

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Regkirona 60 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 960 mg Regdanvimab*.

Jeder ml des Konzentrats enthält 60 mg Regdanvimab.

* Regdanvimab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Säugetierzelllinie (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)

Klare bis opaleszierende, farblose bis leicht gelbe Lösung mit einem pH-Wert von 5,7 – 6,3 und einer Osmolalität von 250 – 300 mosmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Regdanvimab wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit bestätigter Coronavirus-2019-Erkrankung (COVID-19), die keine Sauerstoffsubstitution benötigen und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung haben (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Regdanvimab darf nur von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal verabreicht werden und nur dort, wo die Behandlung einer schweren Infusionsreaktion, einschließlich Anaphylaxie, sowie die Einleitung wiederbelebender Maßnahmen sicher gestellt sind. Patienten sind während der Verabreichung klinisch zu überwachen und nach Abschluss der Infusion mindestens 1 Stunde lang zu beobachten (s. Abschnitt 4.4).

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Regdanvimab bei Erwachsenen beträgt 40 mg/kg, die einmalig als intravenöse (i.v.) Infusion zu verabreichen ist. Regdanvimab ist innerhalb von 7 Tagen nach Einsetzen der COVID-19-Symptome zu verabreichen (siehe Abschnitt 5.1).

Das zu verabreichende Volumen von Regkirona ist wie folgt zu berechnen.

Berechnung des zu verabreichenden Gesamtvolumens von Regkirona:

$$\frac{\text{Körpergewicht des Patienten in kg} \times \text{Regkironadosis (40 mg/kg)}}{\text{Konzentration von Regkirona (60 mg/ml)}} = \text{zu verabreichendes Volumen von Regkirona (ml)}$$

Berechnung der Anzahl benötigter Durchstechflaschen:

$$\frac{\text{zu verabreichendes Volumen von Regkirona (ml)}}{\text{Gesamtvolumen einer Durchstechflasche (16 ml/Durchstechflasche)}} = \text{Anzahl benötigter Durchstechflaschen}$$

Tabelle 1: Beispiele für benötigte Volumina bzw. die Anzahl benötigter Durchstechflaschen für die empfohlene Regkirona-Dosierung von 40 mg/kg Körpergewicht

| Körpergewicht (kg) | Gesamtdosis (mg) | Volumen (ml) | Durchstechflaschen (n) |
|--------------------|------------------|--------------|------------------------|
| 40 | 1,600 | 27 | 2 |
| 60 | 2,400 | 40 | 3 |
| 80 | 3,200 | 53 | 4 |
| 100 | 4,000 | 67 | 5 |
| 120 | 4,800 | 80 | 5 |

Hinweis: Wenn das Gewicht eines Patienten mehr als 200 kg beträgt, sollte die Dosisberechnung mit 200 kg erfolgen. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 8.000 mg.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von Regdanvimab erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Es werden keine Dosisanpassungen empfohlen.

Leberfunktionsstörung

Es werden keine Dosisanpassungen empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Regdanvimab bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Anwendung.

Regkirona ist zu verdünnen und anschließend intravenös über einen Zeitraum von 60 Minuten zu verabreichen.

Die Infusionsrate kann reduziert bzw. die Infusion kann unterbrochen werden, wenn Anzeichen für Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion oder andere unerwünschte Ereignisse auftreten; eine angemessene Behandlung ist, wenn indiziert, zu beginnen (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit einschließlich infusionsbedingter Reaktionen und Anaphylaxie

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich infusionsbedingter Reaktionen und Anaphylaxie, wurden während und nach der Verabreichung von Regdanvimab beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sind während der Verabreichung klinisch zu überwachen und nach Abschluss der Infusion mindestens 1 Stunde lang zu beobachten.

Anzeichen und Symptome infusionsbedingter Reaktionen können unter anderem sein: Fieber, Schwierigkeiten beim Atmen, verminderte Sauerstoffsättigung, Schüttelfrost, Erschöpfung/Fatigue, Arrhythmie (z. B. Vorhofflimmern, Tachykardie, Bradykardie, Palpitationen), Brustkorbschmerz oder -beschwerden, Schwäche, Bewusstseinsveränderung, Übelkeit, Kopfschmerzen, Bronchospasmus, Hypotonie, Hypertonie, Angioödem, Rachenreizung, Ausschlag einschließlich Urtikaria, Pruritus, Myalgie, vasovagale Reaktionen (z. B. Präsynkope, Synkope), Schwindelgefühl und Diaphoresis (Schweißausbrüche).

Falls eine infusionsbedingte Reaktion auftritt, ist die Infusion zu verlangsamen oder zu stoppen und eine geeignete Therapie einzuleiten.

Antivirale Resistenz

Die klinischen Studien mit Regdanvimab wurden an Probanden durchgeführt, die überwiegend mit dem Wildtyp-Virus und der Alpha-Variante (Herkunft Großbritannien /B.1.1.7 Abstammung) infiziert waren. Daten zur klinischen Wirksamkeit von Regdanvimab gegen einige zirkulierende SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2*)-Varianten mit verringerter *in vitro* Empfindlichkeit sind derzeit begrenzt (siehe Abschnitt 5.1).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Regdanvimab durchgeführt.

Regdanvimab ist ein monoklonaler Antikörper, der weder über die Nieren ausgeschieden noch durch Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert wird; daher werden Wechselwirkungen mit gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die über die Nieren ausgeschieden werden oder Substrate, Induktoren oder Inhibitoren von Cytochrom-P450-Enzymen sind, als unwahrscheinlich angesehen.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es wurden keine Reproduktions- oder Entwicklungsstudien mit Regdanvimab durchgeführt.

