



Departamento de Salud de Puerto Rico
Oficina del Principal Oficial Médico

DEPARTAMENTO DE
SALUD



Protocolo para la Administración de Anticuerpos Monoclonales: Regeneron (Regen-Cov)

Preparado por: Mayra Boneta Soto, MPH, MT(ASCP)
Diana Duran López, BSN
José Martínez Rivera, PA

Revisado por: Dra. Iris R. Cardona Gerena, MD



Tabla de Contenido

I. Antecedentes	2
II. ¿Qué es el Regen-Cov?	2
III. Objetivos	3
IV. Autorización de uso del Regen-Cov	3
V. Requisitos mandatorios por EUA	4
VI. Criterios de inclusión y limitaciones de autorización de uso para posibles candidatos al tratamiento de anticuerpos monoclonales Regen-Cov	6
VII. Personal designado para identificar posibles casos candidatos para el tratamiento Regen-Cov	8
VIII. Guía para referir un paciente al tratamiento de anticuerpo monoclonal	9
IX. Procedimiento para solicitar Regen-Cov	9
X. Almacenamiento y lugar designado para administrar el tratamiento Regen-Cov	9
XI. Formas de dosis disponibles de Regen-Cov y rutas de administración	10
XII. Preparación y Administración	12
XIII. Advertencias y Efectos Adversos	20
XIV. Instrucciones para proveedores de cuidado de salud	21
XV. Referencias	23
XVI. Anejos	
A. Hoja Informativo para pacientes, padres, y cuidadores	24
B. Lista de Cotejo de Criterios de Inclusión	28
C. Formulario de Solicitud de Regen-Cov	30
D. Listado de Variables Recopilados	39



I. Antecedentes

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2, identificado por primera vez en la provincia de Wuhan, en China en diciembre de 2019 y que ocasiona la enfermedad de COVID-19 fue declarado pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en enero 30 de 2020. Datos hasta agosto 23 de 2021 reportan un total de 211,730,035 casos confirmados y 4,430,697 muertes (OMS, 2021). Este virus novel puede transmitirse de persona a persona a través de gotitas respiratorias o aerosoles ocasionando sintomatología que puede ser desde leve (o ningún síntoma) hasta severa o grave. La Administración de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) ha puesto a la disposición el tratamiento de anticuerpo monoclonal Regen-Cov para tratar a pacientes adultos y pediátricos con síntomas leves a moderados de COVID-19. Este tratamiento está bajo un mecanismo de Autorización de Uso de Emergencia llamado EUA (por sus siglas en inglés), aprobada en noviembre 21 de 2020. La EUA está respaldada por una declaración del Secretario de Salud y Servicios Humanos (HHS) de los Estados Unidos sobre la existencia de circunstancias que justifiquen el uso de emergencia de medicamentos y productos biológicos durante la pandemia de COVID-19. La EUA permanecerá vigente mientras dure la declaración de la pandemia de COVID-19, a menos que se cancele o revoque, lo cual indicará que no se podría utilizar.

La decisión de la FDA se basa en datos científicos disponibles de ensayos clínicos. Los datos preliminares muestran que el tratamiento Regen-Cov logra reducir las hospitalizaciones o visitas a salas de emergencias relacionadas a COVID-19 en pacientes con alto riesgo de progresión de síntomas dentro de los 28 días posteriores al tratamiento en comparación con el grupo placebo. Además de cumplir con ciertos criterios de seguridad, funcionamiento, etiquetado y eficacia para tratar pacientes que sean diagnosticados con COVID-19. La data está respaldada por el EUA y está basada en el análisis de Fase 1/2/3 del ensayo, COV-2067 (NCT04425629). Este es un ensayo clínico, aleatorio, doble-ciego controlado con placebo, el cual evalúa sujetos tratados con Regen-Cov (casirivimab-imdevimab) que tengan síntomas de COVID de leves a moderados y que no estén hospitalizados.

El Departamento de Salud de Puerto Rico, estará asistiendo en la iniciativa del tratamiento de anticuerpo monoclonal Regen-Cov.

II. ¿Qué es el Regen-Cov?

Regen-Cov es una combinación de anticuerpos monoclonales IgG1 neutralizantes recombinantes que van dirigidos contra las espigas de la proteína de SARS-CoV-2. Está diseñado para bloquear la unión del virus con nuestra célula y así evitar entrar a las células humanas. Además de neutralizar el virus, previene la progresión de la enfermedad. Los anticuerpos monoclonales son proteínas elaboradas en laboratorio que imitan la capacidad del sistema inmunológico para combatir antígenos como son los virus y bacterias.

Ambos medicamentos en investigación se utilizan para el tratamiento de COVID-19 en adultos y adolescentes a partir de los 12 años que no hayan sido hospitalizados. Además, deben cumplir con el criterio de presentar síntomas entre leves a moderados y durante los primeros 10 días del inicio de síntomas. Poseer un peso de 88 libras (40 kg) o superior y que tengan un alto riesgo de desarrollar síntomas graves por COVID-19 o necesitar hospitalización. De igual forma existen

Protocolo Regen-Cov
9 de septiembre del 2021



otros criterios a considerar para poder administrar el tratamiento. Para más información puede revisar la hoja informativa incluida en el **Anejo A**.

III.Objetivos

El objetivo de este protocolo es describir el proceso por el cual pacientes que posean la enfermedad de COVID-19 confirmada y con síntomas desde leves a moderados puedan beneficiarse con la administración del tratamiento de anticuerpos monoclonales Regen-Cov y así disminuir los riesgos de hospitalizaciones y que la enfermedad progrese a una etapa más severa. También detallar el mecanismo por el cual los centros de salud, compañías de infusión, médicos y epidemiólogos deben someter la solicitud para administrar la terapia del anticuerpo monoclonal Regen-Cov, así como coordinar el día, la hora y la facilidad médica donde se realizará dicho tratamiento. De manera que los pacientes puedan ser referidos y atendidos con rapidez.

IV.Autorización de uso del Regen-Cov:

El Secretario del Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS) ha emitido una declaración de emergencia de salud pública que justifica el uso de productos biológicos o medicamentos durante la pandemia de COVID-19 y es por eso que ha autorizado a la Administración de Drogas y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) a emitir una Autorización de Uso de Emergencia, solicitada por Regeneron Pharmaceuticals, Inc., para distribuir el Regen-Cov (casirivimab e imdevimab) ya sea en su presentación frasco co-formulado o en frascos individuales y que sean administrados en conjunto para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en adultos o pacientes pediátricos (12 años o más y cuyo peso sea de al menos 40 kg), con resultado viral positivo de SARS-CoV-2 y que estén en alto riesgo de progresar a enfermedad severa, incluyendo hospitalización o muerte.

También como tratamiento de profilaxis posterior a exposición a SARS-CoV-2 para aquellos que estén en alto riesgo de progresar severamente en la enfermedad de COVID-19 incluyendo hospitalización o muerte y que:

- No estén completamente vacunados o aquellos que no se espera que tengan una respuesta inmunológica adecuada al completar la vacunación de SARS-CoV-2 (por ejemplo: individuos con condiciones inmunocomprometidas, incluyendo los que utilizan medicamentos inmunosupresores)
- Aquellos que han estado expuestos a individuos infectados con SARS-CoV-2 y que cumplan con los criterios de contacto cercano según el Centro de Control y Prevención de Enfermedades, CDC, según sus siglas en inglés.
- Aquellos que estén en alto riesgo de exposición a individuos infectados con SARS-CoV-2 debido a la aparición de la infección en otros individuos dentro de un mismo lugar institucional (Por ejemplo: hogares de ancianos y cárceles) [Ver Limitaciones de Autorización de Uso (1.2)]



V. Requisitos mandatorios por EUA:

Los proveedores de cuidados de salud deben cumplir con los siguientes requisitos mandatorios por EUA:

1. Reconocer que es un tratamiento para pacientes de COVID-19, adultos y pediátricos (12 años de edad o mayores y que pesen por lo menos 40 kg), que tengan síntomas de leves a moderados, resultado positivo de prueba de SARS- CoV-2 y que este en riesgo de progresar severamente en la enfermedad, incluyendo hospitalización o muerte.
2. Reconocer la recomendación de profilaxis posterior a la exposición de COVID-19 en adultos y pediátricos (12 años de edad y cuyo peso sea de al menos 40 kg) que estén en alto riesgo de progresión severa de COVID-19, incluyendo hospitalización o muerte y que cumplan con lo siguiente:
 - a. No estén completamente vacunados o que no se espere una respuesta inmunitaria adecuada luego de haber completado la vacunación para el SARS-CoV-2 (Por ejemplo: individuos con condiciones inmunocomprometidas incluyendo aquellos que toman medicamentos inmunosupresores y que:
 - hayan estado expuestos a individuos infectados con SARS-CoV-2 consistentemente con los criterios de contacto cercano dados por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés).
 - Aquellos que estén en alto riesgo de exposición a individuos infectados con SARS-CoV-2 debido a la aparición de SARS-CoV-2 en individuos de un mismo lugar institucional (Por ejemplo: cárceles y centros de envejecientes) [Ver limitaciones de Uso Autorizado (1.2)]
3. Comunicarse con el paciente o padre/ cuidador, según su edad y brindarle información consistente con la Hoja Informativa para Pacientes, Padres y Cuidadores antes de recibir Regen-Cov. Los proveedores de cuidados de salud (en la medida que sea posible,) deben de documentar en el récord médico que al paciente o cuidador se le ha brindado:
 - A. La hoja informativa para pacientes, padres y cuidadores.
 - B. Informar sobre las alternativas para recibir Regen-Cov
 - C. Informar que Regen-Cov es un medicamento que ha sido autorizado bajo autorización de uso de emergencia.
4. Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de Regen-Cov no deben recibir Regen-Cov.
5. El proveedor de salud que prescriba y/o proveedor designado es responsable de reportar mandatoriamente todos los errores en la medicación y eventos adversos serios potencialmente relacionados al tratamiento Regen-Cov en un periodo de 7 días desde el comienzo del evento. Los



reportes deben incluir identificadores únicos y la palabra Regen-Cov usada para COVID-19 bajo la Autorización de Uso de Emergencia (EUA) en la sección descriptiva del reporte.

