: Tasa de administración recomendada de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab para la infusión intravenosa

Tamaño de la bolsa prellenada para infusión de cloruro de sodio al 0.9 % o dextrosa al 5 % utilizada	Tasa máxima de infusión	Tiempo mínimo de infusión
50 ml ^a	180 ml/h	20 minutos
100 ml	210 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 % o dextrosa al 5 % debe ser de, al menos, 20 minutos para garantizar su uso seguro.

Tabla 4: Tasa de administración recomendada de 300 mg de casirivimab y 300 mg de imdevimab para la infusión intravenosa de dosis repetidas^a

Tamaño de la bolsa prellenada para infusión de cloruro de sodio al 0.9 % o dextrosa al 5 % utilizada	Tasa máxima de infusión	Tiempo mínimo de infusión
50 ml ^b	165 ml/h	20 minutos
100 ml	310 ml/h	20 minutos
150 ml	310 ml/h	30 minutos

250 ml	310 ml/h	49 minutos
--------	----------	------------

^a Repetición de la dosis posterior cada 4 semanas después de la dosis inicial de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab durante la exposición continua.

^b 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 % o dextrosa al 5 % debe ser de, al menos, 20 minutos para garantizar su uso seguro.

Preparación de la inyección subcutánea

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.**

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 por uno nuevo. La solución para cada vial debe ser de transparente a ligeramente opalescente, entre incolora y amarilla pálida.

1. Casirivimab e imdevimab deben prepararse utilizando el número apropiado de jeringas (consulte la [Tabla 5](#) y la [Tabla 6](#)). Obtener jeringas de polipropileno Luer Lock de 3 ml o 5 ml con conexión Luer y agujas de transferencia de calibre 21 y de 1½ pulgadas.
2. Extraer la cantidad adecuada de solución en cada jeringa (consulte la [Tabla 5](#) y la [Tabla 6](#)). Preparar todas las 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 puede 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 menos de 24 horas o a temperatura ambiente de hasta 25 °C (77 °F) durante menos de 8 horas. Si las jeringas están refrigeradas, dejar que alcancen la temperatura ambiente durante aproximadamente 20 minutos antes de la administración.

Tabla 5: 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 vial coformulado de casirivimab e imdevimab	Retirar 2.5 ml de la solución por jeringa y colocar en CUATRO jeringas por separado

<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>Para un total de 4 jeringas</p>
--	---

Tabla 6: Preparación de 300 mg de casirivimab y 300 mg de imdevimab para inyecciones subcutáneas de dosis repetidas^a

Preparar 300 mg de casirivimab y 300 mg de imdevimab	Preparación de 2 jeringas
<p>Con vial coformulado de casirivimab e imdevimab</p>	<p>Retirar 2.5 ml de la solución por jeringa y colocar en DOS 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 y colocar en UNA jeringa • Imdevimab: Retirar 2.5 ml de la solución y colocar en UNA jeringa <p>Para un total de 2 jeringas</p>

^a Repetición de la dosis posterior cada 4 semanas después de la dosis inicial de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab durante la exposición continua.

Administración de la inyección subcutánea

- Para administrar 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab, reunir 4 jeringas (consulte la [Tabla 5](#)) y preparar las inyecciones subcutáneas.
- Para administrar 300 mg de casirivimab y 300 mg de imdevimab, reunir 2 jeringas (consulte la [Tabla 6](#)) 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 DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) está disponible de 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 monodosis
2. Soluciones individuales de anticuerpos en viales monodosis⁶ por separado, que pueden suministrarse en cajas por separado o juntos en una sola caja (también denominada caja de productos coenvasados), o en un paquete de dosis.
 - Casirivimab es una solución estéril, sin conservantes, transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarilla pálida que se presenta de la siguiente manera:
 - Inyección: 300 mg/2.5 ml (120 mg/ml) o 1,332 mg/11.1 ml (120 mg/ml)
 - Imdevimab es una solución estéril, sin conservantes, transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarilla pálida que se presenta de la siguiente manera:
 - Inyección: 300 mg/2.5 ml (120 mg/ml) o 1,332 mg/11.1 ml (120 mg/ml)
 - Cada paquete de dosis de REGEN-COV contiene 1,200 mg de casirivimab (REGN10933) y 1,200 mg de imdevimab (REGN10987) [*consulte 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.

⁶ Según la EUA, se puede usar un vial monodosis para preparar más de una dosis.

4 CONTRAINDICACIONES

REGEN-COV está contraindicado en personas con reacciones de hipersensibilidad graves previas, incluida la anafilaxia, a REGEN-COV [*consulte la sección Advertencias y precauciones (5.1)*].

