

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

USO AUTORIZADO

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

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

- Resistencia antiviral (casilla y Sección 15): se agregó información sobre la susceptibilidad de las variantes de SARS-CoV-2 a REGEN-COV (Tabla 3) Revisado en 03/2021
- Instrucciones de preparación y administración de la dosis (Sección 2.4): proporcionan los tiempos mínimos de infusión actualizados según el tamaño de la bolsa para infusión utilizada Revisado en 03/2021
- Nueva marca 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

LIMITACIONES DEL USO AUTORIZADO

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

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

La FDA no ha aprobado a REGEN-COV para estos usos.

REGEN-COV está autorizado únicamente mientras dure la declaración de que existen circunstancias que justifican la autorización del uso de emergencia de REGEN-COV en

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

Cada paquete de dosis de REGEN-COV contiene la cantidad suficiente de viales de casirivimab (REGN10933) y de imdevimab (REGN10987) para preparar una dosis de tratamiento [consulta la Información completa de prescripción de la EUA, Suministro/almacenamiento y manipulación (19)]. Es posible que las etiquetas de los viales y el etiquetado de las cajas de casirivimab e imdevimab estén marcados como **REGN10933** y **REGN10987**, respectivamente.

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

El alto riesgo se define como pacientes que cumplen con, al menos, uno de los siguientes criterios:

- Tienen un índice de masa corporal (IMC) ≥ 35 .
- Tienen enfermedad renal crónica.
- Tienen diabetes.
- Tienen una enfermedad autoinmunitaria.
- Actualmente reciben tratamiento inmunodepresor.
- Tienen ≥ 65 años de edad.
- Tienen ≥ 55 años de edad Y tienen
 - una enfermedad cardiovascular, O
 - hipertensión, O
 - enfermedad pulmonar obstructiva crónica/otra enfermedad respiratoria crónica.
- Tienen entre 12 y 17 años de edad Y tienen
 - un IMC \geq percentil 85 para su edad y sexo según las tablas de crecimiento de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm, O
 - anemia de células falciformes, O
 - una enfermedad cardiovascular congénita o adquirida, O
 - trastornos del desarrollo neurológico, por ejemplo, parálisis cerebral, O
 - una dependencia tecnológica por motivos médicos, por ejemplo, traqueotomía, gastrostomía o ventilación con presión positiva (no relacionada con la COVID-19), O
 - asma, enfermedad reactiva de las vías respiratorias u otra enfermedad respiratoria crónica que requiere medicación diaria para su control.

Las variantes virales circulantes de SARS-CoV-2 pueden estar asociadas con anticuerpos monoclonales. Los proveedores de atención médica deben revisar la Información de resistencia antiviral en la Sección 15 de esta ficha técnica para obtener detalles sobre variantes específicas y resistencia, y consultar el sitio web de CDC (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-proportions.html>) así como la información de las autoridades sanitarias estatales o locales sobre informes de las

variantes virales de importancia en la región para ayudarlos a tomar una decisión acerca del tratamiento.

CASIRIVIMAB E IMDEVIMAB DEBEN ADMINISTRARSE DE MANERA CONJUNTA DESPUÉS DE SU DILUCIÓN MEDIANTE INFUSIÓN INTRAVENOSA (IV) ÚNICAMENTE.

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

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

- La posología autorizada es de 1200 mg de casirivimab y 1200 mg de imdevimab administrados de manera conjunta como infusión intravenosa (IV) única lo antes posible después de una prueba viral de detección de SARS-CoV-2 con resultado positivo y dentro de los 10 días desde la aparición de los síntomas.
- Las soluciones de casirivimab e imdevimab deben diluirse antes de su administración.
- Administrar 1200 mg de casirivimab con 1200 mg de imdevimab de manera conjunta como infusión IV única por bomba o gravedad (consultar la Tabla 1).
- Monitorear clínicamente a los pacientes durante la infusión y observarlos durante, al menos, 1 hora después de completar la infusión.
- Los pacientes tratados con REGEN-COV deben continuar con el autoaislamiento y las medidas de control de infecciones (p. ej., utilizar mascarilla, aislarse, evitar compartir artículos personales, limpiar y desinfectar superficies de “contacto frecuente” y lavarse las manos con frecuencia) según las pautas de los CDC.

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

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

Contraindicaciones

Ninguna.

Administración de la dosis

CASIRIVIMAB CON IMDEVIMAB DEBEN ADMINISTRARSE DE MANERA CONJUNTA DESPUÉS DE SU DILUCIÓN MEDIANTE INFUSIÓN INTRAVENOSA (IV) ÚNICAMENTE.

Selección de pacientes e inicio del tratamiento

Esta sección proporciona información esencial sobre el producto no aprobado, REGEN-COV (casirivimab con imdevimab que deben administrarse de manera conjunta), para el tratamiento de la COVID-19 leve a moderada en adultos y pacientes pediátricos (de 12 años de edad en adelante y que pesen, al menos, 40 kg) con resultados positivos en pruebas virales de detección directa de SARS-CoV-2 y con alto riesgo de que evolucionen a una forma grave de COVID-19 y/o sean hospitalizados (*consulta las Limitaciones del uso autorizado*).

El alto riesgo se define como pacientes que cumplen con, al menos, uno de los siguientes criterios:

- Tienen un índice de masa corporal (IMC) ≥ 35 .
- Tienen enfermedad renal crónica.
- Tienen diabetes.
- Tienen una enfermedad autoinmunitaria.
- Actualmente reciben tratamiento inmunodepresor.
- Tienen ≥ 65 años de edad.
- Tienen ≥ 55 años de edad Y tienen
 - una enfermedad cardiovascular, O
 - hipertensión, O
 - enfermedad pulmonar obstructiva crónica/otra enfermedad respiratoria crónica.
- Tienen entre 12 y 17 años de edad Y tienen
 - un IMC \geq percentil 85 para su edad y sexo según las tablas de crecimiento de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm, O
 - anemia de células falciformes, O
 - una enfermedad cardiovascular congénita o adquirida, O
 - trastornos del desarrollo neurológico, por ejemplo, parálisis cerebral, O
 - una dependencia tecnológica por motivos médicos, por ejemplo, traqueotomía, gastrostomía o ventilación con presión positiva (no relacionada con la COVID-19), O
 - asma, enfermedad reactiva de las vías respiratorias u otra enfermedad respiratoria crónica que requiere medicación diaria para su control.

Posología

La posología en adultos y pacientes pediátricos (de 12 años de edad en adelante y que pesen, al menos, 40 kg) es de 1200 mg de casirivimab y 1200 mg de imdevimab administrados de manera conjunta como infusión intravenosa única por bomba o gravedad (consultar la Tabla 1).

Las soluciones de casirivimab e imdevimab deben diluirse antes de su administración.

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.

