

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Regkirona 60 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 960 mg regdanwimabu*.
Jeden ml koncentratu zawiera 60 mg regdanwimabu.

* Regdanwimab to rekombinowane ludzkie przeciwciało monoklonalne klasy IgG1, wytwarzane techniką rekombinacji DNA w linii komórek ssaczyh (jajnika chomika chińskiego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).
Roztwór klarowny do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego o pH 5,7–6,3 i osmolalności 250–300 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Regdanwimab jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z chorobą koronawirusową z 2019 r. (COVID-19), u których nie jest wymagana tlenoterapia i u których ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19 jest zwiększone (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Regdanwimab należy podawać wyłącznie w warunkach, w których fachowi pracownicy ochrony zdrowia mają bezpośredni dostęp do odpowiedniego sprzętu do resuscytacji i produktów leczniczych stosowanych w leczeniu ciężkich reakcji związanych z infuzją, w tym anafilaksji, i w których stan kliniczny pacjenta może być monitorowany podczas podawania infuzji i można pozostawić pacjenta pod obserwacją przez co najmniej godzinę po zakończeniu podawania infuzji (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Zalecana dawka regdanwimabu u osób dorosłych to 40 mg/kg mc. w pojedynczym wlewie dożylnym. Regdanwimab należy podać w ciągu 7 dni od wystąpienia objawów COVID-19 (patrz punkt 5.1).

Objętość produktu leczniczego Regkirona oblicza się następująco:

Obliczanie całkowitej objętości produktu Regkirona, jaka ma być podana:

$$\frac{\text{masa ciała pacjenta (kg)} \times \text{dawka produktu Regkirona (40 mg/kg mc.)}}{\text{stężenie w fiolce (60 mg/ml)}} = \text{objętość produktu Regkirona (ml)}$$

Obliczanie całkowitej liczby potrzebnych fiolek z produktem Regkirona:

$$\frac{\text{Całkowita objętość (ml) produktu Regkirona, jaka ma być podana}}{\text{całkowita objętość jednej fiołki (16 ml na fiołkę)}} = \text{liczba potrzebnych fiolek produktu Regkirona}$$

Tabela 1: Przykładowe obliczenia dotyczące pacjentów o masie ciała od 40 do 120 kg otrzymujących zalecaną dawkę produktu leczniczego Regkirona (40 mg/kg mc.)

Masa ciała (kg)	Dawka całkowita (mg)	Objętość (ml)	Liczba fiolek (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

Uwaga: jeżeli masa ciała pacjenta przekracza 200 kg, obliczyć dawkę dla masy ciała 200 kg. Maksymalna zalecana dawka wynosi 8 000 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki regdanwimabu u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie zaleca się dostosowania dawki.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się dostosowania dawki.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności regdanwimabu u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Wyłącznie do podawania dożylnego.

Produkt leczniczy Regkirona należy rozcieńczyć i podać dożylnie w ciągu 60 minut.

Należy zmniejszyć szybkość podawania infuzji lub przerwać jej podawanie, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy reakcji związanych z infuzją lub inne działania niepożądane. W razie potrzeby należy wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.4).

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość, w tym reakcje związane z infuzją i reakcje anafilaktyczne

Podczas podawania i po zakończeniu podawania regdanwimabu obserwowano reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje związane z infuzją i reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.8).

Należy monitorować stan kliniczny pacjentów podczas podawania i obserwować ich przez co najmniej jedną godzinę po zakończeniu infuzji.

Objawami przedmiotowymi i podmiotowymi reakcji związanych z infuzją mogą być: gorączka, trudności w oddychaniu, zmniejszone nasycenie tlenem, dreszcze, zmęczenie, arytmia (np. migotanie przedsionków, tachykardia, bradykardia, kołatanie serca), ból lub dyskomfort w klatce piersiowej, osłabienie, zmiany stanu psychicznego, nudności, ból głowy, skurcz oskrzeli, niedociśnienie, nadciśnienie, obrzęk naczynioruchowy, podrażnienie gardła, wysypka (w tym pokrzywka), świąd, mialgia, reakcje wazowagalne (np. stan przedomdleniowy, omdlenie), zawroty głowy i diaforeza.

W przypadku wystąpienia reakcji związanej z infuzją należy rozważyć zmniejszenie szybkości podawania infuzji lub przerwanie jej podawania oraz zastosować odpowiednie produkty lecznicze i (lub) leczenie wspomagające.

Oporność przeciwwirusowa

Badania kliniczne z regdanwimabem przeprowadzono z udziałem osób zakażonych głównie wirusem typu dzikiego i wariantem Alpha (pochodzenie z Wielkiej Brytanii/linia B.1.1.7). Dane dotyczące skuteczności klinicznej regdanwimabu przeciwko niektórym krążącym wariantom SARS-CoV-2 o zmniejszonej wrażliwości *in vitro* są obecnie ograniczone (patrz pkt 5.1).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji regdanwimabu.

Regdanwimab jest przeciwciałem monoklonalnym, które nie jest wydalane przez nerki ani metabolizowane z udziałem enzymów cytochromu P450, dlatego uważa się, że mało prawdopodobne jest wystąpienie interakcji z jednocześnie stosowanymi produktami leczniczymi wydalانymi przez nerki lub będącymi substratami, induktorami lub inhibitorami enzymów cytochromu P450.