- Enviar los reportes de eventos adversos al “FDA MedWatch” usando uno de los siguientes métodos:
- Completar y enviar el reporte en línea: www.fda.gov/medwatch/report.htm
- Completar y enviar por correo postal la forma 3500 del FDA.
 - (<https://www.fda.gov/media/76299/download>)
 - **MedWatch**
5600 Fishers Lane
Rockville, MD 20852-9787
 - Fax (1-800-FDA-0178)
- Puede llamar al 1-800-FDA-1088 para solicitar la forma para reportes.
- Los reportes enviados deben incluir en el campo del nombre, ‘**Descripción de evento, Problema o Uso del Producto/ Error de Medicación**’ con la declaración de uso del Regen-Cov para el COVID-19 bajo la Autorización de Uso de Emergencia (EUA).

Eventos adversos serios son definidos como:

- Muerte
 - Eventos adversos que amenacen la vida
 - Paciente hospitalizado o que exista prolongación de hospitalización
 - Incapacidad significativa o persistente; o interrupción substancial de la habilidad para realizar funciones normales de la vida diaria.
 - Anomalía congénita/ defecto de nacimiento
 - Intervención médica o quirúrgica para prevenir la muerte, evento que amenace la vida, hospitalización, incapacidad o anomalía congénita.
6. El proveedor de salud que prescriba y/o proveedor designado es responsable de someter las respuestas requeridas por el FDA sobre eventos adversos y errores de medicación luego de la administración de Regen-Cov.
7. Otros Requerimientos de reporte:
- Las facilidades de cuidado de salud y proveedores deben reportar información terapéutica y utilización de datos a través de HHS Protect, Teletracking o National Healthcare Safety Network (NHSN) como es indicado por el Departamento de Salud de Estados Unidos y los Servicios Humanos.
 - En adición, favor de proveer una copia de todos los documentos enviadas al FDA MedWatch a:

Regeneron Pharmaceuticals, Inc

Fax: 1-888-876-2736

Protocolo Regen-Cov
9 de septiembre del 2021



Email: medical.information@regeneron.com

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

A pesar de que la información científica disponible es limitada, basado en la totalidad de evidencia científica disponible hasta la fecha, es razonable creer que tanto el Regen-Cov (casirivimab y imdevimab) co-formulado y el Regen-Cov (casirivimab y imdevimab) suplido como frasco individual para ser administrado en conjunto, puede ser efectivo para el tratamiento de COVID-19 en pacientes como especifica la Hoja Informativa.

La Autorización de Uso de Emergencia (EUA) para Regen-Cov puede terminar cuando el Secretario determine que las circunstancias que justifican la utilización de emergencia ya no existan o que cambie el estatus de aprobación del producto, de tal modo que la EUA no sea necesaria.

Variantes Circulantes de SARS-CoV-2

Las variantes circulantes de SARS-CoV-2 pueden estar asociadas a la resistencia a los anticuerpos monoclonales. Los proveedores de servicios de salud deben revisar la información sobre la resistencia antiviral.

VI. Criterios de inclusión y limitaciones de autorización de uso para posibles candidatos al tratamiento de anticuerpos monoclonales Regen-Cov (Anejo B)

1. Limitaciones de autorización de uso:

Los anticuerpos monoclonales, tales como el Regen-Cov, pueden estar asociados a resultados clínicos adversos cuando son administrados en pacientes hospitalizados con COVID-19 que requieran un alto flujo de oxígeno o ventilación mecánica. Por lo tanto, el Regen-Cov, no está autorizado para el uso en pacientes que:

- Estén hospitalizados debido a COVID-19
- Requieran terapia de oxígeno debido a COVID-19
- Requieran un aumento en la velocidad de flujo de oxígeno debido a COVID-19 en aquellos que reciban terapia de oxígeno crónica debido a condiciones preexistentes no relacionadas a COVID-19 y relacionadas a la comorbilidad.

Regen-Cov ha sido autorizado por la FDA para ser utilizado como se describe anteriormente bajo el estado de emergencia.

Regen-Cov no ha sido aprobado por la FDA para otros usos.

2. Criterios de Inclusión:

Para referir un paciente al tratamiento de Regen-Cov (casirivimab e imdevimab) es requisito que el paciente tenga:

Protocolo Regen-Cov
9 de septiembre del 2021



- Prueba positiva de PCR o de antígenos
- Tener 12 años o más
- Paciente esté dentro de los 10 días desde el comienzo de síntomas
- Paciente sintomático, pero que aún no haya progresado a requerir hospitalización o terapia de oxígeno.
- Paciente debe tener síntomas de leves a moderados y que estén en alto riesgo de progresar en la enfermedad de COVID-19 y/o ser hospitalizados.
- **Profilaxis Posterior a la Exposición de COVID-19 en individuos de alto riesgo que:**
 - No están completamente vacunados o que no se espera que monten una respuesta inmune adecuada para completar la vacunación contra el SARS-CoV-2 (por ejemplo, individuos con condiciones inmunosupresoras, incluidos los que toman medicamentos inmunosupresores y
 - Han estado expuestos a un individuo infectado con SARS-CoV-2 de acuerdo con los criterios de contacto por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) o
 - Que están en alto riesgo de exposición a un individuo infectado 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)

Las siguientes condiciones médicas u otros factores ponen en alto riesgo de progresar la enfermedad severamente a pacientes adultos o pediátricos (12-17 años y que pesen al menos 40 kg) con COVID-19. Por eso es necesario que además de los criterios antes mencionados, el paciente debe cumplir con al menos uno de los siguientes criterios:

- Tener 65 años o más de edad
- Obesidad o estar en sobrepeso (Por ejemplo, BMI >25 Kg/m² o si tiene 12-17 años, tener BMI ≥85% de su edad o género basado en la tabla de crecimiento del CDC, <https://www.cdc.gov/growthcharts/clinicalcharts.htm>)
- Embarazo
- Tener enfermedad renal crónica
- Diabetes
- Tener enfermedad inmunosupresora o estar recibiendo tratamiento con agentes inmunosupresores.
- Enfermedad cardiovascular (incluyendo enfermedad congénita del corazón) o hipertensión
- Enfermedad pulmonar (como por ejemplo enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma [de moderada a severa], enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis quística o hipertensión pulmonar).
- Tener Enfermedad de Células Falciformes (Sickle Cell anemia)
- Desorden de neurodesarrollo (por ejemplo: perlesía cerebral) u otras condiciones de complejidad médica (por ejemplo: síndromes genéticos o metabólicos y anomalías severas congénitas)

Protocolo Regen-Cov
9 de septiembre del 2021



- Dependencia tecnológica relacionada médicamente (por ejemplo, traqueostomía, gastrostomía, o ventilación con presión positiva (no relacionado a COVID-19))

Otras condiciones o factores (ej: raza o etnicidad) pueden también colocar a los pacientes en alto riesgo de progresar severamente el COVID-19 y por eso la autorización del Regen-Cov bajo autorización de uso de emergencia no se limita a condiciones médicas o factores mencionados en el listado anterior. Para información adicional o condiciones médicas y factores asociados con el aumento de riesgo de progresar en severidad en COVID-19, ver la página en internet del CDC: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>. Los proveedores de cuidados de salud deben considerar el riesgo o beneficio en los pacientes de manera individual.

Contraindicaciones:

Regen-Cov está contraindicado en individuos con reacciones severas de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis a REGEN-COV. [Ver advertencias y precauciones (5.1)].

VII. Personal designado para identificar posibles casos candidatos para el tratamiento Regen-Cov

El personal designado para solicitar el tratamiento de anticuerpos monoclonales Regen-Cov serán los proveedores de salud (médicos) que interesen referir pacientes con síntomas leves o moderados de COVID-19 y que cumplan con criterios de inclusión, con el fin de que se beneficien del tratamiento de anticuerpos monoclonales Regen-Cov.

También el epidemiólogo municipal o regional proveerá asistencia en la identificación de posibles candidatos al tratamiento de anticuerpo monoclonal y trabajará en conjunto con el proveedor de salud para facilitar el proceso de solicitud al tratamiento.

El epidemiólogo a través de sus investigaciones de casos identificará casos leves/ moderados con menos de diez (10) días desde el comienzo de síntomas y que cumplan con los criterios de inclusión previamente detallados (**Anejo B**). Referirán los candidatos al equipo de Medicamentos/ Tratamientos COVID-19 por correo electrónico al: tratamientomabpr@salud.pr.gov



VIII. Guía para referir un paciente al tratamiento de anticuerpo monoclonal

Para referir un paciente al tratamiento debe seguir los siguientes pasos:

1. Cuando un médico o epidemiólogo identifique un candidato para el tratamiento Regen-Cov, deberá verificar si cumple con los criterios de inclusión previamente detallados (**Anejo B**).
2. El médico o epidemiólogo debe enviar un correo electrónico al equipo con la información del paciente y de esta manera el paciente pueda ser evaluado por un personal del Departamento de Salud.
3. Enviar el correo electrónico a tratamientomabpr@salud.pr.gov
4. Incluir información del paciente:
 - i. Nombre completo
 - ii. Fecha de Nacimiento
 - iii. Fecha de prueba positiva/ comienzo de síntomas
 - iv. Numero de contacto para el paciente
5. Luego que la información provista sea verificada y validada por el personal del Departamento de Salud, se enviará la notificación con la validación y disponibilidad para el tratamiento.

IX. Procedimiento para solicitar Regen-Cov

El medicamento de Regen-Cov debe ser solicitado por la institución o compañía de infusión directamente con Amerisource Bergen en el siguiente enlace:

<https://app.smartsheet.com/b/form/255d164d67834793b4ab549e160941e8>

Es importante mencionar que para poder conocer la disponibilidad de los tratamientos cada institución hospitalaria o compañía de infusión será responsable de informarle al Departamento de Salud cuando solicite este tratamiento a Amerisource Bergen. Dicha información se enviará al siguiente correo electrónico: tratamientomabpr@salud.pr.gov

X. Almacenamiento y lugar designado para administrar el tratamiento Regen-Cov:

Regen-Cov se administra en una sola infusión, por un personal de salud calificado y en entornos en los que los proveedores de atención médica tengan acceso inmediato a medicamentos para tratar una reacción grave a la infusión, como la anafilaxis, y la capacidad de activar el sistema médico de emergencia (EMS), según sea necesario.