Ajuste de la posología en poblaciones específicas

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

Preparación y administración

Preparación

Casirivimab e imdevimab se suministran en viales individuales monodosis. Las soluciones de casirivimab e imdevimab deben diluirse antes de su administración.

Un profesional de atención médica calificado debe preparar la solución para infusión de casirivimab con 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 la solución y preparar una nueva.
 - La solución para cada vial debe ser transparente a ligeramente opalescente, entre incolora y amarilla pálida.
3. Obtener una bolsa para infusión IV precargada que contenga 50 ml, 100 ml, 150 ml o 250 ml de inyección de cloruro de sodio al 0.9%.
4. Extraer 10 ml de casirivimab y 10 ml de imdevimab de cada vial con dos jeringas distintas (consultar la Tabla 1) e inyectar los 20 ml en una bolsa para infusión precargada que contiene inyección de cloruro de sodio al 0.9% (consultar la [Tabla 1](#)). Desechar los restos del producto que queden en el vial.
5. Invertir con cuidado la bolsa de infusión de manera manual aproximadamente 10 veces para mezclar. **No agitar.**
6. Este producto no contiene conservantes y, por lo tanto, la solución para infusión diluida debe administrarse de inmediato.
 - Si no se puede administrar de inmediato, almacenar la solución para infusión diluida de casirivimab con 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.

Cada paquete de dosis de REGEN-COV contiene la cantidad suficiente de viales de casirivimab (REGN10933) y de imdevimab (REGN10987) para preparar una dosis de tratamiento [consulta la *Información completa de prescripción de la EUA, Suministro/almacenamiento y manipulación (19)*]. Es posible que las etiquetas de los viales y el etiquetado de las cajas de **casirivimab** e **imdevimab** estén marcados como **REGN10933** y **REGN10987**, respectivamente.

Tabla 1: Instrucciones recomendadas de dilución y administración de la dosis para la infusión IV de casirivimab con imdevimab

Dosis de 2400 mg^a de casirivimab con imdevimab. Agregar:

- 10 ml de casirivimab (usar 1 vial de 11.1 ml O 4 viales de 2.5 ml) y
- 10 ml de imdevimab (usar 1 vial de 11.1 ml O 4 viales de 2.5 ml)

para un total de 20 ml en una bolsa para infusión precargada con cloruro de sodio al 0.9% y administrar como se indica a continuación^b		
Tamaño de la bolsa para infusión precargada con cloruro de sodio al 0.9%	Tasa máxima de infusión	Tiempo mínimo de infusión
50 ml ^c	210 ml/h	20 minutos
100 ml	310 ml/h	23 minutos
150 ml	310 ml/h	33 minutos
250 ml	310 ml/h	52 minutos

^a Se agregan 1200 mg de casirivimab y 1200 mg de imdevimab a la misma bolsa para infusión y se administran de manera conjunta como infusión intravenosa única.

^b Después de completar la infusión, purgar con la inyección de cloruro de sodio al 0.9%.

^c El tiempo mínimo de infusión para pacientes a los que se les administró casirivimab con imdevimab de manera conjunta con una bolsa para infusión de 50 ml precargada con cloruro de sodio al 0.9% debe ser de, al menos, 20 minutos para garantizar el uso seguro.

Administración

Un profesional de atención médica calificado debe administrar la solución para infusión de casirivimab con 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 IV.
- Preparar el equipo de infusión.
- Administrar toda la solución para infusión de la bolsa por 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 (consultar la [Tabla 1](#)). Debido al posible sobrellenado de las bolsas precargadas con solución salina, se debe administrar toda la solución para infusión de la bolsa a fin de evitar la administración de una dosis inferior a la prevista.
- 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 IV que no sean la inyección de cloruro de sodio al 0.9%.
- Después de completar la infusión, purgar los tubos con la inyección de cloruro de sodio al 0.9% para garantizar la administración de la dosis requerida.
- Desechar el producto no utilizado.
- Monitorear clínicamente a los pacientes durante la administración y observarlos durante, al menos, 1 hora después de completar la infusión.

Almacenamiento

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

Advertencias

Los datos clínicos existentes sobre REGEN-COV (casirivimab con imdevimab) son limitados. Pueden producirse eventos adversos graves e imprevistos con el uso de REGEN-COV que no se han 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 con imdevimab). Si aparecen signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad clínicamente importante o anafilaxia, interrumpir la administración de inmediato y comenzar a administrar medicamentos y/o tratamientos complementarios adecuados.

Se han observado reacciones relacionadas con la infusión con la administración de REGEN-COV. Estas reacciones pueden ser graves o potencialmente mortales.

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

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

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

Empeoramiento clínico después de la administración de REGEN-COV

Se ha informado un empeoramiento clínico de la COVID-19 después de la administración de REGEN-COV, que puede incluir signos o síntomas de fiebre, hipoxia o aumento de la dificultad para respirar, arritmia (p. ej., fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia), fatiga y alteración del estado mental. Algunos de estos eventos requirieron hospitalización. No se sabe si estos eventos estuvieron relacionados con el uso de REGEN-COV o se debieron a la progresión de la COVID-19.

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

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

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

Efectos secundarios

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

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

INSTRUCCIONES PARA PROVEEDORES DE ATENCIÓN MÉDICA

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

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

Para obtener información sobre los ensayos clínicos que realizan pruebas del uso de REGEN-COV con respecto de la COVID-19, consulta 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 de REGEN-COV (casirivimab con imdevimab que deben administrarse de manera conjunta): el uso de REGEN-COV en virtud de esta EUA se limita a lo siguiente (se **debe** cumplir con todos los requisitos):

1. Tratamiento de la COVID-19 leve a moderada en adultos y pacientes pediátricos (de 12 años de edad en adelante y que pesen, al menos, 40 kg) con resultados positivos en pruebas virales de detección directa de SARS-CoV-2 y con alto riesgo de que evolucionen a una forma grave de COVID-19 y/o sean hospitalizados (*consulta las Limitaciones del uso autorizado*).
2. Como proveedor de atención médica, comunícale al paciente o a su padre/madre/cuidador, según sea adecuado para su edad, información consistente con la “Ficha técnica para pacientes, padres y cuidadores” antes de que el

paciente reciba REGEN-COV. Los proveedores de atención médica (en la medida de lo posible dadas las circunstancias de la emergencia) deben documentar en el registro médico del paciente que al paciente/cuidador:

- a. Se le ha proporcionado la “Ficha técnica para pacientes, padres y cuidadores”,
- b. Se le ha informado sobre las alternativas a recibir REGEN-COV, y
- c. Se le ha informado que REGEN-COV es un medicamento no aprobado, cuyo uso ha sido autorizado en virtud de esta Autorización de uso de emergencia.

