

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Regkirona 60 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 960 mg regdanvimaba*.

Jedan ml koncentrata sadrži 60 mg regdanvimaba.

* Regdanvimab je rekombinantno ljudsko IgG1 monoklonsko protutijelo proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNA u staničnoj liniji sisavaca (jajnika kineskog hrčka).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju (sterilni koncentrat)

Bistra do opalescentna, bezbojna do blijedožuta otopina pH vrijednosti 5,7 – 6,3 i osmolalnosti 250 – 300 mOsmol/kg

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Regdanvimab je indiciran za liječenje odraslih osoba oboljelih od koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) kojima nije potrebna nadomjesna terapija kisikom i u kojih postoji povećan rizik od progresije u teški oblik bolesti COVID-19 (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Regdanvimab se smije primjenjivati samo u uvjetima u kojima pružatelji zdravstvenih usluga imaju neposredan pristup prikladnoj opremi za oživljavanje i lijekovima za liječenje teških reakcija na infuziju, uključujući anafilaksiju, te u kojima se bolesnici mogu klinički pratiti tijekom primjene infuzije i promatrati još najmanje 1 sat nakon njenog završetka (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Preporučena doza regdanvimaba u odraslih je jednokratna i.v. infuzija od 40 mg/kg. Regdanvimab je potrebno primijeniti unutar 7 dana od pojave simptoma bolesti COVID-19 (vidjeti dio 5.1).

Volumen lijeka Regkirona izračunava se na sljedeći način.

Izračun za određivanje ukupnog volumena lijeka Regkirona za primjenu:

$$\frac{\text{Tjelesna težina bolesnika (kg)} \times \text{doza lijeka Regkirona (40 mg/kg)}}{\text{Koncentracija u bočici (60 mg/ml)}} = \text{Volumen lijeka Regkirona (ml)}$$

Izračun za određivanje ukupnog broja potrebnih bočica lijeka Regkirona:

$$\frac{\text{Ukupni volumen lijeka Regkirona (ml) za primjenu}}{\text{Ukupni volumen po bočici (16 ml/bočica)}} = \text{Broj potrebnih bočica lijeka Regkirona}$$

Tablica 1: Primjeri izračuna za bolesnike koji primaju preporučenu dozu od 40 mg/kg lijeka Regkirona za težine u rasponu od 40 kg do 120 kg

Tjelesna težina (kg)	Ukupna doza (mg)	Volumen (ml)	Bočice (br.)
40	1600	27	2
60	2400	40	3
80	3200	53	4
100	4000	67	5
120	4800	80	5

Napomena: Ako je težina bolesnika veća od 200 kg, za izračun doze treba koristiti 200 kg. Maksimalna preporučena doza je 8000 mg.

Posebne populacije

Starije osobe

U starijih bolesnika nije potrebno prilagođavanje doze regdanvimaba (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Ne preporučuje se prilagođavanje doze.

Oštećenje jetrene funkcije

Ne preporučuje se prilagođavanje doze.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost regdanvimaba u pedijatrijskih bolesnika nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Samo za intravensku primjenu.

Regdanvimab treba razrijediti, a potom primijeniti intravenski tijekom 60 minuta.

Infuzija se može usporiti ili prekinuti ako bolesnik razvije bilo kakve znakove reakcije povezane s infuzijom ili dođe do kakve druge nuspojave te se prema potrebi treba primijeniti prikladno liječenje (vidjeti dio 4.4).

Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Preosjetljivost uključujući reakcije povezane s infuzijom i anafilaktičke reakcije

Reakcije preosjetljivosti, uključujući reakcije povezane s infuzijom i anafilaktičke reakcije,

primijećene su tijekom i nakon primjene regdanvimaba (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike je potrebno klinički nadzirati tijekom primjene lijeka te ih promatrati još najmanje 1 sat nakon dovršetka infuzije.

Znakovi i simptomi reakcija povezanih s infuzijom mogu uključivati vrućicu, otežano disanje, smanjenu zasićenost krvi kisikom, zimicu, umor, aritmiju (npr. fibrilacija atrijska, tahikardija, bradikardija, palpitacija), bol ili nelagodu u prsištu, slabost, promjenu mentalnog statusa, mučninu, glavobolju, bronhospazam, hipotenziju, hipertenziju, angioedem, iritaciju grla, osip uključujući urtikariju, pruritus, mijalgiju, vazovagalne reakcije (npr. predsinkopa, sinkopa), omaglicu i dijaforezu.

Ako se javi reakcija povezana s infuzijom, potrebno je razmotriti usporavanje ili prestanak primjene infuzije te primijeniti odgovarajuće lijekove i/ili potpurnu skrb.

Antivirusna rezistencija

Klinička ispitivanja s regdanvimabom provedena su u osoba koje su bile pretežno inficirane virusom divljeg tipa i varijantom alfa (UK podrijetlo/B.1.1.7 linija). Trenutno su dostupni ograničeni klinički podaci o djelotvornosti regdanvimaba protiv nekih cirkulirajućih SARS-CoV-2 varijanti sa smanjenom *in vitro* osjetljivošću (vidjeti dio 5.1).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakokinetičke interakcije

Nisu provedena ispitivanja interakcija s regdanvimabom.

