

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Regkirona 60 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 960 mg regdanvimab*.
Elke ml concentraat bevat 60 mg regdanvimab.

* Regdanvimab is een recombinant humaan monoklonaal IgG1-antilichaam geproduceerd in een zoogdiercellijn (ovariumcellen van de Chinese hamster) via recombinant-DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).
Heldere tot opalescente, kleurloze tot bleekgele oplossing met een pH van 5,7 - 6,3 en een osmolaliteit van 250 - 300 milliosmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Regdanvimab is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met coronavirusziekte 2019 (COVID-19) die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en die een verhoogd risico hebben op een ernstig verloop van COVID-19 (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Regdanvimab mag alleen worden toegediend in een omgeving waarin beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg directe toegang hebben tot geschikte reanimatieapparatuur en geneesmiddelen voor de behandeling van een ernstige infuusreactie, waaronder anafylaxie, en waar patiënten klinisch geobserveerd kunnen worden tijdens de toediening en gedurende ten minste 1 uur nadat de infusie is voltooid (zie rubriek 4.4).

Dosering

De aanbevolen dosering regdanvimab bij volwassenen is één intraveneuze infusie van 40 mg/kg. Regdanvimab moet worden toegediend binnen 7 dagen na de start van de symptomen van COVID-19 (zie rubriek 5.1).

Het volume Regkirona wordt als volgt berekend.

Berekening voor het bepalen van het totale volume Regkirona dat moet worden toegediend:

$$\frac{\text{Lichaamsgewicht (kg) van de patiënt} \times \text{dosis Regkirona (40 mg/kg)}}{\text{Concentratie injectieflacon (60 mg/ml)}} = \text{volume Regkirona (ml)}$$

Berekening voor het bepalen van het totale aantal benodigde injectieflacons met Regkirona:

$$\frac{\text{Totaal volume Regkirona (ml) dat moet worden toegediend}}{\text{Totaal volume per injectieflacon (16 ml/injectieflacon)}} = \text{aantal benodigde injectieflacons met Regkirona}$$

Tabel 1: Voorbeeldberekeningen voor patiënten aan wie de aanbevolen dosis van 40 mg/kg Regkirona wordt toegediend voor een gewicht van 40 kg tot 120 kg

Lichaamsgewicht (kg)	Totale dosis (mg)	Volume (ml)	Injectieflacons (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

Opmerking: als het gewicht van de patiënt meer dan 200 kg is, moet 200 kg worden gebruikt voor de dosisberekening. De maximale aanbevolen dosis is 8 000 mg.

Speciale populaties

Ouderen

Voor oudere patiënten is geen dosisaanpassing van regdanvimab vereist (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie

Dosisaanpassingen worden niet aanbevolen.

Verminderde leverfunctie

Dosisaanpassingen worden niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van regdanvimab bij pediatrische patiënten zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor intraveneus gebruik.

Regkirona moet worden verdund en intraveneus worden toegediend over een periode van 60 minuten.

De infusiesnelheid mag worden verlaagd of de infusie mag worden onderbroken als de patiënt tekenen vertoont van infusiegerelateerde reacties of andere ongewenste reacties, en er moet geschikte behandeling gestart worden indien nodig (zie rubriek 4.4).

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Overgevoeligheid waaronder infusiegerelateerde reacties en anafylactische reacties

Overgevoelighedsreacties, waaronder infusiegerelateerde en anafylactische reacties, zijn waargenomen tijdens en na de toediening van regdanvimab (zie rubriek 4.8).

Patiënten dienen klinisch gecontroleerd te worden tijdens de toediening en moeten gedurende ten minste 1 uur nadat de infusie voltooid is goed geobserveerd worden.

Mogelijke tekenen en symptomen van infusiegerelateerde reacties zijn koorts, moeilijk ademen, verminderde zuurstofsaturatie, koude rillingen, vermoeidheid, aritmie (bijvoorbeeld atriumfibrillatie, tachycardie, bradycardie, hartkloppingen), pijn of ongemak op de borst, zwakte, veranderde mentale toestand, misselijkheid, hoofdpijn, bronchospasme, hypotensie, hypertensie, angio-oedeem, keelirritatie, huiduitslag waaronder urticaria, pruritus, myalgie, vasovagale reacties (bijvoorbeeld presyncope, syncope), duizeligheid en diaforese.