Si ocurre algún error en la medicación o algún evento adverso relacionado el proveedor del cuidado de salud debe someter un reporte. Ver Secciones 8 y 9 de la información prescrita en EUA para instrucciones de reporte.



- **Almacenamiento:**

Refrigerar frascos sin abrir de 2°C a 8°C (36°F a 46°F) en su caja individual original para protegerlo de la luz. **NO** lo congele, agite o lo exponga directamente a la luz.

- **Lugares designados:**

Hasta el momento en Puerto Rico el tratamiento de Regen-Cov es administrado por las siguientes instituciones o compañías de infusión (sujeto a cambiar):

- ❖ Advanced Infusion Center
- ❖ Administración de Servicios Médicos de Puerto Rico (ASEM)
- ❖ Ashford Presbyterian Community Hospital
- ❖ Best Option Healthcare
- ❖ Hospital Buen Samaritano Aguadilla
- ❖ Hospital HIMA San Pablo Bayamón
- ❖ Hospital HIMA San Pablo Caguas
- ❖ Hospital HIMA San Pablo Cupey
- ❖ Hospital Menonita Aibonito
- ❖ Hospital Menonita Caguas
- ❖ Hospital Universitario Dr. Ramon Ruíz Arnau (HURRA)
- ❖ Optima Health
- ❖ Hospital UPR Dr. Federico Trilla- Carolina

XI. Formas de dosis disponibles de Regen-Cov y rutas de administración:

Regen-Cov (casirivimab-Imdevimab) está disponible como:

- Un frasco, el cual contiene dos anticuerpos co-formulados en una Razón 1:1 de casirivimab y imdevimab.
- Soluciones individuales de anticuerpos en frascos separados, los cuales se distribuyen en frascos individuales o en una dosis empacada (contiene frascos individuales de casirivimab e imdevimab, pueden variar en tamaño de frascos, resistencia y apariencia. Estas configuraciones incluyen cajas de 2, 5 y 8 frascos por caja [Ver información completa de prescripción de EUA, Como es distribuirlo/almacenarlo y su manejo (19)]
- Si el vial disponible es de 11.1 ml., usted puede preparar dos dosis de 600mg. de casirivimab y 600mg de imdevimab simultáneamente, ya sea en bolsas intravenosas o en jeringuillas de inyección subcutánea.

A. Dosis:

La dosis autorizada para administrar Regen-Cov es 600mg de casirivimab y 600mg de imdevimab administrados juntos como una infusión sencilla intravenosa o por inyección

Protocolo Regen-Cov
9 de septiembre del 2021



subcutánea tan pronto sea posible luego de una prueba viral positiva de SARS-CoV-2 y dentro de los diez (10) días del comienzo de síntomas. No se recomienda ajuste de dosis en mujeres embarazadas o lactantes y en pacientes con daño renal.

La dosis autorizada para el tratamiento de administración subcutánea es de 600mg de casirivimab y 600mg de imdevimab y está basado en la totalidad de la evidencia de data científica, incorporando data clínica, data de reducción de carga viral (farmacodinámica) y (data farmacocinética).

Dosis para Profilaxis Post Exposición:

La dosis autorizada es de 600mg de casirivimab y 600mg de imdevimab administrados por inyección subcutánea o juntos como una sola infusión intravenosa tan pronto sea posible después de la exposición al SARS-CoV-2.

Para las personas en las que se determina que la dosificación repetida es apropiada para la exposición continua al SARS-CoV-2 durante más de 4 semanas y que no se espera que monten una respuesta inmune adecuada para completar la vacunación contra el SARS-CoV-2, la dosis inicial es de 600mg de casirivimab y 600mg de imdevimab por inyección subcutánea o infusión intravenosa seguido de dosificaciones repetidas de 300mg de casirivimab y 300 mg de imdevimab mediante inyección subcutánea o infusión intravenosa cada 4 semanas durante la continua exposición. La dosis autorizada que incluye las dosificaciones repetidas está basada en la totalidad de evidencia científica de data farmacológica al igual que clínica.

B. Rutas de administración del Regen-Cov:

Regen-Cov puede ser administrado por infusión intravenosa o inyección subcutánea.

La infusión intravenosa es la más recomendada. La inyección subcutánea es una ruta alterna de administración cuando la infusión intravenosa no está accesible o cuando conlleva retrasar el tratamiento.

Para la profilaxis posterior a la exposición tanto la inyección subcutánea como la intravenosa pueden ser utilizadas.

Por infusión intravenosa:

- Solución co-formulada de casirivimab e imdevimab en un frasco o frascos individuales las cuales deben diluirse antes de administrarse de forma intravenosa.
- Administrar casirivimab y imdevimab juntos mediante una sola infusión intravenosa mediante infusión de bomba o de gravedad. (Ver Tabla 1, Tabla 2, Tabla 3 y Tabla 4).
- Monitorear clínicamente al paciente durante la infusión y observar al paciente por un término de al menos una hora luego de completar la infusión.

Por inyección subcutánea:

Protocolo Regen-Cov
9 de septiembre del 2021



- Administrar casirivimab y imdevimab usando el frasco co-formulado o usando frascos individuales mediante inyección subcutánea (Ver Tabla 5 y Tabla 6).
- Monitorear clínicamente al paciente después de las inyecciones y observar al paciente por al menos una hora luego de administrar el tratamiento.

XII.Preparación y Administración:

Existen dos formas diferentes para preparar Regen-Cov:

- La solución co-formulada de casirivimab e imdevimab contiene dos anticuerpos en un frasco y con una Razón 1:1.
- Casirivimab e imdevimab puede estar disponible en soluciones individuales o en frascos separados:
 - distribuido en frascos individuales
 - Empacado en dosis. Este empaque de dosis contiene frascos individuales de casirivimab e imdevimab que puede variar en tamaño de frascos, resistencia y apariencia. La dosis empacada está disponible en configuraciones de cajas de 2, 5 y 8. [Ver Información de la prescripción de EUA, Como se distribuye/ almacena y se maneja (19)].

Para Profilaxis Posterior a la Exposición, se puede utilizar tanto la inyección subcutánea como la infusión intravenosa.

La solución en un frasco co-formulado de casirivimab y imdevimab o en soluciones individuales separadas en frascos de 11.1 ml, pueden ser utilizadas para preparar dosis múltiples o preparadas simultáneamente de forma apropiada en cualquier forma; infusión intravenosa o en inyecciones subcutáneas. Se debe descartar cualquier producto remanente en el frasco.

Guardar los frascos de casirivimab e imdevimab que no hayan sido abiertos en sus cajas originales en el refrigerador.

Existen diferencias en la manera en que se preparan las dos fórmulas. Es importante seguir cuidadosamente los procedimientos de preparación que siguen a continuación.

Preparación para Infusión Intravenosa

Para el tratamiento, la ruta preferida para la administración de casirivimab y imdevimab es la infusión intravenosa luego de la dilución.

La solución de casirivimab e imdevimab para infusión intravenosa debe ser preparada por un profesional de cuidado de salud usando las técnicas asépticas:



1. Remover los frascos de casirivimab e imdevimab almacenados en el refrigerador y dejar que se equilibren a la temperatura ambiente por aproximadamente 20 minutos antes de la preparación. No exponerse al calor directo. No agitar los frascos.
2. Inspeccionar los frascos de casirivimab e imdevimab; si contienen material particulado o decoloración previo a la administración.
 - a. Si esto es observado, el frasco debe ser **descartado** y **reemplazado** por un frasco nuevo.
 - b. La solución de cada frasco debe ser ligeramente opalescente, sin color o amarillo pálido.
3. Obtener un suero de infusión intravenoso precargado que contenga 50 ml, 100 ml, 150 ml o 250 ml de solución salina NaCl al 0.9%.
4. Retirar la cantidad adecuada de casirivimab e imdevimab de cada frasco(s) respectivamente e inyectar en el suero precargado de infusión que contenga solución salina al 0.9%. (Ver Tabla 1 y 2)
5. Invierta gentilmente el suero de infusión con las manos aproximadamente 10 veces para que se mezcle. No lo agites.
6. Este producto es libre de preservativo y, por lo tanto, la solución de infusión diluida debe ser administrada inmediatamente (Ver Tabla 3 y 4)
 - Si la administración inmediata no es posible, almacene la solución de casirivimab e imdevimab en el refrigerador a una temperatura entre 2°C a 8°C (36 F a 46 F) por no más de 36 horas o a temperatura ambiente hasta 25°C (77 F) por un tiempo no mayor de 4 horas.
 - Si se refrigera, deje que la solución de infusión se equilibre a temperatura ambiente por aproximadamente 30 minutos antes de ser administrada.



Tabla 1: Instrucciones de dilución recomendada para la infusión intravenosa de 600 mg de Casirivimab y 600 mg de Imdevimab

Tamaño de bolsa de Cloruro de Sodio al 0.90%	Preparación utilizando el frasco co-formulado de Casirivimab e Imdevimab	Preparación de Casirivimab e Imdevimab utilizando frascos individuales
50mL	Añadir 10mL de casirivimab e imdevimab reformulado (1 frasco) dentro de la bolsa de infusión que contiene 0.90% de cloruro de sodio	Añadir: 5mL de casirivimab (debe utilizar 2 frascos de 2.5mL o 1 vial de 11.1mL) y 5mL de imdevimab (debe utilizar 2 frascos de 2.5mL o 1 vial de 11.1mL) e inyectar dentro de la bolsa que contiene cloruro de sodio al 0.90% y administrarlo según se indica abajo
100mL		
150mL		
250mL		

600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab son añadidos a la misma bolsa de infusión administrada junto como una sola infusión intravenosa.