Es wurden keine nichtklinischen Studien zur Reproduktionstoxizität mit Regdanvimab durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3). In Studien zur Gewebekreuzreaktivität (*Tissue Cross-Reactivity*, TCR) mit Regdanvimab an fetalem und neonatalem Gewebe humanen Ursprungs wurde in den fetalen Geweben keine klinisch bedenkliche Bindung nachgewiesen. Humane Immunglobulin-G1(IgG1)-Antikörper sind bekanntermaßen plazentagängig; daher kann Regdanvimab von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden. Es ist nicht bekannt, ob der potenzielle Übergang von Regdanvimab einen Behandlungsnutzen oder ein Behandlungsrisiko für den sich entwickelnden Fötus darstellt.

Regdanvimab sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Regdanvimab in die Muttermilch übergeht oder nach Einnahme systemisch resorbiert wird. Die Anwendung von Regdanvimab während der Stillzeit kann bei klinischer Indikation erwogen werden.

Fertilität

Es wurden keine Fertilitätsstudien durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Regkirona hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien erhielten insgesamt 906 Probanden Regdanvimab, und zwar sowohl gesunde Probanden als auch nicht hospitalisierte Patienten. Das Sicherheitsprofil von Regdanvimab basiert auf der Exposition von ambulanten (nicht hospitalisierten) Patienten mit COVID-19.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die im Zusammenhang mit Regdanvimab berichteten Nebenwirkungen basierend auf den Erfahrungen aus klinischen Prüfungen an gesunden Probanden und Patienten mit leichter bis mittelschwerer COVID-19-Erkrankung sowie die nach der Markteinführung gemeldeten Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2: Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

| Systemorganklasse Häufigkeit | Nebenwirkung |
|---|---|
| <i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i> | |
| Gelegentlich | Infusionsbedingte Reaktionen ¹ |

¹ Infusionsbedingte Reaktionen (*infusion-related reaction*, IRR) umfassen Überempfindlichkeit und Anaphylaxie, und als IRR gemeldete Symptome sind nachstehend unter „Infusionsbedingte Reaktionen“ beschrieben. Anaphylaxie wurde im Rahmen der Erfahrung nach Markteinführung festgestellt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen

Unmittelbar auftretende Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion wurden bei 0,6 % der mit Regdanvimab und 1,2 % der mit Placebo behandelten Patienten festgestellt. Bei den mit Regdanvimab behandelten Patienten wurden folgende Ereignisse berichtet: Fieber, Pruritus, Hypertonie und Dyspnoe waren leicht, wobei zwei Fälle von Fieber mittelschwer waren und ein Fall von Hypertonie schwer war, sowie Palpitationen, Präsynkope und Urtikaria, welche mittelschwer waren. Alle Patienten in der mit Regdanvimab behandelten Gruppe erholten sich von den Ereignissen.

Im Rahmen der Erfahrung nach der Markteinführung wurde ein Fall von Anaphylaxie während der Infusion von Regdanvimab mit den Symptomen Dyspnoe, Brustkorbbeschwerden und Husten berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden Einzeldosen von bis zu 8.000 mg verabreicht, ohne dass eine dosislimitierende Toxizität aufgetreten ist. Die Behandlung einer Überdosierung sollte allgemeine unterstützende Maßnahmen umfassen, einschließlich Überwachung der Vitalzeichen und Beobachtung des klinischen Zustands des Patienten. Bei einer Überdosierung mit Regdanvimab gibt es kein spezifisches Antidot.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immenserum und Immunglobuline, antivirale monoklonale Antikörper, ATC-Code: J06BD06

Wirkmechanismus

Regdanvimab ist ein rekombinanter humaner monoklonaler IgG1-Antikörper, der an die Rezeptorbindende Domäne (*Receptor Binding Domain*, RBD) des Spike-Proteins von SARS-CoV-2 bindet, wodurch der Eintritt in die Zelle und somit eine SARS-CoV-2-Infektion verhindert werden.

Antivirale Aktivität

Die *In-vitro*-Neutralisationsaktivität von Regdanvimab gegen SARS-CoV-2 (BetaCoV/Korea/KCDC03/2020) wurde mittels Plaque-Reduktions-Neutralisationstest (PRNT) unter Verwendung von VeroE6-Zellen untersucht. Regdanvimab neutralisierte diesen SARS-CoV-2-Stamm mit einem IC₅₀-Wert von 9,70 ng/ml und einem IC₉₀-Wert von 25,09 ng/ml.

Der Plaque-Reduktions-Neutralisationstest (PRNT) unter Verwendung existierender SARS-CoV-2-Virusvarianten zeigte, dass Regdanvimab seine Aktivität gegen die Varianten Alpha (Ursprung Großbritannien/Linie B.1.1.7), Zeta (Ursprung Brasilien/P.2), Iota (Ursprung New York/B.1.526) und Eta (Ursprung Nigeria/B.1.525) beibehält. Es wurde eine reduzierte neutralisierende Aktivität gegen die Varianten Gamma (Ursprung Brasilien/P.1), Beta (Ursprung Südafrika/B.1.351), Epsilon (Ursprung Kalifornien/B.1.427 und B.1.429), Kappa (Ursprung Indien/B.1.617.1) und Delta (Ursprung Indien/B.1.617.2) beobachtet (Tabelle 3). Daten zur Mikroneutralisation unter Verwendung existierender SARS-CoV-2-Virusvarianten zeigen, dass Regdanvimab die Aktivität gegen die Variante Alpha beibehält und eine reduzierte Aktivität gegen die Beta- und Gamma-Varianten aufweist (Tabelle 3).