Interakcje farmakodynamiczne

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu regdanwimabu na rozrodczość i rozwój.

Nie prowadzono nieklinicznych badań dotyczących toksycznego wpływu regdanwimabu na rozrodczość (patrz punkt 5.3). W badaniach reaktywności krzyżowej tkanek (ang. *tissue cross-reactivity*, TCR) z zastosowaniem regdanwimabu oraz tkanek ludzkich płodów i noworodków nie wykryto istotnego klinicznie wiązania w tkankach płodu. Wiadomo, że ludzkie immunoglobuliny G1 (IgG1) przenikają barierę łożyskową. W związku z tym regdanwimab może być przeniesiony z organizmu matki do rozwijającego się płodu. Nie wiadomo, czy takie potencjalne przeniesienie

regdanwimabu przynosi jakiegokolwiek korzyści terapeutyczne, czy stanowi ryzyko dla rozwijającego się płodu.

Regdanwimab należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści dla matki uzasadniają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy regdanwimab przenika do mleka ludzkiego, czy jest wchłaniany ogólnoustrojowo po spożyciu. Podawanie regdanwimabu podczas karmienia piersią można rozważyć, gdy jest to wskazane klinicznie.

Płodność

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Regkirona nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych z udziałem zdrowych osób, jak i pacjentów niehospitalizowanych, ekspozycji na regdanwimab poddano łącznie 906 uczestników. Ocena bezpieczeństwa stosowania regdanwimabu opiera się na danych dotyczących ekspozycji pacjentów ambulatoryjnych (niehospitalizowanych) z COVID-19.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania regdanwimabu w badaniach klinicznych z udziałem zdrowych ochotników i pacjentów z łagodną do umiarkowanej postacią COVID-19 oraz działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zebrano w Tabeli 2, z podziałem według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania są zdefiniowane następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 2: Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów Częstość	Działanie niepożądane
<i>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</i>	
Niezbyt często	Reakcje związane z infuzją ¹

¹ Reakcja związana z infuzją (ang. *infusion-related reaction*, IRR) obejmuje nadwrażliwość i anafilaksję, a objawy zgłaszane jako IRR zostały opisane poniżej w części „Reakcje związane z infuzją”. Anafilaksja została zidentyfikowana po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z infuzją

Zaobserwowano występowanie natychmiastowych reakcji związanych z infuzją u 0,6% pacjentów leczonych regdanwimabem i u 1,2% pacjentów otrzymujących placebo. Zgłoszone przypadki gorączki, świądu, nadciśnienia i duszności miały nasilenie łagodne, dwa przypadki gorączki miały nasilenie umiarkowane, jeden przypadek nadciśnienia miał nasilenie ciężkie, a przypadki kołatania

serca, stanu przedomdleniowego i pokrzywki miały nasilenie umiarkowane u pacjentów leczonych regdanwimabem. U wszystkich pacjentów w grupie leczenia regdanwimabem działania ustąpiły.

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano jeden przypadek anafilaksji podczas infuzji regdanwimabu z objawami duszności, dyskomfortu w klatce piersiowej i kaszlu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych stosowano pojedyncze dawki do 8000 mg bez toksyczności ograniczającej dawkę. Leczenie przedawkowania powinno obejmować ogólne środki wspomagające, w tym monitorowanie parametrów życiowych i obserwację stanu klinicznego pacjenta. Brak swoistego antidotum na wypadek przedawkowania regdanwimabu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Surowice odpornościowe i immunoglobuliny, przeciwciała monoklonalne o działaniu przeciwwirusowym, kod ATC: J06BD06

Mechanizm działania

Regdanwimab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1, które wiąże się z domeną wiążącą receptor (RBD) białka kolca (ang. spike protein) SARS-CoV-2, co w konsekwencji zapobiega wnikaniu wirusa do komórki i powstawaniu zakażenia SARS-CoV-2.

Aktywność przeciwwirusowa

Aktywność neutralizująca regdanwimabu względem SARS-CoV-2 (BetaCoV/Korea/KCDC03/ 2020) w warunkach *in vitro* była oceniana w teście neutralizacji PRNT (ang. plaque reduction neutralisation test) z użyciem komórek VeroE6. Regdanwimab powodował neutralizację tego szczepu SARS-CoV-2 z wartością IC₅₀ wynoszącą 9,70 ng/ml i wartością IC₉₀ wynoszącą 25,09 ng/ml.

Test neutralizacji PRNT wykorzystujący rzeczywisty wariant wirusa SARS-CoV-2 wskazuje, że regdanwimab zachowuje aktywność względem wariantu Alfa (pochodzenia brytyjskiego/linia B.1.1.7), Zeta (pochodzenia brazylijskiego/P.2), Jota (pochodzenia nowojorskiego/B.1.526) i Eta (pochodzenia nigeryjskiego/B.1.525). Zaobserwowano zmniejszoną aktywność neutralizacji względem wariantu Gamma (pochodzenia brazylijskiego/P.1), Beta (pochodzenia południowoafrykańskiego/B.1.351), Epsilon (pochodzenia kalifornijskiego/B.1.427 i B.1.429), Kappa (pochodzenia indyjskiego/B.1.617.1) oraz Delta (pochodzenia indyjskiego/B.1.617.2) (Tabela 3). Dane z testu metodą mikroneutralizacji z wykorzystaniem rzeczywistych wariantów wirusa SARS-CoV-2 wskazują, że regdanwimab zachowuje aktywność przeciwko wariantowi Alfa i ma zmniejszoną aktywność przeciwko wariantom Beta i Gamma (Tabela 3).