Tabla 2: Instrucciones recomendadas para dilución de 300 mg de Casirivimab y 300 mg de Imdevimab para infusión intravenosa en dosis de repetición.

Tamaño de suero de infusión precargado NaCl 0.9%	Preparación de Casirivimab e Imdevimab co- formulados	Preparación de Casirivimab e Imdevimab con frascos individuales
50mL	Añadir 5mL de casirivimab e imdevimab co-formulado en un suero de infusión precargado con NaCl 0.9% y administrarse como se indica a continuación.	Añadir:
100mL		2.5mL de casirivimab (puede usar 1 frasco de 2.5mL o 1 frasco de 11.1mL) y
150 mL		2.5mL de imdevimab (puede usar 1 frasco de 2.5mL o 1 frasco de 11.1mL)
250mL		Injectar en un suero de solución salina NaCl al 0.9% y administrar como es señalado en la parte inferior

- Dosis repetidas subsecuentes cada 4 semanas después de la dosis inicial de 600mg de casirivimab y 600mg de imdevimab por la duración de la exposición.
- 300mg de casirivimab y 300mg de imdevimab son añadidos al mismo suero de infusión y administrado en conjunto en una sola infusión intravenosa.

Administración de infusión intravenosa:

La solución de casirivimab e imdevimab debe ser administrada por profesionales del cuidado de la salud usando las técnicas asépticas.

- Tenga los materiales recomendados para la infusión:
 - Cloruro de polivinilo (PVC), PVC revestido de polietileno (PE), equipo de infusión de poliuretano
 - Añadir o revestir filtro de 0.2 micrones de polietersulfona (PES)
- Unir el equipo de infusión intravenosa al suero
- Enjuagar el equipo de infusión

Protocolo Regen-Cov
9 de septiembre del 2021



- Administrar la solución de infusión en su totalidad en el suero mediante bomba de infusión o gravedad a través de una línea intravenosa estéril que contenga un filtro revestido o con 0.2 micrones de polietersulfona (PES) (Ver Tabla 3 y Tabla 4). Debido al potencial de sobrellenar o rellenar los sueros de solución salina, la solución de infusión debe ser administrada en su totalidad para evitar una baja dosificación.
- La solución preparada para la infusión no debe ser administrada simultáneamente con otro medicamento. La compatibilidad de casirivimab y imdevimab con soluciones intravenosas y otras medicaciones tales como la solución salina al 0.9% es desconocida.
- Luego de completar la infusión, enjuague con solución salina al 0.9% para asegurarse que se dispensó toda la dosis requerida.
- Descartar el producto que no se utilice
- Monitorear clínicamente al paciente durante la administración y observar al paciente por lo menos una hora luego de completar la infusión.

Tabla 3: Tasa de administración recomendada para la infusión intravenosa de 600mg casirivimab y 600mg imdevimab

Tamaño de la bolsa de cloruro de sodio al 0.9%	Velocidad máxima de infusión	Tiempo máximo de infusión
50mL	180mL/hora	20 minutos
100mL	310mL/hora	21 minutos
150mL	310mL/hora	31 minutos
250mL	310mL/hora	50 minutos

El tiempo mínimo de infusión para administrar a pacientes utilizando casirivimab e imdevimab juntos utilizando solución salina (NaCl) al 0.9% es por al menos 20 minutos para asegurar su función óptima.



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

Tamaño de suero de infusión precargado NaCl 0.9%	Tasa máxima de infusión	Tiempo de Infusión Mínima
50mL	165mL/hora	20 minutos
100mL	310mL/hora	20 minutos
150mL	310mL/hora	30 minutos
250mL	310ml/hora	49 minutos

- La dosis de repetición subsecuente se brinda cada 4 semanas luego de la dosis inicial de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab por la duración de la exposición.
- El tiempo de infusión mínimo para administrar a pacientes casirivimab y imdevimab en conjunto usando un suero de infusión precargado con 50mL de solución salina NaCl al 0.9% debe ser al menos 20 minutos para asegurar su uso seguro.

Preparación para inyección subcutánea:

Remover los frascos de casirivimab y imdevimab del almacenamiento refrigerado y permitir que se equilibren a temperatura ambiente por aproximadamente 20 minutos antes de la preparación. **No los expongas directamente a temperaturas elevadas. No agitar los frascos.**

Inspeccione visualmente los frascos de casirivimab y imdevimab en búsqueda de partículas y decoloración antes de su administración. Si esto es observado, el frasco debe ser descartado y reemplazado con uno nuevo. La solución de cada frasco debe ser transparente o ligeramente opaca, incolora o amarillo pálido.

1. Casirivimab e imdevimab deben ser preparados usando el número apropiado de jeringuillas. (Ver Tabla 5 y 6). Obtenga jeringuillas de 3mL o 5mL de polipropileno con “Luer Lock” y con conexión Luer y agujas de transferencia de calibre 21 de 1½ pulgadas.
2. Retirar la cantidad adecuada de solución en cada jeringuilla (Ver Tabla 5 y 6). Prepare todas las jeringuillas al mismo tiempo.
3. Reemplace la aguja de transferencia de calibre 21 con una de calibre 25 o 27 para la inyección subcutánea.
4. Este producto es libre de preservativos de tal manera que las jeringuillas preparadas deben ser administradas inmediatamente. Si la administración inmediata no es posible, almacene

Protocolo Regen-Cov
9 de septiembre del 2021



casirivimab e imdevimab previamente preparadas en un refrigerador a una temperatura de 2°C a 8°C (36°F a 46°F) no más de 4 horas o a temperatura ambiente hasta un máximo de 25°C (77°F) no más de 4 horas.

- a. Si se refrigeran, permita que las jeringuillas se equilibren a temperatura ambiente por aproximadamente 20 minutos antes de la administración.

Tabla 5: Preparación de 600 mg de casirivimab y 600 mg de imdevimab para inyecciones subcutáneas.

Preparar 600mg de Casirivimab y 600mg de Imdevimab	Preparación en 4 jeringuillas
Usando frasco de Casirivimab y Imdevimab co-formulado	Extraiga 2.5mL de solución por jeringa para un total de CUATRO jeringuillas.
Usando frascos individuales de Casirivimab y Imdevimab	Casirivimab: extraiga 2.5mL de solución por jeringuilla para un total de DOS jeringuillas. Imdevimab: extraiga 2.5mL de solución por jeringuilla para un total de DOS jeringuillas. Para un total de 4 jeringuillas



Tabla 6: Preparación para inyecciones subcutáneas para dosis repetidas de 300mg de Casirivimab y 300mg de Imdevimab

Preparar 300mg de Casirivimab y 300mg de Imdevimab	Preparación de 2 jeringuillas
Usar frasco de Casirivimab y Imdevimab co-formulado	Extraiga 2.5mL de solución por jeringuilla para un total de DOS jeringuillas
Usar frasco de Casirivimab y Imdevimab individual	Casirivimab: extraiga 2.5mL de solución en una jeringuilla. Imdevimab: extraiga 2.5mL de solución en una jeringuilla.

Dosis de repetición subsecuente cada 4 semanas luego de inicio de la dosis de 600mg de casirivimab y 600mg de imdevimab por la duración de la exposición.

Administración de Inyección Subcutánea

- Para la administración de 600mg de casirivimab y 600mg de imdevimab, obtenga 4 jeringuillas (ver Tabla 5) y prepare las inyecciones subcutáneas.
- Para la administración de 300mg de casirivimab y 300mg de imdevimab, obtenga 2 inyecciones (ver Tabla 6) y prepare las inyecciones subcutáneas.
- Administre las inyecciones subcutáneas consecutivamente, cada una en diferentes localidades, en los muslos, la parte posterior de la parte superior del brazo o el abdomen, excepto por 2 pulgadas (5cm) alrededor del ombligo. Debe evitarse la cintura.
- Cuando se encuentre administrando las inyecciones subcutáneas, es recomendado que los proveedores que usen diferentes cuadrantes del abdomen o la parte superior de los muslos o la parte posterior de la parte superior del brazo para mantener por separado cada inyección subcutánea de 2.5mL de casirivimab y imdevimab. **NO** inyecte piel suave, lacerada, contusionada o cicatrizada.
- Clínicamente mantenga en observación al paciente luego de las inyecciones por al menos 1 hora.

Protocolo Regen-Cov
9 de septiembre del 2021



XIII. Advertencias y Efectos Adversos

La data clínica disponible de Regen-Cov (casirivimab y imdevimab) es limitada. Efectos adversos serios e inesperados pueden ocurrir y que no hayan sido reportados previamente con el uso de Regen-Cov.

Hipersensibilidad incluyendo anafilaxis y reacciones relacionadas a la Infusión

Reacciones serias de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis, han sido observadas con la administración de Regen-Cov (casirivimab y imdevimab). Si ocurren signos o síntomas clínicamente significativos de reacciones de hipersensibilidad o anafilaxia, inmediatamente descontinúe la administración e inicie la medicación apropiada o terapia de soporte.

Existen reacciones relacionadas a la infusión que ocurren durante o hasta 24 horas luego de la infusión con la administración de Regen-Cov. Estas reacciones pueden ser severas o mortales.

Signos y síntomas relacionados a la infusión incluyen:

- Fiebre, dificultad respiratoria, disminución de saturación de oxígeno, escalofríos, fatiga, arritmias (Ejemplos: fibrilación atrial, taquicardia, bradicardia), dolor o molestia del pectoral, debilidad, estatus mental alterada, náusea, dolor de cabeza, broncoespasmo, hipotensión, hipertensión, angioedema, irritación de la garganta, urticaria, prurito, mialgia, reacciones vaso vágales (Ejemplos; pre síncope, síncope) somnolencia y sudoración.

Considere disminuir o detener la infusión y administrar apropiadamente medicamentos y/o manejo de soporte si ocurre reacciones relacionadas a la infusión.

Reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir luego de 24 horas posterior a la infusión reportadas con el uso de Regen-Cov bajo la autorización de uso de emergencia.