Tabelle 3: Neutralisationsdaten für Regdanvimab bei existierenden SARS-CoV-2-Viren und Pseudoviren

| Linie mit Substitution des Spike-Proteins | Wichtigste getestete Substitutionen ^a | Faktor für die Reduktion der Empfindlichkeit (existierendes Virus) | Faktor für die Reduktion der Empfindlichkeit (Pseudovirus) ^f |
|---|--|--|---|
| B.1.1.7 (Alpha, Großbritannien) | N501Y/P681H | Keine Veränderung ^{b, d, e} | Keine Veränderung ^b |
| P.1 (Gamma, Brasilien) | K417T/E484K/N501Y | 137,88 ^c /167,90 ^d | 61,42 |
| P.2 (Zeta, Brasilien) | E484K | Keine Veränderung ^{b, d} | 8,66 |
| B.1.351 (Beta, Südafrika) | K417N/E484K/N501Y | 19,75 ^c /310,06 ^d | 184,29 |
| B.1.427 (Epsilon, Kalifornien) | L452R | 73,89 ^d | 34,97 |
| B.1.429 (Epsilon, Kalifornien) | L452R | 54,08 ^d | 34,97 |
| B.1.526 (Iota, New York) ^c | E484K/A701V | Keine Veränderung ^{b, d} | 6,84 |
| B.1.525 (Eta, Nigeria) | E484K/Q677H | Keine Veränderung ^{b, d} | 7,22 |
| B.1.617.1 (Kappa, Indien) | L452R/E484Q/P681R | 23,89 ^d | 44,14 |
| B.1.617.2 (Delta, Indien) | L452R/T478K/P681R | 182,99 ^d | 27,70 |
| AY.1 (Delta plus, Indien) | K417N/L452R/T478K | Nicht bestimmt | 63,65 |
| C.37 (Lambda, Peru) | L452Q/F490S | Nicht bestimmt | 15,50 |
| B.1.621 (Mu, Kolumbien) | R346K/E484K/N501Y/P681H | Nicht bestimmt | 38,65 |
| B.1.1.529 (Omikron, Südafrika) | K417N/T478K/E484A/N501Y | Nicht bestimmt | Nicht berechnet ^g |

a Für Varianten mit mehr als einer besorgniserregenden Substitution wird/werden nur jene mit der größten Auswirkung auf die Aktivität aufgeführt

b Keine Veränderung: < 5-fache Reduzierung der Empfindlichkeit

c Nicht alle Isolate der New-York-Linie enthalten die E484K-Substitution (Stand Februar 2021)

d Die Studie wurde mithilfe eines Plaque-Reduktions-Neutralisationstests durchgeführt

e Die Studie wurde mithilfe eines Mikroneutralisationstests durchgeführt

f Wichtige Substitutionen für globale Varianten wurden mit einem Pseudovirus-Assay getestet

g Nicht berechnet (IC₅₀ > 1 mg/ml)

Antivirale Resistenz

Als *in vitro* bei Vorhandensein/Nichtvorhandensein von Regdanvimab existierende SARS-CoV-2-Viren in VeroE6-Zellen eingebracht wurden, wurde eine Substitution der Aminosäure S494P in der RBD des Spike-Proteins festgestellt. Ergebnisse von Pseudovirus-Assays mit Q493K, Q493R, S494L und S494P zeigten eine IC₅₀ von mehr als 500 ng/ml.

In Studie CT-P59 3.2 (Phase III) standen von 557 Patienten mit COVID-19 (240 mit Regdanvimab behandelte Patienten und 317 mit Placebo behandelte Patienten) Sequenzierungsdaten zur Verfügung, die während der Studienbesuche gesammelt wurden. Mit einer Allelfraction von $\geq 15\%$ war N501Y die am häufigsten festgestellte Variante bei 76,7 % (184/240) der Patienten in der Regdanvimab-

Gruppe bzw. 79,5 % (252/317) der Patienten in der Placebo-Gruppe. Zum Ausgangszeitpunkt wies keiner der Patienten eine Kombination aus L452R-, T478K- und P681R-Mutationen (mit der Delta-Variante im Zusammenhang stehend) auf. Drei Patienten (keiner aus der Regdanvimab-Gruppe und drei aus der Placebo-Gruppe) wiesen eine Kombination aus K417N-, E484K- und N501Y-Mutationen (Beta-Variante) auf und 10 Patienten (5 Patienten in jeder Gruppe) wiesen eine Kombination aus K417T-, E484K- und N501Y-Mutationen (Gamma-Variante) auf.

Varianten mit einer *in vitro* reduzierten Empfindlichkeit an den Aminosäurepositionen Q493K/R oder S494P/L des Spike-Proteins wurden nach der Behandlung mit einer Allelfrequenz von $\geq 15\%$ bei 17,9 % (43/240) der Patienten in der Regdanvimab-Gruppe bzw. keinem Patienten in der Placebo-Gruppe nachgewiesen. Die phänotypischen Beurteilungen wurden durchgeführt mit Varianten in der RBD mit einer Allelfrequenz von $\geq 15\%$ und allen Epitopvarianten, die bei der Genotypisierung der mit Regdanvimab behandelten Patienten in Studie CT-P59 3.2 (Phase III) entdeckt wurden, darunter F342S, R403G/T, Y449H, Y453C, L455F/S, K458R, F486I, L492S, Q493L, S494T und F490I, wozu ein Luciferase-basierter Pseudovirus-Assay verwendet wurde. Die Reduzierung der Empfindlichkeit betrug bei allen Varianten außer L455F/S, F486I, Q493L und S494T weniger als das 5-Fache. Bei den genannten Varianten betrug die Veränderung mehr als das 20-Fache.

Klinische Wirksamkeit

Eine Phase III der Studie CT-P59 3.2 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Phase-III-Studie zur Untersuchung von Regdanvimab zur Behandlung ungeimpfter erwachsener Patienten mit leichter bis mittelschwerer COVID-19-Erkrankung und wurde in mehreren Ländern, einschließlich der Europäischen Union (79,5 %), den Vereinigten Staaten (7,6 %) und Asien (0,9 %), durchgeführt. In diese Studie wurden erwachsene Patienten eingeschlossen, die nicht hospitalisiert waren, mindestens ein COVID-19-Symptom seit ≤ 7 Tagen hatten, eine Sauerstoffsättigung von $> 94\%$ bei Raumluft aufwiesen und keine unterstützende Sauerstofftherapie benötigten; die Patienten wurden ab dem 18. Januar 2021 eingeschlossen, und die klinischen Wirksamkeitsendpunkte wurden basierend auf Daten bis zum 21. Mai 2021 (Stichtag des Datenschnitts, *cut-off date*) analysiert. Die Behandlung wurde begonnen, nachdem der Patient positiv auf eine SARS-CoV-2-Virusinfektion getestet wurde.