3. Los pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier ingrediente de REGEN-COV no deben recibir REGEN-COV.
4. El proveedor de atención médica que prescribe y/o la persona designada por el proveedor son responsables de las respuestas obligatorias a las solicitudes de la FDA de información sobre eventos adversos y errores de medicación después de la recepción de REGEN-COV.
5. El proveedor de atención médica que prescribe y/o la persona designada por el proveedor son responsables de los informes obligatorios de todos los errores de medicación y eventos adversos graves* potencialmente relacionados con el tratamiento con REGEN-COV dentro de los 7 días calendario desde la aparición del evento. Los informes deben incluir identificadores únicos y las palabras “Uso de REGEN-COV para 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
 - Utilizar un Formulario FDA 3500 con franqueo pagado (disponible en <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM163919.pdf>) y devolverlo por correo postal (MedWatch, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852-9787), o por 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 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. OTROS REQUISITOS DE INFORME

- Los centros y los proveedores de atención médica deben notificar la información y los datos de utilización de los tratamientos a través de la

plataforma HHS Protect, TeleTracking o de la Red Nacional de Seguridad Sanitaria (NHSN), según las directivas del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos.

- Además, proporcionar una copia de todos los formularios de MedWatch de la FDA a:
Regeneron Pharmaceuticals, Inc
Fax: 1-888-876-2736
Correo electrónico: medical.information@regeneron.com
O llamar a Regeneron Pharmaceuticals al 1-844-734-6643 para informar eventos adversos.

ALTERNATIVAS APROBADAS DISPONIBLES

No existe una alternativa adecuada aprobada y disponible a la administración de REGEN-COV (casirivimab con imdevimab que deben administrarse de manera conjunta) para pacientes con COVID-19 leve a moderada con alto riesgo de que evolucionen a una forma grave de COVID-19 y/o sean hospitalizados. 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 publicado esta EUA, a pedido de Regeneron Pharmaceuticals, Inc., para que el producto no aprobado, REGEN-COV (casirivimab con imdevimab que deben administrarse de manera conjunta), para el tratamiento de la COVID-19 leve a moderada en adultos y pacientes pediátricos (de 12 años de edad en adelante y que pesen, al menos, 40 kg) con resultados positivos en pruebas virales de detección directa de SARS-CoV-2 y con alto riesgo de que evolucionen a una forma grave de COVID-19 y/o sean hospitalizados.¹ Como proveedor de atención médica, debes cumplir con los requisitos obligatorios de la EUA (consulta arriba).

A pesar de que la información científica disponible es limitada, según la totalidad de la evidencia científica disponible a la fecha, es razonable pensar que la administración de REGEN-COV (casirivimab con imdevimab administrados de manera conjunta) puede ser eficaz para el tratamiento de la COVID-19 en pacientes según se especifica en esta Ficha técnica. Es posible que se te contacte y se te solicite proporcionar información para ayudar con la evaluación del uso del producto durante esta emergencia.

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

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

INFORMACIÓN DE CONTACTO

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

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

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN DE LA EUA

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN DE LA EUA: CONTENIDOS*

1 USO AUTORIZADO

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

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

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

6 RESUMEN GENERAL DE LA SEGURIDAD

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

7 RECOMENDACIONES PARA EL MONITOREO DE PACIENTES

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

9 OTROS REQUISITOS DE INFORME

10 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

11 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

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

12 SOBREDOSIS

13 DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

14 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 14.1 Mecanismo de acción
- 14.2 Farmacodinámica
- 14.3 Farmacocinética

15 INFORMACIÓN DE

16 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

17 DATOS FARMACOLÓGICOS Y DE EFICACIA DE ANIMALES

18 RESULTADOS DE ENSAYOS CLÍNICOS Y DATOS

COMPLEMENTARIOS PARA LA EUA

- 18.1 COVID-19 leve a moderada (R10933-10987-COV-2067)

19 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

20 INFORMACIÓN DE CONSULTA PARA PACIENTES

21 INFORMACIÓN DE CONTACTO

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

1 USO AUTORIZADO

REGEN-COV (casirivimab con imdevimab que deben administrarse de manera conjunta) está autorizado para su uso en virtud de una EUA para el tratamiento de la COVID-19 leve a moderada en adultos y pacientes pediátricos (de 12 años de edad en adelante y que pesen, al menos, 40 kg) con resultados positivos en pruebas virales de detección directa de SARS-CoV-2 y con alto riesgo de que evolucionen a una forma grave de COVID-19 y/o sean hospitalizados.

LIMITACIONES DEL USO AUTORIZADO

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

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Selección de pacientes

Aún no se ha establecido la pauta de administración óptima para el tratamiento de la COVID-19.

La pauta de administración recomendada puede actualizarse a medida que se disponga de datos de ensayos clínicos.

CASIRIVIMAB CON IMDEVIMAB DEBEN ADMINISTRARSE DE MANERA CONJUNTA DESPUÉS DE SU DILUCIÓN MEDIANTE INFUSIÓN INTRAVENOSA (IV) ÚNICAMENTE.

Selección de pacientes e inicio del tratamiento

Esta sección proporciona información esencial sobre el producto no aprobado, REGEN-COV (casirivimab con imdevimab que deben administrarse de manera conjunta), para el tratamiento de la COVID-19 leve a moderada en adultos y pacientes pediátricos (de 12 años de edad en adelante y que pesen, al menos, 40 kg) con resultados positivos en pruebas virales de detección directa de SARS-CoV-2 y con alto riesgo de que evolucionen a una forma grave de COVID-19 y/o sean hospitalizados (*consulta las Limitaciones del uso autorizado*).

El alto riesgo se define como pacientes que cumplen con, al menos, uno de los siguientes criterios:

- Tienen un índice de masa corporal (IMC) ≥ 35 .
- Tienen enfermedad renal crónica.
- Tienen diabetes.
- Tienen una enfermedad autoinmunitaria.
- Actualmente reciben tratamiento inmunodepresor.
- Tienen ≥ 65 años de edad.
- Tienen ≥ 55 años de edad Y tienen
 - una enfermedad cardiovascular, O
 - hipertensión, O
 - enfermedad pulmonar obstructiva crónica/otra enfermedad respiratoria crónica.
- Tienen entre 12 y 17 años de edad Y tienen
 - un IMC \geq percentil 85 para su edad y sexo según las tablas de crecimiento de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm, O
 - anemia de células falciformes, O
 - una enfermedad cardiovascular congénita o adquirida, O
 - trastornos del desarrollo neurológico, por ejemplo, parálisis cerebral, O
 - una dependencia tecnológica por motivos médicos, por ejemplo, traqueotomía, gastrostomía o ventilación con presión positiva (no relacionada con la COVID-19), O
 - asma, enfermedad reactiva de las vías respiratorias u otra enfermedad respiratoria crónica que requiere medicación diaria para su control.

2.2 Posología

La posología en adultos y pacientes pediátricos (de 12 años de edad en adelante y que pesen, al menos, 40 kg) es de 1200 mg de casirivimab y 1200 mg de imdevimab administrados de manera conjunta como infusión intravenosa única por bomba o gravedad (consultar la Tabla 1). Las soluciones de casirivimab e imdevimab deben diluirse antes de su administración.