Tabela 3: Dane dotyczące neutralizacji rzeczywistego wirusa SARS-CoV-2 oraz pseudowirusa po zastosowaniu regdanwimabu

Szczep z substytucją w białku kolca	Zbadane kluczowe substytucje ^a	Wielokrotność zmniejszenia wrażliwości (rzeczywisty wirus)	Wielokrotność zmniejszenia wrażliwości (pseudowirus) ^f
B.1.1.7 (Alfa, Wielka Brytania)	N501Y/P681H	Brak zmian ^{b, d, e}	Brak zmian ^b
P.1 (Gamma, Brazylia)	K417T/E484K/N501Y	137,88 ^c /167,90 ^d	61,42
P.2 (Zeta, Brazylia)	E484K	Brak zmian ^{b, d}	8,66
B.1.351 (Beta, RPA)	K417N/E484K/N501Y	19,75 ^c /310,06 ^d	184,29
B.1.427 (Epsilon, Kalifornia)	L452R	73,89 ^d	34,97
B.1.429 (Epsilon, Kalifornia)	L452R	54,08 ^d	34,97
B.1.526 (Jota, Nowy Jork) ^c	E484K/A701V	Brak zmian ^{b, d}	6,84
B.1.525 (Eta, Nigeria)	E484K/Q677H	Brak zmian ^{b, d}	7,22
B.1.617.1 (Kappa, Indie)	L452R/E484Q/P681R	23,89 ^d	44,14
B.1.617.2 (Delta, Indie)	L452R/T478K/P681R	182,99 ^d	27,70
AY.1 (Delta plus, Indie)	K417N/L452R/T478K	Nie określono	63,65
C.37 (Lambda, Peru)	L452Q/F490S	Nie określono	15,50
B.1.621 (Mu, Kolumbia)	R346K/E484K/N501Y/P681H	Nie określono	38,65
B.1.1.529 (Omikron, RPA)	K417N/T478K/E484A/N501Y	Nie określono	Nie obliczono ^g

a W przypadku wariantów z więcej niż jedną badaną substytucją wymienione są tylko te o największym wpływie na aktywność

b Brak zmian: mniej niż 5-krotne zmniejszenie wrażliwości

c Nie wszystkie izolaty ze szczepu nowojorskiego mają substytucję E484K (dane z lutego 2021 r.)

d Badanie przeprowadzono przy użyciu testu neutralizacji PRNT

e Badanie przeprowadzono przy użyciu oznaczenia metodą mikroneutralizacji

f W oznaczeniu pseudowirusów testowano kluczowe substytucje wariantów globalnych

g Nie obliczono ($IC_{50} > 1$ mg/ml)

Oporność na leki przeciwwirusowe

W serii pasażu rzeczywistych wirusów SARS-CoV-2 w komórkach VeroE6 w obecności / nieobecności regdanwimabu w warunkach *in vitro* stwierdzono występowanie substytucji aminokwasowej S494P w RBD białka kolca. Wyniki oznaczeń z zastosowaniem pseudowirusów z Q493K, Q493R, S494L i S494P wykazały wartość IC_{50} powyżej 500 ng/ml.

W badaniu CT-P59 3.2 (faza III), dane dotyczące sekwencjonowania zebrane w trakcie wizyt w ramach badania były dostępne dla 557 pacjentów z COVID-19 (240 pacjentów leczonych regdanwimabem oraz 317 pacjentów otrzymujących placebo). We frakcji alleli $\geq 15\%$, N501Y był najczęściej wykrywanym wariantem obecnym u 76,7% (184/240) pacjentów leczonych regdanwimabem oraz u 79,5% (252/317) pacjentów otrzymujących placebo. W punkcie początkowym żaden z pacjentów nie miał skojarzenia mutacji L452R, T478K oraz P681R (związanych z wariantem Delta). Trzech pacjentów (żaden z grupy leczonej regdanwimabem oraz 3 pacjentów z grupy otrzymującej placebo) miało skojarzenie mutacji K417N, E484K oraz N501Y (wariant Beta), a 10 pacjentów (po 5 pacjentów z każdej grupy) miało skojarzenie mutacji K417T, E484K oraz N501Y (wariant Gamma).

Warianty ze zmniejszoną wrażliwością *in vitro* przy połączeniach aminokwasów białka kolca Q493K/R lub S494P/L we frakcji alleli wynoszącej $\geq 15\%$ wykryto u 17,9% (43/240) pacjentów leczonych regdanwimabem oraz u żadnego pacjenta otrzymującego placebo w okresie po zakończeniu leczenia. Oceny fenotypów przeprowadzono w przypadku wariantów RBD przy częstości występowania alleli wynoszącej $\geq 15\%$ oraz wszystkich wariantów obecnych w epitopie wykrytym w genotypowaniu próbek pobranych od pacjentów leczonych regdanwimabem w badaniu CT-P59 3.2 (faza III), w tym F342S, R403G/T, Y449H, Y453C, L455F/S, K458R, F486I, L492S, Q493L, S494T oraz F490I z użyciem oznaczenia pseudowirusa na bazie lucyferazy. Zmniejszenie wrażliwości było poniżej 5-

krotności dla nich wszystkich wariantów, z wyjątkiem wariantów L455F/S, F486I, Q493L oraz S494T. W przypadku tych wariantów, krotność zmian wyniosła >20.

