

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Regkirona 60 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 960 mg regdanvimaba.* (*regdanvimab*)

Katrs koncentrāta ml satur 60 mg regdanvimaba.

* Regdanvimabs ir rekombinanta cilvēku monoklonālā IgG1 antiviela, ko iegūst zīdītāju šūnu līnijā (Ķīnas kāmju olnīcu šūnas), izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai (sterils koncentrāts)

Dzidrs vai opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums ar pH 5,7–6,3 un osmolalitāti 250–300 mOsm/kg.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Regdanvimabs ir paredzēts koronavīrusa 2019 slimības (COVID-19) ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav nepieciešama papildu skābekļa terapija un kuriem ir paaugstināts smaga COVID-19 attīstības risks (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Regdanvimabs jāievada tikai tādos apstākļos, kuros veselības aprūpes speciālisti var nodrošināt tūlītēju piekļuvi atbilstošam reanimācijas aprīkojumam un zālēm, ar kurām ārstē smagu infūzijas reakciju, ieskaitot anafilaksi, un kur ievadīšanas laikā pacientus var klīniski uzraudzīt un novērot vismaz 1 stundu pēc infūzijas beigām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Ieteicamā regdanvimaba deva pieaugušajiem ir 40 mg/kg vienreizējas i.v. infūzijas veidā.

Regdanvimabs jāievada 7 dienu laikā pēc COVID-19 simptomu parādīšanās (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Regkirona tilpumu aprēķina šādi.

Aprēķins, lai noteiktu kopējo ievadāmo Regkirona tilpumu:

$$\frac{\text{Pacienta ķermeņa masa (kg)} \times \text{Regkirona deva (40 mg/kg)}}{\text{Flakona koncentrācija (60 mg/ml)}} = \text{Regkirona tilpums (ml)}$$

Aprēķins, lai noteiktu kopējo nepieciešamo Regkirona flakonu skaitu:

$$\frac{\text{Kopējais ievadāmais Regkirona tilpums (ml)}}{\text{Kopējais flakona tilpums (16 ml/flakons)}} = \text{nepieciešamais Regkirona flakonu skaits}$$

1. tabula. Aprēķina paraugs pacientiem, kuru ķermeņa masa ir no 40 līdz 120 kg un kuri saņem ieteicamo Regkirona devu 40 mg/kg

Ķermeņa masa (kg)	Kopējā deva (mg)	Tilpums (ml)	Flakoni (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

Piezīme. Ja pacienta ķermeņa masa pārsniedz 200 kg, devas aprēķināšanai jāizmanto 200 kg. Maksimālā ieteicamā deva ir 8000 mg.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem regdanvimaba devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Devas pielāgošana nav ieteicama.

Aknu darbības traucējumi

Devas pielāgošana nav ieteicama.

Pediātriskā populācija

Regdanvimaba drošums un efektivitāte pediātriskiem pacientiem līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Tikai intravenozai lietošanai.

Regdanvimabs ir jāatšķaida un jāievada intravenozi 60 minūšu laikā.

Infūzijas ātrumu var samazināt vai ievadīšanu pārtraukt, ja pacientam attīstās jebkādas ar infūziju saistīto reakciju pazīmes vai citas nevēlamās blakusparādības, kā arī pēc nepieciešamības jāuzsāk atbilstoša ārstēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ieteikumus par zāļu atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo(-ajām) vielu(-ām) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Paaugstināta jutība, ieskaitot ar infūziju saistītas reakcijas un anafilaktiskas reakcijas

Paaugstinātas jutības reakcijas, ieskaitot ar infūziju saistītas reakcijas, ir novērotas regdanvimaba ievadīšanas laikā un pēc tās (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti jānovēro zāļu ievadīšanas laikā un vismaz 1 stundu pēc infūzijas beigām.

Ar infūziju saistītu reakciju simptomi un pazīmes var ietvert drudzi, apgrūtinātu elpošanu, samazinātu skābekļa piesātinājumu, drebuļus, nogurumu, aritmiju (piemēram, priekškambaru mirdzēšana, tahikardija, bradikardija, sirdsklauves), sāpes vai diskomfortu krūškurvī, vājumu, psihiskā stāvokļa izmaiņas, sliktu dūšu, galvassāpes, bronhospazmas, hipotensiju, hipertensiju, angioedēmu, kakla kairinājumu, izsitumus, ieskaitot nātreni, niezi, muskuļu sāpes, vazovagālas reakcijas (piemēram, presinkope, sinkope), reiboni un diaforēzi.

Ja rodas ar infūziju saistīta reakcija, jāapsver iespēja palēnināt vai pārtraukt infūziju un jālieto atbilstošas zāles un/vai jānodrošina atbalstoša aprūpe.

Vīrusu rezistence

Klīniskie pētījumi ar regdanvimabu tika veikti indivīdiem, kuri pārsvarā bija inficēti ar savvaļas tipa vīrusu un alfa (Apvienotās Karalistes izcelsme/B.1.1.7 līnija) variantu. Dati par regdanvimaba klīnisko efektivitāti pret dažiem cirkulējošiem SARS-CoV-2 variantiem ar samazinātu jutību *in vitro* pašlaik ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Farmakokinētiskā mijiedarbība

Mijiedarbības pētījumi ar regdanvimabu nav veikti.