Als er een infusiegerelateerde reactie optreedt, moet vertragen of stoppen van de infusie worden overwogen en moeten er geschikte geneesmiddelen worden toegediend en/of moet er ondersteunende zorg worden geboden.

Antivirale resistentie

De klinische onderzoeken met regdanvimab werden uitgevoerd bij proefpersonen die voornamelijk waren geïnfecteerd met het wildtypevirus en de alfavariant (oorsprong uit het VK/B.1.1.7-afstamming). De klinische werkzaamheidsgegevens voor regdanvimab tegen sommige circulerende SARS-CoV-2-varianten met verminderde in-vitrogevoeligheid zijn momenteel beperkt (zie paragraaf 5.1).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacokinetische interacties

Er is geen onderzoek naar interacties met regdanvimab uitgevoerd.

Regdanvimab is een monoklonaal antilichaam dat niet via de nieren wordt uitgescheiden of gemetaboliseerd door cytochroom P450-enzymen. Daarom worden interacties met gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen die via de nieren worden uitgescheiden of die substraten, inductoren of remmers van het cytochroom P450-enzym zijn, onwaarschijnlijk geacht.

Farmacodynamische interacties

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen voortplantings- en ontwikkelingsonderzoeken uitgevoerd met regdanvimab.

Er zijn geen niet-klinische onderzoeken naar reproductietoxiciteit uitgevoerd met regdanvimab (zie rubriek 5.3). Bij TCR-onderzoeken (*Tissue Cross-Reactivity*, weefselkruisreactiviteit) met regdanvimab en menselijke foetale en neonatale weefsels werd geen klinisch verontrustende binding in de foetale weefsels vastgesteld. Van IgG1-antilichamen (humaan immunoglobuline G1) is bekend dat deze de placentabarrière kunnen passeren. Daarom is het mogelijk dat regdanvimab kan worden overgedragen van de moeder naar de zich ontwikkelende foetus. Het is niet bekend of deze potentiële overdracht van regdanvimab een behandelingsvoordeel of risico voor de zich ontwikkelende foetus met zich meebrengt.

Regdanvimab mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het verwachte voordeel voor de moeder het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

Borstvoeding

Het is niet bekend of regdanvimab wordt uitgescheiden in de moedermelk of systemisch wordt geabsorbeerd na inname. Toediening van regdanvimab tijdens het geven van borstvoeding kan worden overwogen indien klinisch geïndiceerd.

Vruchtbaarheid

Er is geen onderzoek naar vruchtbaarheid uitgevoerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Regkirona heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In totaal zijn er 906 proefpersonen aan regdanvimab blootgesteld in klinische onderzoeken met zowel gezonde vrijwilligers als patiënten die niet waren gehospitaliseerd. De veiligheid van regdanvimab is gebaseerd op blootstelling van ambulante patiënten (zonder ziekenhuisopname) met COVID-19.

Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die werden gemeld voor regdanvimab op basis van de ervaringen van klinische onderzoeken met gezonde proefpersonen en patiënten met lichte tot matige COVID-19, evenals bijwerkingen die in de postmarketingervaring werden gemeld, zijn vermeld in tabel 2 op basis van systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1\ 000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10\ 000$ tot $< 1/1\ 000$). Voor elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 2: Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Systeem/orgaanklasse Frequentie	Bijwerking
<i>Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties</i>	
Soms	Infusiegerelateerde reacties ¹

¹ Infusiegerelateerde reacties (IRR's) zijn onder meer overgevoeligheid en anafylaxie, en symptomen die zijn gemeld als IRR's worden hieronder beschreven onder 'Infusiegerelateerde reacties'. Anafylaxie werd in de postmarketingervaring gemeld.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infusiegerelateerde reacties

Onmiddellijke infusiegerelateerde reacties werden gemeld voor 0,6% van de met regdanvimab behandelde patiënten en 1,2% van de met een placebo behandelde patiënten. De gemelde voorvallen van koorts, pruritus, hypertensie en dyspneu waren mild, met twee gevallen van koorts die matig waren en één geval van hypertensie dat ernstig was, en palpitate, presyncope en urticaria waren matig bij met regdanvimab behandelde patiënten. Alle patiënten in de regdanvimab-behandelgroep herstelden van de voorvallen.