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 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 (por ejemplo, fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia), dolor o molestias en el pecho, debilidad, alteración del estado mental, dolor de cabeza, broncoespasmos, hipotensión, hiperensión, angioedema, irritación de la garganta, erupción cutánea incluida la urticaria, prurito, mialgia, reacciones vasovagales (por ejemplo, presíncope, síncope), mareos, fatiga y diaforesis [*consulte 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 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

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 [*consulte la sección Limitaciones del uso autorizado (1.1)*]:

- que se encuentran hospitalizados debido a la COVID-19
- que requieren oxigenoterapia debido a la COVID-19
- 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 16 000 sujetos a REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) en ensayos clínicos realizados en sujetos hospitalizados y no hospitalizados. Aproximadamente 13,500 sujetos recibieron infusiones intravenosas y 2,500 sujetos recibieron inyecciones subcutáneas.

La seguridad de REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) se basa en los análisis de COV-2067, un ensayo de fase 1/2/3 de sujetos ambulatorios (no hospitalizados) con COVID-19; COV-2069, un ensayo de profilaxis posterior a la exposición de fase 3 para la prevención de la COVID-19; y COV-2093, un ensayo de fase 1 que evalúa la seguridad y la farmacocinética de la administración subcutánea repetida de REGEN-COV cada 4 semanas durante 24 semanas.

COV-2067

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 de 600 mg de imdevimab (n = 827), o 1,200 mg de casirivimab y 1,200 mg de

imdevimab (n = 1,849), o 4,000 mg de casirivimab y 4,000 mg de imdevimab (n = 1,012), o placebo (n = 1,843). La administración de REGEN-COV no está autorizada en la dosis de 4,000 mg de casirivimab y 4,000 mg de imdevimab. La administración de 1,200 mg de casirivimab y 1,200 mg de imdevimab ya no está autorizada en virtud de esta EUA [*consulte 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 10/4,206 (0.2 %) de los participantes que recibieron REGEN-COV en la dosis autorizada o una dosis mayor [*consulte la sección Advertencias y precauciones (5.1)*].

En general, en la fase 1/2/3, tres sujetos que recibieron la dosis de 8,000 mg de REGEN-COV y un sujeto que recibió la dosis de 1,200 mg de casirivimab y 1,200 mg de imdevimab, las reacciones relacionadas con la infusión (urticaria, prurito, eritema, prurito, falta de aliento, opresión en el pecho, náuseas, vómitos, erupción cutánea) provocaron la discontinuación permanente de la infusión. Se resolvieron todos los eventos [*consulte 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.

COV-2069

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evalúa la eficacia y seguridad de REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) para la profilaxis posterior a la exposición a la COVID-19 en contactos domésticos de personas infectadas con SARS-CoV-2. Los sujetos que resultaron negativos para el SARS-CoV-2 al inicio se inscribieron en la cohorte A y recibieron una dosis única de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab por vía subcutánea (n = 1,311) o placebo (n = 1,306).

Se informaron eventos adversos en 265 sujetos (20 %) en el grupo de REGEN-COV y 379 sujetos (29 %) en el grupo de placebo. Las reacciones en el lugar de la inyección (todas de grado 1 y 2) ocurrieron en 55 sujetos (4 %) en el grupo de REGEN-COV y 19 sujetos (2 %) en el grupo de placebo. Los signos y síntomas más frecuentes de reacciones en el lugar de la inyección que se produjeron en al menos el 1 % de los sujetos del grupo de REGEN-COV fueron eritema y prurito. Se produjeron reacciones de hipersensibilidad en 2 sujetos (0.2 %) en el grupo de REGEN-COV y todas las reacciones de hipersensibilidad fueron de grado 1 de gravedad. No hubo casos de anafilaxia.

Los sujetos que resultaron positivos para el SARS-CoV-2 al inicio se inscribieron en la cohorte B y recibieron una dosis única de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab por vía subcutánea (n = 155) o placebo (n = 156).

Se informaron eventos adversos en 52 sujetos (34 %) en el grupo de REGEN-COV y 75 sujetos (48 %) en el grupo de placebo. Las reacciones en el lugar de la inyección, todas de grado 1 o 2, ocurrieron en 6 sujetos (4 %) en el grupo de REGEN-COV y 1 sujeto (1 %) en el grupo de placebo. Los signos y síntomas más frecuentes de reacciones en el lugar de la inyección que se produjeron en al menos el 1 % de los sujetos del grupo de REGEN-COV fueron equimosis y eritema. No hubo casos de anafilaxia o reacciones de hipersensibilidad.