Regdanvimabs ir monoklonāla antivielā, kas netiek izvadīta caur nierēm vai metabolizēta ar citohroma P450 enzīmu starpniecību, līdz ar to ir maz ticama tā mijiedarbība ar vienlaikus lietotām zālēm, kas tiek izdalītas caur nierēm vai ir citohroma P450 enzīmu substrāti, induktori vai inhibitori.

Farmakodinamiskā mijiedarbība

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Reproduktivitātes un attīstības pētījumi ar regdanvimabu nav veikti.

Neklīniski reproduktīvās toksicitātes pētījumi ar regdanvimabu nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Audu krusteniskās reaktivitātes (*tissue cross-reactivity* – TCR) pētījumos ar regdanvimabu, izmantojot cilvēka augļa un jaundzimušā audus, augļa audos netika konstatēta saistīšanās, kas radītu klīniskas bažas. Ir zināms, ka cilvēka imūnglobulīna G1 (IgG1) antivielas šķērso placentāro barjeru; līdz ar to regdanvimabam ir potenciāls tikt pārnestam no mātes auglim. Nav zināms, vai regdanvimaba iespējamā nokļūšana augļa asinīs nodrošina terapeitisku ieguvumu vai rada risku auglim.

Regdanvimabu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja paredzamais ieguvums mātei attaisno iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai pēc norīšanas regdanvimabs izdalās mātes pienā vai uzsūcas sistēmiski. Ja klīniski nepieciešams, var apsvērt regdanvimaba lietošanu barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Fertilitātes pētījumi nav veikti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Regkirona neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Kopumā klīniskos pētījumos regdanvimabu saņēma 906 veselas personas un pacienti, kuri nebija hospitalizēti. Informācija par regdanvimaba drošumu ir balstīta uz tā lietošanu ambulatoriem (nehospitalizētiem) pacientiem ar COVID-19.

Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības 2. tabulā ir uzskaitītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un rašanās biežumam; par tām ziņots saistībā ar regdanvimaba lietošanu, pamatojoties uz pieredzi klīniskajos pētījumos ar veseliem indivīdiem un COVID-19 pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu slimības gaitu, kā arī blakusparādības, par kurām ziņots pēcreģistrācijas periodā. Biežums ir noteikts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir norādītas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula. Blakusparādību saraksts tabulas veidā

Orgānu sistēmu klase Sastopamības biežums	Nevēlamā blakusparādība
<i>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</i>	
Retāk	Ar infūziju saistītās reakcijas ¹

¹ Ar infūziju saistītās reakcijas (ISR) ietver paaugstinātu jutību un anafilaksi, kā arī tālāk sadaļā "Ar infūziju saistītās reakcijas" aprakstītos simptomus, par kuriem ziņots kā par ISR. Anafilakse tika atklāta pēcreģistrācijas periodā.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Ar infūziju saistītās reakcijas

Ar infūziju saistītās reakcijas uzreiz pēc infūzijas tika novērotas 0,6% pacientu, kuri saņēma regdanvimabu, un 1,2% pacientu, kuri saņēma placebo. Tika ziņots par diviem gadījumiem ar vieglu drudzi, hipertensiju un aizdusu un ar vidēji smagu drudzi un vienu gadījumu ar smagu hipertensiju un vidēji smagām sirdsklauvēm, presinkopi un nātrēni pacientiem, kuri saņēma regdanvimabu. Visi pacienti regdanvimaba grupā atveseļojās pēc notikumiem.

Pēcreģistrācijas periodā vienā gadījumā tika ziņots par anafilaksi infūzijas ar regdanvimabu laikā, un simptomi bija aizdusa, diskomforts krūškurvī un klepus.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos regdanvimabs tika ievadīts vienreizējās devās līdz 8000 mg bez devu ierobežojošas toksicitātes. Pārdozēšanas gadījumā ārstēšanā ir jāiekļauj vispārēji atbalstoši pasākumi, ieskaitot vitālo rādītāju un pacienta klīniskā stāvokļa novērošanu. Nav specifiska antidota regdanvimaba pārdozēšanas gadījumā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Imūnserumi un imūnglobulīni, pretvīrusu monoklonālās antivielas, ATĶ kods: J06BD06

Darbības mehānisms

Regdanvimabs ir rekombinanta cilvēka monoklonālā IgG1 antiViela, kas saistās ar SARS-CoV-2 pīķa proteīna receptorus saistošo domēnu (*receptor binding domain*, RBD) un līdz ar to bloķē ieeju šūnās un SARS-CoV-2 infekciju.

Pretvīrusu aktivitāte

Regdanvimaba SARS-CoV-2 (BetaCoV/Korea/KCDC03/ 2020) neitralizējošā darbība *in vitro* tika novērtēta ar plaku samazināšanas neitralizācijas testu (*plaque reduction neutralisation test*, PRNT), izmantojot VeroE6 šūnas. Regdanvimabs neitralizēja šo SARS-CoV-2 veidu pie IC₅₀ vērtības 9,70 ng/ml un IC₉₀ vērtības 25,09 ng/ml.