Regdanvimab je monoklonsko protutijelo koje se ne izlučuje putem bubrega niti ga metaboliziraju enzimi citokroma P450; stoga se smatra da su malo vjerojatne interakcije s istodobno primijenjenim lijekovima koji se izlučuju putem bubrega ili koji su supstrati, induktori ili inhibitori enzima citokroma P450.

Farmakodinamičke interakcije

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Reproduktivna i razvojna ispitivanja nisu provedena s regdanvimabom.

Neklinička ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu provedena s regdanvimabom (vidjeti dio 5.3). U ispitivanjima križne reaktivnosti tkiva (engl. *tissue cross-reactivity*, TCR) s regdanvimabom uz uporabu humanih fetalnih i neonatalnih tkiva, u fetalnim tkivima nije utvrđeno vezanje od kliničke važnosti. Poznato je da protutijela koja su ljudski imunoglobulin G1 (IgG1) prolaze placentnu barijeru; stoga se regdanvimab može prenijeti s majke na fetus u razvoju. Nije poznato predstavlja li potencijalni prijenos regdanvimaba bilo kakvu korist ili rizik od liječenja za fetus u razvoju.

Regdanvimab se smije koristiti tijekom trudnoće samo ako očekivana korist za majku opravdava potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se regdanvimab u majčino mlijeko ili apsorbira li se sistemski nakon unosa kroz usta. Primjena regdanvimaba tijekom dojenja može se razmotriti kada je to klinički indicirano.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja povezana s plodnošću.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lijek Regkirona ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupno je 906 ispitanika izloženo regdanvimabu u kliničkim ispitivanjima, što obuhvaća zdrave ispitanike i nehospitalizirane bolesnike. Sigurnost regdanvimaba temelji se na izlaganju ambulantnih (nehospitaliziranih) bolesnika s bolešću COVID-19.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene na temelju iskustva s regdanvimabom u kliničkim ispitivanjima u zdravih ispitanika i bolesnika s blagim do umjerenim simptomima bolesti COVID-19, te nuspojave prijavljene u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet navedene su u Tablici 2 prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$). Unutar svake kategorije učestalosti, nuspojave su navedene slijedom smanjenja ozbiljnosti.

Tablica 2: Tablični popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava Učestalost	Nuspojava
<i>Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije</i>	
Manje često	Reakcije povezane s infuzijom ¹

¹ Reakcije povezane s infuzijom (engl. *Infusion-related reaction*, IRR) obuhvaćaju preosjetljivost i anafilaksiju, a simptomi prijavljeni kao IRR-ovi opisani su u nastavku pod naslovom „Reakcije povezane s infuzijom”. Anafilaksija je identificirana u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije povezane s infuzijom

Neposredne reakcije povezane s infuzijom zabilježene su u 0,6 % bolesnika liječenih regdanvimabom i 1,2 % bolesnika koji su primali placebo. Prijavljeni slučajevi vrućice, pruritusa, hipertenzije i dispneje bili su blagi s dva slučaja umjerene vrućice i jednim teškim slučajem hipertenzije, a slučajevi palpitacije, predsinkope i urtikarije bili su umjereni u bolesnika liječenih regdanvimabom. Svi su se bolesnici u skupini liječenoj regdanvimabom oporavili od navedenih događaja.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljen je jedan slučaj anafilaksije tijekom infuzije regdanvimaba uz simptome dispneje, nelagode u prsnom košu i kašlja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U sklopu kliničkih ispitivanja primijenjene su pojedinačne doze do 8000 mg a da nije došlo do toksičnosti koja bi ograničavala dozu. Liječenje predoziranja trebalo bi se sastojati od općih potpornih mjera uključujući nadzor vitalnih znakova i praćenje kliničkog stanja bolesnika. Nema specifičnog protutijeka za predoziranje regdanvimabom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunoserumi i imunoglobulini, antivirusna monoklonska antitijela, ATK oznaka: J06BD06

Mehanizam djelovanja

Regdanvimab je rekombinantno ljudsko IgG1 monoklonsko protutijelo koje se veže na protein šiljka (S, engl. *spike*) virusa SARS-CoV-2, na domenu za vezanje na receptor (engl. *receptor binding domain*, RBD), i posljedično blokira ulazak u stanicu i infekciju virusom SARS-CoV-2.

Antivirusno djelovanje

Neutralizirajuće *in vitro* djelovanje regdanvimaba na SARS-CoV-2 (BetaCoV/Korea/KCDC03/2020) procijenjeno je neutralizacijskim testom redukcije plaka (engl. *plaque reduction neutralisation test*, PRNT) uz uporabu stanica VeroE6. Regdanvimab je neutralizirao taj soj virusa SARS-CoV-2 uz vrijednost IC₅₀ od 9,70 ng/ml i vrijednost IC₉₀ od 25,09 ng/ml.

Neutralizacijski test redukcije plaka (PRNT) uz uporabu autentične varijante virusa SARS-CoV-2 ukazuje na to da regdanvimab zadržava aktivnost protiv varijante alfa (UK podrijetla/B.1.1.7 linija), zeta (brazilskog podrijetla/P.2), jota (newyorškog podrijetla/B.1.526) i eta (nigerijskog podrijetla/B.1.525). Primijećena je smanjena je neutralizacijska aktivnost protiv varijanti gama (brazilskog podrijetla/P.1), beta (južnoafričkog podrijetla/B.1.351), epsilon (kalifornijskog podrijetla/B.1.427 i B.1.429), kapa (indijskog podrijetla/B.1.617.1 i delta (indijskog podrijetla/B.1.617.2) (Tablica 3). Podaci o mikroneutralizaciji uz uporabu autentične varijante virusa SARS-CoV-2 ukazuju na to da regdanvimab zadržava aktivnost protiv varijante alfa te ima smanjenu aktivnost protiv varijante beta i gama (Tablica 3).