COV-2093

Se trata de un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de fase 1 que evalúa la seguridad, farmacocinética e inmunogenicidad de dosis repetidas de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab, administrados por vía subcutánea en sujetos adultos sanos. En COV-2093, se aleatorizó a los sujetos en una proporción de 3:1 a REGEN-COV (n = 729) o placebo (n = 240), administrado cada 4 semanas durante 24 semanas. Se informaron eventos adversos en 380 sujetos (52 %) en el grupo de REGEN-COV y 111 sujetos (46 %) en el grupo de placebo. Se observaron reacciones en el lugar de la inyección en el 2 % y el 4 % de los sujetos después de una única administración de la dosis en los grupos de REGEN-COV y de placebo, respectivamente; los hallazgos restantes sobre la seguridad después de la administración subcutánea en el grupo de REGEN-COV fueron similares a los hallazgos sobre la seguridad que se observaron con la administración intravenosa de REGEN-COV en COV-2067.

Con dosis repetidas, se produjeron reacciones en el lugar de la inyección en 252 sujetos (35 %) en el grupo de REGEN-COV y 38 sujetos (16 %) en el grupo de placebo; todas las reacciones en el lugar de la inyección fueron de grado 1 o 2 de gravedad. Se produjeron reacciones de hipersensibilidad en 8 sujetos (1 %) en el grupo de REGEN-COV y todas las reacciones de hipersensibilidad fueron de grado 1 o 2 de gravedad. No hubo casos de anafilaxia.

La posología autorizada para la repetición de dosis para la profilaxis posterior a la exposición a la COVID-19 para ciertas personas que tienen alto riesgo de exposición durante más de 4 semanas es la dosis inicial de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab, seguida de 300 mg de casirivimab y 300 mg de imdevimab administrados cada 4 semanas [*consulte Posología y administración (2.2)*].

7 RECOMENDACIONES PARA EL MONITOREO DE PACIENTES

Monitorear clínicamente a los pacientes durante la administración de la dosis y observarlos durante, al menos, 1 hora después de completar la infusión intravenosa o la administración de la dosis subcutánea [*consulte 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 [*consulte 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 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 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 el 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 otra información de seguimiento si se encuentra disponible en el momento de completar el informe de MedWatch. Deben completarse informes posteriores sobre la información de seguimiento si se dispone de más detalles.

Se destacan los siguientes pasos para proporcionar la información necesaria con respecto al 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 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) de los Estados Unidos.

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 fetal y humano. 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. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con la COVID-19 no tratada en el embarazo (*consulte la sección Consideraciones Clínicas*).

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.

Consideraciones clínicas

Riesgo materno o embriofetal asociado con la enfermedad

La COVID-19 en el embarazo se asocia con desenlaces adversos para la madre y el feto, incluida la preeclampsia, la eclampsia, el parto prematuro, la rotura prematura de membranas, la enfermedad tromboembólica venosa y la muerte fetal.

11.2 Lactancia

Resumen del riesgo

No existen datos disponibles sobre la presencia de casirivimab 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 están 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 el cuerpo de casirivimab e imdevimab en pacientes de 12 años de edad en adelante 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, COV-2069 y COV-2093.

11.4 Uso geriátrico

De los 4,567 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 3,029 sujetos aleatorizados en el ensayo COV-2069, el 9 % tenía 65 años de edad en adelante y el 2 % tenía 75 años de edad en adelante. De los 974 sujetos aleatorizados en el ensayo COV-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 [*consulte 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 8,000 mg (4,000 mg de casirivimab y 4,000 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 G1 (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, transparente a ligeramente opalescente, entre incolora y amarilla pálida en un vial para administración subcutánea o infusión intravenosa después de su dilución disponible como solución de 300 mg/2.5 ml (120 mg/ml) o de 1,332 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 monoclorhidrato 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 1,332 mg de casirivimab, L-histidina (8.3 mg), L-histidina monoclorhidrato 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, transparente a ligeramente opalescente, entre incolora y amarilla pálida en un vial para administración subcutánea o infusión intravenosa después de su dilución disponible como solución de 300 mg/2.5 ml (120 mg/ml) o de

1,332 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 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 1,332 mg de imdevimab, L-histidina (8.3 mg), L-histidina 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 de 10 ml 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 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 los mAb humanos recombinantes no modificados en las regiones Fc. Casirivimab e imdevimab se unen a epítopos 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 56.3 pM, 65 pM y 81.8 pM, respectivamente, y evitan la unión viral a las células huésped [consulte la sección Información de resistencia/microbiología (15)].

14.2 Farmacodinámica

El ensayo COV-2067 evaluó REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) con dosis hasta 6.66 veces superiores a la dosis recomendada (600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab; 1,200 mg de casirivimab y 1,200 mg de imdevimab; 4,000 mg de casirivimab y 4,000 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 casirivimab como imdevimab exhibieron una farmacocinética (PK) lineal y proporcional a la dosis entre las dosis (600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab) y (4,000 mg de casirivimab y 4,000 mg de imdevimab) de REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) después de la administración intravenosa de una única dosis. En la [Tabla 7](#), 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 7: 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 _{eoI} (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 8](#), 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 8: 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 1,200, 22.5 (11.0) mg/l y 25.0 (16.4) mg/l, respectivamente.