Plaku samazināšanas neitralizācijas tests (PRNT), lietojot autentisku SARS-CoV-2 vīrusa variantu, norāda, ka regdanvimabs saglabāja aktivitāti pret alfa (AK izcelsmes/B.1.1.7 līnija), zēta (Brazīlijas izcelsmes/P.2), jota (Ņujorkas izcelsmes/B.1.526) un ēta (Nigērijas izcelsmes/B.1.525) variantiem. Tika novērota samazināta neitralizējošā iedarbība pret gamma (Brazīlijas izcelsmes/P.1), bēta (Dienvidāfrikas izcelsmes/B.1.351), epsilon (Kalifornijas izcelsmes/B.1.427 un B.1.429 variantiem), kapa (Indijas izcelsmes/B.1.617.1) un delta (Indijas izcelsmes/B.1.617.2) variantiem (2. tabula). Mikroneitralizācijas dati, izmantojot autentisku SARS-CoV-2 vīrusa variantu, norāda, ka regdanvimabs saglabā aktivitāti pret alfa variantu un tam ir samazināta aktivitāte pret bēta un gamma variantiem (2. tabula).

3. tabula. Regdanvimaba neitralizācijas dati pret autentisku SARS-CoV-2 un pseidovīrusu

Līnija ar S proteīna substitūciju	Nozīmīgākās pārbaudītās substitūcijas ^a	Cik reizes samazinās uzņēmība (autentisks vīruss)	Cik reizes samazinās uzņēmība (pseudovīruss) ^f
B.1.1.7 (Alfa, AK)	N501Y/P681H	Bez izmaiņām ^{b, d, e}	Bez izmaiņām ^b
P.1 (Gamma, Brazīlija)	K417T/E484K/N501Y	137,88 ^c /167,90 ^d	61,42
P.2 (Zēta, Brazīlija)	E484K	Bez izmaiņām ^{b, d}	8,66
B.1.351 (Bēta, Dienvidāfrika)	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 (Iota, Ņujorka) ^c	E484K/A701V	Bez izmaiņām ^{b, d}	6,84
B.1.525 (Ēta, Nigērija)	E484K/Q677H	Bez izmaiņām ^{b, d}	7,22

Līnija ar S proteīna substitūciju	Nozīmīgākās pārbaudītās substitūcijas ^a	Cik reizes samazinās uzņēmība (autentisks vīruss)	Cik reizes samazinās uzņēmība (pseudovīruss) ^f
B.1.617.1 (Kappa, 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	Nav noteikts	63,65
C.37 (Lambda, Peru)	L452Q/F490S	Nav noteikts	15,50
B.1.621 (Mī, Kolumbija)	R346K/E484K/N501Y/P681H	Nav noteikts	38,65
B.1.1.529 (Omikrons, Dienvidāfrika)	K417N/T478K/E484A/N501Y	Nav noteikts	Nav aprēķināts ^g

^a Variantiem ar vairāk nekā vienu substitūciju tiek norādītas tikai tās, kas visvairāk ietekmē aktivitāti

^b Bez izmaiņām: uzņēmības samazinājums < 5 reizes

^c Ne visi Ņujorkas līnijas izolāti ietver E484K substitūciju (dati uz 2021. gada februāri)

^d Pētījums tika veikts, lietojot plaku samazināšanas neitralizācijas testu

^e Pētījums tika veikts, lietojot mikroneitralizācijas testu

^f Galvenās substitūcijas globālajiem variantiem tika testētas ar pseudovīrusa testu

^g Nav aprēķināts (IC₅₀ > 1 mg/ml)

Vīrusu rezistence

In vitro kultivējot autentiskus SARS-CoV-2 vīrusus VeroE6 šūnās regdanvimaba klātbūtnē vai bez tā, identificēja aminoskābes substitūciju S494P piķa proteīna RBD. Pseudovīrusa testa rezultāti ar Q493K, Q493R, S494L un S494P uzrādīja IC₅₀ virs 500 ng/ml.

Pētījuma CT-P59 3.2 (3. fāze) vizītēs savāktie sekvenču datus bija pieejami par 557 COVID-19 pacientiem (240 ar regdanvimabu ārstētiem pacientiem un 317 ar placebo ārstētiem pacientiem). Pie alēļu frakcijas ≥ 15% N501Y bija visbiežāk konstatētais variants 76,7% (184/240) pacientu regdanvimaba grupā un 79,5% (252/317) pacientu placebo grupā. Sākumā nevienam pacientam nebija L452R, T478K un P681R mutāciju kombinācijas (saistīta ar delta variantu). Trīs pacientiem (nevienam no regdanvimaba grupas un 3 pacientiem no placebo grupas) bija K417N, E484K un N501Y mutāciju kombinācija (bēta variants), bet 10 pacientiem (5 pacienti no katras grupas) bija K417T, E484K un N501Y mutāciju kombinācija (gamma variants).

Varianti ar *in vitro* samazinātu jutību piķa proteīna aminoskābju pozīcijās Q493K/R vai S494P/L pie alēļu frakcijas ≥ 15% tika konstatēti 17,9% (43/240) pacientu regdanvimaba grupā un nevienam pacientam placebo grupā pēc ārstēšanas. Fenotipēšanas novērtējumi tika veikti ar RBD variantiem pie alēļu biežuma ≥ 15% un visiem variantiem epitopā, kas tika konstatēti genotipēšanā ar regdanvimabu ārstētiem pacientiem pētījumā CT-P59 3.2 (3. fāze), tostarp F342S, R403G/T, Y449H, Y453C, L455F/S, K458R, F486I, L492S, Q493L, S494T un F490I, izmantojot uz luciferāzi balstītu pseudovīrusa testu. Visiem šiem variantiem, izņemot L455F/S, F486I, Q493L un S494T variantus, jutības samazināšanās bija mazāka par piecām reizēm. Šiem variantiem izmaiņas bija > 20 reizes.