Skuteczność kliniczna

Badanie CT-P59 3.2 fazy III było randomizowanym badaniem klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, dotyczącym regdanwimabu stosowanego w leczeniu niezaszczepionych dorosłych pacjentów z łagodną do umiarkowanej postacią COVID-19. Badanie przeprowadzono w wielu krajach, w tym w Unii Europejskiej (79,5%), Stanach Zjednoczonych (7,6%) i Azji (0,9%). Do badania zakwalifikowano dorosłych pacjentów, którzy nie byli hospitalizowani, występował u nich co najmniej jeden objaw COVID-19 przez ≤ 7 dni, saturacja tlenowa wynosiła $> 94\%$ w powietrzu pokojowym i nie wymagali oni uzupełniającej tlenoterapii. Pacjenci byli zakwalifikowani od 18 stycznia 2021 r., a punkty końcowe skuteczności klinicznej analizowano na podstawie danych uzyskanych do daty granicznej 21 maja 2021 r. Leczenie rozpoczynano po uzyskaniu dodatniego wyniku testu na obecność zakażenia wirusem SARS-CoV-2.

Łącznie 1315 pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do otrzymania w pojedynczej infuzji: regdanwimabu w dawce 40 mg/kg mc. (N = 656) lub placebo (N = 659) przez 60 minut.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności był odsetek pacjentów z objawami klinicznymi wymagających hospitalizacji, tlenoterapii lub u których doszło do zgonu na skutek zakażenia SARS-CoV-2 do dnia 28. Przeanalizowano to u wszystkich pacjentów losowo przydzielonych do grupy otrzymującej badany lek, u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19 i (lub) hospitalizacji (zdefiniowane jako obecność co najmniej jednego z następujących czynników ryzyka wystąpienia ciężkiej postaci COVID-19: wiek > 50 lat; BMI > 30 kg/m²; choroba układu sercowo-naczyniowego, w tym nadciśnienie tętnicze; przewlekła choroba płuc, w tym astma; cukrzyca typu 1 lub typu 2; przewlekła choroba nerek, w tym stany wymagające dializy; przewlekła choroba wątroby oraz immunosupresja, na podstawie oceny badacza).

Spśród wszystkich zrandomizowanych pacjentów u 66,9% występowało zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19 i (lub) hospitalizacji. U pacjentów ze zwiększonym ryzykiem progresji do ciężkiej postaci COVID-19 i (lub) hospitalizacji mediana wieku w punkcie początkowym wynosiła 54 lata (zakres: od 18 do 87); 19,4% pacjentów miało co najmniej 65 lat, a 4,0% pacjentów miało co najmniej 75 lat; 53,6% pacjentów stanowili mężczyźni; 88,6% należało do rasy białej, 19,9% stanowili Hiszpanie lub Latynosi, 0,8% stanowili Azjaci oraz 0,8% stanowiły osoby rasy czarnej lub Afroamerykanie. Mediana czasu od początkowego wystąpienia objawów wynosiła 4 dni; średnie miano wirusa w punkcie początkowym wynosiło 5,8 log₁₀ kopii/ml w grupie leczonej regdanwimabem i 5,9 log₁₀ kopii/ml w grupie otrzymującej placebo. U odpowiednio 47% i 52,4% pacjentów występowała łagodna i umiarkowana nasiloną postać COVID-19. Najczęściej występującymi czynnikami ryzyka były: zaawansowany wiek (wiek >50 lat) (66,1%), choroba układu sercowo-naczyniowego, w tym nadciśnienie tętnicze, (50,3%) i otyłość (BMI >30 kg/m² pc.) (47,2%).

Odsetek pacjentów z objawami klinicznymi wymagających hospitalizacji, tlenoterapii lub w przypadku których doszło do zgonu na skutek zakażenia SARS-CoV-2 do dnia 28.

Tabela 4: Wynik pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu CT-P59 3.2 (Faza 3)

		Regdanwimab (40 mg/kg mc. w infuzji dożylniej)	Placebo
Odsetek pacjentów z objawami klinicznymi wymagających hospitalizacji, tlenoterapii lub w przypadku których doszło do zgonu na skutek zakażenia SARS-CoV-2 do dnia 28.	Odsetek (n, %)	14/446 (3,1%)	48/434 (11,1%)
	Różnica (95% CI)^a	-8,0 (-11,7, -4,5)	
	Wartość p^b	< 0,0001	

Uwaga: uwzględniono odsetek pacjentów z objawami klinicznymi wymagających hospitalizacji, tlenoterapii lub u których doszło do zgonu na skutek zakażenia SARS-CoV-2 do dnia 28. Kryterium określające wymóg hospitalizacji to ≥ 24 godziny intensywnej opieki. Kryteria określające konieczność tlenoterapii to co najmniej 24 godziny podawania dodatkowego tlenu i pomiar SpO₂ w powietrzu pokojowym przed podaniem dodatkowego tlenu wynoszący $\leq 94\%$.