Para los regímenes de profilaxis con dosis repetidas por vía intravenosa y subcutánea, las simulaciones farmacocinéticas poblacionales predijeron que las concentraciones mínimas en suero en estado estable después de una dosis inicial de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab por vía intravenosa o subcutánea, seguida de una dosis mensual (cada 4 semanas) de 300 mg de casirivimab y 300 mg de imdevimab por vía intravenosa o subcutánea, son similares a las concentraciones séricas ligeramente más altas que las observadas en el día 29 para una dosis única de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab por vía subcutánea.

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 de citocromo P450 [consulte 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 (cepa 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 evaluó 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 de 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 1.31 % 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 a los antivirales

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 (>1,033 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), G476S (5 veces), E484Q (19 veces), G485D (5 veces), F486L (61 veces), F486S (>715 veces), Q493E (446 veces), Q493R (77 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 (1,577 veces), G446V (135 veces), N450D (9 veces), Q498H (17 veces) y P499S

(206 veces). La sustitución de G476D tuvo un impacto (de 4 veces) en casirivimab e imdevimab en conjunto. Las sustituciones probadas al mismo tiempo que habían reducido la susceptibilidad a casirivimab e imdevimab en conjunto incluyeron N440K + E484K (21 veces), que se encontró en los linajes B.1.619/B.1.625, y N439K + E484K (23 veces), que se encontró en el linaje AV.1; las variantes que albergan estas sustituciones simultáneas rara vez se han detectado en los EE. UU.

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 (Alpha, 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 9). 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.1.351 (Beta, de origen sudafricano) y todas las sustituciones de la proteína espicular o las sustituciones clave de K417T, E484K o N501Y, que se encontraron en el linaje B.1.1 (Gamma, de origen brasileño), aunque el casirivimab solo, y no el imdevimab, tuvo una reducción en la actividad neutralizante contra las VLP seudotipadas que expresan K417N (7 veces) o E484K (25 veces). La sustitución de E484K también se encontró en el linaje B.1.526 (Iota, con origen en Nueva York, Estados Unidos). 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 (Epsilon, con origen en California, Estados Unidos).

Casirivimab e imdevimab, de manera individual y en conjunto, retuvieron la actividad neutralizante contra las VLP seudotipadas que expresaron sustituciones de L452R + T478K que se encontraron en los linajes B.1.617.3 y AY.3 (Delta, con 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 (Kappa/sin designación, con origen en India), aunque el casirivimab solo, y no el imdevimab, tuvo una reducción en la actividad neutralizante contra las VLP seudotipadas que expresan L452R + E484Q (7 veces). Casirivimab e imdevimab en conjunto retuvieron la actividad neutralizante contra las VLP seudotipadas que expresan sustituciones individuales R346K + E484K + N501Y, que se encontraron en el linaje B.1.621/B.1.621.1 (Mu; con origen en Colombia) aunque el casirivimab solo, y no el imdevimab, tuvo una reducción en la actividad neutralizante contra las VLP seudotipadas que expresan sustituciones de R346K+E484K+N501Y (23 veces).

Casirivimab e imdevimab, de manera individual (>1732 veces y >754 veces, respectivamente) y en conjunto (>1013 veces), demostraron actividad neutralizante reducida contra las VLP seudotipadas con la secuencia completa de la proteína espicular del linaje B.1.1.529/BA.1 (ómicon, con origen en Sudáfrica).

Tabla 9: 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	País donde se identificó por primera vez	Nomenclatura de la OMS	Sustituciones clave	Reducción en la susceptibilidad
B.1.1.7	Reino Unido	Alpha	N501Y ^a	Sin cambios ^d
B.1.351	Sudáfrica	Beta	K417N + E484K + N501Y ^b	Sin cambios ^d
P.1	Brasil	Gamma	K417T + E484K + N501Y ^c	Sin cambios ^d
B.1.617.2/AY.3	India	Delta	L452R + T478K	Sin cambios ^d
B.1.427/B.1.429	Estados Unidos (California)	Epsilon	L452R	Sin cambios ^d
B.1.526 ^c	Estados Unidos (Nueva York)	Iota	E484K	Sin cambios ^d
B.1.617.1/B.1.617.3	India	Kappa sin designación	L452R + E484Q	Sin cambios ^d
B.1.621/B.1.621.1	Colombia	Mu	R346K+ E484K+ N501Y	Sin cambios ^d
B.1.1.529/BA.1	Sudáfrica	Ómicron	G339D+S371L+S373P+S375F+K417N+N440K, G446S+S477N+T478K+E484A+Q493R+G496S+Q498R+N501Y+Y505H ^f	>1013 veces ^g

^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 febrero de 2021).

^f 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: A67V, del69-70, T95I, G142D/del143-145, del211/L212I, ins214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F.

^g Es poco probable que casirivimab e imdevimab en conjunto sean activos contra las variantes de este linaje.