Klīniskā efektivitāte

Pētījuma CT-P59 3.2 III fāze bija randomizēts, dubultmaskēts, ar placebo kontrolēts klīniskais pētījums, kurā tika pētīta ārstēšana ar regdanvimabu starp nevakcinētiem pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu vai smagu COVID-19 un kurš tika veikts vairākās valstīs, tostarp Eiropas Savienības (79,5%) un Āzijas (0,9%) valstīs, kā arī Amerikas Savienotajās Valstīs (7,6%). Pētījumā tika iekļauti pieauguši pacienti, kuri nebija hospitalizēti, kuriem bija viens vai vairāki COVID-19 simptomi ≤ 7 dienas, skābekļa piesātinājums > 94% istabas gaisā un kuriem nebija nepieciešama papildu skābekļa terapija; pacienti tika iekļauti no 2021. gada 18. janvāra, un klīniskās efektivitātes mērķa

kritēriji tika analizēti, izmantojot datus, kuri bija apkopoti līdz 2021. gada 21. maijam. Ārstēšana tika uzsākta pēc pozitīva SARS-CoV-2 vīrusa infekcijas testa rezultāta noteikšanas.

Kopumā randomizēti 1315 pacienti attiecībā 1:1, lai saņemtu vienu regdanvimaba 40 mg/kg (N = 656) vai placebo (N = 659) infūziju 60 minūšu laikā.

Efektivitātes primārais mērķa kritērijs bija to pacientu īpatsvars, kuriem līdz 28. dienai bija tādi klīniskie simptomi, kuru dēļ bija nepieciešama hospitalizācija, skābekļa terapija vai kuri nomira SARS-CoV-2 infekcijas dēļ. Šī analīze tika veikta visiem pacientiem, kuri pēc nejaušības principa tika izvēlēti pētījuma zāļu saņemšanai un kuriem bija smagas COVID-19 gaitas attīstības un/vai hospitalizācijas paaugstināts risks (ko definēja kā vismaz vienu esošu riska faktoru no šādiem smaga COVID-19 riska faktoriem: vecums >50 gadi, ĶMI >30 kg/m², sirds un asinsvadu slimība, ieskaitot hipertensiju, hroniska plaušu slimība, ieskaitot astmu, 1. vai 2. tipa cukura diabēts, hroniska nieru slimība, ieskaitot pacientus, kuri saņem dialīzi, hroniska aknu slimība un imūnsupresija saskaņā ar pētnieka vērtējumu).

No visiem randomizētajiem pacientiem 66,9% bija smaga COVID-19 attīstības un/vai hospitalizācijas paaugstināts risks. Pacientiem, kuriem bija paaugstināts risks progresēt līdz smagai COVID-19 gaitai un/vai hospitalizācijai, sākotnējā vecuma mediāna bija 54 gadi (diapazons: no 18 līdz 87); 19,4% pacientu bija vecumā no 65 gadiem un 4,0% pacientu bija vecumā no 75 gadiem; 53,6% pacientu bija vīrieši; 88,6% pacientu bija baltās rases pārstāvji, 19,9% bija latīņamerikāņi, 0,8% bija Āzijas rases pārstāvji un 0,8% pacientu bija melnās rases pārstāvji vai afroamerikāņi. Laika mediāna no sākotnējās simptomu parādīšanās bija 4 dienas; sākotnējā vidējā vīrusu slodze bija 5,8 log₁₀ kopijas/ml regdanvimaba terapijas grupā un 5,9 log₁₀ kopijas/ml placebo grupā. 47% un 52,4% pacientu attiecīgi bija viegla vai vidēji smaga COVID-19 gaita. Visbiežāk sastopamie riska faktori bija lielāks vecums (vecums >50 gadiem) (66,1%), sirds un asinsvadu slimība, ieskaitot hipertensiju (50,3%) un aptaukošanās (ĶMI >30 kg/m²) (47,2%).

Pacientu īpatsvars, kuriem līdz 28. dienai bija tādi klīniskie simptomi, kuru dēļ bija nepieciešama hospitalizācija, skābekļa terapija, vai kuri nomira SARS-CoV-2 infekcijas dēļ

4. tabula. Primārā mērķa kritērija rezultāti pētījumā CT-P59 3.2 (3. fāze)

		Regdanvimabs (40 mg/kg intravenoza infūzija)	Placebo
Pacientu īpatsvars, kuriem līdz 28. dienai bija tādi klīniskie simptomi, kuru dēļ bija nepieciešama hospitalizācija, skābekļa terapija, vai kuri nomira SARS-CoV-2 infekcijas dēļ	Īpatsvars (n, %)	14/446 (3,1%)	48/434 (11,1%)
	Starpība (95% TI)^a	-8,0 (-11,7; -4,5)	
	P vērtība^b	< 0,0001	

Piezīme: tika iekļauti klīniskie simptomi līdz 28. dienai, kuru dēļ bija nepieciešama hospitalizācija, skābekļa terapija vai pacients nomira SARS-CoV-2 infekcijas dēļ. Hospitalizācijas kritērijs ir ≥ 24 stundu akūta aprūpe. Skābekļa terapijas kritērijs ir vismaz 24 stundu papildu skābekļa piegāde un SpO₂ mērījuma rādījums telpas gaisā pirms papildu skābekļa lietošanas $\leq 94\%$.