Tablica 3: Podaci za regdanvimab o neutralizaciji autentičnog virusa SARS-CoV-2 i pseudovirusa

Linija sa supstitucijom u proteinu šiljka	Ključne ispitivane supstitucije ^a	Višekratno (puta) smanjenje osjetljivosti (autentični virus)	Višekratno (puta) smanjenje osjetljivosti (pseudovirus) ^f
B.1.1.7 (alfa, UK)	N501Y/P681H	Bez promjene ^{b, d, e}	Bez promjene ^b
P.1 (gama, Brazil)	K417T/E484K/N501Y	137,88 ^c /167,90 ^d	61,42
P.2 (zeta, Brazil)	E484K	Bez promjene ^{b, d}	8,66
B.1.351 (beta, Južna Afrika)	K417N/E484K/N501Y	19,75 ^c /310,06 ^d	184,29
B.1.427 (epsilon, Kalifornija)	L452R	73,89 ^d	34,97
B.1.429 (epsilon, Kalifornija)	L452R	54,08 ^d	34,97
B.1.526 (jota, New York) ^c	E484K/A701V	Bez promjene ^{b, d}	6,84
B.1.525 (eta, Nigerija)	E484K/Q677H	Bez promjene ^{b, d}	7,22

Linija sa supstitucijom u proteinu šiljka	Ključne ispitivane supstitucije ^a	Višekratno (puta) smanjenje osjetljivosti (autentični virus)	Višekratno (puta) smanjenje osjetljivosti (pseudovirus) ^f
B.1.617.1 (kapa, Indija)	L452R/E484Q/P681R	23,89 ^d	44,14
B.1.617.2 (delta, Indija)	L452R/T478K/P681R	182,99 ^d	27,70
AY.1 (delta plus, Indija)	K417N/L452R/T478K	Nije određeno	63,65
C.37 (lamda, Peru)	L452Q/F490S	Nije određeno	15,50
B.1.621 (mu, Kolumbija)	R346K/E484K/N501Y/P681H	Nije određeno	38,65
B.1.1.529 (omikron, Južna Afrika)	K417N/T478K/E484A/N501Y	Nije određeno	Nije izračunato ^g

^a Za varijante s više od jedne važne supstitucije navodi(e) se samo ona(e) koja(e) imaju najveći utjecaj na aktivnost

^b Bez promjene: < 5-erostrukog smanjenja osjetljivosti

^c Nemaju svi izolati njujorške linije supstituciju E484K (od veljače 2021.)

^d Ispitivanje je provedeno neutralizacijskim testom redukcije plaka

^e Ispitivanje je provedeno mikroneutralizacijskim testom

^f Ključne supstitucije globalnih varijanti ispitivane su testiranjem pseudovirusa

^g Nije izračunato ($IC_{50} > 1$ mg/ml)

Rezistencija na antivirusne lijekove

In vitro pasažiranje autentičnih virusa SARS-CoV-2 u stanicama VeroE6 u prisutnosti/odsutnosti regdanvimaba identificiralo je supstituciju aminokiseline S494P koja se nalazi u RBD domeni proteina šiljka. Rezultati testiranja pseudovirusa s Q493K, Q493R, S494L i S494P pokazali su IC_{50} viši od 500 ng/ml.

U ispitivanju CT-P59 3.2 (3. faza) podaci dobiveni sekvenciranjem, prikupljeni tijekom posjeta u okviru ispitivanja, bili su dostupni za 557 bolesnika s bolešću COVID-19 (240 bolesnika liječenih regdanvimabom i 317 bolesnika koji su primili placebo). S udjelom alela od ≥ 15 %, N501Y je bila najčešće otkrivena varijanta prisutna kod 76,7 % (184/240) bolesnika u skupini koja je primala regdanvimab i 79,5 % (252/317) bolesnika u skupini koja je primala placebo. Na početku ispitivanja nijedan bolesnik nije imao kombinaciju mutacija L452R, T478K i P681R (povezanih s varijantom delta). Tri bolesnika (nijedan iz skupine koja je primala regdanvimab i 3 bolesnika iz skupine koja je primala placebo) imala su kombinaciju mutacija K417N, E484K i N501Y (varijanta beta), a 10 bolesnika (5 bolesnika iz svake skupine) imalo je kombinaciju mutacija K417T, E484K i N501Y (varijanta gama).