Abreviaturas: del, delección; ins, inserción.

Debido a la gran reducción de la actividad neutralizante de la VLP seudotipada contra la proteína espicular de la variante B.1.1.529/BA.1 (ómicron, con origen en Sudáfrica), es poco probable que casirivimab e imdevimab en conjunto sean activos contra esta variante.

Casirivimab e imdevimab en conjunto retuvieron la actividad contra las variantes auténticas del SARS-CoV-2 de los linajes B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma), B.1.617.1 (Kappa) (Tabla 10), aunque casirivimab solo, pero no imdevimab, tuvo una actividad reducida contra las variantes B.1.351 (5 veces), P.1(>354 veces) y B.1.617.1 (6 veces).

Se desconoce cómo los datos de SARS-CoV-2 auténticos o las VLP seudotipadas se correlacionan con los resultados clínicos.

Tabla 10: Datos auténticos de neutralización del SARS-CoV-2 para casirivimab e imdevimab en conjunto

Linaje del SARS-CoV-2	País donde se identificó por primera vez	Nomenclatura de la OMS	Sustituciones clave	Reducción en la susceptibilidad
B.1.1.7	Reino Unido	Alpha	N501Y	Sin cambios ^b
B.1.351	Sudáfrica	Beta	K417N+E484K+N501Y	Sin cambios ^b
P.1	Brasil	Gamma	L417T+E484K+N501Y	Sin cambios ^b
B.1.617.2	India	Delta	L452R+ T478K	Sin cambios ^b
B.1.617.1	India	Kappa	L452R+ E484Q	Sin cambios ^b

^a Sustituciones clave que se producen en el dominio de unión al receptor de la proteína espicular que están asociadas con cada linaje.

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

En el ensayo clínico COV-2027, los datos interinos indicaron que únicamente se produjo una variante (G446V) en una frecuencia 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 los grupos de 2,400 mg 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 o subcutánea. 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 cruzada con casirivimab e imdevimab con tejidos fetales y adultos humanos.

17 DATOS FARMACOLÓGICOS Y DE EFICACIA EN ANIMALES

Se evaluó casirivimab e imdevimab administrados en conjunto en modelos de tratamiento de infección con SARS-CoV-2 en macacos rhesus y hamsters 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 25 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. En el entorno profiláctico en macacos rhesus, la administración de 50 mg/kg de casirivimab e imdevimab en conjunto antes de la exposición con SARS-CoV-2 demostró una reducción en el ARN viral en hisopados nasofaríngeos, bucales y líquido de lavado bronquioalveolar, así como una reducción de la inflamación pulmonar. En el entorno profiláctico en hámsteres, la administración de 0.5 mg/kg, 5 mg/kg o 50 mg/kg de casirivimab e imdevimab en conjunto antes de la exposición con SARS-CoV-2 ofreció protección contra la pérdida de peso y redujo el porcentaje de área pulmonar que muestra patología por neumonía y la gravedad de la inflamación pulmonar, lo que es indicativo de una morbilidad reducida en este modelo. Se desconoce la aplicabilidad de estos hallazgos en un entorno clínico.

18 RESULTADOS DE ENSAYOS CLÍNICOS Y DATOS COMPLEMENTARIOS PARA LA EUA

18.1 Tratamiento de 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 incluyó a sujetos adultos que no estuvieran 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 por 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 4,567 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), 1,200 mg de casirivimab y 1,200 mg de imdevimab (n = 1,529), 4,000 mg de casirivimab y 4,000 mg de imdevimab (n = 700), o placebo (n = 1,500). Al comienzo de la fase 3, las dos dosis de REGEN-COV fueron de 4,000 mg y 1,200 mg de cada componente; sin embargo, según los análisis de eficacia de fase 1/2 que mostraron que las dosis de 4,000 mg y 1,200 mg de cada componente eran similares, se modificó la sección de la fase 3 del protocolo para comparar la dosis de 1,200 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 12 % 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 al 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 al 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 simultáneamente 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 1,200 mg de casirivimab y 1,200 mg de imdevimab en comparación con 62 (5 %) sujetos aleatorizados simultáneamente 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 1,200 mg, se produjo 1 muerte en el grupo de REGEN-COV y en el grupo de placebo ($p = 1.0$); en el análisis de la dosis de 2,400 mg, se produjeron 1 y 3 muertes, respectivamente, en los grupos de REGEN-COV y de 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 1,200 mg de casirivimab y 1,200 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 1,200 mg de casirivimab y de 1,200 mg de imdevimab y no está autorizada en virtud de esta EUA (consulte la [Tabla 11](#)). Los resultados fueron consistentes en los subgrupos de pacientes según lo definido por la carga viral nasofaríngea $> 10^6$ copias/ml en el inicio o el estado serológico.