- a Różnice w odsetkach między obiema grupami leczenia oszacowano z wykorzystaniem wartości ważonych uzyskanych metodą CMH (Cochran-Mantel-Haenszel); przedstawiono wartości ważne uzyskane z wykorzystaniem 95-procentowego stratyfikowanego przedziału ufności (CI) Newcombe'a i metody CMH. Analizę stratyfikowano według wieku (≥ 60 lat lub < 60 lat), chorób współistniejących w punkcie początkowym (tak lub nie) oraz regionu (Stany Zjednoczone lub Unia Europejska, lub inne).
- b Przedstawiono wartość p ze stratyfikowanego testu CMH. Test CMH stratyfikowano według wieku (≥ 60 lat lub < 60 lat), chorób współistniejących w punkcie początkowym (tak lub nie) oraz regionu (Stany Zjednoczone lub Unia Europejska, lub inne).

Ponadto łącznie 3 pacjentów zmarło (1 pacjent leczony regdanwimabem i 2 pacjentów leczonych placebo) z powodu zaostrzenia się COVID-19.

Czas do uzyskania poprawy klinicznej do dnia 14.

Czas do uzyskania poprawy klinicznej był definiowany jako czas od podania badanego leku do momentu, w którym objawy ocenione jako objawy „umiarkowane” lub „ciężkie” w punkcie początkowym ocenia się jako objawy „łagodne” lub „niewystępujące”, a objawy ocenione jako „łagodne” lub „niewystępujące” w punkcie początkowym ocenia się jako objawy „niewystępujące”. Objawy „niewystępujące” w punkcie początkowym powinny pozostawać jako „niewystępujące” przez co najmniej 48 godzin. Uznano, że objaw, który nie występował w punkcie początkowym, ale podczas badania jego nasilenie stało się „ciężkie”, „umiarkowane” lub „łagodne”, uznano za klinicznie wyleczony, jeśli był „niewystępujący” przez co najmniej 48 godzin. Uznano, że objawy, które nie występowały w punkcie początkowym, ustąpiły klinicznie, jeśli były „niewystępujące” przez co najmniej 48 godzin. Oceniane objawy obejmowały gorączkę, kaszel, duszności lub trudności w oddychaniu, ból gardła, ból ciała lub mięśni, zmęczenie i ból głowy.

Mediana czasu do uzyskania poprawy klinicznej (co najmniej 48 godzin) u wszystkich zrandomizowanych pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19 i (lub) hospitalizacji (jak zdefiniowano powyżej), była znacznie krótsza w przypadku pacjentów otrzymujących regdanwimab w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (mediana, 9,27 dnia lub nie obliczono). Ponieważ w grupie otrzymującej placebo u mniej niż 50% pacjentów uzyskano poprawę kliniczną do dnia 14., nie było możliwe obliczenie mediany czasu do uzyskania poprawy klinicznej do dnia 14. Można jednak uznać, że w przypadku pacjentów w grupie otrzymującej regdanwimab czas do uzyskania poprawy klinicznej był krótszy o co najmniej 4,73 dnia w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, przyjmując medianę czasu do poprawy klinicznej u pacjentów otrzymujących placebo jako co najmniej 14 dni. Różnica w czasie do uzyskania poprawy klinicznej pomiędzy obiema grupami była istotna statystycznie ($p < 0,0001$ [stratyfikowany test

logarytmiczny rang]; współczynnik poprawy klinicznej [95% CI] = 1,58 [1,31, 1,90]).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Regkirona w leczeniu choroby koronawirusowej 2019 (COVID-19) w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkty 4.2 i 5.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Po podaniu produktu leczniczego zgodnie z zalecanym schematem dawkowania (pojedyncza dawka 40 mg/kg mc.) pacjentom z COVID-19 średnia (CV%) wartości C_{max} wynosiła 1017 $\mu\text{g/ml}$ (27%).

Średnia (CV%) pozornej objętości dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) po dożylnym podaniu regdanwimabu w dawce 40 mg/kg mc. wynosiła 83 ml/kg mc. (26%) u pacjentów z COVID-19.

Eliminacja

Oczekuje się, że regdanwimab będzie rozkładać się na krótkie peptydy i aminokwasy poprzez szlaki kataboliczne w taki sam sposób jak endogenna IgG. U pacjentów z COVID-19 nie zaobserwowano znaczących, zależnych od wieku bądź masy ciała różnic w klirensie lub objętości dystrybucji.

W badaniach z udziałem pacjentów z COVID-19 średnia (CV%) klirensu regdanwimabu w dawce 40 mg/kg mc. wynosiła 0,20 ml/h/kg mc (24%).

U pacjentów z COVID-19 średnia (CV%) okresu półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosiła 17 dnia w przypadku regdanwimabu w dawce 40 mg/kg mc (37%).

Liniowość

Na podstawie analizy farmakokinetyki u zdrowych osób parametry regdanwimabu były w przybliżeniu proporcjonalne do dawki pod względem maksymalnej i ogólnoustrojowej ekspozycji (C_{max} , AUC_{0-last} i AUC_{0-inf}) w zakresie dawek od 10 mg/kg mc. do 80 mg/kg mc.

Inne szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Na podstawie analiz farmakokinetycznych podgrup nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce regdanwimabu pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku i pacjentami młodszymi.