Varijante s *in vitro* smanjenom osjetljivošću na položajima aminokiselina proteina šiljka Q493K/R ili S494P/L s udjelom alela od ≥ 15 % otkrivene su nakon primjene liječenja kod 17,9 % (43/240) bolesnika u skupini koja je primala regdanvimab i nijednog u skupini koja je primala placebo. Procjene fenotipa obavljene su s varijantama u RBD-u uz učestalost alela od ≥ 15 % i svim varijantama u epitopu pronađenim u genotipizaciji bolesnika liječenih regdanvimabom u ispitivanju CT-P59 3.2 (3. faza), uključujući F342S, R403G/T, Y449H, Y453C, L455F/S, K458R, F486I, L492S, Q493L, S494T i F490I primjenom testiranja pseudovirusa na temelju luciferaze. Smanjenje osjetljivosti bilo je manje od peterostrukog za sve osim za varijante L455F/S, F486I, Q493L i S494T. Za ove varijante promjena je bila za > 20 puta.

Klinička djelotvornost

Treća (3.) faza ispitivanja CT-P59 3.2 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano kliničko ispitivanje u kojemu je regdanvimab ispitivan u liječenju odraslih necijepljenih bolesnika s blagim do umjerenim simptomima bolesti COVID-19 koje je provedeno u više zemalja, uključujući

Europsku uniju (79,5 %), Sjedinjene Američke Države (7,6 %) i Aziju (0,9 %). U ispitivanju su sudjelovali odrasli bolesnici koji nisu bili hospitalizirani, imali su najmanje jedan ili više simptoma bolesti COVID-19 tijekom ≤ 7 dana, zasićenost kisikom > 94 % na sobnom zraku i nisu trebali nadomjesnu terapiju kisikom te su u ispitivanje uključeni od 18. siječnja 2021., a kliničke mjere ishoda za djelotvornost analizirale su se na temelju podataka prikupljenih do završnog datuma prikupljanja podataka, 21. svibnja 2021. Liječenje je započeto nakon pozitivnog nalaza infekcije virusom SARS-CoV-2.

Ukupno je 1315 bolesnika randomizirano u omjeru 1:1 kako bi primili jednokratnu infuziju regdanvimaba u dozama od 40 mg/kg (N = 656) ili placebo (N = 659) tijekom 60 minuta.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bio je udio bolesnika s kliničkim simptomima koji su zahtijevali hospitalizaciju, nadomjesnu terapiju kisikom ili koji su umrli zbog infekcije virusom SARS-CoV-2 do 28. dana. To je analizirano u svih bolesnika nasumično odabranih za primanje ispitivanog lijeka, koji su imali povećani rizik od progresije u teški oblik bolesti COVID-19 i/ili hospitalizacije (definirano kao postojanje najmanje jednog od sljedećih rizičnih faktora za težak oblik bolesti COVID-19: dob > 50 godina; BMI > 30 kg/m²; kardiovaskularna bolest, uključujući hipertenziju; kronična plućna bolest, uključujući astmu; dijabetes melitus tipa 1 ili tipa 2; kronična bubrežna bolest uključujući onu koja zahtijevaju dijalizu; kronična bolest jetre; imunosuprimirani bolesnici, na temelju procjene ispitivača).

Među svim nasumično odabranim bolesnicima, 66,9 % bolesnika imalo je povećani rizik od progresije u teški oblik bolesti COVID-19 i/ili hospitalizacije. Među bolesnicima s povećanim rizikom od progresije u teški oblik bolesti COVID-19 i/ili hospitalizacije, početni medijan dobi bio je 54 godine (raspon: od 18 do 87); 19,4 % bolesnika bilo je u dobi od 65 godina ili starijih i 4,0 % bolesnika u dobi od 75 godina ili starijih; 53,6 % bolesnika bili su muškarci; 88,6 % bili su bijelci; 19,9 % bili su hispanskog podrijetla ili Latinoamerikanci; 0,8 % bili su Azijati, a 0,8 % bili su crnci ili Afroamerikanci. Medijan vremena od pojave simptoma bio je 4 dana; početna srednja vrijednost virusnog opterećenja iznosila je 5,8 log₁₀ kopija/ml u skupini koja je liječena regdanvimabom i 5,9 log₁₀ kopija/ml u skupini koja je primala placebo. Četrdeset sedam posto (47 %), odnosno 52,4 % bolesnika imalo je blagu, odnosno umjerenu bolest COVID-19. Najčešći rizični faktori bili su visoka starost (dob > 50 godina) (66,1 %), kardiovaskularne bolesti uključujući hipertenziju (50,3 %) i pretilost (BMI > 30 kg/m²) (47,2 %).

Udio bolesnika s kliničkim simptomima koji zahtijevaju hospitalizaciju, terapiju kisikom ili koji su umrli zbog infekcije virusom SARS-CoV-2 do 28. dana

Tablica 4: Rezultat za primarnu mjeru ishoda u ispitivanju CT-P59 3.2 (3. faza)

		Regdanvimab (40 mg/kg i.v. infuzija)	Placebo
Udio bolesnika s kliničkim simptomima koji zahtijevaju hospitalizaciju, terapiju kisikom ili koji su umrli zbog infekcije virusom SARS-CoV-2 do 28. dana	Udio (n, %)	14/446 (3,1 %)	48/434 (11,1 %)
	Razlika (95 % CI)^a	-8,0 (-11,7; -4,5)	
	p-vrijednost^b	< 0,0001	

Napomena: Uključeni su bolesnici s kliničkim simptomima koji zahtijevaju hospitalizaciju, terapiju kisikom ili koji su umrli zbog infekcije virusom SARS-CoV-2 do 28. dana. Kriterij hospitalizacije su ≥ 24 sata akutne skrbi. Kriteriji terapije kisikom su najmanje 24 sata nadomjesne terapije kisikom i izmjereni SpO₂ ≤ 94 % na sobnom zraku prije nadomjesne terapije kisikom.