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

2.3 Ajuste de la posología en poblaciones específicas

Embarazo o lactancia

No se recomienda ningún ajuste de la posología en mujeres embarazadas o lactantes (*consulta el 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 con imdevimab) en pacientes pediátricos que pesan menos de 40 kg y tienen menos de 12 años (*consulta el Uso en poblaciones específicas [11.3]*).

Deterioro de la función renal

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

2.4 Preparación y administración de la dosis

Preparación

Casirivimab e imdevimab se suministran en viales individuales monodosis. Las soluciones de casirivimab e imdevimab deben diluirse antes de su administración.

Un profesional de atención médica calificado debe preparar la solución para infusión 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 la solución y preparar una nueva.
 - La solución para cada vial debe ser transparente a ligeramente opalescente, entre incolora y amarilla pálida.
3. Obtener una bolsa para infusión IV precargada que contenga 50 ml, 100 ml, 150 ml, o 250 ml de inyección de cloruro de sodio al 0.9%.
4. Extraer 10 ml de casirivimab y 10 ml de imdevimab de cada vial con dos jeringas distintas (consultar la Tabla 1) e inyectar los 20 ml en una bolsa para infusión precargada que contiene

inyección de cloruro de sodio al 0.9% (consultar la Tabla 1). Desechar los restos del producto que queden en el vial.

5. Invertir con cuidado la bolsa para infusión de manera manual aproximadamente 10 veces. **No agitar.**
6. Este producto no contiene conservantes y, por lo tanto, la solución para infusión diluida debe administrarse 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.

Tabla 1: Instrucciones recomendadas de dilución y administración de la dosis para la infusión IV de casirivimab con imdevimab

Dosis de 2400 mg^a de casirivimab con imdevimab. Agregar:		
<ul style="list-style-type: none"> • 10 ml de casirivimab (usar 1 vial de 11.1 ml O 4 viales de 2.5 ml) y • 10 ml de imdevimab (usar 1 vial de 11.1 ml O 4 viales de 2.5 ml) <p>para un total de 20 ml en una bolsa para infusión precargada con cloruro de sodio al 0.9% y administrar como se indica a continuación^b</p>		
Tamaño de la bolsa para infusión precargada con cloruro de sodio al 0.9%	Tasa máxima de infusión	Tiempo mínimo de infusión
50 ml ^c	210 ml/h	20 minutos
100 ml	310 ml/h	23 minutos
150 ml	310 ml/h	33 minutos
250 ml	310 ml/h	52 minutos

^a Se agregan 1200 mg de casirivimab y 1200 mg de imdevimab a la misma bolsa para infusión y administrar de manera conjunta como infusión intravenosa única.

^b Después de completar la infusión, purgar con la inyección de cloruro de sodio al 0.9%

^c El tiempo mínimo de infusión para pacientes a los que se les administró casirivimab con imdevimab de manera conjunta con una bolsa para infusión de 50 ml precargada con cloruro de sodio al 0.9% debe ser de, al menos, 20 minutos para garantizar el uso seguro.

Administración

Un profesional de atención médica calificado debe administrar la solución para infusión de casirivimab con 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 IV.
- Preparar el equipo de infusión.
- Administrar toda la solución para infusión de la bolsa por 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 (consultar la Tabla 1). Debido al posible sobrellenado de las bolsas precargadas con solución salina, se debe administrar toda la solución para infusión de la bolsa a fin de evitar la administración de una dosis inferior a la prevista.

- 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 IV que no sean la inyección de cloruro de sodio al 0.9%.
- Después de completar la infusión, purgar los tubos con la inyección de cloruro de sodio al 0.9% para garantizar la administración de la dosis requerida.
- Desechar el producto no utilizado.
- Monitorear clínicamente a los pacientes durante la administración y observarlos durante, al menos, 1 hora después de completar la infusión.

Almacenamiento

Este producto no contiene conservantes y, por lo tanto, la solución para infusión diluida debe administrarse 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.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Casirivimab es una solución estéril, libre de conservantes, transparente a ligeramente opalescente, entre incolora y amarilla pálida disponible como:

- Inyección: vial monodosis de 300 mg/2.5 ml (120 mg/ml) o de 1332 mg/11.1 ml (120 mg/ml)

Imdevimab es una solución estéril, libre de conservantes, transparente a ligeramente opalescente, entre incolora y amarilla pálida disponible como:

- Inyección: vial monodosis de 300 mg/2.5 ml (120 mg/ml) o de 1332 mg/11.1 ml (120 mg/ml)

Cada paquete de dosis de REGEN-COV contiene la cantidad suficiente de viales de casirivimab (REGN10933) y de imdevimab (REGN10987) para preparar una dosis de tratamiento [consulta la *Información completa de prescripción de la EUA, Suministro/almacenamiento y manipulación (19)*]. Es posible que las etiquetas de los viales y el etiquetado de las cajas de **casirivimab** e **imdevimab** estén marcados como **REGN10933** y **REGN10987**, respectivamente.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Los datos clínicos existentes sobre REGEN-COV (casirivimab con imdevimab) son limitados. Pueden producirse eventos adversos graves e imprevistos con el uso de REGEN-COV que no se han 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 con imdevimab). Si aparecen signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad clínicamente importante o anafilaxia, interrumpir la administración de inmediato y comenzar a administrar medicamentos y/o cuidados complementarios adecuados.

Se han observado reacciones relacionadas con la infusión con la administración de REGEN-COV. Estas reacciones pueden ser graves o potencialmente mortales.

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

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

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

5.2 Empeoramiento clínico después de la administración de REGEN-COV

Se ha informado un empeoramiento clínico de la COVID-19 después de la administración de REGEN-COV, que puede incluir signos o síntomas de fiebre, hipoxia o aumento de la dificultad para respirar, arritmia (p. ej., fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia), fatiga y alteración del estado mental. Algunos de estos eventos requirieron hospitalización. No se sabe si estos eventos estuvieron relacionados con el uso de REGEN-COV o se debieron a la progresión de la COVID-19.

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

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

- que se encuentran hospitalizados debido a la COVID-19, O

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

6 RESUMEN GENERAL DE LA SEGURIDAD

En total, se ha expuesto a más de 2100 sujetos a REGEN-COV (casirivimab con imdevimab) IV en ensayos clínicos realizados en pacientes hospitalizados y no hospitalizados.

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

La seguridad de REGEN-COV (casirivimab con imdevimab) se basa en el análisis de un ensayo de fase 1/2 de 799 sujetos ambulatorios (no hospitalizados) con COVID-19.