Dzieci i młodzież

Nie badano farmakokinetyki regdanwimabu u dzieci i młodzieży.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Nie badano farmakokinetyki regdanwimabu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby. Regdanwimab nie jest wydalany w postaci niezmienionej z moczem, dlatego nie oczekuje się, aby zaburzenia czynności nerek wpływały na ekspozycję na regdanwimab.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań reaktywności krzyżowej tkanek i toksyczności po podaniu wielokrotnym, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W trwającym 3 tygodnie badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym u małp cynomolgus zaobserwowano przemijające, umiarkowane do znacznego zmniejszenie liczby neutrofilów i zmiany

parametrów hematologicznych u 20% zwierząt w przypadku podawania dawki odpowiadającej około 9-krotności ekspozycji klinicznej u ludzi.

W badaniach TCR regdanwimabu z zastosowaniem ludzkich tkanek (od osób dorosłych i noworodków) oraz tkanek makaka zaobserwowano swoiste wybarwienie znajdujących się w tkankach mózgu lub rdzenia kręgowego komórek osklepka pajęczynówki. Wyniki te nie były związane z objawami neurologicznymi i wynikami histopatologicznymi w badaniu toksyczności, co wskazuje, że wyniki badań TCR prawdopodobnie nie mają dużego znaczenia klinicznego.

Nie przeprowadzono badań regdanwimabu dotyczących działania rakotwórczego, genotoksycznego i toksycznego wpływu na rozrodczość.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat 80
L-argininy chlorowodorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiolki

30 miesięcy

Rozcieńczony roztwór do infuzji

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przez 72 godziny w temperaturze 2°C – 8°C lub przez 4 godziny w temperaturze ≤ 30°C po rozcieńczeniu w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do infuzji.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia sporządzony roztwór do infuzji należy użyć natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie wykorzystany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem, które zwykle nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C – 8°C, chyba że rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka ze szkła typu I z korkiem z gumy chlorobutyłowej.

Opakowanie zawierające 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie

Roztwór do infuzji produktu leczniczego Regkirona powinien być przygotowany przez wykwalifikowaną osobę należącą do fachowego personelu medycznego, z zastosowaniem techniki aseptycznej:

- Przed przygotowaniem wyjąć fiolkę/fiolki z produktem leczniczym Regkirona z lodówki i pozostawić do osiągnięcia temperatury pokojowej (nieprzekraczającej 30°C) na około 20 minut. **Nie wystawiać na bezpośrednie działanie ciepła. Nie wstrząsać fiolką/fiolkami.**
- Produkt leczniczy Regkirona ma postać klarownego do opalizującego, bezbarwnego do jasnożółtego roztworu do infuzji. Przed rozcieńczeniem obejrzeć fiolkę/fiolki z produktem leczniczym Regkirona pod kątem występowania cząstek stałych i zmiany zabarwienia. W przypadku ich wystąpienia należy wyrzucić fiolkę/fiolki, a do przygotowania użyć nową fiolkę / nowe fiolki.
- Obliczyć całkowitą objętość produktu Regkirona, jaka ma być podana (patrz punkt 4.2).
- Rozcieńczyć produkt leczniczy Regkirona w worku zawierającym 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do infuzji. Całkowita objętość produktu leczniczego i roztworu chlorku sodu powinna wynosić 250 ml.
 - Z worka infuzyjnego zawierającego 250 ml roztworu chlorku sodu, pobrać i usunąć wymaganą objętość (która jest równa obliczonej objętości produktu leczniczego Regkirona) 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu.
 - Za pomocą sterylnej strzykawki pobrać obliczoną objętość produktu leczniczego Regkirona z fiolki/fiolek.
 - Przenieść produkt leczniczy Regkirona do worka infuzyjnego.
- Delikatnie obrócić rękoma worek infuzyjny około 10 razy, aby wymieszać jego zawartość. **Nie wstrząsać.**

Podanie

Roztwór do infuzji produktu leczniczego Regkirona powinien być podany przez wykwalifikowaną osobę należącą do fachowego personelu medycznego.

- Zebrać zalecane materiały niezbędne do podania infuzji: zestaw infuzyjny z filtrem (zaleca się filtr z PES (polieterosulfon) o wielkości porów 1,2 µm lub mniejszej).
- Podłączyć zestaw infuzyjny do worka infuzyjnego.
- Wypełnić zestaw infuzyjny roztworem.
- Podawać produkt leczniczy w infuzji dożylniej przez 60 minut, stosując pompę infuzyjną.
- Przygotowanego roztworu do infuzji nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi.

Usuwanie

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Węgry

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1597/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 listopada 2021

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

CELLTRION Inc.
23, Academy-ro,
Yeonsu-gu,
Incheon, 22014
REPUBLICA KOREI

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO NA FIOŁKĘ (KONCENTRAT DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO INFUZJI)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Regkirona 60 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
regdanwimab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Jeden ml zawiera 60 mg regdanwimabu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbit 80, L-argininy chlorowodorek, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiołka (960 mg/16 ml)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/21/1597/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI (KONCENTRAT DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU DO INFUZJI)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Regkirona 60 mg/ml koncentrat jałowy
regdanwimab
Podanie dożylnie po rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

960 mg/16 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Regkirona 60 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji regdanwimab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed przyjęciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarence. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Regkirona i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Regkirona
3. Jak podawany jest lek Regkirona
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Regkirona
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Regkirona i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku Regkirona jest regdanwimab. Jest to przeciwciało monoklonalne stosowane w leczeniu COVID-19, choroby wywoływanej wirusem o nazwie SARS-CoV-2.