In de postmarketingervaring werd één geval van anafylaxie gemeld tijdens infusie met regdanvimab met symptomen van dyspneu, ongemak op de borst en hoesten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken zijn enkelvoudige doses tot 8 000 mg toegediend zonder dosisbeperkende toxiciteit. Behandeling van overdosering dient te bestaan uit algemene ondersteunende maatregelen, waaronder het controleren van vitale functies en observatie van de klinische status van de patiënt. Er is geen specifiek antidotum voor overdosering met regdanvimab.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunsera en immunoglobulinen , antivirale monoklonale antilichamen, ATC-code: J06BD06

Werkingsmechanisme

Regdanvimab is een recombinant humaan monoklonaal IgG1-antilichaam dat zich bindt aan het RBD (receptorbindend domein) van het spike-eiwit van SARS-CoV-2, zodat binnendringing in de cel en de SARS-CoV-2-infectie worden geblokkeerd.

Antivirale activiteit

De neutralisatieactiviteit *in vitro* van regdanvimab tegen SARS-CoV-2 (BetaCoV/Korea/KCDC03/2020) werd beoordeeld door middel van de plaquereductie-neutralisatietest (PRNT) met VeroE6-cellen. Regdanvimab neutraliseerde deze SARS-CoV-2-stam met een IC₅₀-waarde van 9,70 ng/ml en een IC₉₀-waarde van 25,09 ng/ml.

De PRNT-test met de authentieke SARS-CoV-2-virusvariant liet zien dat regdanvimab activiteit behield tegen de varianten alfa (uit het VK/B.1.1.7-afstamming), zèta (uit Brazilië P.2), jota (uit New York, B.1.526) en èta (uit Nigeria/B.1.525). Er werd een verminderde neutraliserende activiteit tegen de varianten gamma (uit Brazilië/P.1), bèta (uit Zuid-Afrika/B.1.351), epsilon (uit Californië/B.1.427 en B.1.429), kappa (uit India/B.1.617.1) en delta (uit India/B.1.617.2) waargenomen (tabel 3). Microneutralisatiegegevens met de authentieke SARS-CoV-2-virusvariant duiden erop dat regdanvimab activiteit behoudt tegen de alfavariant en verminderde activiteit heeft tegen de bèta- en gammavarianten (tabel 3).

Tabel 3: Gegevens over neutralisatie van het authentieke SARS-CoV-2-virus en een pseudovirus voor regdanvimab

Afstamming met spike-eiwitsubstitutie	Belangrijkste geteste substituties ^a	Factor reductie in gevoeligheid (authentiek virus)	Factor reductie in gevoeligheid (pseudovirus) ^f
B.1.1.7 (alfa, VK)	N501Y/P681H	Geen verandering ^{b, d, c}	Geen verandering ^b
P.1 (gamma, Brazilië)	K417T/E484K/N501Y	137,88 ^c /167,90 ^d	61,42
P.2 (zèta, Brazilië)	E484K	Geen verandering ^{b, d}	8,66
B.1.351 (bèta, Zuid-Afrika)	K417N/E484K/N501Y	19,75 ^c /310,06 ^d	184,29
B.1.427 (epsilon, Californië)	L452R	73,89 ^d	34,97
B.1.429 (epsilon, Californië)	L452R	54,08 ^d	34,97

B.1.526 (jota, New York) ^c	E484K/A701V	Geen verandering ^{b, d}	6,84
B.1.525 (èta, Nigeria)	E484K/Q677H	Geen verandering ^{b, d}	7,22
B.1.617.1 (kappa, India)	L452R/E484Q/P681R	23,89 ^d	44,14
B.1.617.2 (delta, India)	L452R/T478K/P681R	182,99 ^d	27,70
AY.1 (deltaplus, India)	K417N/L452R/T478K	Niet bepaald	63,65
C.37 (lambda, Peru)	L452Q/F490S	Niet bepaald	15,50
B.1.621 (mu, Colombia)	R346K/E484K/N501Y/P681H	Niet bepaald	38,65
B.1.1.529 (omikron, Zuid-Afrika)	K417N/T478K/E484A/N501Y	Niet bepaald	Niet berekend ^g