^a Prikazana je razlika udjela među dvjema terapijskim skupinama procijenjeno CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) ponderiranjem, uz 95 %-tni stratificirani Newcombeov interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) s CMH ponderiranjem. Analiza je stratificirana po dobi (≥ 60 godina nasuprot < 60 godina), komorbiditetima na početku liječenja (Da ili Ne) i regijama (Sjedinjene Američke Države, Europska unija i Drugi).

^b Prikazana je p-vrijednost stratificiranog CMH testiranja. CMH testiranje stratificirano je po dobi

(≥ 60 godina nasuprot < 60 godina), komorbiditetima na početku liječenja (Da ili Ne) i regijama (Sjedinjene Američke Države, Europska unija i Drugi).

Uz navedeno, zbog pogoršanja bolesti COVID-19 umrla su ukupno 3 bolesnika (1 bolesnik liječen regdanvimabom i 2 bolesnika koja su primala placebo).

Vrijeme do kliničkog oporavka do 14. dana

Vrijeme do kliničkog oporavka definiralo se kao vrijeme od trenutka primjene ispitivanog lijeka do trenutka kada su simptomi koji su na početku ocijenjeni kao „umjereni” ili „teški” bili ocijenjeni kao „blagi” ili „odsutni”, a simptomi koji su na početku ocijenjeni kao „blagi” ili „odsutni” bili ocijenjeni kao „odsutni”. Simptomi koji su po intenzitetu „odsutni” na početku liječenja trebali su ostati „odsutni” tijekom najmanje 48 sati. Simptome koji su po intenzitetu bili odsutni na početku liječenja, ali su postali „teški”, „umjereni” ili „blagi” tijekom ispitivanja smatralo se kliničkim oporavkom ako su se vratili na intenzitet „odsutan” na najmanje 48 sati. Stanje bez simptoma na početku liječenja smatralo se kliničkim oporavkom ako su simptomi bili „odsutni” najmanje 48 sati. Simptomi koji su se procjenjivali bili su isključivo osjećaj vrućice, kašalj, nedostatak zraka ili otežano disanje, grlobolja, tjelesna bol ili mišićna bol, umor i glavobolja.

Medijan vremena do kliničkog oporavka (najmanje 48 sati) u svih bolesnika nasumično odabranih za primanje ispitivanog lijeka, koji su imali povećan rizik od progresije u teški oblik bolesti COVID-19 i/ili hospitalizacije (kako je definirano iznad) bio je značajno kraći u bolesnika liječenih regdanvimabom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (medijan 9,27 dana nasuprot neizračunanom). Budući da je manje od 50 % bolesnika u skupini koja je primala placebo doseglo klinički oporavak do 14. dana, nije bilo moguće izračunati medijan vremena do kliničkog oporavka do 14. dana. Može se, međutim, smatrati da su bolesnici iz skupine liječene regdanvimabom pokazali skraćeno vrijeme do kliničkog oporavka od najmanje 4,73 dana u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo pod uvjetom da je kao medijan vremena do kliničkog oporavka u bolesnika koji su primali placebo određeno razdoblje od minimalno 14 dana. Razlika u vremenu potrebnom za klinički oporavak bila je statistički značajna između terapijskih skupina ($p < 0,0001$ [stratificirani log-rang test]; omjer kliničkog oporavka [95 % CI] = 1,58 [1,31; 1,90]).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Regkirona u liječenju koronavirusne bolesti 2019 (COVID-19) u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije (vidjeti dio 4.2 i dio 5.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Nakon primjene preporučenog režima doziranja (jednokratna doza od 40 mg/kg) u bolesnika s bolešću COVID-19, srednja vrijednost (CV %) razine C_{\max} bila je 1017 $\mu\text{g/ml}$ (27 %).

Srednja vrijednost (CV %) prividnog volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (V_{ss}) nakon intravenske primjene regdanvimaba u dozi od 40 mg/kg bila je 83 ml/kg (26 %) u bolesnika s bolešću COVID-19.

Eliminacija

Očekuje se degradacija regdanvimaba u male peptide i aminokiseline kataboličkim putevima na jednak način kao što to vrijedi za endogeni IgG. Nisu opažene veće razlike u klirensu ili volumenu distribucije s obzirom na dob ili tjelesnu težinu bolesnika oboljelih od bolesti COVID-19.

U ispitivanjima u bolesnika s bolešću COVID-19 srednja vrijednost (CV%) klirensa za dozu od 40 mg/kg regdanvimaba bila je 0,20 ml/sat/kg(24%).

U bolesnika s bolešću COVID-19 srednja vrijednost (CV%) terminalnog poluvijeka za dozu od 40 mg/kg regdanvimaba bila je 17 dana (37%).

Linearnost

Na temelju farmakokinetičke analize u zdravih ispitanika, regdanvimab je pokazao približnu proporcionalnost dozi u smislu maksimalne i sistemske izloženosti (C_{max} , AUC_{0-last} i AUC_{0-inf}) u rasponu doza 10 mg/kg do 80 mg/kg.