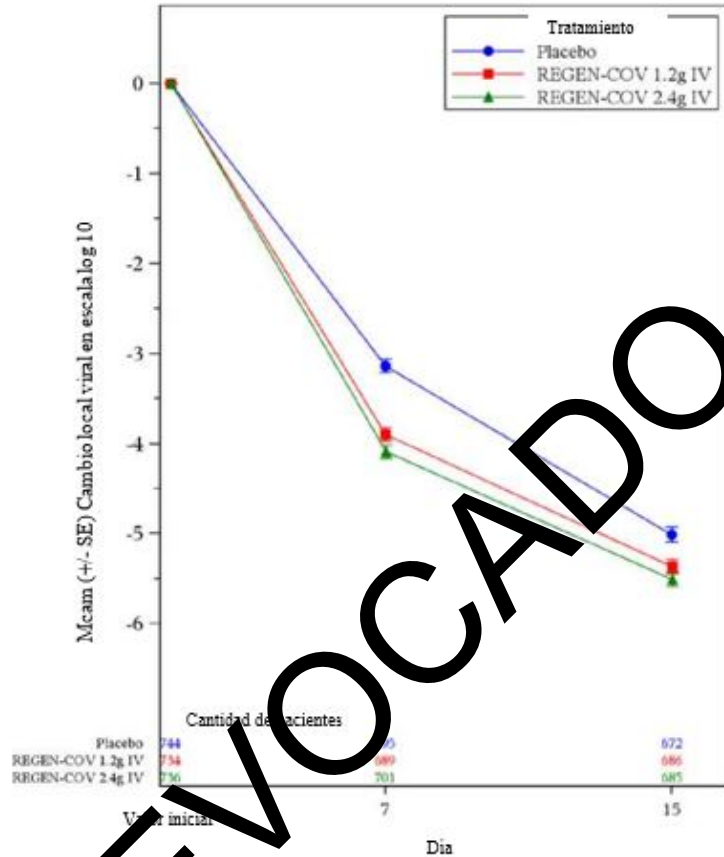
Tabla 11: Proporción de sujetos con ≥ 1 hospitalización relacionada con la COVID-19 o muerte por cualquier causa al día 29 (COVID-2067)

	600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab (vía intravenosa) n = 736	Placebo n = 748	1,200 mg de casirivimab y 1,200 mg de imdevimab (vía intravenosa) n = 1,355	Placebo 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 2.400 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 (COV-2067)



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 + 1,200 mg de casirivimab y 1,200 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 1,200 mg de casirivimab y 1,200 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/llorosos, 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 el 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).

18.2 Profilaxis posterior a la exposición a COVID-19 (COV-2069)

Los datos que respaldan esta EUA para la profilaxis posterior a la exposición a la COVID-19 se basan en el análisis de eficacia de los datos del ensayo de fase 3 COV-2069 (NCT04452318). Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evalúa REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) para la profilaxis posterior a la exposición a la COVID-19 en contactos domésticos de personas infectadas con SARS-CoV-2 (caso índice).

El ensayo incluyó a sujetos que eran asintomáticos y vivían en el mismo hogar con un paciente infectado con SARS-CoV-2. Se aleatorizó a los sujetos en una proporción de 1:1 a una dosis única de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab o placebo administrados por vía subcutánea dentro de las 96 horas posteriores a la recolección de la muestra de la prueba diagnóstica de SARS-CoV-2 positiva de los casos índice.