- Īpatsvara atšķirība starp divām ārstēšanas grupām tika noteikta, lietojot Kohrāna-Manteļa-Henzela (CMH) īpatsvara vērtības, pie 95% stratificēta Ņūkomba (Newcombe) ticamības intervāla (TI) ar CMH īpatsvara vērtībām. Analīze tika stratificēta pēc vecuma (≥ 60 gadi salīdzinot ar < 60 gadiem), sākotnējām blakusslimībām (ir vai nav) un reģiona (ASV vai Eiropas Savienība, vai cits).
- Norādīta p vērtība no stratificēta CMH testa. CMH tests tika stratificēts pēc vecuma (≥ 60 gadi salīdzinot ar < 60 gadiem), sākotnējām blakusslimībām (ir vai nav) un reģiona (ASV vai Eiropas Savienība, vai cits).

Turklāt 3 pacienti nomira (1 pacients, kurš saņēma regdanvimabu, un 2 pacienti, kuri saņēma placebo)

COVID-19 pasliktināšanās dēļ.

Klīniskās izveseļošanās laiks līdz 14. dienai

Klīniskās izveseļošanās laiks tika noteikts kā laiks, kad pēc pētījuma zāļu ievadīšanas simptomi, kuri sākuma stāvoklī novērtēti kā “vidēji smagi” vai “smagi”, tiek novērtēti kā “viegli” vai “neesoši”, un simptomi, kuri sākotnēji novērtēti kā “viegli” vai “neesoši”, tiek novērtēti kā “neesoši”. Ja simptomu vērtējums ir “neesoši” sākuma stāvoklī, tad to vērtējumam “neesoši” jābūt vismaz 48 stundas. Ja sākuma stāvoklī simptomu vērtējums bija “neesoši”, bet to vērtējums pētījuma laikā mainījās uz “viegli”, “vidēji smagi” vai “smagi”, klīniskā izveseļošanās tika noteikta, kad simptomu vērtējums atkal bija “neesoši” vismaz 48 stundas. Klīniskā izveseļošanās pie nenoteiktiem simptomiem sākuma stāvoklī tika uzskatīta, ja simptomu vērtējums bija “neesoši” vismaz 48 stundas. Novērtētie simptomi bija drudža sajūta, klepus, elpas trūkums vai apgrūtināta elpošana, kakla sāpes, sāpes ķermenī vai muskuļos, nogurums un galvassāpes.

Pētījumā CT-P59 3.2.2 klīniskās izveseļošanās laika mediāna (vismaz 48 stundas) visiem randomizētajiem pacientiem, kuriem bija smaga COVID-19 attīstības un/vai hospitalizācijas paaugstināts risks, bija ievērojami īsāka pacientiem, kuri saņēma regdanvimabu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo (mediāna 9,27 dienas pret neapbrīninātu rādītāju). Tā kā mazāk nekā 50% pacientu placebo grupā sasniedza klīnisko izveseļošanās līdz 14. dienai, klīniskās izveseļošanās laika mediānu līdz 14. dienai nevarēja aprēķināt. Tomēr var pieņemt, ka augsta riska pacienti, kuri saņēma regdanvimabu, uzrādīja īsāku laiku līdz klīniskās izveseļošanās stāvoklim – vismaz 4,73 dienas, salīdzinot ar placebo grupu, pieņemot, ka klīniskās izveseļošanās laika mediāna pacientiem placebo grupā bija vismaz 14 dienas. Laika atšķirība līdz klīniskās izveseļošanās stāvoklim ārstēšanas grupās bija statistiski nozīmīga ($p < 0,0001$, [stratificēts logaritmiskā ranga tests]; klīniskās izveseļošanās attiecība [95% TI] = 1,58 (1,31; 1,90).

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus zālēm Regkirona par koronavīrusa 2019 slimības (COVID-19) ārstēšanu vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās un izkliede

Pēc ieteicamā devu režīma ievadīšanas (viena 40 mg/kg deva) pacientiem ar COVID-19 vidējais (VK%) C_{max} līmenis bija 1017 $\mu\text{g/ml}$ (27%).

Vidējais (VK%) izklijes tilpums līdzsvara koncentrācijā (V_{ss}) pēc regdanvimaba intravenozas ievadīšanas 40 mg/kg devā bija 83 ml/kg (26%) pacientiem ar COVID-19.

Eliminācija

Paredzams, ka regdanvimabs, tāpat kā endogēnais IgG, tiek sašķelts līdz nelieliem peptīdiem un aminoskābēm katabolisma ceļā. Pacientiem ar COVID-19 netika novērotas būtiskas ar vecumu vai ķermeņa masu saistītas klīrensa vai izklijes tilpuma atšķirības.

Pētījumos pacientiem ar COVID-19 regdanvimaba 40 mg/kg devas vidējais klīrenss (VK%) bija 0,20 ml/h/kg(24%).

Pacientiem ar COVID-19 regdanvimaba 40 mg/kg devas vidējais (VK%) terminālais eliminācijas pusperiods bija 17 dienas (37%).

Linearitāte

Pamatojoties uz FK analīzes datiem veselām personām, regdanvimabs bija aptuveni proporcionāls devai ar maksimālu un sistēmisku lietošanu (C_{\max} , $AUC_{0-\text{last}}$ un $AUC_{0-\text{inf}}$) ar devas diapazonu no 10 mg/kg līdz 80 mg/kg.

Citas īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Saskaņā ar farmakokinētikas apakšgrupu analīzi regdanvimaba farmakokinētika gados vecākiem pacientiem neatšķiras no farmakokinētika gados jaunākiem pacientiem.