Deterioro de cuadro clínico luego de la administración de REGEN-COV

Ha sido reportado deterioro de cuadro clínico de COVID-19 luego de la administración de Regen-Cov esto incluye signos y síntomas tales como: fiebre, hipoxia o incremento de dificultad respiratoria, arritmia (ejemplo: fibrilación atrial, taquicardia, bradicardia), fatiga y estatus mental alterado. Algunos de estos eventos requieren hospitalización. No se sabe con exactitud si estos eventos están relacionados al Regen-Cov o a la progresión de COVID-19.

Limitaciones de los beneficios y riesgo potencial en pacientes con COVID-19 severo

Los beneficios del tratamiento con Regen-Cov (casirivimab y imdevimab) no han sido observados en pacientes hospitalizados debido a COVID-19. Los anticuerpos monoclonales tales como Regen-Cov, pueden estar asociados con empeoramiento de resultados clínicos cuando se administran a pacientes hospitalizados con COVID-19 que requieran un flujo alto de oxígeno o ventilación mecánica. De esta manera, Regen-Cov no está autorizado para el uso en pacientes tales como:

Protocolo Regen-Cov
9 de septiembre del 2021



- Hospitalización debido a COVID-19
- Terapia de oxígeno debido a COVID-19
- Que requieran un aumento en la tasa de flujo de oxígeno debido a COVID-19 en aquellos que reciben oxigenoterapia crónica debido a una comorbilidad no relacionada a COVID-19.

Efectos Adversos

Eventos adversos se han reportado debido a Regen-Cov(casirivimab y imdevimab).

Eventos adversos adicionales se han asociado a Regen-Cov, algunos de los cuales pueden ser serios y aparentemente debido al uso extendido.

XIV. Instrucciones para proveedores de cuidado de salud

Como proveedor de salud, usted debe comunicarle a su paciente o padre/cuidador, según apropiado para la edad, información consistente con la el “Hoja Informativa para pacientes, padres y cuidadores” (proveer una copia de la Hoja informativa antes de que el paciente reciba Regen-Cov (casirivimab y imdevimab) incluyendo:

- Información sobre la autorización del uso de emergencia de Regen-Cov (casirivimab y imdevimab) por el FDA.
- Regen-Cov (casirivimab y imdevimab) es suplido en frascos individuales que se administran en conjunto, para tratar COVID-19 de leve a moderado en adultos y pacientes pediátricos (12 años y mayores que pesen por lo menos 40 kg) que obtengan resultados positivos directos de las pruebas de SARS-CoV-2 y que estén en alto riesgo de progresar a COVID-19 severo, incluyendo hospitalización o muerte.
- El paciente o padre/cuidador tiene la opción de aceptar o rechazar el tratamiento de Regen-Cov.
- El conocimiento significativo de los riesgos potenciales y beneficios de Regen-Cov extensamente es desconocido.
- Existe información disponible de tratamientos alternos y de los riesgos y beneficios de estas alternativas, incluyendo ensayos clínicos.
- Pacientes tratados con Regen-Cov deben continuar en aislamiento y utilizar medidas de control de infección (Ejemplo: uso de mascarilla, aislamiento, distanciamiento social, evitar compartir utensilios personales, limpiar y desinfectar superficies y lavado de manos frecuentemente) de acuerdo con las guías del CDC.

Para información de los ensayos clínicos que se están realizando con el uso de Regen- Cov relacionado COVID-19, por favor visite www.clinicaltrials.gov.

Protocolo Regen-Cov
9 de septiembre del 2021



Información de contacto

Para información adicional visite: www.regeneron.com

De tener algunas preguntas o reportar efectos secundarios, por favor contacte Regeneron.

Regeneron Pharmaceuticals, Inc

Phone: 1-844-734-6643

Fax: 1-888-876-2736

Email: medical.information@regeneron.com



XV. Referencias

1. Center for Drug Evaluation and Research. (2021, August 10). *FDA authorizes REGEN-COV Mab for prevention FOR COVID-19*. U.S. Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-authorizes-regen-cov-mono-clonal-antibody-therapy-post-exposure-prophylaxis-prevention-covid-19>.
2. Centers for Disease Control and Prevention. (2017, June 16). *Growth charts - clinical growth charts*. Centers for Disease Control and Prevention. https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm.
3. FDA. (n.d.). ACT SHEET FOR PATIENTS, PARENTS AND CAREGIVERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF CASIRIVIMAB AND IMDEVIMAB FOR CORONAVIRUS DISEASE 2019 (COVID-19). <https://www.fda.gov/media/145612/download>.
4. REGENERON. (n.d.). FACT SHEET FOR HEALTH CARE PROVIDERS EMERGENCY USE AUTHORIZATION (EUA) OF REGEN-COV™ (casirivimab and imdevimab). <https://www.regeneron.com/downloads/treatment-covid19-eua-fact-sheet-for-hcp.pdf>.
5. World Health Organization. (n.d.). *WHO coronavirus (COVID-19) Dashboard*. World Health Organization. <https://covid19.who.int/>.



Anejo A

HOJA INFORMATIVA PARA PACIENTES, PADRES Y CUIDADORES

AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA (EUA) DE REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) PARA TRATAR LA ENFERMEDAD POR EL CORONAVIRUS 2019 (COVID-19)

Estás recibiendo un medicamento llamado REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19). En esta Hoja informativa se proporciona información que te ayuda a comprender los riesgos y los beneficios potenciales de tomar REGEN-COV. Recibir REGEN-COV puede beneficiar a ciertas personas con COVID-19. Lee Hoja información para obtener información sobre REGEN-COV. Consulta con tu proveedor de atención médica si tienes alguna pregunta. Tú eliges si deseas recibir REGEN-COV o puedes interrumpir su administración en cualquier momento.

¿QUÉ ES COVID-19?

COVID-19 es provocado por un virus llamado SARS CoV-2. Las personas pueden contraer COVID-19 a través del contacto con otra persona que tiene el virus. Las enfermedades por COVID-19 se clasificaron desde muy leves (que incluyen algunas sin síntomas informados) a graves, incluida la enfermedad que provoca la muerte. Si bien la información hasta la fecha sugiere que la mayoría de los casos de COVID-19 es leve, se puede producir una enfermedad grave que puede provocar que algunas afecciones médicas empeoren. Las personas de todas las edades con afecciones médicas graves y duraderas (crónicas), como enfermedad coronaria, enfermedad pulmonar y diabetes, por ejemplo, y otras afecciones como la obesidad, parecen tener un riesgo mayor de ser hospitalizadas por COVID-19. La edad avanzada, con o sin otras afecciones, también provoca que las personas tengan un mayor riesgo de ser hospitalizadas por COVID-19.

¿CUÁLES SON LOS SÍNTOMAS DE COVID-19?

Los síntomas de COVID-19 incluyen fiebre, tos y dificultad para respirar, que pueden aparecer entre 2 y 14 días después de la exposición. Se puede producir una enfermedad grave, incluidos problemas respiratorios, que puede provocar que otras afecciones médicas empeoren.

¿QUÉ ES REGEN-COV (casirivimab e imdevimab)?

REGEN-COV es un medicamento en investigación usado para tratar los síntomas leves a moderados de la COVID-19 en adultos y adolescentes no hospitalizados (de 12 años de edad en adelante que pesan, al menos, 88 libras [40 kg]) y que tienen alto riesgo de desarrollar síntomas graves de COVID-19 o de ser hospitalizados. REGEN-COV está en investigación porque todavía se está estudiando. Existe información limitada sobre la seguridad y la efectividad de usar REGEN-COV para tratar personas con COVID-19.

Protocolo Regen-Cov
9 de septiembre del 2021



La FDA ha autorizado el uso de emergencia de REGEN-COV para tratar COVID-19 en virtud de una Autorización de uso de emergencia (EUA). Para obtener más información sobre la EUA, consulta la sección “¿Qué es una Autorización de uso de emergencia (EUA)?” al final de esta Hoja.

¿QUÉ DEBO INFORMARLE A MI PROVEEDOR DE ATENCIÓN MÉDICA ANTES DE RECIBIR REGEN-COV?

Infórmele a tu proveedor de atención médica sobre todas tus afecciones médicas, incluido si:

- Tienes alguna alergia.
- Estás embarazada o tienes planes de quedar embarazada.
- Estás amamantando o tienes planes de amamantar.
- Tienes alguna enfermedad grave.
- Estás tomando algún medicamento (con receta, de venta libre, vitaminas y productos naturales)

¿CÓMO RECIBIRÉ REGEN-COV (casirivimab e imdevimab)?

- REGEN-COV está compuesto por dos medicamentos en investigación, casirivimab e imdevimab, administrados de forma conjunta como una única infusión intravenosa (a través de una vena).

- Recibirás una dosis de REGEN-COV mediante infusión intravenosa. La infusión durará entre 20 a 50 minutos o más. Tu proveedor de atención médica determinará la duración de la infusión. • Si tu proveedor de atención médica determina que no puedes recibir REGEN-COV mediante una infusión intravenosa, lo que retrasaría el tratamiento, como una alternativa, REGEN-COV puede administrarse de forma conjunta como una inyección subcutánea (el medicamento se inyecta en el tejido justo por debajo de la piel). Una dosis consistirá en 4 inyecciones subcutáneas administradas en lugares por separado y casi en el mismo momento.

¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS IMPORTANTES DE REGEN-COV (casirivimab e imdevimab)?

Los posibles efectos secundarios de REGEN-COV son:

- Reacciones alérgicas. Las reacciones alérgicas pueden producirse durante y después de la infusión con REGEN-COV. Informar a tu proveedor de atención médica de inmediato si presentas algunos de los siguientes síntomas o señales de reacciones alérgicas: fiebre, escalofríos, náuseas, dolor de cabeza, dificultad para respirar, presión arterial alta o baja, frecuencia cardíaca rápida o lenta, dolor o molestias en el pecho, debilidad, confusión, sentimiento de cansancio, sibilancia, hinchazón de los labios, el rostro o la garganta, erupción cutánea (incluida la urticaria), picazón, dolores musculares, sensación de desmayo, mareos o sudoración. Estas reacciones pueden ser graves o pueden poner en riesgo la vida.
- Empeoramiento de los síntomas después del tratamiento: Pueden experimentar síntomas nuevos o empeoramiento de ellos después de la infusión, que incluyen fiebre, dificultad para respirar, frecuencia cardíaca rápida o lenta, cansancio, debilidad o confusión. Si estos aparecen, comunícale con tu proveedor de salud o busca atención médica de inmediato, ya que por algunos de estos eventos se requiere hospitalización. Se desconoce si estos eventos están relacionados con el tratamiento o si se deben a la evolución de la enfermedad COVID-19.