a Voor varianten met meer dan één substitutie van belang wordt (worden) alleen degene(n) met de grootste invloed op activiteit vermeld

b Geen verandering: < 5-voudige reductie in gevoeligheid

c Niet alle isolaten van de New York-afstamming bevatten de E484K-substitutie (per februari 2021)

d Het onderzoek werd uitgevoerd met de plaquereductie-neutralisatietest

e Het onderzoek werd uitgevoerd met een microneutralisatieassay

f Belangrijkste substituties voor wereldwijde varianten zijn getest in een pseudovirusassay

g Niet berekend (IC₅₀ > 1 mg/ml)

Antivirale resistentie

Bij viruspassage *in vitro* met authentieke SARS-CoV-2-virussen in VeroE6-cellen in aanwezigheid/afwezigheid van regdanvimab werd een S494P-aminozuursubstitutie geïdentificeerd in het RBD van het spike-eiwit. Assayresultaten met een pseudovirus met Q493K, Q493R, S494L en S494P toonden IC₅₀ boven 500 ng/ml aan.

In onderzoek CT-P59 3.2 (fase 3) waren sequentiegegevens beschikbaar die tijdens studiebezoeken werden verzameld voor 557 patiënten met COVID-19 (240 met regdanvimab behandelde patiënten en 317 met placebo behandelde patiënten). Bij een allelfractie van $\geq 15\%$ was N501Y de meest frequent gedetecteerde variant die aanwezig was bij 76,7% (180/240) van de patiënten in de regdanvimab-groep en bij 79,5% (252/317) van de patiënten in de placebogroep. Op de baseline had geen van de patiënten een combinatie van L452R-, T478K- en P681R-mutaties (geassocieerd met de delta-variant). Drie patiënten (geen enkele uit de regdanvimab-groep en 3 patiënten uit de placebogroep) hadden de combinatie van K417N-, E484K- en N501Y-mutaties (de bèta-variant) en 10 patiënten (5 patiënten uit elke groep) hadden de combinatie van K417T-, E484K- en N501Y-mutaties (de gamma-variant).

Varianten met *in vitro* verminderde gevoeligheid bij spike-eiwit-aminozuurposities Q493K/R of S494P/L met een allelfractie van $\geq 15\%$ werden bij nabehandeling gedetecteerd bij 17,9% (43/240) van de patiënten in de regdanvimab-groep en geen enkele in de placebogroep. Beoordelingen met fenotypering werden uitgevoerd met varianten in het RBD bij een allelfrequentie van $\geq 15\%$ en alle bij genotypering gevonden varianten in de epitooop van de met regdanvimab behandelde patiënten in onderzoek CT-P59 3.2 (fase 3), waaronder F342S, R403G/T, Y449H, Y453C, L455F/S, K458R, F486I, L492S, Q493L, S494T en F490I met behulp van een op luciferase gebaseerde pseudovirus-assay. De afname van de gevoeligheid was voor al deze varianten minder dan vijf keer zo groot, behalve voor de varianten L455F/S, F486I, Q493L en S494T. De verandering voor deze varianten was > 20-voud.

Klinische werkzaamheid

Fase III van onderzoek CT-P59 3.2 was een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, klinisch onderzoek waarin regdanvimab werd bestudeerd voor de behandeling van ongevaccineerde volwassen patiënten met lichte tot matige COVID-19 en werd uitgevoerd in meerdere landen waaronder de Europese Unie (79,5%), de Verenigde Staten (7,6%) en Azië (0,9%). Aan dit onderzoek namen volwassen patiënten deel die niet waren gehospitaliseerd, ten minste een of meer symptomen van COVID-19 hadden gedurende ≤ 7 dagen, een zuurstofsaturatie hadden van $> 94\%$ bij kamerlucht en geen aanvullende zuurstoftherapie nodig hadden. Zij werden ingeschreven vanaf 18 januari 2021 en de eindpunten voor klinische werkzaamheid werden geanalyseerd op basis van de gegevens tot de cut-

offdatum van 21 mei 2021. De behandeling werd gestart na een positieve vaststelling van een virale infectie met SARS-CoV-2.