1315 Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten eine Infusion von entweder Regdanvimab in einer Dosis von 40 mg/kg ($n = 656$) oder Placebo ($n = 659$) über einen Zeitraum von 60 Minuten.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war der Anteil der Patienten mit klinischen Symptomen, die bis Tag 28 aufgrund der SARS-CoV-2-Infektion hospitalisiert werden mussten, eine Sauerstofftherapie benötigten oder starben. Ausgewertet wurden alle Patienten, die randomisiert einer Behandlung mit dem Prüfpräparat zugewiesen wurden und ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung und/oder für eine Hospitalisierung aufwiesen (definiert als mindestens einer der folgenden Risikofaktoren für eine schwere COVID-19-Erkrankung: Alter > 50 Jahre; BMI > 30 kg/m²; kardiovaskuläre Erkrankung, einschließlich Hypertonie; chronische Lungenerkrankung, einschließlich Asthma; Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2; chronische Nierenerkrankung, einschließlich Dialysepflichtigkeit; chronische Lebererkrankung; und Immunsuppression nach Beurteilung durch den Prüfarzt).

Der Anteil der Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 und/oder Hospitalisierung betrug unter allen randomisierten Patienten 66,9 %. Unter den Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf von COVID-19 und/oder Hospitalisierung betrug das mediane Alter bei Ausgangswert 54 Jahre (Spanne: 18 bis 87); 19,4 % der Patienten waren 65 Jahre oder älter und 4,0 % der Patienten waren 75 Jahre oder älter; 53,6 % der Patienten waren männlich; 88,6 % der Patienten waren Weiße, 19,9 % waren Hispanoamerikaner oder Lateinamerikaner, 0,8 % waren Asiaten und 0,8 % waren Schwarze oder Afroamerikaner. Die mediane Zeit seit Beginn des ersten Symptoms betrug 4 Tage; die mittlere Viruslast bei Baseline betrug 5,8 log₁₀ Kopien/ml in der Regdanvimab-Behandlungsgruppe und 5,9 log₁₀ Kopien/ml in der Placebo-Gruppe. Siebenundvierzig Prozent bzw. 52,4% der Patienten hatten leichtes bzw. mittelschweres COVID-19. Die häufigsten

Risikofaktoren waren fortgeschrittenes Alter (Alter > 50 Jahre) (66,1 %), Herz-Kreislauf-Erkrankungen einschließlich Bluthochdruck (50,3 %) und Fettleibigkeit (BMI > 30 kg/m²) (47,2 %).

Anteil der Patienten mit klinischen Symptomen, die bis Tag 28 aufgrund der SARS-CoV-2-Infektion hospitalisiert werden mussten, eine Sauerstofftherapie benötigten oder starben

Tabelle 4: Ergebnis des primären Endpunkts der Phase 3- Studie CT-P59 3.2

| | | Regdanvimab (40 mg/kg i.v. Infusion) | Placebo |
|---|---------------------------------------|---|-----------------|
| Anteil der Patienten mit klinischen Symptomen, die bis Tag 28 aufgrund der SARS-CoV-2-Infektion hospitalisiert werden mussten, eine Sauerstofftherapie benötigten oder starben | Anteil (n, %) | 14/446 (3,1 %) | 48/434 (11,1 %) |
| | Differenz (95%-KI)^a | -8,0 (-11,7, -4,5) | |
| | p-Wert^b | < 0,0001 | |

Hinweis: Klinische Symptome aufgrund einer SARS CoV-2-Infektion bis Tag 28, die eine Hospitalisierung oder Sauerstofftherapie erforderten oder zum Tod führten sind enthalten. Das Kriterium für eine Hospitalisierung ist eine akute Behandlung über einen Zeitraum von ≥ 24 Stunden. Die Kriterien für eine Sauerstofftherapie sind eine Sauerstoffs substitution für mindestens 24 Stunden und $SpO_2 \leq 94$ % bei Raumluft vor Sauerstoffs substitution.

- a Es werden die Differenz der Anteile zwischen zwei Behandlungsgruppen, geschätzt mithilfe von Cochran-Mantel-Haenszel(CMH)-Gewichtungen, und das stratifizierte 95%-Konfidenzintervall (KI) nach Newcombe mit CMH-Gewichtungen dargestellt. Die Analyse wurde nach Alter (≥ 60 Jahre vs. < 60 Jahre), Begleiterkrankungen zum Ausgangszeitpunkt (Ja vs. Nein) und Region (Vereinigte Staaten vs. Europäische Union vs. Sonstige) stratifiziert.
- b Es wird der p-Wert aus dem stratifizierten CMH-Test dargestellt. Der CMH-Test ist nach Alter (≥ 60 Jahre vs. < 60 Jahre), Begleiterkrankungen zum Ausgangszeitpunkt (Ja vs. Nein) und Region (Vereinigte Staaten vs. Europäische Union vs. Sonstige) stratifiziert.

Darüber hinaus starben insgesamt 3 Patienten (1 mit Regdanvimab behandelte Patient und 2 mit Placebo behandelte Patienten) aufgrund einer Verschlechterung von COVID-19.