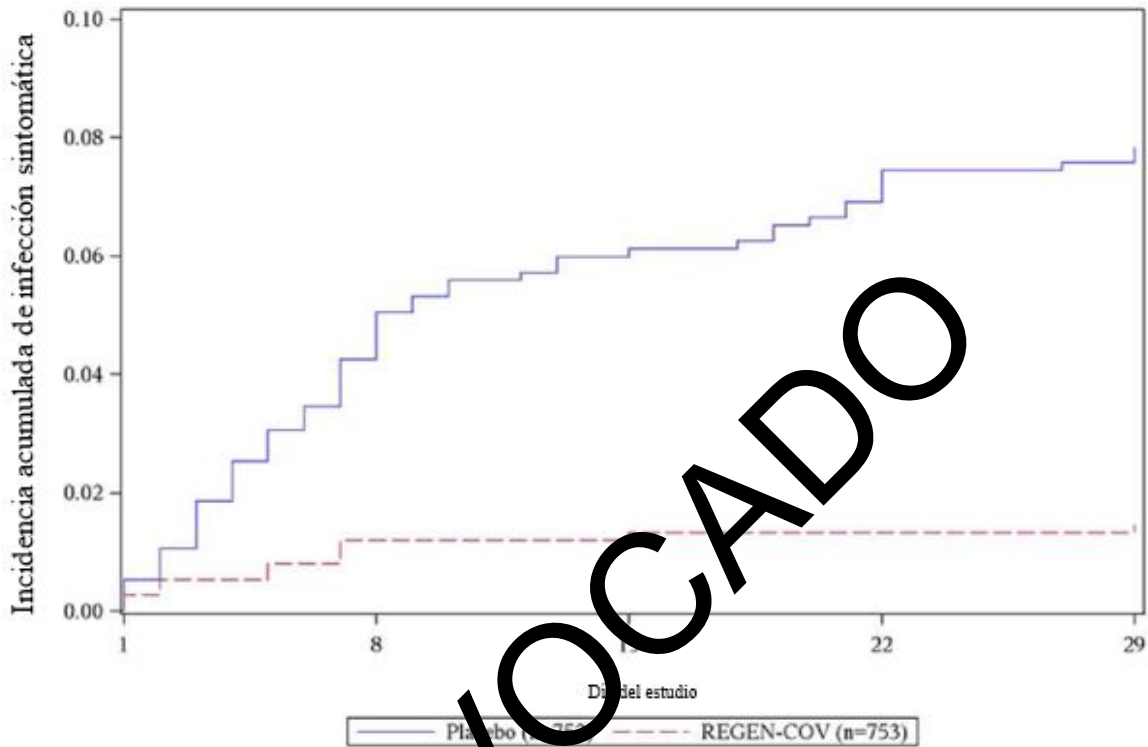
Los sujetos con un resultado negativo en la prueba RT-qPCR de SARS-CoV-2 al inicio (n = 2,067) se incluyeron y aleatorizaron en la cohorte A. La población de análisis primaria incluyó sujetos con resultado negativo en la prueba RT-qPCR y seronegativos para SARS-CoV-2 al inicio. De los 1,505 sujetos en la población de análisis primaria, se aleatorizó a 753 sujetos para recibir REGEN-COV y a 752 sujetos para recibir placebo. Después de la aleatorización y administración de dosis, los sujetos se sometieron a pruebas RT-qPCR de SARS-CoV-2 mediante hisopado nasofaríngeo cada 7 días, así como entrevistas semanales con el investigador para evaluar los síntomas de COVID-19 durante el período de evaluación de la eficacia de 28 días. No se recopilaron datos sobre el tipo o el alcance de la exposición al caso índice.

Para la población de análisis primaria al inicio, la edad mediana fue de 44 años (el 9 % de los pacientes tenía 65 años o más), el 54 % eran mujeres, el 86 % eran blancos, el 41 % eran hispanos o latinos, y el 9 % eran negros. 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 principal de la eficacia fue la proporción de sujetos que desarrollaron COVID-19 confirmada por RT-qPCR hasta el día 29. En la población de análisis primario (resultado negativo en prueba RT-qPCR y seronegativo al inicio), hubo una reducción del riesgo del 81 % en el desarrollo de COVID-19 con el tratamiento con REGEN-COV frente al placebo [11/753 (1 %) y 59/752 (8 %); razón de posibilidades ajustada 0.17; p<0.0001]. La [Figura 2](#) muestra la incidencia acumulada de COVID-19 hasta el día 29. Se obtuvieron resultados similares en un análisis de sensibilidad que incluyó sujetos con resultado negativo en la prueba RT-qPCR al inicio, independientemente del estado serológico inicial, donde hubo una reducción del riesgo del 82 % en COVID-19 confirmada por RT-qPCR con el tratamiento con REGEN-COV frente al placebo. Hubo una reducción del riesgo del 66 % en la proporción de

participantes con cualquier infección por SARS-CoV-2 confirmada por RT-qPCR (sintomática o asintomática) con el tratamiento con REGEN-COV frente al placebo [36/753 (5 %) y 107/752 (14 %); razón de posibilidades ajustada 0.31; $p < 0.0001$].

Figura 2: Incidencia acumulada de COVID-19 sintomático (Cohorte A de COV-2069)



En un análisis post hoc en el subgrupo de sujetos que cumplían los criterios de alto riesgo de evolución a COVID-19 grave (como se muestra en la Sección 2), hubo una reducción del riesgo del 76 % en la COVID-19 con el tratamiento con REGEN-COV frente al placebo [10/570 (2 %) frente a 42/567 (7 %); razón de posibilidades ajustada 0.22; $p < 0.0001$].

En la cohorte B, los sujetos asintomáticos con un resultado positivo en la prueba RT-qPCR de SARS-CoV-2 al inicio ($n=311$) se incluyeron y aleatorizaron en una proporción de 1:1 a REGEN-COV o placebo. En un análisis post hoc de la cohorte A y la cohorte B combinadas globales (independientemente del estado serológico al inicio), hubo una reducción del riesgo del 62 % en la COVID-19 con el tratamiento con REGEN-COV frente al placebo [46/1201 (4 %) frente a 119/1177 (10 %); razón de posibilidades ajustada 0.35; $p < 0.0001$].