Protocolo Regen-Cov
9 de septiembre del 2021



Los efectos secundarios de recibir cualquier medicamento por una vena pueden incluir dolor pasajero, sangrado, moretones en la piel, dolor, hinchazón y posible infección en el lugar de la infusión. Los efectos secundarios de recibir cualquier medicamento mediante inyección subcutánea pueden incluir dolor, moretones en la piel, dolencias, hinchazón y posible infección en el lugar de la inyección.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de REGEN-COV. REGEN-COV no se administró a muchas personas. Pueden producirse efectos secundarios graves e inesperados. REGEN-COV todavía está siendo estudiado, por lo que es posible que se desconozcan todos los riesgos en este momento.

Es posible que REGEN-COV interfiera con la habilidad propia del cuerpo de luchar contra una futura infección del SARS-CoV-2. De forma similar, REGEN-COV puede reducir la respuesta inmunitaria del cuerpo a una vacuna contra el SARS-CoV-2. No se realizaron estudios específicos para abordar estos posibles riesgos. Consulta con tu proveedor de atención médica si tienes alguna pregunta.

¿QUÉ OTRAS OPCIONES DE TRATAMIENTO EXISTEN?

Similar al REGEN-COV (casirivimab e imdevimab), la FDA puede permitir el uso de emergencia de otros medicamentos para tratar personas con COVID-19. Ingresa a <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policyframework/emergency-use-authorization> para obtener información sobre otros medicamentos utilizados para tratar personas con COVID-19.

Es tu elección ser tratado o no ser tratado con REGEN-COV. Si decides no recibir REGEN-COV o interrumpir el tratamiento en cualquier momento, esto no cambiará tu tratamiento médico de referencia.

¿QUÉ OCURRE SI ESTOY EMBARAZADA O AMAMANTANDO?

Es limitada la experiencia en el tratamiento de mujeres embarazadas o madres lactantes con REGEN-COV (casirivimab e imdevimab). Para una madre y el feto, el beneficio de recibir REGEN-COV puede ser mayor que el riesgo del tratamiento. Si estás embarazada o amamantando, analiza tus opciones y la situación específica con tu proveedor de atención médica.

¿CÓMO INFORMO LOS EFECTOS SECUNDARIOS DE REGEN-COV (casirivimab e imdevimab)?

Infórmale a tu proveedor de atención médica de inmediato si tienes algún efecto secundario que te molesta o que no desaparezca.

Informa los efectos secundarios a la MedWatch de la FDA en www.fda.gov/medwatch o llama al 1-800-FDA-1088 o al 1-844-734-6643.

Protocolo Regen-Cov
9 de septiembre del 2021



¿CÓMO PUEDO OBTENER MÁS INFORMACIÓN?

- Consulta con tu proveedor de atención médica.
- Ingresa a www.REGENCOV.com
- Ingresa a <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- Comunícate con el departamento de salud pública local o estatal.

¿QUÉ ES UNA AUTORIZACIÓN DE USO DE EMERGENCIA (EUA)?

La FDA de los Estados Unidos puso a disposición REGEN-COV (casirivimab e imdevimab) en virtud de un mecanismo de acceso de emergencia denominado una EUA. La EUA está respaldada por una declaración del Secretario del Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS) que estipula que existen circunstancias que justifican el uso de emergencia de medicamentos y productos biológicos durante la pandemia de COVID-19.

No se ha revisado a REGEN-COV de la misma forma que un producto aprobado por la FDA. Al emitir una EUA en virtud de la emergencia pública sanitaria por la COVID-19, la FDA debe determinar, entre otras cosas y según la totalidad de la evidencia científica disponible, que es razonable creer que el producto puede ser efectivo a la hora de diagnosticar, tratar o prevenir la COVID-19, o una enfermedad o afección grave o que pone en riesgo la vida provocada por la COVID-19; que los beneficios potenciales conocidos del producto, cuando se los utiliza para diagnosticar, tratar o prevenir tal enfermedad o afección, sopesan los riesgos potenciales conocidos de tal producto; y que no existen alternativas adecuadas, aprobadas y disponibles. Se deben cumplir todos estos criterios para permitir que el medicamento sea utilizado en el tratamiento de pacientes durante la pandemia de COVID-19.

La EUA del REGEN-COV es vigente mientras dure la declaración sobre la COVID-19 que justifica el uso de emergencia de estos productos, a menos que se anule o se revoque (después de ello, el producto ya no se utilizará).



Anejo B

Criterios de Inclusión lista de cotejo

Criterios de inclusión para posibles candidatos al tratamiento anticuerpos monoclonales REGENCOV

Debe cumplir con los siguientes criterios de inclusión:

Prueba positiva de PCR o de antígeno

Tener 12 años o más

Paciente está dentro de los diez (10) días desde el comienzo de síntomas

Paciente sintomático, pero que aún no haya progresado a requerir hospitalización o terapia de oxígeno

Si el paciente está entre las edades de **12 a 17 años**, debe tener **al menos uno** de los siguientes criterios:

Peso mayor o igual de 40 kg. (88 lb.)

Índice de masa corporal mayor o igual al 85 por ciento basado en la tabla de crecimiento del CDC:
https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm

Tener Enfermedad de células falciformes (“Sickle Cell anemia”)

Enfermedad del corazón congénita o adquirida

Desorden del neurodesarrollo (por ejemplo: perlesía cerebral) o otras condiciones que implican complejidad médica (por ejemplo, síndromes genéticos o metabólicos y anomalías congénitas severas).

Dependencia tecnológica relacionada médicamente (por ejemplo, traqueostomía, gastrostomía, o ventilación de presión positiva (no relacionado a COVID-19)

Pacientes deben tener síntomas de leves a moderados y que estén en alto riesgo de progresar en la enfermedad de COVID-19 y/o ser hospitalizados y cumplen con **al menos uno** de los siguientes criterios:

Tener 65 años o más

Tener obesidad o estar sobrepeso (por ejemplo, BMI > 25 kg/m2)

Embarazo



<input type="checkbox"/> Tener diabetes
<input type="checkbox"/> Tener enfermedad renal crónica
<input type="checkbox"/> Enfermedad cardiovascular (incluyendo enfermedad congénita del corazón) o hipertensión
<input type="checkbox"/> Tener enfermedad inmunosupresora o recibiendo tratamiento inmunosupresor
<input type="checkbox"/> Enfermedad crónica del pulmón (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma [moderada a severa], enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis cística e hipertensión pulmonar)

Otras condiciones o factores (ej: raza o etnicidad) pueden también colocar a los pacientes en alto riesgo de progresar severamente el COVID-19 y por eso la autorización del Regen-Cov bajo autorización de uso de emergencia no se limita a condiciones médicas o factores mencionados en el listado anterior. Para información adicional o condiciones médicas y factores asociados con el aumento de riesgo de progresar en severidad en COVID-19, ver la página en internet del CDC: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-mwdical-conditions.html>. Los proveedores de cuidados de salud deben considerar el riesgo o beneficio en los pacientes de manera individual.**



Anejo C

Formulario de Solicitud de Regen-Cov

Date:			Date of COVID PCR Test Positive:
Patient Name:			DOB: Age:
Weight (Kg):			Height: BMI:
Phone Num:			Email:
Address:			
Medical Insurance:	Contract:	Group:	
Physician Name:			
Specialty:		Lic. num:	NPI:
Address			
Phone Num:		Email:	
Signature:			
Casirivimab with Imdevimab Order	600 mg Casirivimab and 600 mg Imdevimab together in an IV infusion in NSS	Before this date:	

PHYSICIAN GUIDANCE AND DRUG USE CRITERIA

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) has issued an Emergency Use Authorization (EUA) to permit the emergency use of the unapproved product **CASIRIVMAB and IMDEVIMAB** administered together for the **treatment of mild to moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19) in adults and pediatric patients (12 years of age and older weighing at least 40 kg) with positive results of direct SARS-CoV-2 viral testing, and who are at high risk for progressing to severe COVID-19, including hospitalization and death. Treatment with CASIRIVMAB and IMDEVIMAB should start as soon as possible after positive viral test for SARS-CoV- 2 and within 10 days of symptom onset.**



- Providers are required to review **The Fact Sheet for Health Care Providers: Emergency Use Authorization (EUA) of CASIRIVIMAB and IMDEVIMAB.**
- As the health care provider, you must communicate to your patient or parent/caregiver information consistent with the “Fact Sheet for Patients and Parents/Caregivers” (and provide a copy of the Fact Sheet) prior to prescribing CASIRIVIMAB and IMDEVIMAB.
- Healthcare providers (to the extent practicable given the circumstances of the emergency) must document in the patient’s medical record that the patient/caregiver has been:
 - ✓ Given the “**Fact Sheet for Patients, Parents and Caregivers**” (<https://www.regeneron.com/sites/default/files/treatment-covid19-eua-fact-sheet-for-patient.pdf>),
 - ✓ Informed of alternatives to receiving authorized CASIRIVIMAB and IMDEVIMAB, AND
 - ✓ Informed that CASIRIVIMAB and IMDEVIMAB are an unapproved drug that is authorized for use under this Emergency Use Authorization.