Zeit bis zur klinischen Erholung bis Tag 14

Die Zeit bis zur klinischen Erholung war definiert als die Zeit von der Anwendung des Prüfpräparats bis zur Bewertung von zum Ausgangszeitpunkt als „mittelschwer“ oder „schwer“ gewerteten Symptomen als „leicht“ oder „nicht vorhanden“ sowie bis zur Bewertung von zum Ausgangszeitpunkt als „leicht“ oder „nicht vorhanden“ gewerteten Symptomen als „nicht vorhanden“. Symptome, deren Intensität zum Ausgangszeitpunkt „nicht vorhanden“ lautete, mussten mindestens 48 Stunden lang auf dem Niveau „nicht vorhanden“ bleiben. Symptome, die zum Ausgangszeitpunkt nicht vorhanden waren, aber während der Studie zur Intensität „schwer“, „mittelschwer“ oder „leicht“ fortschritten, galten als klinisch abgeklungen, wenn sie wieder das Niveau „nicht vorhanden“ erreichten und dieses über einen Zeitraum von mindestens 48 Stunden beibehielten. Zum Ausgangszeitpunkt fehlende Symptome galten als klinisch abgeklungen, wenn sie mindestens 48 Stunden lang „nicht vorhanden“ waren. Die beurteilten Symptome waren Fiebergefühl, Husten, Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden, Halsschmerzen, Körperschmerzen oder Muskelschmerzen, Ermüdung und Kopfschmerzen.

Die mediane Zeit bis zur klinischen Erholung (mindestens 48 Stunden) unter allen randomisierten Patienten mit erhöhtem Risiko für einen schweren Verlauf der COVID-19-Erkrankung und/oder für eine Hospitalisierung (wie oben definiert) bei mit Regdanvimab behandelten Patienten signifikant kürzer als bei mit Placebo behandelten Patienten (Median von 9,27 Tagen vs. nicht berechnet). Da weniger als 50 % der Patienten in der Placebo-Gruppe bis Tag 14 eine klinische Erholung erreichten, war es nicht möglich, die mediane Zeit bis zur klinischen Erholung bis Tag 14 zu berechnen. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die Patienten in der mit Regdanvimab behandelten Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe eine um mindestens 4,73 Tage kürzere Zeit bis zur klinischen Erholung aufwiesen, wenn davon ausgegangen wird, dass die mediane Zeit bis zur klinischen Erholung bei mit Placebo behandelten Patienten mindestens 14 Tage beträgt. Die Differenz bei der Zeit bis zur klinischen Erholung zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant ($p < 0,0001$ [stratifizierter Log-Rank-Test]; Verhältnis der klinischen Erholung [95%-KI] = 1,58 [1,31, 1,90]).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Regkirona eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Studienergebnissen über die Behandlung von COVID-19 in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Nach der Anwendung des empfohlenen Dosisschemas (eine Einzeldosis von 40 mg/kg) bei Patienten mit COVID-19-Erkrankung betrug die mittlere (VK%) C_{\max} 1.017 µg/ml (27 %).

Das mittlere (VK%) apparente Verteilungsvolumen im Steady-State (V_{ss}) nach intravenöser Anwendung von 40 mg/kg Regdanvimab betrug bei Patienten mit COVID-19-Erkrankung 83 ml/kg (26 %).

Elimination

Es wird davon ausgegangen, dass Regdanvimab über katabole Stoffwechselwege, auf dieselbe Weise wie endogenes IgG, zu kleinen Peptiden und Aminosäuren abgebaut wird. Bei Patienten mit COVID-19-Erkrankung wurden keine größeren alters- oder körperrgewichtbedingten Unterschiede hinsichtlich Clearance oder Verteilungsvolumen beobachtet.

In Studien bei Patienten mit COVID-19-Erkrankung betrug die mittlere (VK%) Clearance von 40 mg/kg Regdanvimab 0,20 ml/h/kg (24%).

Bei Patienten mit COVID-19-Erkrankung betrug die mittlere (VK%) terminale Halbwertszeit für 40 mg/kg Regdanvimab 17 Tage (37%).

Linearität

Basierend auf der pharmakokinetischen Analyse bei gesunden Probanden verhielt sich Regdanvimab hinsichtlich der maximalen und systemischen Exposition (C_{\max} , AUC_{0-last} und AUC_{0-inf}) über den Dosisbereich von 10 mg/kg bis 80 mg/kg hinweg in etwa dosisproportional.

Andere besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Basierend auf pharmakokinetischen Subgruppenanalysen bestehen hinsichtlich der Pharmakokinetik von Regdanvimab bei älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren Patienten keine Unterschiede.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Regdanvimab bei Kindern und Jugendlichen wurde nicht untersucht.

Leber- und Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Regdanvimab wurde bei Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Regdanvimab wird nicht in unveränderter Form über den Urin ausgeschieden, weshalb nicht davon ausgegangen wird, dass eine Nierenfunktionsstörung Auswirkungen auf die Exposition gegenüber Regdanvimab hat.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Gewebekreuzreaktivität und Toxizität bei wiederholter Gabe ließen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In einer 3-wöchigen Toxizitätsstudie mit wiederholter Gabe führte die Anwendung von Regdanvimab bei Javaneraffen bei 20% der Tiere zu vorübergehender mäßiger bis starker Abnahmen der neutrophilen Granulozyten und Veränderungen der hämatologischen Parameter; dies bei einer Dosis, die etwa dem 9-fachen der klinischen Exposition beim Menschen entspricht.

In TCR-Studien mit Regdanvimab an Geweben von erwachsenen und neugeborenen Menschen sowie Javaneraffen wurden spezifische positive Färbungen in den meningealen Deckzellen der Arachnoidea in den Hirn- und/oder Rückenmarksgeweben beobachtet. Diese Befunde gingen in der Toxizitätsstudie nicht mit neurologischen Symptomen und histopathologischen Befunden einher, was darauf hinweist, dass dieser TCR-Befund vermutlich keine klinische Relevanz hat.

Es wurden keine Studien zur Karzinogenität, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität mit Regdanvimab durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

L-Histidin
L-Histidin-Monohydrochlorid-Monohydrat
Polysorbat 80
L-Arginin-Monohydrochlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen
30 Monaten

Verdünnte Infusionslösung

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde nach Verdünnung in 0,9%iger Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml) für 72 Stunden bei 2 °C bis 8 °C oder für 4 Stunden bei ≤ 30 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die vorbereitete Infusionslösung sofort verwendet werden. Falls sie nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für Lagerungsdauer und -bedingungen nach Anbruch vor Verwendung beim Anwender. Die Lagerungsdauer sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Glas Typ I mit einem Stopfen aus Chlorbutylgummi.