Ostale posebne populacije

Starije osobe

Na temelju farmakokinetičkih analiza podskupina, nema razlike u farmakokinetičkim svojstvima regdanvimaba u starijih bolesnika u usporedbi s mlađim bolesnicima.

Pedijatrijski bolesnici

Nisu procijenjena farmakokinetička svojstva regdanvimaba u pedijatrijskih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre i bubrega

Farmakokinetička svojstva regdanvimaba nisu procijenjena u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega i/ili jetre. Regdanvimab se ne izlučuje nepromijenjen u urinu pa se ne očekuje da će oštećenje bubrega utjecati na izloženost regdanvimabu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja križne reaktivnosti tkiva i toksičnosti ponovljenih doza.

U 3-tjednom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza u makaki majmuna primijećena su prolazna umjerena do značajna smanjenja razine neutrofila i promjene hematoloških parametara u 20 % životinja pri dozi uz koju je izloženost približno 9 puta veća od kliničke izloženosti ljudi.

U ispitivanjima križne reaktivnosti tkiva (TCR) s regdanvimabom koristeći tkiva odraslih osoba, novorođenčadi i makaki majmuna, primijećeno je specifično pozitivno bojenje u meningealnim stanicama arahnoidalne membrane u tkivu mozga i/ili leđne moždine. Ovi nalazi nisu povezani s neurološkim simptomima i histopatološkim nalazima iz ispitivanja toksičnosti, što ukazuje na to da je manje vjerojatno da će ovaj nalaz TCR-a imati kliničku važnost.

Ispitivanja kancerogenosti, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti nisu provedena s regdanvimabom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

L-histidin
L-histidinklorid hidrat
Polisorbat 80
L-argininklorid
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima, osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorene bočice

30 mjeseci

Razrijeđena otopina za infuziju

Kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni dokazane su tijekom 72 sata na temperaturi 2 °C – 8 °C ili tijekom 4 sata na temperaturi ≤ 30 °C nakon razrjeđivanja otopinom natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infuziju.

S mikrobiološkog stajališta pripremljenu otopinu za infuziju treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene odgovornost su korisnika te obično ne bi smjeli biti dulji od 24 sata pri temperaturi 2 °C – 8 °C osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica tipa I s čepom od klorobutilne gume.

Veličina pakiranja: 1 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Priprema

Otopinu lijeka Regkirona za infuziju treba pripremiti kvalificirani zdravstveni radnik primjenom aseptične tehnike:

- Izvadite bočicu(e) lijeka Regkirona iz hladnjaka i ostavite da se zagrije(u) do sobne temperature (do 30 °C) oko 20 minuta prije pripreme. **Nemojte izlagati izravnim izvorima topline. Nemojte tresti bočicu(e).**
- Regkirona je bistra do opalescentna, bezbojna do blijedožuta otopina za infuziju. Prije razrjeđivanja pregledajte sadržaj bočice(a) lijeka Regkirona kako bi se utvrdilo sadrži li vidljive čestice i je li promijenio boju. Ako se utvrdi prisutnost vidljivih čestica ili promjena boje, bočica(e) se mora(ju) baciti i potrebno je koristiti novu(e) bočicu(e) za pripremu.
- Izračunajte ukupni volumen lijeka Regkirona za primjenu (vidjeti dio 4.2).
- Razrijedite lijek Regkirona uporabom vrećice za intravensku infuziju s otopinom natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infuziju. Ukupan volumen lijeka i otopine natrijeva klorida treba biti 250 ml.
 - Iz vrećice za infuziju od 250 ml izvucite i bacite odgovarajući volumen (jednak izračunanom volumenu lijeka Regkirona) otopine natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %).
 - Izvucite izračunani volumen lijeka Regkirona iz bočice(a) s pomoću sterilne štrcaljke.
 - Prenesite lijek Regkirona u vrećicu za infuziju.

- Rukom nježno preokrenite vrećicu za i.v. infuziju približno 10 puta da biste izmiješali sadržaj.
Nemojte tresti.

Primjena

Otopinu lijeka Regkirona za infuziju treba primijeniti kvalificirani zdravstveni radnik.

- Pripremite preporučeni pribor za infuziju: Komplet za infuziju s ugrađenim filtrom (preporučuje se PES (polietersulfon) s porama veličine 1,2 µm ili manje).
- Pričvrstite komplet za infuziju na vrećicu za i.v. infuziju.
- Provjerite protočnost kompleta za infuziju.
- Primijenite kao intravensku infuziju s pomoću pumpe tijekom 60 minuta.
- Pripremljena otopina za infuziju ne smije se primjenjivati istovremeno s drugim lijekovima.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1597/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. studenog 2021

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

CELLTRION Inc.
23, Academy-ro,
Yeonsu-gu,
Incheon, 22014
REPUBLIKA KOREJA

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik,

odnosno kada je izmjenjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA BOČICE (KONCENTRAT ZA OTOPINU ZA INFUZIJU)****1. NAZIV LIJEKA**

Regkirona 60 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
regdanvimab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 60 mg regdanvimaba

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbit 80, L-argininklorid, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju

1 bočica (960 mg/16 ml)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1597/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE (KONCENTRAT ZA OTOPINU ZA INFUZIJU)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Regkirona 60 mg/ml sterilni koncentrat
regdanvimab
i.v. nakon razrjeđivanja

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

960 mg/16 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Regkirona 60 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju regdanvimab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Regkirona i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Regkirona
3. Kako ćete primati lijek Regkirona
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Regkirona
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Regkirona i za što se koristi

Djelatna tvar lijeka Regkirona je regdanvimab. To je monoklonsko protutijelo koje se koristi za liječenje bolesti COVID-19 uzrokovane virusom koji se naziva SARS-CoV-2.