THIS GUIDANCE FOR USE IS BASED ON THE EMERGENCY USE AUTHORIZATION CLINICAL TRIALS DATA. THIS INFORMATION CAN CHANGE ON A DAILY BASE DURING THIS PANDEMIC AND SHOULD BE REVISED AS NEW INFORMATION BECOMES AVAILABLE. Limitations of Authorized Use:

- ***Post-exposure prophylaxis with REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) is not a substitute for vaccination against COVID-19.***
- ***REGEN-COV (casirivimab and imdevimab) is not authorized for pre-exposure prophylaxis for prevention of COVID-19.***

EXCLUSION CRITERIA

- CASIRIVIMAB and IMDEVIMAB is NOT AUTHORIZED for use in patients:
 - ✓ who are hospitalized due to COVID-19, OR
 - ✓ who require oxygen therapy due to COVID-19, OR
 - ✓ who require an increase in baseline oxygen flow rate due to COVID-19 in those on chronic oxygen therapy due to underlying non-COVID-19 related comorbidity
- Benefit of treatment with CASIRIVIMAB and IMDEVIMAB has not been observed in patients hospitalized due to COVID19. Monoclonal antibodies, such as CASIRIVIMAB and IMDEVIMAB, may be associated with worse clinical outcomes when administered to hospitalized patients with COVID-19 requiring high flow oxygen or mechanical ventilation.

INCLUSION CRITERIA

Must meet all the following criteria:

- Positive result of direct SARS-CoV-2 viral testing
- 12 years of age and older
- Weight ≥ 40 kg**
- Within 10 days of symptom onset
- High risk for progressing to severe COVID-19 and/or hospitalization (defined as patients **who meet at least one of the following criteria:**)
- Older age (for example, ≥ 65 years of age)
- Obesity or being overweight (for example, BMI > 25 kg/m², or if age 12–17, have BMI ≥ 85 th percentile for their age and gender based on CDC growth charts, https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm)
- Pregnancy
- Chronic kidney disease



- Diabetes
- Immunosuppressive disease or immunosuppression treatment
- Are currently receiving immunosuppressive treatment
- Cardiovascular disease (including congenital heart disease) or hypertension
- Chronic lung diseases (for example, chronic obstructive pulmonary disease, asthma [moderate-to-severe], interstitial lung disease, cystic fibrosis, and pulmonary hypertension)
- Sickle cell disease
- Neurodevelopmental disorders (for example, cerebral palsy) or other conditions that confer medical complexity (for example, genetic or metabolic syndromes and severe congenital anomalies)
- Having a medical-related technological dependence (for example, tracheostomy, gastrostomy, or positive pressure ventilation (not related to COVID 19))

Must meet all the following criteria for post-exposure prophylaxis:

- Not fully vaccinated OR who are not expected to mount an adequate immune response to complete SARS-CoV-2 vaccination (for example, individuals with immunocompromising conditions including those taking immunosuppressive medications) **AND:**
- Have been exposed to an individual infected with SARS-CoV-2 consistent with close contact criteria per Centers for Disease Control and Prevention (CDC) **or**
- Who are at high risk of exposure to an individual infected with SARS-CoV-2 because of occurrence of SARS-CoV2 infection in other individuals in the same institutional setting (for example, nursing homes, prisons, etc)
- CASIRIVIMAB and IMDEVIMAB may only be administered in settings in which health care providers have **immediate access to medications to treat a severe infusion reaction**, such as anaphylaxis, and the ability to activate the emergency medical system (EMS), as necessary.
- There is a potential risk of treatment failure due to the development of viral variants that are resistant to Casirivimab and Imdevimab administered together. **Prescribing healthcare providers should consider the prevalence of SARS-CoV-2 variants in their area**, where data are available, when considering treatment options. The Health Care Provider may refer to the CDC website (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-proportions.html>).
- Intravenous infusion is strongly recommended. Subcutaneous injection is an alternative route of administration when intravenous infusion is not feasible and would lead to delay in treatment.**

DOSING, PREPARATION, ADMINISTRATION, STORAGE, AND MONITORING

Dosage for Intravenous Infusion:

- Casirivimab and imdevimab solutions co-formulated in a vial and in individual vials, including dose pack, must be diluted prior to intravenous administration.
- Administer 600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab together as a single intravenous infusion via pump or gravity.
- Clinically monitor patients during infusion and observe patients for at least 1 hour after infusion is complete.
- Casirivimab and imdevimab should be given together as soon as possible after a positive viral test for SARS-CoV2 and within 10 days of symptom onset.

Dosage for Subcutaneous Injection:

- Administer 600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab using the co-formulated vial or using the individual vials by subcutaneous injection (see Table 3).
- Clinically monitor patients after injections and observe patients for at least 1 hour.
- Casirivimab and imdevimab should be given together as soon as possible after a positive viral test for SARS-CoV-2 and within 10 days of symptom onset.



Preparation of Intravenous Infusion:

1. Remove the casirivimab and imdevimab vials from refrigerated storage and allow to equilibrate to room temperature for approximately 20 minutes before preparation. Do not expose to direct heat. Do not shake the vials.
2. Inspect casirivimab and imdevimab vials visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Should either be observed, the vial must be discarded and replaced with a new vial.
3. The solution for each vial should be clear to slightly opalescent, colorless to pale yellow.
4. Obtain a prefilled intravenous infusion bag containing either 50 mL, 100 mL, 150 mL, or 250 mL of 0.9% Sodium Chloride Injection.
5. Withdraw the appropriate amount of casirivimab and imdevimab from each respective vial(s) and inject into a prefilled infusion bag containing 0.9% Sodium Chloride Injection (see Table).
6. Gently invert infusion bag by hand approximately 10 times to mix. Do not shake.
7. This product is preservative-free and therefore, the diluted infusion solution should be administered immediately (see Table).
 - If immediate administration is not possible, store the diluted casirivimab and imdevimab infusion solution in the refrigerator between 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for no more than 36 hours or at room temperature up to 25°C (77°F) for no more than 4 hours. If refrigerated, allow the infusion solution to equilibrate to room temperature for approximately 30 minutes prior to administration.

Casirivimab 600 mg with Imdevimab 600 mg Dose a . Add: • 5 mL of casirivimab (may use 2 vials of 2.5 mL OR 1 vial of 11.1 mL) and • 5 mL of imdevimab (may use 2 vials of 2.5 mL OR 1 vial of 11.1 mL) For a total of 10 mL and inject into a prefilled 0.9% sodium chloride infusion bag and administer as instructed below b

Size of Prefilled 0.9% Sodium Chloride Infusion Bag	Maximum Infusion Rate	Minimum Infusion Time
50 mL	180 mL/hr	20 minutes
100 mL	310 mL/hr	21 minutes
150 mL	310 mL/hr	31 minutes
250 mL	310 mL/hr	50 minutes

*600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab are added to the same infusion bag and administered together as a single intravenous infusion.

*After infusion is complete, flush with 0.9% Sodium Chloride Injection

*The minimum infusion time for patients administered Casirivimab with Imdevimab together using the 50 mL prefilled 0.9% Sodium Chloride infusion bag must be at least 20 minutes to ensure safe use.

Administration of Intravenous Infusion: Casirivimab and Imdevimab solution should be administered by a qualified healthcare professional using aseptic techniques.

- Gather the recommended materials for infusion: Polyvinyl chloride (PVC), Polyethylene (PE)- lined PVC, or Polyurethane (PU) infusion set **in-line or add-on 0.2-micron polyethersulfone (PES) filter**
- Attach the infusion set to the IV bag.



- Prime the infusion set.
- Administer the entire infusion solution in the bag via pump or gravity through an intravenous line containing a sterile, in-line or add-on 0.2-micron polyethersulfone (PES) filter (see Table 1 and Table 2). Due to potential overfill of prefilled saline bags, the entire infusion solution in the bag should be administered to avoid underdosage.
- The prepared infusion solution should not be administered simultaneously with any other medication. The compatibility of casirivimab and imdevimab injection with intravenous solutions and medications other than 0.9% Sodium Chloride Injection is not known.
- After infusion is complete, flush the tubing with 0.9% Sodium Chloride Injection to ensure delivery of the required dose.
- Discard unused product.
- Clinically monitor patients during administration and observe patients for at least 1 hour after infusion is complete.

Preparation of Subcutaneous Injection:

1. 600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab should be prepared using 4 syringes (Table below). Obtain four 3 mL or 5 mL polypropylene Luer Lock syringes with luer connection and four 21-gauge 1½ inch transfer needles.
2. Withdraw 2.5 mL into each syringe (total of 4 syringes) (see Table below). Prepare all 4 syringes at the same time.
3. Replace the 21-gauge transfer needle with a 25-gauge or 27-gauge needle for subcutaneous injection.
4. This product is preservative-free and therefore, the prepared syringes should be administered immediately. If immediate administration is not possible, store the prepared casirivimab and imdevimab syringes in the refrigerator between 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for no more than 4 hours or at room temperature up to 25°C (77°F) for no more than 4 total hours. If refrigerated, allow the syringes to equilibrate to room temperature for approximately 20 minutes prior to administration.



Prepare 600 mg of Casirivimab and 600 mg of Imdevimab	Preparation of 4 Syringes
Using Casirivimab and Imdevimab Co-formulated Vial	Withdraw 2.5 mL solution per syringe into FOUR separate syringes.
Using Casirivimab and Imdevimab Individual Vials	<ul style="list-style-type: none"> • Casirivimab: Withdraw 2.5 mL solution per syringe into TWO separate syringes. • Imdevimab: Withdraw 2.5 mL solution per syringe into TWO separate syringes. <p style="text-align: center;">For total of 4 syringes.</p>

Administration of Subcutaneous Injection: Casirivimab and Imdevimab solution should be administered by a qualified healthcare professional using aseptic techniques.

1. For the administration of 600 mg of casirivimab and 600 mg of imdevimab, gather 4 syringes (see Table 3) and prepare for subcutaneous injections.
2. Administer the subcutaneous injections consecutively, each at a different injection site, into the thigh, back of the upper arm, or abdomen, except for 2 inches (5 cm) around the navel. The waistline should be avoided.
3. When administering the subcutaneous injections, it is recommended that providers use different quadrants of the abdomen or upper thighs or back of the upper arms to space apart each 2.5 mL subcutaneous injection of casirivimab and imdevimab. **DO NOT** inject into skin that is tender, damaged, bruised, or scarred.
4. Clinically monitor patients after injections and observe patients for at least 1 hour.