Pediatrikie pacienti

Regdanvimaba farmakokinētika pediatrikajiem pacientiem nav izvērtēta.

Aknu un nieru darbības traucējumi

Regdanvimaba farmakokinētika nav izvērtēta pacientiem ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem. Regdanvimabs neizmainītā veidā netiek izvadīts ar urīnu, līdz ar to nav sagaidāms, ka nieru darbības traucējumi varētu ietekmēt regdanvimaba iedarbību.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par audu krustenisko reaktivitāti un atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

3 nedēļu atkārtotu devu toksicitātes pētījumā *cynomolgus* sugas pērtiķiem 20% dzīvnieku, lietojot devu, kas aptuveni 9 reizes pārsniedz klīnisko devu cilvēkiem, novērota vidēji smaga vai izteikta neitrofilo leukocītu skaita un hematoloģisko raksturlielumu pārejoša samazināšanās.

AKR pētījumos ar regdanvimabu, izmantojot pieaugušu un jaundzimušu cilvēku, kā arī makaku sugas pērtiķu audus, tika novērota galvas un/vai muguras smadzeņu audu arahnoidālā apvalka šūnu specifiska pozitīva krāsošanās. Šīs atrades nebija saistītas ar neiroloģiskiem simptomiem un histopatoloģiskajām atradēm toksicitātes pētījumos, norādot, ka ir maz ticams, ka šīm AKR atradēm ir klīniska nozīme.

Kancerogenitātes, genotoksicitātes un reproduktīvās toksikoloģijas pētījumi ar regdanvimabu nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns
L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts
Polisorbāts 80
L-arginīna monohidrohlorīds
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Neatvērti flakoni

30 mēneši

Atšķaidīts šķīdums infūzijām

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 72 stundas no 2 °C līdz 8 °C temperatūrā vai 4 stundas ≤ 30 °C temperatūrā pēc atšķaidīšanas ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām.

No mikrobioloģiskā viedokļa pagatavotais šķīdums infūzijām jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek izmantots nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms šķīduma lietošanas ir atbildīgs lietotājs. Parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I klases stikla flakons ar hlorbutila gumijas aizbāzni

Iepakojuma lielums: 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Sagatavošana

Regkirona šķīdums infūzijām jā sagatavo kvalificētam veselības aprūpes speciālistam, izmantojot aseptiskas metodes.

- Izņemiet Regkirona flakonu(s) no ledusskapja aptuveni 20 minūtes pirms sagatavošanas un nogaidiet, līdz tas(tie) sasniedz istabas temperatūru (nepārsniedzot 30 °C temperatūru).
Nepakļaujiet tieša karstuma avota iedarbībai. Nekratiet flakonu(-s).
- Regkirona ir dzidrs vai opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums infūzijām. Pirms atšķaidīšanas vizuāli pārbaudiet, vai Regkirona flakonā(-os) nav redzamu daļiņu un vai šķīdums nav mainījis krāsu. Ja novērojat kādu no šādām izmaiņām, flakons(-i) ir jāizmet un šķīduma sagatavošanai jāizmanto jauns flakons(-i).
- Aprēķiniet kopējo ievadāmo Regkirona tilpumu (skatīt apakšpunktu 4.2).
- Atšķaidiet Regkirona maisā, kas satur 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma infūzijām. Kopējam zāļu un nātrija hlorīda tilpumam jābūt 250 ml.
 - Izvelciet no 250 ml infūziju maisa nepieciešamo 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma tilpumu (kas ir vienāds ar aprēķināto Regkirona tilpumu) un iznīciniet to.
 - Ar sterilu šļirci izvelciet aprēķināto Regkirona tilpumu no flakona(-iem).
 - Pārnēsiet Regkirona infūziju maisā.
- Uzmanīgi ar rokām apvēršiet intravenozo infūziju maisu aptuveni 10 reizes, lai samaisītu tā saturu. **Nekratiet.**

Lietošana

Regkirona šķīdums injekcijām jāievada kvalificētam veselības aprūpes speciālistam.

- Sagatavojiet infūzijai nepieciešamos materiālus: infūzijas komplektu ar infūzijas caurulītes filtru (ieteicams PES (poliētersulfona) filtrs ar poru izmēru 1,2 μm vai mazāk).
- Pievienojiet infūzijas komplektu intravenozās infūzijas maisam.

- Uzpildiet infūzijas komplektu.
- Ievadiet intravenozas infūzijas veidā ar sūkni 60 minūšu laikā.
- Sagatavoto šķīdumu infūzijām nedrīkst ievadīt vienlaicīgi ar citām zālēm.

Iznīcināšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1597/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2021. gada 12. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I)
UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātājā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;

- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

FLAKONA KASTĪTE (KONCENTRĀTS INFŪZIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Regkirona 60 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
regdanvimab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml satur 60 mg regdanvimaba

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80, L-arginīna monohidrohlorīds, ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons (960 mg/16 ml)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt. Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/21/1597/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE (KONCENTRĀTS INFŪZIJU ŠĶĪDUMA PAGATAVOŠANAI)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Regkirona 60 mg/ml sterils koncentrāts
regdanvimab
i.v. lietošanai pēc atšķaidīšanas

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

960 mg/16 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Regkirona 60 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai regdanvimab

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Regkirona un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Regkirona lietošanas
3. Kā lietot Regkirona
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Regkirona
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Regkirona un kādam nolūkam to lieto

Zāļu Regkirona aktīvā viela ir regdanvimabs. Tā ir monoklonāla antivielā, ko lieto SARS-CoV-2 vīrusa izraisītas COVID-19 slimības ārstēšanai.