R10933-10987-COV-2067 es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo en adultos ambulatorios con síntomas de COVID-19 leve a moderada, de quienes se obtuvo una muestra para la primera determinación de infección viral positiva de SARS-CoV-2 dentro de los 3 días antes del inicio de la infusión. Se trató a los sujetos con una infusión única de 2400 mg (1200 mg de casirivimab y 1200 mg de imdevimab) (N = 258) o de 8000 mg (4000 mg de casirivimab y 4000 mg de imdevimab) (N = 260), o placebo (n = 262). Los eventos adversos que se obtuvieron fueron reacciones relacionadas con la infusión y reacciones de hipersensibilidad de gravedad moderada o más alta hasta el día 29, todos eventos adversos graves (SAE); y todos eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 y 4 únicamente en la fase 1.

Se informaron eventos adversos graves en 4 sujetos (1.6%) en el grupo de 2400 mg de REGEN-COV, en 2 sujetos (0.8%) en el grupo de 8000 mg de REGEN-COV y en 6 sujetos (2.3%) en el grupo de placebo. No se consideró que ninguno de los SAE estuviera relacionado con el medicamento del estudio. Los SAE que se informaron como eventos adversos de grado 3 o 4 fueron neumonía, hiperglucemia, náuseas y vómitos (2400 mg de REGEN-COV), obstrucción intestinal y disnea (8000 mg de REGEN-COV) y COVID-19, neumonía e hipoxia (placebo). La administración de REGEN-COV no está autorizada a la dosis de 8000 mg (4000 mg de casirivimab y 4000 mg de imdevimab).

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

Se informó una reacción anafiláctica en el programa clínico. El evento comenzó 1 hora después de que se completara la infusión y requirió un tratamiento que incluyó epinefrina. El evento se resolvió. Se informaron reacciones relacionadas con la infusión, de gravedad de grado 2 o más alta, en 4 sujetos (1.5%) en el grupo de 8000 mg (4000 mg de casirivimab y 4000 mg de imdevimab). Estos eventos de reacciones relacionadas con la infusión fueron de gravedad moderada e incluyen pirexia, escalofríos, urticaria, prurito, dolor abdominal y eritema. Se informó una reacción relacionada con la infusión (náuseas) en el grupo de placebo y no se informó ninguna en el grupo de 2400 mg (1200 mg de casirivimab y 1200 mg de imdevimab).

En el caso de dos sujetos que recibieron la dosis de 8000 mg de REGEN-COV (casirivimab con imdevimab), las reacciones relacionadas con la infusión (urticaria, prurito, eritema, pirexia, falta de aliento, opresión en el pecho, náuseas, vómitos) provocaron la discontinuación permanente de la infusión. Se resolvieron todos los eventos (*consulta las Advertencias y precauciones [5.1]*).

7 RECOMENDACIONES PARA EL MONITOREO DE PACIENTES

Monitorear clínicamente a los pacientes durante la infusión y observarlos durante, al menos, 1 hora después de completar la infusión (*consulta las Advertencias y precauciones [5.1] y la 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 con imdevimab) se encuentran en curso (*consulta el Resumen general de la seguridad [6]*).

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

* Los eventos adversos graves se definen como:

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

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

- Completar y enviar el informe en línea: www.fda.gov/medwatch/report.htm, o
- Utilizar un Formulario FDA 3500 con franqueo pagado (disponible en <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM163919.pdf>) y devolverlo por correo postal (MedWatch, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852-9787), o por fax (1-800-FDA-0178), o
- Llamar al 1-800-FDA-1088 para solicitar un formulario de informe.

IMPORTANTE: al informar eventos adversos o errores de medicación a MedWatch, se debe completar todo el formulario con información detallada. Es importante que

la información proporcionada a la FDA sea lo más detallada y completa posible.

Información que se debe incluir:

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

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

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

9 OTROS REQUISITOS DE INFORME

Los centros y los proveedores de atención médica deben notificar la información y los datos de utilización de los tratamientos a través de la plataforma HHS Protect, TeleTracking o de la Red Nacional de Seguridad Sanitaria (NHSN), según las directivas del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos.

Además, proporcionar 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 se compone de 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 con imdevimab) debe utilizarse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial supera el riesgo potencial para la madre y el feto.

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

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

11.2 Lactancia

Resumen del riesgo

No existen datos disponibles sobre la presencia de casirivimab y/o imdevimab en la leche materna o animal, los efectos en los niños lactantes o los efectos del medicamento en la producción de leche. Se sabe que la IgG materna está presente en la leche materna. Se deben considerar los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir REGEN-COV (casirivimab con 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

No se han evaluado la seguridad y la eficacia de casirivimab con imdevimab en pacientes pediátricos. Se espera que la pauta de administración recomendada provoque exposiciones en suero de casirivimab con imdevimab en pacientes pediátricos de 12 años de edad en adelante y que pesen, al menos, 40 kg similares a las observadas en adultos, ya que se ha incluido a adultos con un peso corporal similar en el Ensayo R10933-10987-COV-2067.

11.4 Uso geriátrico

De los 799 pacientes con infección por SARS-CoV-2 aleatorizados en el Ensayo R10933-10987-COV-2067, el 7% tenía 65 años de edad en adelante y el 2% tenía 75 años de edad en adelante. Se desconoce la diferencia en la PK de casirivimab e imdevimab en pacientes geriátricos en comparación con pacientes más jóvenes.

11.5 Deterioro de la función renal

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

11.6 Deterioro de la función hepática

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

11.7 Otras poblaciones específicas

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

12 SOBREDOSIS

Se han administrado dosis de hasta 8000 mg (4000 mg de casirivimab y 4000 mg de imdevimab, superiores a 3 veces la dosis recomendada) en ensayos clínicos sin toxicidad limitante de dosis. El tratamiento de la sobredosis debe incluir medidas complementarias generales, incluidos el monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico del paciente. No existe un antídoto específico para la sobredosis con REGEN-COV (casirivimab con 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, libre de conservantes, transparente a ligeramente opalescente, entre incolora y amarilla pálida en un vial monodosis para infusión intravenosa después de su dilución disponible como solución de 300 mg/2.5 ml (120 mg/ml) o de 1332 mg/11.1 ml (120 mg/ml) y debe administrarse con imdevimab.

- Casirivimab: cada 2.5 ml de solución contiene 300 mg de casirivimab, L-histidina (1.9 mg), L-histidina monoclórhidrato monohidrato (2.7 mg), polisorbato 80 (2.5 mg), sacarosa (200 mg) y agua para inyección, USP. El pH es de 6.0.
- Casirivimab: cada 11.1 ml de solución contiene 1332 mg de casirivimab, L-histidina (8.3 mg), L-histidina monoclórhidrato 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, libre de conservantes, transparente a ligeramente opalescente, entre incolora y amarilla pálida en un vial monodosis para infusión intravenosa después de su dilución disponible como solución de 300 mg/2.5 ml (120 mg/ml) o de 1332 mg/11.1 ml (120 mg/ml) y debe administrarse con casirivimab.