Storage and Handling:

- Casirivimab is preservative-free. Discard any unused portion.
- Imdevimab is preservative-free. Discard any unused portion.
- Store unopened casirivimab and imdevimab vials in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in the original carton to protect from light.
- **Do not freeze. Do not shake. Do not expose to direct light.**
- Solution in vial requires dilution prior to administration. The prepared infusion solution is intended to be used immediately. If immediate administration is not possible, store diluted casirivimab and imdevimab solution in the refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for no more than 36 hours or at room temperature up to 25°C (77°F) for no more than 4 hours. If refrigerated, allow the infusion solution to equilibrate to room temperature for approximately 30 minutes prior to administration.
- The prepared syringes should be administered immediately. If immediate administration is not possible, store the prepared casirivimab and imdevimab syringes in the refrigerator between 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for no more than 4 hours or at room temperature up to 25°C (77°F) for no more than 4 total hours. If refrigerated, allow the syringes to equilibrate to room temperature for approximately 20 minutes prior to administration.

Monitoring

- Before infusion: Document vital signs (blood pressure, temperature, heart rate, respiration rate) and oximetry (SpO₂).
- During infusion: Document vital signs, oximetry, and infusion site evaluation every 20 minutes
- After infusion: Document vital signs, oximetry, and infusion site evaluation for at least 1 hour after infusion is complete.
- **The infusion center personnel are the designated health care providers to manage and document any adverse reaction.**
- If the patient presents any adverse reaction, the infusion center personnel must provide immediate access to treatment for management and fill out the corresponding documentation in the adverse event section provided by the FDA (see link



below) and notify physician after the event.

- Instructions for self-isolation and infection control measures (e.g., wear mask, isolate, social distance, avoid sharing personal items, clean and disinfect “high touch” surfaces, and frequent handwashing) must be provided to the patient according to CDC guidelines.

Specific Populations

- No dosage adjustment is recommended in pregnant or lactating women and in patients with renal impairment.
- There are insufficient data to evaluate a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. Casirivimab and Imdevimab should only be used during pregnancy if the potential benefit outweighs the potential risk for the mother and the fetus.
- There are no available data on the presence of Casirivimab and/or Imdevimab in human milk or animal milk, the effects on the breastfed infant, or the effects of the drug on milk production.
- Casirivimab and Imdevimab are not eliminated intact in the urine, thus renal impairment is not expected to affect the exposure of Casirivimab and Imdevimab.
- No dosage adjustment is recommended in pediatric patients who weigh at least 40 kg and are older than 12 years of age. Casirivimab and Imdevimab are not recommended for pediatric patients weighing less than 40 kg or those less than 12 years of age.
- The difference in PK of Casirivimab and Imdevimab in geriatric patients compared to younger patients is unknown.
- The effect of hepatic impairment on PK of Casirivimab and Imdevimab is unknown.
- The effect of other covariates (e.g., sex, race, body weight, disease severity) on PK of Casirivimab and Imdevimab is unknown.
- **Patients with asthma** should have their inhaled medications readily available for use during and after infusion if deemed necessary. Also, the patient’s physician should provide a written order with premedication drugs to use in case of an infusion related reaction.

STORAGE AND STABILITY

- Casirivimab is preservative-free. Discard any unused portion.
- Imdevimab is preservative-free. Discard any unused portion.
- Store unopened casirivimab and imdevimab vials in a refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) in the original carton to protect from light.
- **Do not freeze. Do not shake. Do not expose to direct light.**
- Solution in vial requires dilution prior to administration. The prepared infusion solution is intended to be used immediately. If immediate administration is not possible, store diluted casirivimab and imdevimab solution in the refrigerator at 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for no more than 36 hours or at room temperature up to 25°C (77°F) for no more than 4 hours. If refrigerated, allow the infusion solution to equilibrate to room temperature for approximately 30 minutes prior to administration.
- The prepared syringes should be administered immediately. If immediate administration is not possible, store the prepared casirivimab and imdevimab syringes in the refrigerator between 2°C to 8°C (36°F to 46°F) for no more than 4 hours or at room temperature up to 25°C (77°F) for no more than 4 total hours. If refrigerated, allow the syringes to equilibrate to room temperature for approximately 20 minutes prior to administration.

CONTRAINDICATIONS, WARNINGS, AND PRECAUTIONS

Contraindications

- Currently there are no contraindications for the use of Casirivimab and Imdevimab.

There are limited clinical data available for Casirivimab and Imdevimab. Serious and unexpected adverse events may occur that have not been previously reported with Casirivimab and Imdevimab use

Hypersensitivity Including Anaphylaxis and Infusion-Related Reactions



- Serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, have been observed with administration of Casirivimab with Imdevimab. **If signs or symptoms of a clinically significant hypersensitivity reaction or anaphylaxis occur, immediately discontinue administration, and initiate appropriate medications and/or supportive therapy.**
- Infusion-related reactions have been observed with administration of Casirivimab and Imdevimab. These reactions may be severe or life-threatening. Signs and symptoms of infusion related reactions may include:
 - fever, difficulty breathing, reduced oxygen saturation, chills, fatigue, arrhythmia (e.g., atrial fibrillation, tachycardia, bradycardia), chest pain or discomfort, weakness, altered mental status, nausea, headache, bronchospasm, hypotension, hypertension, angioedema, throat irritation, rash including urticaria, pruritus, myalgia, dizziness, and diaphoresis.
- **If an infusion-related reaction occurs, consider slowing or stopping the infusion and administer appropriate medications and/or supportive care.**

Clinical worsening of COVID-19 after administration of Casirivimab and Imdevimab has been reported and may include signs or symptoms of fever, hypoxia or increased respiratory difficulty, arrhythmia (e.g., atrial fibrillation, tachycardia, bradycardia), fatigue, and altered mental status. Some of these events required hospitalization. It is not known if these events were related to Casirivimab and Imdevimab use or were due to progression of COVID-19.

ADVERSE DRUG EVENTS

The prescribing health care provider and/or the provider's designee are/is responsible for mandatory reporting of all medication errors and serious adverse events* potentially related to Casirivimab and Imdevimab treatment **within 7 calendar days** from the onset of the event. The reports should include unique identifiers and the words "Casirivimab and Imdevimab treatment under Emergency Use Authorization (EUA)" in the description section of the report.

- Submit adverse event reports to FDA MedWatch using one of the following methods:
 - Complete and submit the report online: www.fda.gov/medwatch/report.htm, or
 - By using a Postage-paid Form FDA 3500 (available at <http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/ReportsManualsForms/Forms/UCM163919.pdf>) and returning by mail (MedWatch, 5600 Fishers Lane, Rockville, MD 20852-9787), or by fax (1-800-FDA-0178), or
 - Call 1-800-FDA-1088 to request a reporting form
 - Submitted reports should include in the field name, "Describe Event, Problem, or Product Use/Medication Error" a statement "Casirivimab and Imdevimab treatment under Emergency Use Authorization (EUA)".

***Serious Adverse Events are defined as:**

- death;
- a life-threatening adverse event;
- inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization;
- a persistent or significant incapacity or substantial disruption of the ability to conduct normal life functions;
- a congenital anomaly/birth defect;
- a medical or surgical intervention to prevent death, a life-threatening event, hospitalization, disability, or congenital anomaly.

The prescribing health care provider and/or the provider's designee are/is to provide mandatory responses to requests from FDA for information about adverse events and medication errors following receipt of Casirivimab and Imdevimab.

OTHER REPORTING REQUIREMENTS

- In addition, please provide a copy of all FDA MedWatch forms to:
Regeneron Pharmaceuticals, Inc
Fax: 1-888-876-2736
E-mail: medical.information@regeneron.com
Or call Regeneron Pharmaceuticals at 1-844-734-6643 to report adverse events.



REFERENCES

Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Monoclonal Antibodies for Treatment of COVID-19. Available at <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-mono-clonal-antibodies-treatment-covid-19#:~:text=Today%2C%20the%20U.S.%20Food%20and%20Drug%20Administration,%20and%2088%20percent%20of%20positive>

Provider Fact Sheet. Available at <https://www.regeneron.com/sites/default/files/treatment-covid19-eua-fact-sheet-for-hcp.pdf>;
Accessed 7/23/2021

Patient Fact Sheet. Available at <https://www.regeneron.com/sites/default/files/treatment-covid19-eua-fact-sheet-for-patient.pdf> ;
Accessed 7/23/2021

Spanish Patient Fact Sheet.

Available at <https://www.regeneron.com/sites/default/files/treatment-covid19-eua-fact-sheet-forpatient-spanish.pdf>;
Accessed 7/23/2021

Authorization use letter.

Available at <https://www.regeneron.com/sites/default/files/treatment-covid19-eua-fda-letter.pdf>;
Accessed 8/04/2021



Anejo D

Listado de Variables Recopiladas

Fecha de primera llamada (MM/DD/AA)	Viajo últimos 14 días
Fecha (File Listado paciente)	Fecha Entrevista Inicial
Nombre	Fecha de comienzo de síntomas
Inicial	Status del Paciente
Primer Apellido	Referido por:
Segundo Apellido	Se confirmó tratamiento
Fecha de Nacimiento (MM/DD/AA)	Fecha que recibió tratamiento (YYYY/MM/DD)
Edad	Seguimiento 1: 24-48hr (Si/No)
Municipio	Status del paciente 24-48hr
Dirección Físic 1	Seguimiento 2: 10-14 días (Si/No)
Dirección Físic 2	Status del paciente 10-14 días
Teléfono	¿Visitó el hospital luego del tratamiento? (Sí/No)
Hospitalizado Inicial	¿Cuál hospital?
Diabetes	Razón visita al Hospital
Renal Crónica	¿Recomendaría el tratamiento? (Sí/No)
Obesidad Mórbida	Estatura (ej: 5'9)
Autoinmune	Peso
hipertensión	BMI
COPD	Vacunado
Enfermedad del neurodesarrollo	Tipo de vacuna
Enfermedad cardiovascular	Ultima dosis
	Variante genómica