Regkirona lieto pieaugušiem pacientiem ar COVID-19, kuriem nav nepieciešama papildu skābekļa terapija un kuriem ir smaga COVID-19 attīstības paaugstināts risks.

Šīs zāles novērš vīrusa iekļūšanu cilvēka šūnās, saistoties pie SARS-CoV-2 pīķa proteīna. Kad zāles piesaistās pie pīķa proteīna, tiek bloķēta mijiedarbība starp vīrusu un šūnas receptoriem un samazinās vīrusa spēja iekļūt organisma šūnās. Tās var palīdzēt organismam pretoties vīrusa infekcijai, kā arī var palīdzēt novērst smagāku slimības gaitu.

2. Kas Jums jāzina pirms Regkirona lietošanas

Nelietojiet Regkirona šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret regdanvimabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

➔ **Konsultējieties ar ārstu vai medmāsu iespējami ātri, ja tas uz Jums attiecas.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Reakcijas pēc zāļu ievadīšanas

Šīs zāles var izraisīt alerģiskas reakcijas vai citas reakcijas pēc zāļu saņemšanas. Skatīt arī 4. punktu "Iespējamās blakusparādības". Var būt šādi simptomi:

- drudzis;
- apgrūtināta elpošana;
- elpas trūkums, paātrināta elpošana vai paātrināta sirdsdarbība;
- drebuļi;
- noguruma sajūta;

- neritmiska, ātra vai lēna sirdsdarbība;
- diskomforts vai sāpes krūškurvī;
- vājums;
- apjukums;
- slikta dūša;
- galvassāpes;
- elpas trūkums, sēkšana;
- pazemināts vai paaugstināts asinsspiediens;
- sejas, lūpu vai kakla pietūkums (angioedēma);
- izsitumi, ieskaitot nātreni;
- nieze;
- sāpes muskuļos;
- ģībšanas sajūta;
- reibonis;
- svīšana.

➔ Ja Jums parādās jebkurš no šiem simptomiem, **steidzami meklējiet medicīnisko palīdzību.**

Bērni un pusaudži

Šīs zāles nav piemērotas lietošanai bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, jo nav pieejami dati par šo zāļu drošumu un iedarbību šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Regkirona

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis.

Vēl nav zināms, vai Regkirona ietekmē citas zāles un vai to ietekmē citas zāles. Jūsu veselības aprūpes komanda uzraudzīs, vai neparādās pazīmes, kas norāda uz zāļu savstarpējo ietekmi.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms Regkirona lietošanas **konsultējieties ar ārstu.** Ārsts noteiks, vai iespējama ir ārstēšanas ar Regkirona ieguvums būs lielāks par iespējamajiem riskiem Jums un Jūsu bērnam.

Nav zināms, vai Regkirona sastāvdaļas izdalās mātes pienā. **Ja barojat bērnu ar krūti, Jums jākonsultējas ar ārstu,** pirms saņemat Regkirona.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav sagaidāms, ka Regkirona varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

3. Kā lietot Regkirona

Šīs zāles Jums ievadīs medmāsa vai ārsts pa pilienam vēnā (intravenozas infūzijas veidā) 60 minūšu laikā.

Ieteicamā deva ir vienreizēja 40 mg/kg. Šīs zāles jāievada 7 dienu laikā pēc simptomu parādīšanās.

Šīs zāles var izraisīt ar infūziju saistītās reakcijas pēc zāļu saņemšanas. Ārstēšanas laikā Jūs rūpīgi uzraudzīs, un Jūs novēros vismaz 1 stundu pēc infūzijas beigām.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pastāstiet ārstam vai medmāsi, ja pamanāt kādu no tālāk minētajām blakusparādībām:

- **Retāk:** var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem
 - Alerģiskas reakcijas infūzijas dēļ (piemēram, drudzis, apgrūtināta elpošana, neregulāra, ātra vai lēna sirdsdarbība, augsts asinsspiediens, izsitumi, ieskaitot nātreni, nieze, ģībšanas sajūta).

Parasti šāda veida reakcijas rodas dažu minūšu līdz vairāku stundu laikā pēc infūzijas pabeigšanas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Regkirona

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Nesasaldēt.

Nelietojiet šīs zāles, ja pirms lietošanas pamanāt redzamas daļiņas vai šķīdums ir mainījis krāsu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Regkirona satur

- Aktīvo vielu sauc par regdanvimabu. Flakons satur 960 mg regdanvimaba 16 mililitros (60 mg/ml).
- Citas sastāvdaļas ir L-histidīns, L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 80, L-arginīna monohidrohlorīds un ūdens injekcijām.

Regkirona ārējais izskats un iepakojums

Šīs zāles ir dzidrs vai opalescējošs, bezkrāsains vai gaiši dzeltens šķīdums stikla flakonā ar gumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu ar noņemamu virsmu, kas tiek piegādātas kā koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Regkirona ir pieejams iepakojumos ar 1 flakonu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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
MaĎarsko
Tel: +36 1 231 0493
healthcare.hu@celltrionhc.com

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.
Plašāku informāciju, lūdzu, skatiet zāļu aprakstā.