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

14 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

14.1 Mecanismo de acción

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

14.2 Farmacodinámica

El Ensayo R10933-10987-COV-2067 evaluó REGEN-COV (casirivimab con imdevimab) con dosis 1 y 3.33 veces superiores a las dosis recomendadas (1200 mg de casirivimab y 1200 mg de

imdevimab; 4000 mg de casirivimab y 4000 mg de imdevimab) en pacientes ambulatorios con COVID-19. Se identificó una relación dosis-respuesta uniforme para la eficacia de REGEN-COV en esas dos dosis, según la carga viral y los resultados clínicos.

14.3 Farmacocinética

Se espera que los perfiles farmacocinéticos de casirivimab e imdevimab sean consistentes con el perfil de otros mAb de IgG1.

Poblaciones específicas

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

Interacciones farmacológicas

Casirivimab e imdevimab son mAb que no se excretan por vía renal ni son metabolizados por enzimas del citocromo P450; por lo tanto, no es probable que se produzcan interacciones con medicamentos concomitantes que se excretan por vía renal o que son sustratos, inductores o inhibidores de enzimas del citocromo P450 (*consulta las 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 de manera conjunta neutralizaron el SARS-CoV-2 (aislado USA-WA1/2020) con valores de EC₅₀ 37.4 pM (0.006 µg/ml), 42.1 pM (0.006 µg/ml) y 31.0 pM (0.005 µg/ml), respectivamente.

Se 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 de manera conjunta mediaron la ADCC con células efectoras citolíticas naturales (NK) humanas. Casirivimab, imdevimab y casirivimab e imdevimab de manera conjunta mediaron la ADCP con macrófagos humanos. Casirivimab, imdevimab y casirivimab e imdevimab de manera conjunta 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 seudopartículas del virus de la estomatitis vesicular (VSV) recombinante que expresan la proteína de la espícula de SARS-CoV-2 en concentraciones de mAb aproximadamente 10 veces por debajo de los valores respectivos de EC₅₀ de neutralización.

Casirivimab e imdevimab de manera conjunta e imdevimab solo, pero no casirivimab solo, mediaron la entrada de seudopartículas en células Raji FcγR2⁺ y THP1 FcγR1⁺/FcγR2⁺ (infección máxima en la totalidad de células de 1.34% y 0.24%, respectivamente, para imdevimab; 0.69% y 0.06%, respectivamente, para casirivimab e imdevimab de manera conjunta), pero no en otras líneas celulares probadas (células IM9, K562, Ramos y U937).

Resistencia antiviral

Existe un riesgo potencial de fracaso del tratamiento debido al desarrollo de variantes virales que son resistentes a casirivimab e imdevimab administrados de manera conjunta. Los proveedores de atención médica que prescriben deben tener en cuenta la prevalencia de las variantes de SARS-CoV-2 en su región, donde se disponga de datos, en vista de 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 de SARS-CoV-2 en presencia de casirivimab o imdevimab de manera individual, pero no después de dos pases en presencia de casirivimab e imdevimab de manera conjunta. Las variantes que mostraron menor susceptibilidad a 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 mostraron menor susceptibilidad a imdevimab solo incluyeron sustituciones K444N (>755 veces), K444Q (>548 veces), K444T (>1033 veces), y V445A (548 veces). Casirivimab y imdevimab de manera conjunta mostraron menor susceptibilidad a variantes con las sustituciones K444T (6 veces) y V445A (5 veces).

En análisis de neutralización con VSV seudotipado con 39 variantes diferentes de la proteína de la espícula identificadas en las variantes circulantes de SARS-CoV-2, las variantes con menor susceptibilidad a casirivimab solo incluyeron aquellas con las sustituciones Q409E (4 veces), G476S (5 veces) y S494P (5 veces), y las variantes con menor susceptibilidad a imdevimab solo incluyeron a una sola con la sustitución N439K (463 veces). Otras sustituciones que se probaron en ensayos de seudovirus y tuvieron menor actividad con casirivimab solo incluyeron E484Q (9 veces) y Q493E (446 veces). Casirivimab e imdevimab de manera conjunta conservaron la actividad contra todas las variantes probadas.

Casirivimab e imdevimab de manera individual y conjunta conservaron la actividad de neutralización contra seudovirus que expresan todas las sustituciones de la proteína de la espícula que se encontraron en el linaje B.1.1.7 (del Reino Unido) y contra seudovirus que expresan solo N501Y encontrados en B.1.1.7 y en otros linajes circulantes (Tabla 2). Casirivimab e imdevimab de manera individual y conjunta conservaron la actividad de neutralización contra seudovirus que expresan todas las sustituciones de la proteína de la espícula, o las sustituciones individuales K417N, E484K o N501Y, que se encontraron en el linaje B.1.1351 (de Sudáfrica), y contra K417T+E484K, que se encontraron en el linaje P.1 (de Brasil), aunque casirivimab solo, pero no imdevimab, tuvo menor actividad contra seudovirus que expresan K417N o E484K, como se indica más arriba. La sustitución E484K también se encontró en el linaje B.1.526 (de New York). Casirivimab e imdevimab de manera individual y

conjunta, conservaron la actividad de neutralización contra la sustitución L452R que se encontró en los linajes B.1.427/B.1.429 (de California).

Tabla 2: Datos de neutralización de pseudovirus para sustituciones de las variantes de SARS-CoV-2 con casirivimab e imdevimab de manera conjunta

Linaje con sustitución de la proteína de la espícula	Sustituciones clave probadas	Reducción en la susceptibilidad
B.1.1.7 (del Reino Unido)	N501Y ^a	ningún cambio ^c
B.1.351 (de Sudáfrica)	K417N, E484K, N501Y ^b	ningún cambio ^c
P.1 (de Brasil)	K417T + E484K	ningún cambio ^c
B.1.427/B.1.429 (de California)	L452R	ningún cambio ^c
B.1.526 (de New York) ^d	E484K	ningún cambio ^c

^a Se probó el pseudovirus que expresa la variante de la proteína de la espícula completa. Los siguientes cambios en la proteína de la espícula del tipo natural se encuentran en la variante: del69-70, del145, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H.

^b Se probó el pseudovirus que expresa la variante de la proteína de la espícula completa. Los siguientes cambios en la proteína de la espícula del tipo natural se encuentran en la variante: D80Y, D215Y, del241-243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V.

^c Ningún cambio: reducción en la susceptibilidad <2 veces.

^d No todas las cepas del linaje de New York tienen la sustitución E484K (en febrero de 2021).

Se desconoce cómo se correlacionan los datos de los pseudovirus con los resultados clínicos. En el ensayo clínico R10933-10987-COV-2067, los datos interinos indicaron que únicamente se produjo una variante (G446V) en una fracción alélica $\geq 15\%$, que se detectó en 3/66 sujetos que tuvieron datos de secuenciación de nucleótidos, cada uno en un punto temporal único (dos al inicio en sujetos de los grupos de placebo y de 2400 mg de casirivimab e imdevimab, y uno el día 25 en un sujeto del grupo de 8000 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 pseudopartículas de VSV, pero conservó la susceptibilidad a casirivimab solo y a casirivimab e imdevimab de manera conjunta.