Lek Regkirona jest podawany dorosłym pacjentom z COVID-19, u których nie jest wymagane podawanie tlenu i u których ryzyko progresji do ciężkiej postaci COVID-19 jest zwiększone.

Lek ten zapobiega wnikaniu wirusa do komórek ludzkich poprzez wiązanie się z białkiem kolca wirusa SARS-CoV-2. Po związaniu z białkiem kolca interakcje pomiędzy wirusem i receptorem komórkowym zostają zablokowane i zdolność wirusa do wnikania do komórek organizmu jest zmniejszona. Może to wspomóc organizm w walce z zakażeniem wirusowym i zapobiec zaostrzeniu się choroby.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Regkirona

Kiedy nie przyjmować leku Regkirona

- jeśli pacjent ma uczulenie na regdanwimab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

➔ W takim przypadku należy jak najszybciej porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Reakcje po przyjęciu leku

Ten lek może powodować reakcje alergiczne lub inne reakcje po przyjęciu leku. Patrz również punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”. Ich objawy mogą być następujące:

- gorączka,
- trudności w oddychaniu,

- duszność, szybki oddech lub szybkie bicie serca,
- dreszcze,
- uczucie zmęczenia,
- nieregularna, przyspieszona lub spowolniona akcja serca,
- dyskomfort lub ból w klatce piersiowej,
- osłabienie,
- dezorientacja,
- nudności,
- ból głowy,
- duszności, świszczący oddech,
- niskie lub wysokie ciśnienie krwi,
- obrzęk twarzy, warg lub gardła (obrzęk naczynioruchowy),
- wysypka, w tym pokrzywka,
- swędzenie,
- bóle mięśni,
- uczucie omdlenia,
- zawroty głowy,
- pocenie się.

→ **Należy zasięgnąć pilnej porady lekarskiej**, jeśli wystąpi którykolwiek z tych objawów.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać leku dzieciom ani młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie ma danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i działania leku w tej grupie wiekowej.

Lek Regkirona a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio.

Nie wiadomo, czy ten lek może wpływać na działanie innych leków, ani czy inne leki mogą zmieniać działanie tego leku. Zespół leczący pacjenta będzie monitorował go pod kątem objawów wskazujących na wzajemne oddziaływanie leków.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, **powinna poradzić się lekarza** przed zastosowaniem leku Regkirona. Lekarz poinformuje, czy korzyści z leczenia lekiem Regkirona przeważają jakiegokolwiek potencjalne ryzyko dla matki i dziecka.

Nie wiadomo, czy składniki leku Regkirona mogą przenikać do mleka ludzkiego. **Jeśli pacjentka karmi piersią, musi poradzić się lekarza** przed zastosowaniem leku Regkirona.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przewiduje się, aby lek Regkirona miał jakikolwiek wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługiwanie narzędzi i maszyn.

3. Jak podawany jest lek Regkirona

Ten lek będzie podany pacjentowi przez pielęgniarkę lub lekarza w kroplówce dożylniej (infuzji dożylniej) trwającej 60 minut.

Zalecana dawka leku to pojedyncza dawka wynosząca 40 mg/kg masy ciała. Ten lek należy podać w ciągu 7 dni od wystąpienia objawów.

Ten lek może powodować reakcje związane z infuzją po przyjęciu leku. Pacjent będzie ściśle monitorowany w trakcie podawania leku oraz przez co najmniej godzinę po zakończeniu podawania infuzji.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli wystąpią którekolwiek z następujących działań niepożądanych:

- **Niezbyt często:** mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób
 - Reakcje alergiczne spowodowane infuzją (np. gorączka, trudności w oddychaniu, nieregularna, przyspieszona lub spowolniona akcja serca, wysokie ciśnienie krwi, wysypka, w tym pokrzywka, swędzenie, uczucie omdlenia)

Na ogół tego typu reakcje występują w ciągu od kilku minut do kilku godzin po zakończeniu infuzji.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. **Jak przechowywać lek Regkirona**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać.

Nie stosować tego leku, jeśli przed jego podaniem zauważy się występowanie jakichkolwiek cząstek stałych lub zmianę barwy roztworu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. **Zawartość opakowania i inne informacje**

Co zawiera lek Regkirona

- Substancją czynną leku jest regdanwimab. Jedna fiolka zawiera 960 mg regdanwimabu w 16 ml (60 mg/ml)
- Pozostałe składniki to: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbit 80, L-argininy chlorowodorek, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Regkirona i co zawiera opakowanie

Lek ma postać przezroczystego do opalizującego, bezbarwnego do jasnożółtego płynnego roztworu umieszczonego w szklanej fiołce z gumowym korkiem i aluminiową uszczelką typu flip-off. Lek dostarczany jest w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Lek Regkirona jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiołkę.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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 Cambacères 75008 Paris
Tél: +33 (0)1 71 25 27 00
contact_FR@celltrionhc.com

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

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

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

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

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 Budapeszt
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungary
Tel: +36 1 231 0493
healthcare.hu@celltrionhc.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:
Dodatkowe informacje zawarto w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Instrukcje dla pracowników medycznych

Regkirona 60 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji regdanwimab

Każda fiolka do jednorazowego użycia zawiera 960 mg regdanwimabu w 16 ml.