Norādījumi veselības aprūpes speciālistiem

Regkirona 60 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai regdanvimab

Katrs vienreizējās lietošanas flakons satur 960 mg regdanvimaba 16 mililitros.

Regdanvimabs jāievada tikai tādos apstākļos, kuros veselības aprūpes speciālisti var nodrošināt tūlītēju pieeju atbilstošam reanimācijas aprīkojumam un zālēm, ar kurām ārstē smagas infūzijas reakcijas, ieskaitot anafilaksi.

Infūzijas laikā un vismaz 1 stundu pēc tās pacients jānovēro, vai neparādās blakusparādības.

Ja rodas klīniski nozīmīgas paaugstinātas jutības reakcijas vai anafilakses pazīmes un simptomi, nekavējoties pārtrauciet zāļu ievadīšanu un uzsāciet lietot atbilstošas zāles un/vai atbalsta terapiju.

Atšķaidiet koncentrātu ar nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām

Regkirona šķīdums infūzijām jāgatavo kvalificētam veselības aprūpes speciālistam, izmantojot aseptiskas metodes.

- Izņemiet Regkirona flakonu(s) no ledusskapja aptuveni 20 minūtes pirms sagatavošanas un nogaidiet, līdz tas(tie) sasniedz istabas temperatūru (nepārsniedzot 30 °C temperatūru). **Nepakļaujiet tieša karstuma avota iedarbībai. Nekratiet flakonu(-s).**
- Regkirona ir dzidrs vai opalescējošs, bezkrāsains vai iedzeltens šķīdums infūzijām. Pirms atšķaidīšanas vizuāli pārbaudiet, vai Regkirona flakonā(-os) nav redzamu daļiņu un vai šķīdums nav mainījis krāsu. Ja novērojat kādu no šādām izmaiņām, flakons(-i) ir jāizmet un šķīduma sagatavošanai jāizmanto jauns flakons(-i).
- Aprēķiniet kopējo ievadāmo Regkirona tilpumu. Tālāk norādīts, kā aprēķināt Regkirona tilpumu.

Aprēķins, lai noteiktu kopējo ievadāmo Regkirona tilpumu:

$$\frac{\text{Pacienta ķermeņa masa (kg)} \times \text{Regkirona deva (40 mg/kg)}}{\text{Flakona koncentrācija (60 mg/ml)}} = \text{Regkirona tilpums (ml)}$$

Aprēķins, lai noteiktu kopējo nepieciešamo Regkirona flakonu skaitu:

$$\frac{\text{Kopējais ievadāmais Regkirona tilpums (ml)}}{\text{Kopējais flakona tilpums (16 ml/flakons)}} = \text{nepieciešamais Regkirona flakonu skaits}$$

1. tabula. Aprēķina paraugs pacientiem, kuru ķermeņa masa ir 40–120 kg un kuri saņem ieteicamo Regkirona 40 mg/kg devu

Ķermeņa masa (kg)	Kopējā deva (mg)	Tilpums (ml)	Flakoni (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

Piezīme: ja pacienta ķermeņa masa pārsniedz 200 kg, devas aprēķināšanā jāizmanto 200 kg. Maksimālā ieteicamā deva ir 8000 mg.

- Atšķaidiet Regkirona maisā, kas satur 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma infūzijām. Kopējam zāļu un nātrija hlorīda tilpumam jābūt 250 ml.
 - Izvelciet no 250 ml infūziju maisa nepieciešamo 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma tilpumu (kas ir vienāds ar aprēķināto Regkirona tilpumu) un iznīciniet to.
 - Ar sterilu šļirci izvelciet aprēķināto Regkirona tilpumu no flakona(-iem).
 - Pārnēsiet Regkirona infūziju maisā.

- Uzmaniģi ar rokām apvērsiet intravenozo infūziju maisu aptuveni 10 reizes, lai samaisītu tā saturu. **Nekratiet.**
- Šīs zāles nesatur konservantu, tāpēc atšķaidītais šķīdums infūzijām jāizmanto nekavējoties. Pēc atšķaidīšanas ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām aseptiskos apstākļos sagatavotais Regkirona infūzijas šķīdums 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumā ir fizikāli un ķīmiski stabils 72 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā vai 4 stundas ≤ 30 °C temperatūrā.
- No mikrobioloģiskā viedokļa pagatavotais šķīdums infūzijām jāizlieto nekavējoties. Ja tas netiek izmantots nekavējoties, par šķīduma uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms šķīduma lietošanas ir atbildīgs lietotājs. Parasti uzglabāšanas laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 °C – 8 °C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Ja šķīdums ir uzglabāts ledusskapī, nogaidiet, līdz infūziju šķīdums sasniedz istabas temperatūru (līdz 30 °C) aptuveni 20 minūtes pirms ievadīšanas.

Ievadiet infūzijas veidā

Regkirona šķīdums injekcijām jāievada kvalificētam veselības aprūpes speciālistam.

- Sagatavojiet infūzijai nepieciešamos materiālus: infūzijas komplektu ar infūzijas caurulītes filtru (ieteicams PES (poliētersulfona) filtrs ar poru izmēru 1,2 μm vai mazāk).
- Pievienojiet infūzijas komplektu intravenozās infūzijas maisam.
- Uzpildiet infūzijas komplektu.
- Ievadiet intravenozas infūzijas veidā ar sūkni 60 minūšu laikā.
- Sagatavoto šķīdumu infūzijām nedrīkst ievadīt vienlaicīgi ar citām zālēm.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.