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

Atenuación de la respuesta inmunitaria

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

16 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

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

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

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

17 DATOS FARMACOLÓGICOS Y DE EFICACIA DE ANIMALES

Se ha evaluado casirivimab e imdevimab de manera conjunta en modelos de tratamiento de infección con SARS-CoV-2 en macacos rhesus y hámsteres sirios dorados. La administración terapéutica de casirivimab e imdevimab de manera conjunta a 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 de casirivimab e imdevimab de manera conjunta a dosis de 5 mg/kg y 50 mg/kg en hámsteres 1 día después de la infección provocó una reducción en la pérdida de peso en relación con los animales tratados con placebo, pero no tuvo efectos claros en la carga viral en el tejido pulmonar. Se desconoce la aplicabilidad de estos hallazgos en un entorno clínico.

18 RESULTADOS DE ENSAYOS CLÍNICOS Y DATOS COMPLEMENTARIOS PARA LA EUA

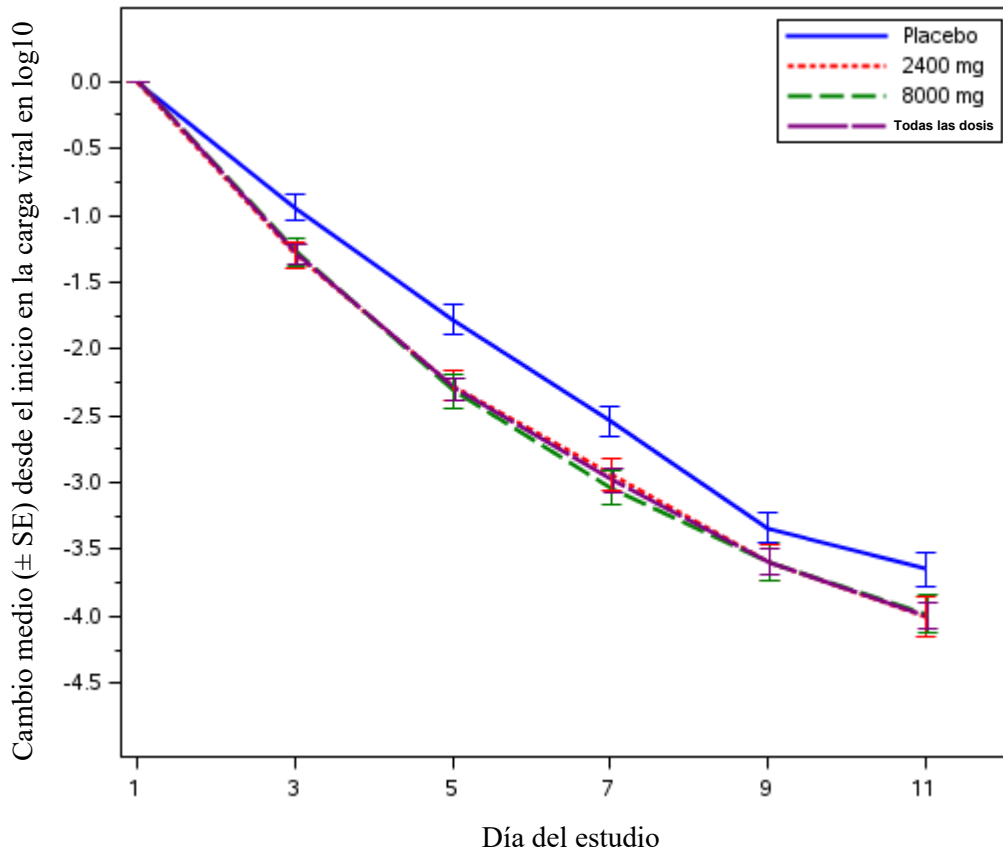
18.1 COVID-19 leve a moderada (R10933-10987-COV-2067)

Los datos que respaldan esta EUA se basan en el análisis de la fase 1/2 del ensayo R10933-10987-COV-2067, que se realizó después de que 799 sujetos inscritos completaran, al menos, 28 días de la duración del estudio. R10933-10987-COV-2067 es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que estudia el uso de REGEN-COV (casirivimab con imdevimab) para el tratamiento de sujetos adultos con COVID-19 leve a moderada (sujetos con síntomas de COVID-19 que no se encuentran hospitalizados). En el ensayo se enroló a sujetos adultos que no hubieran sido hospitalizados y que tuvieran, al menos, 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 de SARS-CoV-2. Se aleatorizó a los sujetos en una proporción de 1:1:1 para recibir una infusión intravenosa (IV) única de 2400 mg de REGEN-COV (1200 mg de casirivimab y 1200 mg de imdevimab) (n = 266), u 8000 mg de REGEN-COV (4000 mg de casirivimab y 4000 mg de imdevimab) (n = 267), o placebo (n = 266).

Al inicio, la edad mediana fue de 42 años (el 7% de los sujetos tenía 65 años o más), el 53% de los sujetos eran mujeres, el 85% eran blancos, el 50% eran hispanos o latinos, y el 9% eran negros. El 34% de los sujetos se consideró de alto riesgo (según lo definido en la Sección 2). Aproximadamente, el 31% de los sujetos informó, al menos, 1 síntoma grave al inicio, el 36% informó, al menos, 1 síntoma moderado y ningún síntoma grave, y el 13% informó únicamente síntomas leves. La mediana de la duración de los síntomas fue de 3 días; la carga viral media fue de 5.8 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 REGEN-COV y placebo.

El criterio de valoración principal preespecificado en la fase 1/2 del Ensayo R10933-10987-COV-2067 fue el cambio en el promedio ponderado en el tiempo (TWA) desde el inicio en la carga viral (\log_{10} copias/ml), según lo medido por reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa con retrotranscripción (RT-qPCR) en muestras de hisopado nasofaríngeo, en sujetos con valor positivo de RT-qPCR inicial, es decir, el conjunto de análisis completo modificado (mFAS). En el mFAS para el análisis de fase 1/2, la diferencia en el TWA desde el día 1 hasta el día 7 para las dosis agrupadas de REGEN-COV en comparación con placebo ($n = 665$) fue de $-0.36 \log_{10}$ copias/ml ($p < 0.0001$). Las mayores reducciones en la carga viral en relación con el placebo se produjeron en pacientes con carga viral alta ($-0.78 \log_{10}$ copias/ml) o que eran seronegativos ($-0.69 \log_{10}$ copias/ml) al inicio. Las reducciones que se produjeron desde el día 1 hasta el día 11 fueron similares a aquellas desde el 1 hasta el día 7. La **Figura 1** muestra el cambio medio desde el inicio en la carga viral de SARS-COV-2 con el tiempo.