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. Consulte la [Tabla 12](#).

La inyección de casirivimab es una solución estéril, sin conservantes, transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarilla pálida, que se suministra en un vial. Consulte la [Tabla 13](#).

La inyección de imdevimab es una solución estéril, sin conservantes, transparente a ligeramente opalescente, de incolora a amarilla pálida, que se suministra en un vial. Consulte la [Tabla 13](#).

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 ([Tabla 12](#)).
2. Soluciones individuales de anticuerpos en viales por separado, que pueden suministrarse en cajas por separado ([Tabla 13](#)) o juntos en una sola caja (también denominada caja de productos coenvasados) ([Tabla 14](#)), o en un paquete de dosis ([Tabla 15](#)).

Tabla 12: 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 13: Tamaño del paquete individual

Anticuerpo	Concentración	Tamaño del paquete	Número de NDC
Casirivimab REGN10933	1,332 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 REGN10987	1,332 mg/11.1 ml (120 mg/ml)	1 vial por caja	61755-025-01
	300 mg/2.5 ml (120 mg/ml)	1 vial por caja	61755-027-01

Cada caja de productos coenvasados contiene 1 vial de casirivimab y 1 vial de imdevimab. Consulte la [Tabla 14](#).

Tabla 14: Caja de productos coenvasados de casirivimab e imdevimab

Contenido de la caja de productos coenvasados	Componentes coenvasados	Concentración	Caja de productos coenvasados Número de NDC
2 viales	1 vial de casirivimab (NDC 61755-024-00)	1,332 mg/11.1 ml (120 mg/ml)	61755-042-02
	1 vial de imdevimab (NDC 61755-025-00)	1,332 mg/11.1 ml (120 mg/ml)	
2 viales	1 vial de casirivimab (NDC 61755-026-00)	300 mg/2.5 ml (120 mg/ml)	61755-045-02
	1 vial de imdevimab (NDC 61755-027-00)	300 mg/2.5 ml (120 mg/ml)	

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 de imdevimab). Consulte la [Tabla 15](#).

Tabla 15: Paquete de dosis con 1,200 mg de casirivimab y 1,200 mg de imdevimab

Tamaño del paquete de dosis de REGEN-COV	REGEN-COV Componentes del paquete de dosis	Concentración	REGEN-COV Paquete de dosis Número de NDC
2 cajas	1 vial de casirivimab REGN10933 (NDC 61755-024-01)	1,332 mg/11.1 ml (120 mg/ml)	61755-035-02
	1 vial de imdevimab REGN10987 (NDC 61755-025-01)	1,332 mg/11.1 ml (120 mg/ml)	
8 cajas	4 viales de casirivimab REGN10933 (NDC 61755-026-01)	300 mg/2.5 ml (120 mg/ml)	61755-036-08
	4 viales de imdevimab REGN10987 (NDC 61755-027-01)	300 mg/2.5 ml (120 mg/ml)	
5 cajas	1 vial de casirivimab REGN10933 (NDC 61755-024-01)	1,332 mg/11.1 ml (120 mg/ml)	61755-037-05

	4 viales de imdevimab REGN10987 (NDC 61755-027-01)	300 mg/2.5 ml (120 mg/ml)	
5 cajas	4 viales de casirivimab REGN10933 (NDC 61755-026-01)	300 mg/2.5 ml (120 mg/ml)	61755-038-05
	1 vial de imdevimab REGN10987 (NDC 61755-025-01)	1,332 mg/11.1 ml (120 mg/ml)	

Almacenamiento y manipulación

Casirivimab no contiene conservantes. Desechar las porciones no utilizadas.
Imdevimab no contiene conservantes. Desechar las porciones no utilizadas.

Almacenar los viales sin abrir de casirivimab e imdevimab en el 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. Los viales sin abrir se pueden almacenar en la caja original a temperatura ambiente [hasta 25 °C (77 °F)] y se deben usar dentro de los 30 días. Si los viales no se usan dentro de los 30 días, se los debe desechar.

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

La solución en el vial debe ser diluida antes de su administración por vía intravenosa. La solución para infusión preparada debe utilizarse de inmediato. 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.

Las jeringas preparadas se deben administrar de inmediato. Si no se puede 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 menos de 4 horas o a temperatura ambiente de hasta 25 °C (77 °F) durante menos de 4 horas. 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, se debe consultar la Ficha técnica para pacientes, padres y cuidadores.

21 INFORMACIÓN DE CONTACTO

Para obtener información adicional, visite www.REGENCOV.com
Si tiene preguntas, comuníquese con Regeneron al 1-844-734-6643.

REGENERON

Fabricado por:
Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
777 Old Saw Mill River Road
Tarrytown, NY 10591-6707
©2022 Regeneron Pharmaceuticals, Inc. Todos los derechos reservados.
Revisado: 01/2022 REC.22.01.0029

REVOCADO