Packungsgröße mit 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung

Die Regkirona-Infusionslösung ist von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal unter Anwendung aseptischer Verfahren zuzubereiten:

- Die Regkirona-Durchstechflasche(n) aus der Kühlung nehmen und vor der Zubereitung ca. 20 Minuten lang Raumtemperatur (maximal 30 °C) annehmen lassen. **Keiner direkten Hitze aussetzen. Die Durchstechflasche(n) nicht schütteln.**
- Regkirona ist eine klare bis opaleszierende, farblose bis blassgelbe Infusionslösung. Die Regkirona-Durchstechflasche(n) vor der Verdünnung visuell auf Partikel und Verfärbung untersuchen. Sollten Partikel oder Verfärbungen zu sehen sein, muss/müssen die Durchstechflasche(n) verworfen und (eine) neue Durchstechflasche(n) für die Zubereitung verwendet werden.
- Berechnen Sie das anzuwendende Regkirona-Gesamtvolumen.
- Regkirona in einem Beutel mit 0,9%iger Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml) verdünnen. Das Gesamtvolumen aus dem Arzneimittel und Natriumchlorid sollte 250 ml betragen.
 - Aus einem 250-ml-Infusionsbeutel mit Natriumchlorid das erforderliche Volumen (das mit dem berechneten Regkirona-Volumen identisch ist) an 0,9%iger Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml) entnehmen und verwerfen.
 - Das berechnete Regkirona-Volumen mithilfe einer sterilen Spritze aus der/den Durchstechflasche(n) entnehmen.
 - Regkirona in den Infusionsbeutel überführen.
- Den Infusionsbeutel vorsichtig 10-mal von Hand umdrehen, um den Inhalt zu mischen. **Nicht schütteln.**

Verabreichung

Die Regkirona Infusionslösung ist von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal zu verabreichen.

- Die empfohlenen Materialien für die Infusion bereitlegen: Infusionsset mit Inline-Filter (es wird ein Polyethersulfon(PES)-Filter mit einer Porengröße von 1,2 µm oder weniger empfohlen).
- Das Infusionsset am Infusionsbeutel anbringen.
- Das Infusionsset vorbereiten.
- Mithilfe einer Pumpe als i.v. Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreichen.
- Die zubereitete Infusionslösung darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln verabreicht werden.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1597/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. November 2021

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER
(DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

CELLTRION Inc.
23, Academy-ro,
Yeonsu-gu,
Incheon, 22014
REPUBLIK KOREA

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

NUVISAN GmbH
Wegenerstr. 13,
89231 Neu-Ulm, Bayern
DEUTSCHLAND

NUVISAN FRANCE SARL
2400 route des Colles,
06410 BIOT,
FRANKREICH

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten

Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON DER DURCHSTECHFLASCHE (KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INFUSIONSLÖSUNG)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Regkirona 60 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Regdanvimab

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml enthält 60 mg Regdanvimab.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: L-Histidin, L-Histidin-Monohydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, L-Arginin-Monohydrochlorid, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche (960 mg/16 ml)

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE ANWENDUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1597/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE (KONZENTRAT ZUR HERSTELLUNG EINER INFUSIONSLÖSUNG)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Regkirona 60 mg/ml steriles Konzentrat
Regdanvimab
i.v. Anwendung nach Verdünnung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

960 mg/16 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Regkirona 60 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Regdanvimab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Regkirona und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Regkirona beachten?
3. Wie ist Regkirona anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Regkirona aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Regkirona und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff von Regkirona ist Regdanvimab. Es ist ein monoklonaler Antikörper, der zur Behandlung von COVID-19 (Coronavirus-2019-Erkrankung) angewendet wird, einer Erkrankung, die durch ein Virus mit der Bezeichnung SARS-CoV-2 ([Schweres-akutes-Atemwegssyndrom](#)-Coronavirus Typ 2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2*) verursacht wird.

Regkirona wird erwachsenen Patienten mit COVID-19-Erkrankung gegeben, die keine unterstützende Behandlung mit Sauerstoff benötigen und ein erhöhtes Risiko für ein Fortschreiten zu einer schweren COVID-19-Erkrankung haben.

Dieses Arzneimittel verhindert, dass das Virus in menschliche Zellen eindringt, indem es an das Spike-Protein von SARS-CoV-2 bindet. Wenn es sich an das Spike-Protein heftet, wird die Interaktion zwischen dem Virus und dem Zellrezeptor blockiert, und die Fähigkeit des Virus, in die Zellen des Körpers einzudringen, wird vermindert. Dies kann Ihrem Körper dabei helfen, der Virusinfektion zu widerstehen, und verhindern, dass sich die Erkrankung verschlimmert.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Regkirona beachten?

Regkirona darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Regdanvimab oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

➔ **Sprechen Sie so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn dies auf Sie zutrifft.**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Reaktionen nach Anwendung des Arzneimittels

Dieses Arzneimittel kann nach der Verabreichung allergische Reaktionen oder andere Reaktionen verursachen. Siehe auch Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ Unter anderem können folgende Symptome auftreten:

- Fieber
- Kurzatmigkeit, schnelle Atmung oder schneller Herzschlag
- Schüttelfrost
- Müdigkeit
- Unregelmäßiger, schneller oder langsamer Herzschlag
- Beschwerden oder Schmerzen im Brustkorb
- Schwächegefühl
- Verwirrtheit
- Übelkeit (Nausea)
- Kopfschmerzen
- Kurzatmigkeit, pfeifende Atemgeräusche
- Niedriger oder hoher Blutdruck
- Schwellung im Bereich von Gesicht, Lippen oder Rachen (Angioödem)
- Ausschlag, einschließlich Nesselsucht
- Juckreiz
- Muskelschmerzen
- Gefühl, ohnmächtig zu werden
- Schwindelgefühl
- Schwitzen

➔ **Suchen Sie unverzüglich einen Arzt auf**, wenn eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf Kindern und Jugendlichen unter einem Alter von 18 Jahren nicht gegeben werden, da keine Daten vorliegen, die nachweisen, dass dieses Arzneimittel in dieser Altersgruppe sicher und wirksam ist.