Regdanwimab należy podawać wyłącznie w warunkach, w których pracownicy służby zdrowia mają natychmiastowy dostęp do odpowiedniego sprzętu do resuscytacji i produktów leczniczych umożliwiających leczenie ciężkiej reakcji na infuzję, w tym anafilaksji.

W trakcie podawania infuzji i co najmniej 1 godzinę po jej podaniu należy monitorować pacjenta, czy nie występują u niego działania niepożądane.

W przypadku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych istotnej klinicznie reakcji nadwrażliwości lub anafilaksji należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego i zastosować odpowiednie produkty lecznicze i (lub) leczenie wspomagające.

Rozcieńczanie koncentratu roztworem chlorku sodu do infuzji

Roztwór do infuzji produktu leczniczego Regkirona powinien być przygotowany przez wykwalifikowaną osobę należącą do fachowego personelu medycznego, z zastosowaniem techniki aseptycznej:

- Przed przygotowaniem wyjąć fiolkę/fiolki z produktem leczniczym Regkirona z lodówki i pozostawić do osiągnięcia temperatury pokojowej (nieprzekraczającej 30°C) na około 20 minut. **Nie wystawiać na bezpośrednie działanie ciepła. Nie wstrząsać fiolką/fiolkami.**
- Lek Regkirona ma postać klarownego do opalizującego, bezbarwnego do jasnożółtego roztworu do infuzji. Przed rozcieńczeniem obejrzeć fiolkę/fiolki z produktem leczniczym Regkirona pod kątem występowania cząstek stałych i zmiany zabarwienia. W przypadku ich wystąpienia należy wyrzucić fiolkę/fiolki, a do przygotowania użyć nową fiolkę / nowe fiolki.
- Obliczyć całkowitą objętość produktu leczniczego Regkirona, jaka ma być podana. Objętość produktu leczniczego Regkirona oblicza się następująco:

Obliczanie całkowitej objętości produktu leczniczego Regkirona, jaka ma być podana:

$$\frac{\text{masa ciała pacjenta (kg)} \times \text{dawka produktu Regkirona (40 mg/kg mc.)}}{\text{stężenie w fiołce (60 mg/ml)}} = \text{objętość produktu Regkirona (ml)}$$

Obliczanie całkowitej liczby potrzebnych fiołek z produktem leczniczym Regkirona:

$$\frac{\text{Całkowita objętość (ml) produktu Regkirona, jaka ma być podana}}{\text{całkowita objętość jednej fiołki (16 ml na fiolkę)}} = \text{liczba potrzebnych fiołek produktu Regkirona}$$

Tabela 1: Przykładowe obliczenia dotyczące pacjentów o masie ciała od 40 do 120 kg otrzymujących zalecaną dawkę produktu leczniczego Regkirona (40 mg/kg mc.)

Masa ciała (kg)	Dawka całkowita (mg)	Objętość (ml)	Liczba fiołek (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

Uwaga: jeżeli masa ciała pacjenta przekracza 200 kg, obliczyć dawkę dla masy ciała 200 kg. Maksymalna zalecana dawka wynosi 8 000 mg.

- Rozcieńczyć produkt leczniczy Regkirona w worku zawierającym 9 mg/ml (0,9%) roztwór chlorku sodu do infuzji. Całkowita objętość produktu leczniczego i roztworu chlorku sodu powinna wynosić 250 ml.
 - Z worka infuzyjnego zawierającego 250 ml roztworu chlorku sodu, pobrać i usunąć wymaganą objętość (która jest równa obliczonej objętości produktu leczniczego Regkirona) 9 mg/ml (0,9%) roztworu chlorku sodu.
 - Za pomocą jałowej strzykawki pobrać obliczoną objętość produktu leczniczego Regkirona z fiołki/fiołek.
 - Przenieść produkt leczniczy Regkirona do worka infuzyjnego.
- Delikatnie obrócić rękoma worek infuzyjny około 10 razy, aby wymieszać jego zawartość. **Nie wstrząsać.**
- Ten produkt leczniczy nie zawiera środków konserwujących, a więc rozcieńczony roztwór do infuzji należy podać niezwłocznie. Po aseptycznym rozcieńczeniu w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do infuzji sporządzony roztwór produktu leczniczego Regkirona w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do infuzji zachowuje fizyczną i chemiczną stabilność przez 72 godziny w temperaturze 2°C – 8°C lub przez 4 godziny w temperaturze ≤ 30°C.
- Z mikrobiologicznego punktu widzenia sporządzony roztwór do infuzji należy użyć natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie wykorzystany natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem, które zwykle nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze 2°C – 8°C, chyba że rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. W przypadku przechowywania w lodówce przed podaniem roztworu do infuzji należy pozostawić go na około 20 minut do osiągnięcia temperatury pokojowej (nieprzekraczającej 30°C).

Podanie infuzji

Roztwór do infuzji produktu leczniczego Regkirona powinien być podany przez wykwalifikowaną osobę należącą do fachowego personelu medycznego.

- Zebrać zalecane materiały niezbędne do podania infuzji: zestaw infuzyjny z filtrem (zaleca się filtr z PES (polieterosulfon) o wielkości porów 1,2 µm lub mniejszej).
- Podłączyć zestaw infuzyjny do worka infuzyjnego.
- Wypełnić zestaw infuzyjny roztworem.
- Podawać produkt leczniczy w infuzji dożylniej przez 60 minut, stosując pompę infuzyjną.
- Przygotowanego roztworu do infuzji nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.