Lijek Regkirona daje se odraslim bolesnicima s bolešću COVID-19 kojima nije potrebna nadomjesna terapija kisikom i u kojih postoji povećan rizik od razvoja teškog oblika bolesti COVID-19.

Vežanjem na protein šiljka (S, engl. *spike*) virusa SARS-CoV-2 ovaj lijek onemogućuje virusu ulazak u ljudske stanice. Kad se lijek pričvrsti na protein šiljka, blokira se međudjelovanje virusa i staničnog receptora te se sposobnost virusa za ulazak u stanice tijela smanjuje. To Vašem tijelu može pomoći u obrani od virusne infekcije te može pomoći spriječiti pojavu težih oblika bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Regkirona

Nemojte uzimati lijek Regkirona

- ako ste alergični na regdanvimab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ➔ **Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri što prije ako se ovo odnosi na Vas.**

Upozorenja i mjere opreza

Reakcije nakon primanja lijeka

Ovaj lijek nakon primjene može prouzročiti alergijske reakcije ili druge reakcije. Pogledajte također dio 4, „Moguće nuspojave“. Simptomi mogu uključivati:

- vrućicu
- otežano disanje
- nedostatak zraka, brzo disanje ili brze otkucaje srca
- zimicu
- osjećaj umora

- nepravilne, brze ili spore srčane otkucaje
- nelagodu ili bol u prsnom košu
- slabost
- smetenost
- mučninu
- glavobolju
- nedostatak zraka, piskanje u plućima
- nizak ili visok krvni tlak
- oticanje lica, usana ili grla (angioedem)
- osip uključujući koprivnjaču
- svrbež
- bolove u mišićima
- nesvjesticu
- omaglicu
- znojenje.

➔ **Odmah zatražite savjet liječnika** ako dobijete neki od navedenih simptoma.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek ne treba davati djeci ni adolescentima mlađim od 18 godina jer nema podataka koji ukazuju da je ovaj lijek siguran i djelotvoran u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Regkirona

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove.

Još nije poznato utječe li ovaj lijek na druge lijekove niti utječu li drugi lijekovi na njega. Tim zdravstvenih radnika pratit će Vaše stanje zbog moguće pojave znakova da lijekovi utječu jedan na drugoga.

Trudnoća i dojenje

Ako ste **trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate** imati dijete, **obratite se svom liječniku** za savjet prije nego primite lijek Regkirona. Liječnik će Vas savjetovati o tome je li korist liječenja lijekom Regkirona veća od svih mogućih rizika za Vas i Vaše dijete.

Nije poznato mogu li se sastojci lijeka Regkirona izlučiti u majčino mlijeko. **Ako dojite, morate se obratiti svom liječniku** prije nego primite lijek Regkirona.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će Regkirona imati bilo kakav utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima ili korištenja ikakvih alata ili strojeva.

3. Kako ćete primati lijek Regkirona

Ovaj lijek davat će Vam medicinska sestra ili liječnik u obliku infuzije u venu (intravenske infuzije) u trajanju od 60 minuta.

Preporučena doza je jednokratna doza od 40 mg/kg. Ovaj lijek treba dati unutar 7 dana od pojave simptoma.

Ovaj lijek nakon primjene može prouzročiti reakcije na infuziju. Vaše će se stanje nadzirati tijekom primjene i još najmanje 1 sat nakon završetka infuzije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Recite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

- **Manje često:** mogu se javiti u do 1 na 100 osoba
 - Alergijske reakcije na infuziju (poput vrućice, otežanog disanja, nepravilnih, brzih ili sporih otkucaja srca, povišenog krvnog tlaka, osipa, uključujući urtikariju, svrbeža, nesvjestice)

Općenito, ove se vrste reakcija javljaju u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon završetka infuzije.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati lijek Regkirona**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece

Ovaj se lijek ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne zamrzavati.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite bilo kakve vidljive čestice ili promjenu boje prije primjene.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. **Sadržaj pakiranja i druge informacije**

Što Regkirona sadrži

- Djelatna tvar je regdanvimab. Bočica sadrži 960 mg regdanvimaba u 16 ml (60 mg/ml).
- Drugi sastojci su L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbat 80, L-argininklorid i voda za injekcije.

Kako Regkirona izgleda i sadržaj pakiranja

Ovaj je lijek bistra do opalescentna, bezbojna do blijedožuta otopina u staklenoj bočici s gumenim čepom i aluminijskim prstenom s *flip-off* zatvaračem, a isporučuje se kao koncentrat za otopinu za infuziju.

Regkirona je dostupna u pakiranjima koja sadrže 1 bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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
Mađarsko
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

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

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 Cambacérès 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

Ireland

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

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

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

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

Slovenská republika

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima.
Više informacija potražite u sažetku opisa svojstava lijeka.

Upute za zdravstvene radnike

Regkirona 60 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju regdanvimab

Jedna bočica za jednokratnu uporabu sadrži 960 mg regdanvimaba u 16 ml.