Anwendung von Regkirona zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal über alle anderen Arzneimittel, die Sie einnehmen oder kürzlich eingenommen haben.

Es ist noch nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel andere Arzneimittel beeinflusst oder von diesen beeinflusst wird. Ihr Behandlungsteam wird Sie auf Anzeichen dafür, dass sich Arzneimittel gegenseitig beeinflussen, überwachen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie **vermuten, schwanger zu sein** oder **beabsichtigen, schwanger zu werden**, **fragen Sie** vor der Anwendung von Regkirona **Ihren Arzt um Rat**. Ihr Arzt wird Sie beraten, ob der mögliche Nutzen der Behandlung mit Regkirona die möglichen Risiken für die Mutter und das ungeborene Kind überwiegt.

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile von Regkirona in die Muttermilch übergehen können. **Wenn Sie stillen, fragen Sie** vor der Anwendung von Regkirona **Ihren Arzt um Rat**.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wird nicht davon ausgegangen, dass Regkirona Auswirkungen auf Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen hat.

3. Wie ist Regkirona anzuwenden?

Dieses Arzneimittel wird Ihnen von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal als Tropfinfusion in eine Vene (intravenöse Infusion) über einen Zeitraum von 60 Minuten gegeben.

Die empfohlene Dosis ist eine Einzeldosis von 40 mg/kg. Dieses Arzneimittel ist innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der Symptome zu verabreichen.

Dieses Arzneimittel kann nach der Verabreichung Infusionsreaktionen verursachen. Sie werden während Ihrer Behandlung und nach Abschluss der Infusion mindestens 1 Stunde lang engmaschig überwacht.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der nachstehend aufgeführten Nebenwirkungen bemerken:

- **Gelegentlich:** kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
 - Allergische Reaktionen aufgrund einer Infusion (wie Fieber, Atembeschwerden, unregelmäßiger, schneller oder langsamer Herzschlag, Bluthochdruck, Ausschlag einschließlich Nesselfieber, Juckreiz, Gefühl, ohnmächtig zu werden)

Im Allgemeinen treten Reaktionen dieser Art während der Infusion oder innerhalb von einigen Minuten bis mehreren Stunden nach Ende der Infusion auf.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Regkirona aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht einfrieren.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie vor der Verabreichung bemerken, dass es Partikel enthält oder verfärbt ist.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Regkirona enthält

- Der Wirkstoff heißt Regdanvimab. Die Durchstechflasche enthält 960 mg Regdanvimab in 16 ml (60 mg/ml).
- Die sonstigen Bestandteile sind: L-Histidin, L-Histidin-Monohydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, L-Arginin-Monohydrochlorid und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Regkirona aussieht und Inhalt der Packung

Dieses Arzneimittel ist eine klare bis schillernde, farblose bis blassgelbe flüssige Lösung in einer Durchstechflasche aus Glas mit einem Gummistopfen und einer Flip-off-Kappe aus Aluminium; es wird als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung geliefert.

Regkirona ist in Packungen mit 1 Durchstechflasche erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn

Hersteller

NUVISAN GmbH
Wegenerstr. 13,
89231 Neu-Ulm, Bayern
DEUTSCHLAND

NUVISAN FRANCE SARL
2400 route des Colles,
06410 BIOT,
FRANKREICH

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Vengrija
Tel: +36 1 231 0493
healthcare.hu@celltrionhc.com

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Унгария
Тел.: +36 1 231 0493
healthcare.hu@celltrionhc.com

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko
Tel: +36 1 231 0493
healthcare.hu@celltrionhc.com

Danmark

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn
Tlf: +36 1 231 0493
healthcare.hu@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn
Tel: +36 1 231 0493
healthcare.hu@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungari
Tel: +36 1 231 0493
healthcare.hu@celltrionhc.com

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 – 120

España

OMFE SA
Carretera Fuencarral-Alcobendas Nº 6 28049
Madrid
Tel: +34 917408700
lulopezf@cofares.es

France

CELLTRION HEALTHCARE FRANCE SAS
14 rue Cambacérés 75008 Paris
Tél: +33 (0)1 71 25 27 00
contact_FR@celltrionhc.com

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Magyarország
Tel.: +36 1 231 0493
healthcare.hu@celltrionhc.com

Malta

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Vengrija
Tel: +36 1 231 0493
healthcare.hu@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: +31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn
Tlf: +36 1 231 0493
healthcare.hu@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel.: +43 1 97 99 860
office@astropharma.at

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Węgry
Tel.: +36 1 231 0493
healthcare.hu@celltrionhc.com

Portugal

PharmaKERN Portugal – Produtos
Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

Hrvatska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Vengrija
Tel: +36 1 231 0493
healthcare.hu@celltrionhc.com

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Ltd.
26, Arrow Building, Old Belgard Road, Tallaght,
Dublin D24 ND70, Ireland
Tel: +353-1-223-4026

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungverjaland
Sími: +36 1 231 0493
healthcare.hu@celltrionhc.com

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247 927040

Κύπρος

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Vengrija
Tel: +36 1 231 0493
healthcare.hu@celltrionhc.com

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungārija
Tel: +36 1 231 0493
healthcare.hu@celltrionhc.com

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungaria
Tel: +36 1 231 0493
healthcare.hu@celltrionhc.com

Slovenija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Vengrija
Tel: +36 1 231 0493
healthcare.hu@celltrionhc.com

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko
Tel: +36 1 231 0493
healthcare.hu@celltrionhc.com

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Unkari
Puh/Tel: +36 1 231 0493
healthcare.hu@celltrionhc.com

Sverige

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungern
Tel: +36 1 231 0493
healthcare.hu@celltrionhc.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungarn
Tel: +36 1 231 0493
healthcare.hu@celltrionhc.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:
Bitte entnehmen Sie weitere Informationen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

Anweisungen für medizinisches Fachpersonal

Regkirona 60 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Regdanvimab

Jede Durchstechflasche zum Einmalgebrauch enthält 960 mg Regdanvimab in 16 ml.