Figura 1 Cambio medio desde el inicio en la carga viral de SARS-COV-2 con el tiempo



Mientras que se utilizó la carga viral para definir el criterio de valoración principal en el análisis de fase 1/2, la evidencia clínica que demostró la posible eficacia de REGEN-COV se obtuvo del criterio de valoración secundario predefinido, las visitas asistidas médicamente (MAV) relacionadas con la COVID-19. Las visitas asistidas médicamente incluyeron hospitalizaciones, visitas a la sala de emergencias, visitas de urgencia, visitas al consultorio del médico/de telemedicina por la COVID-19. Una menor proporción de sujetos tratados con REGEN-COV tuvo MAV relacionadas con la COVID-19 (el 2.8% de los grupos de tratamiento combinado frente al 6.5% de placebo). En los análisis *post hoc*, una menor proporción de sujetos tratados

con REGEN-COV tuvo hospitalizaciones o visitas a la sala de emergencias relacionadas con la COVID-19 en comparación con el placebo. Consulta la [Tabla 3](#). Los resultados para este criterio de valoración indicaron una relación dosis-respuesta relativamente uniforme. La reducción absoluta de riesgos para REGEN-COV en comparación con el placebo fue superior en sujetos con alto riesgo de que evolucionen a una forma grave de COVID-19 y/o sean hospitalizados, según los criterios descritos en la Sección 2 ([Tabla 4](#)).

Tabla 3: Proporción de sujetos con eventos de hospitalización o visitas a la sala de emergencia dentro de los 28 días después del tratamiento^a

Tratamiento	N ^b	Eventos	Proporción de sujetos
Placebo	231	10	4%
2400 mg ^c de REGEN-COV	215	4	2%
8000 mg ^d de REGEN-COV	219	4	2%
Todas las dosis de REGEN-COV	434	8	2%

^a La hospitalización y las visitas a la sala de emergencias fueron un subconjunto de un criterio de valoración secundario clave, las visitas asistidas médicamente, que también incluyeron visitas de urgencia, visitas al consultorio del médico y visitas de telemedicina.

^b N = cantidad de sujetos aleatorizados con RT-qPCR con resultado positivo determinado por el laboratorio central a partir de muestras de hisopado nasofaríngeo al momento de la aleatorización.

^c 2400 mg (1200 mg de casirivimab y 1200 mg de imdevimab).

^d 8000 mg (4000 mg de casirivimab y 4000 mg de imdevimab).

Tabla 4: Proporción de sujetos con eventos de hospitalización o visitas a la sala de emergencia dentro de los 28 días después del tratamiento para sujetos con riesgo más alto de hospitalización^a

Tratamiento	N ^b	Eventos	Proporción de sujetos
Placebo	78	7	9%
2400 mg ^c de REGEN-COV	70	2	3%
8000 mg ^d de REGEN-COV	81	2	2%
Todas las dosis de REGEN-COV	151	4	3%

^a La hospitalización y las visitas a la sala de emergencias fueron un subconjunto de un criterio de valoración secundario clave, las visitas asistidas médicamente, que también incluyeron visitas de urgencia, visitas al consultorio del médico y visitas de telemedicina.

^b N = cantidad de sujetos aleatorizados con RT-qPCR con resultado positivo determinado por el laboratorio central a partir de muestras de hisopado nasofaríngeo al momento de la aleatorización.

^c 2400 mg (1200 mg de casirivimab y 1200 mg de imdevimab).

^d 8000 mg (4000 mg de casirivimab y 4000 mg de imdevimab).

La mediana del tiempo hasta la mejora de los síntomas, según se registró en un diario de síntomas específico del ensayo, fue de 5 días para los sujetos tratados con REGEN-COV, en comparación con 6 días para los sujetos tratados con placebo. Los síntomas evaluados fueron falta de aliento o dificultad para respirar, escalofríos, febrícula, dolor de garganta, tos, náuseas, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, ojos enrojecidos o llorosos, dolores corporales y musculares, pérdida del gusto o el olfato, fatiga, pérdida del apetito, confusión, mareos, presión u opresión en el pecho, dolor en el pecho, dolor estomacal, erupción cutánea, estornudos, esputo/flema, goteo nasal. La mejora de los síntomas se definió como síntomas clasificados como leves o nulos que al inicio se clasificaron como moderados o graves, y síntomas clasificados como nulos que al inicio se clasificaron como leves o nulos.

19 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Suministro

La inyección de casirivimab es una solución estéril, libre de conservantes, transparente a ligeramente opalescente, entre incolora y amarilla pálida, que se suministra en un vial monodosis. Consultar la [Tabla 5](#).

La inyección de imdevimab es una solución estéril, libre de conservantes, transparente a ligeramente opalescente, entre incolora y amarilla pálida, que se suministra en un vial monodosis. Consultar la [Tabla 5](#).

CASIRIVIMAB E IMDEVIMAB DEBEN ADMINISTRARSE DE MANERA CONJUNTA.

Tabla 5: Contenido del paquete individual

Anticuerpo	Concentración	Contenido del paquete	Número de NDC
Casirivimab REGN 10933	1332 mg/11.1 ml (120 mg/ml)	1 vial por caja	61755-024-01
	300 mg/2.5 ml (120 mg/ml)	1 vial por caja	61755-026-01
Imdevimab REGN10987	1332 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 paquete de dosis de REGEN-COV contiene la cantidad suficiente de viales de casirivimab (REGN10933) y de imdevimab (REGN10987) para preparar una dosis de tratamiento. Consultar la Tabla 6.

Tabla 6: Paquete de dosis que contiene 1 dosis de tratamiento de 2400 mg (1200 mg de casirivimab y 1200 mg de imdevimab)

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

Almacenamiento y manipulación

Casirivimab no contiene conservantes. Desechar las porciones no utilizadas.

Imdevimab no contiene conservantes. Desechar las porciones no utilizadas.

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

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

La solución en el vial debe ser diluida antes de su administración. La solución para infusión preparada debe utilizarse de inmediato. Si no se puede administrar de inmediato, almacenar la solución diluida de casirivimab e imdevimab en el refrigerador a una temperatura entre 2 °C

y 8 °C (36 °F y 46 °F) durante menos de 36 horas o a temperatura ambiente de hasta 25 °C (77 °F) durante menos de 4 horas. Si la solución para infusión está refrigerada, dejar que alcance la temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos antes de la administración.

20 INFORMACIÓN DE CONSULTA PARA PACIENTES

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

21 INFORMACIÓN DE CONTACTO

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

REGENERON

Fabricado por:

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

777 Old Saw Mill River Road

Tarrytown, NY 10591-6707

©2021 Regeneron Pharmaceuticals, Inc. Todos los derechos reservados.

Autorizado: 03/2021 CAI.21.03.0022