Regdanvimab se smije primjenjivati samo u okruženjima u kojima pružatelji zdravstvenih usluga imaju neposredan pristup prikladnoj opremi za oživljavanje i lijekovima za liječenje teških reakcija na infuziju, uključujući anafilaksiju.

Tijekom infuzije i još najmanje 1 sat nakon njenog završetka potrebno je pratiti bolesnika radi mogućih nuspojava.

Ako se pojave znakovi i simptomi klinički značajne reakcije preosjetljivosti ili anafilaksije, odmah prekinite primjenu i počnite primjenjivati odgovarajuće lijekove i/ili potpurnu terapiju.

Razrijedite koncentrat otopinom natrijeva klorida za infuziju

Otopinu lijeka Regkirona za infuziju treba pripremiti kvalificirani zdravstveni radnik primjenjujući aseptičnu tehniku:

- Izvadite bočicu(e) lijeka Regkirona iz hladnjaka i ostavite da se zagrije(u) do sobne temperature (do 30 °C) oko 20 minuta prije pripreme. **Nemojte izlagati izravnim izvorima topline. Nemojte tresti bočicu(e).**
- Regkirona je bistra do opalescentna, bezbojna do blijedožuta otopina za infuziju. Prije razrjeđivanja pregledajte sadržaj bočice(a) lijeka Regkirona kako bi se utvrdilo sadrži li vidljive čestice i je li promijenio boju. Ako se utvrdi prisutnost vidljivih čestica ili promjena boje, bočica(e) se mora(ju) baciti i potrebno je koristiti novu(e) bočicu(e) za pripremu.
- Izračunajte ukupni volumen lijeka Regkirona za primjenu. Volumen lijeka Regkirona izračunava se na sljedeći način.

Izračun za određivanje ukupnog volumena lijeka Regkirona za primjenu:

$$\frac{\text{Tjelesna težina bolesnika (kg)} \times \text{doza lijeka Regkirona (40 mg/kg)}}{\text{Koncentracija u bočici (60 mg/ml)}} = \text{Volumen lijeka Regkirona (ml)}$$

Izračun za određivanje ukupnog broja potrebnih bočica lijeka Regkirona:

$$\frac{\text{Ukupni volumen lijeka Regkirona (ml) za primjenu}}{\text{Ukupni volumen po bočici (16 ml/bočica)}} = \text{Broj potrebnih bočica lijeka Regkirona}$$

Tablica 1: Primjeri izračuna za bolesnike koji primaju preporučenu dozu od 40 mg/kg lijeka Regkirona za težine u rasponu od 40 kg do 120 kg

Tjelesna težina (kg)	Ukupna doza (mg)	Volumen (ml)	Bočice (br.)
40	1600	27	2
60	2400	40	3
80	3200	53	4
100	4000	67	5
120	4800	80	5

Napomena: Ako je težina bolesnika veća od 200 kg, za izračun doze treba koristiti 200 kg. Maksimalna preporučena doza je 8000 mg.

- Razrijedite lijek Regkirona uporabom vrećice za intravensku infuziju s otopinom natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infuziju. Ukupan volumen lijeka i otopine natrijeva klorida treba biti 250 ml.

- Iz vrećice za infuziju od 250 ml izvucite i bacite odgovarajući volumen (jednak izračunanom volumenu lijeka Regkirona) otopine natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %).
- Izvucite izračunani volumen lijeka Regkirona iz bočice(a) s pomoću sterilne štrcaljke.
- Prenesite lijek Regkirona u vrećicu za infuziju.
- Rukom nježno preokrenite vrećicu za i.v. infuziju približno 10 puta da biste izmiješali sadržaj. **Nemojte tresti.**
- Ovaj lijek ne sadrži konzervanse, stoga razrijeđenu otopinu za infuziju treba primijeniti odmah. Nakon aseptičnog razrjeđivanja u otopini natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infuziju, pripremljena otopina za infuziju lijeka Regkirona u otopini natrijeva klorida 9 mg/ml (0,9 %) za infuziju fizikalno je i kemijski stabilna tijekom 72 sata na temperaturi 2 °C – 8 °C ili tijekom 4 sata na temperaturi ≤ 30 °C.
- S mikrobiološkog stajališta pripremljenu otopinu za infuziju treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja do primjene odgovornost su korisnika te ne bi smjeli biti dulji od 24 sata pri 2 °C – 8 °C osim ako je razrjeđivanje izvršeno u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima. Ako je bila u hladnjaku, ostavite da se otopina za infuziju zagrije do sobne temperature (do 30 °C) oko 20 minuta prije primjene.

Primjena infuzije

Otopinu lijeka Regkirona za infuziju treba primijeniti kvalificirani zdravstveni radnik.

- Pripremite preporučeni pribor za infuziju: Komplet za infuziju s ugrađenim filtrom (preporučuje se PES (polietersulfon) s porama veličine 1,2 µm ili manje).
- Pričvrstite komplet za infuziju na vrećicu za i.v. infuziju.
- Provjerite protočnost kompleta za infuziju.
- Primijenite kao intravensku infuziju s pomoću pumpe tijekom 60 minuta.
- Pripremljena otopina za infuziju ne smije se primjenjivati istovremeno s drugim lijekovima.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.