Regdanvimab sollte nur in Einrichtungen verabreicht werden, in denen das Gesundheitspersonal sofort Zugang zu geeigneten Wiederbelebungsgescherten und Arzneimitteln zur Behandlung einer schweren Infusionsreaktion, einschließlich Anaphylaxie, hat.

Überwachen Sie den Patienten auf Nebenwirkungen während und mindestens 1 Stunde nach Beendigung der Infusion.

Wenn Anzeichen und Symptome einer klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion oder Anaphylaxie auftreten, ist die Anwendung unverzüglich abzubrechen und eine geeignete Arzneimittel- und/oder unterstützende Therapie einzuleiten.

Das Konzentrat mit Natriumchlorid-Infusionslösung zur Infusion verdünnen

Die Regkirona Infusionslösung ist von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal unter Anwendung aseptischer Verfahren zuzubereiten:

- Die Regkirona-Durchstechflasche(n) aus der Kühlung nehmen und vor der Zubereitung ca. 20 Minuten lang Raumtemperatur (maximal 30 °C) annehmen lassen. **Keiner direkten Hitze aussetzen. Die Durchstechflasche(n) nicht schütteln.**
- Regkirona ist eine klare bis opaleszierende, farblose bis blassgelbe Infusionslösung. Die Regkirona-Durchstechflasche(n) vor der Verdünnung visuell auf Partikel und Verfärbung untersuchen. Sollten Partikel oder Verfärbungen zu sehen sein, muss/müssen die Durchstechflasche(n) verworfen und (eine) neue Durchstechflasche(n) für die Zubereitung verwendet werden.
- Berechnen Sie das anzuwendende Regkirona-Gesamtvolumen. Das Regkirona-Volumen wird wie folgt berechnet.

Berechnung zur Ermittlung des anzuwendenden Regkirona-Gesamtvolumens:

$$\frac{\text{Körpergewicht des Patienten (kg)} \times \text{Regkirona-Dosis (40 mg/kg)}}{\text{Konzentration der Durchstechflasche (60 mg/ml)}} = \text{Regkirona-Volumen (ml)}$$

Berechnung zur Ermittlung der Gesamtzahl der benötigten Regkirona-Durchstechflaschen:

$$\frac{\text{Anzuwendendes Regkirona-Gesamtvolumen (ml)}}{\text{Gesamtvolumen pro Durchstechflasche (16 ml/Durchstechflasche)}} = \text{Anzahl der benötigten Regkirona-Durchstechflaschen}$$

Tabelle 1: Beispielberechnungen für Patienten, die die empfohlene Dosis von 40 mg/kg Regkirona erhalten, für ein Körpergewicht von 40 kg bis 120 kg

| Körpergewicht (kg) | Gesamtdosis (mg) | Volumen (ml) | Durchstechflaschen (n) |
|--------------------|------------------|--------------|------------------------|
| 40 | 1.600 | 27 | 2 |
| 60 | 2.400 | 40 | 3 |
| 80 | 3.200 | 53 | 4 |
| 100 | 4.000 | 67 | 5 |
| 120 | 4.800 | 80 | 5 |

Hinweis: Wenn ein Patient mehr als 200 kg wiegt, sollte für die Dosisberechnung ein Gewicht von 200 kg herangezogen werden. Die empfohlene Höchstdosis beträgt 8.000 mg.

- Regkirona in einem Beutel mit 0,9%iger Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml) verdünnen. Das Gesamtvolumen aus dem Arzneimittel und Natriumchlorid sollte 250 ml betragen.

- Aus einem 250-ml-Infusionsbeutel mit Natriumchlorid das erforderliche Volumen (das mit dem berechneten Regkirona-Volumen identisch ist) an 0,9%iger Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml) entnehmen und verwerfen.
- Das berechnete Regkirona-Volumen mithilfe einer sterilen Spritze aus der/den Durchstechflasche(n) entnehmen.
- Regkirona in den Infusionsbeutel überführen.
- Den Infusionsbeutel vorsichtig 10-mal von Hand umdrehen, um den Inhalt zu mischen. **Nicht schütteln.**
- Dieses Arzneimittel ist frei von Konservierungsmitteln, weshalb die verdünnte Infusionslösung unverzüglich verabreicht werden sollte. Nach aseptischer Verdünnung in 0,9%iger Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml) ist die hergestellte Infusionslösung von Regkirona in 0,9%iger Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml) bei 2 °C – 8 °C 72 Stunden lang oder bei ≤ 30 °C 4 Stunden lang physikalisch und chemisch stabil.
- Aus mikrobiologischer Sicht sollte die vorbereitete Infusionslösung sofort verwendet werden. Falls sie nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für Lagerungsdauer und -bedingungen nach Anbruch vor Verwendung beim Anwender. Diese sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C betragen, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden. Wenn die Infusionslösung gekühlt wurde, die Infusionslösung vor der Anwendung ca. 20 Minuten lang Raumtemperatur (maximal 30 °C) annehmen lassen.

Die Infusion verabreichen

Regkirona Infusionslösung ist von qualifiziertem medizinischem Fachpersonal zu verabreichen.

- Die empfohlenen Materialien für die Infusion bereitlegen: Infusionsset mit Inline-Filter (es wird ein Polyethersulfon(PES)-Filter mit einer Porengröße von 1,2 µm oder weniger empfohlen).
- Das Infusionsset am Infusionsbeutel anbringen.
- Das Infusionsset vorbereiten.
- Mithilfe einer Pumpe als i.v. Infusion über einen Zeitraum von 60 Minuten verabreichen.
- Die zubereitete Infusionslösung darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln verabreicht werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.