In totaal werden 1 315 patiënten gerandomiseerd in een verhouding van 1:1 voor de toediening van één infusie van regdanvimab met een dosering van 40 mg/kg (N = 656) of een placebo (N = 659) over een periode van 60 minuten.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was het aandeel patiënten met klinische symptomen waarvoor ziekenhuisopname of zuurstoftherapie vereist was of die leidden tot overlijden door een SARS-CoV-2-infectie tot dag 28. Dit werd geanalyseerd bij alle patiënten die willekeurig waren toegewezen aan het onderzoeksgeneesmiddel en die een verhoogd risico hadden op een ernstig verloop van COVID-19 en/of ziekenhuisopname (gedefinieerd als ten minste een van de volgende risicofactoren voor ernstige COVID-19: leeftijd > 50 jaar; BMI > 30 kg/m²; cardiovasculaire ziekte, waaronder hypertensie; chronische longziekte, waaronder astma; diabetes mellitus type 1 of type 2; chronische nieraandoening, waaronder dialysepatiënten; chronische leveraandoening; en patiënten met immuunsuppressie, naar het oordeel van de onderzoeker).

Van alle gerandomiseerde patiënten had 66,9 % een verhoogd risico op progressie naar ernstige COVID-19 en/of ziekenhuisopname. Van de patiënten met een verhoogd risico op een ernstig verloop van COVID-19 en/of ziekenhuisopname, was de mediane leeftijd op de baseline 54 jaar (bereik: 18 tot 87); 19,4% van de patiënten was 65 jaar of ouder en 4,0% van de patiënten was 75 jaar of ouder; 53,6% van de patiënten was man; 88,6% was blank, 19,9% was Ibero- of Latijns-Amerikaans, 0,8% was Aziatisch en 0,8% was negroïde of Afro-Amerikaans. De mediane tijd vanaf de start van de symptomen bedroeg 4 dagen; de gemiddelde virale belasting op de baseline was 5,8 log₁₀ kopieën/ml in de regdanvimab-behandelgroep en 5,9 log₁₀ kopieën/ml in de placebogroep. 47% en 52,4% van de patiënten had respectievelijk milde en matige COVID-19. De meest voorkomende risicofactoren waren gevorderde leeftijd (leeftijd > 50 jaar) (66,1%), cardiovasculaire ziekte, inclusief hypertensie, (50,3%) en obesitas (BMI > 30 kg/m²) (47,2%).

Aandeel patiënten met klinische symptomen waarvoor ziekenhuisopname of zuurstoftherapie vereist was of die leidden tot overlijden door een SARS-CoV-2-infectie tot dag 28

Tabel 4: Resultaat van primair eindpunt in onderzoek CT-P59 3.2 (fase III)

		Regdanvimab (40 mg/kg intraveneuze infusie)	Placebo
Het aandeel patiënten met klinische symptomen waarvoor ziekenhuisopname of zuurstoftherapie vereist was of die leidden tot overlijden door een SARS-CoV-2-infectie tot dag 28	Aandeel (n, %)	14/446 (3,1%)	48/434 (11,1%)
	Vershil (95%-BI)^a	-8,0 (-11,7, -4,5)	
	P-waarde^b	< 0,0001	

Opmerking: klinisch symptoom waarvoor ziekenhuisopname of zuurstoftherapie vereist was of dat leidde tot overlijden door een SARS-CoV-2-infectie tot dag 28 inbegrepen. Het criterium voor ziekenhuisopname is ≥ 24 uur acute zorg. De criteria voor zuurstoftherapie zijn ten minste 24 uur therapie met aanvullende zuurstof en SpO₂-meting van $\leq 94\%$ bij kamerlucht voorafgaand aan de toediening van extra zuurstof.

a Het verschil in aandeel tussen de twee behandelgroepen, geschat met de CMH-toets (Cochran-Mantel-Haenszel), en het 95% gestratificeerde Newcombe-betrouwbaarheidsinterval (BI) met de CMH-toets worden weergegeven. De analyse werd gestratificeerd op leeftijd (≥ 60 jaar of < 60 jaar), comorbiditeiten op de baseline (ja of nee) en regio (Verenigde Staten, Europese Unie of overig).

b De p-waarde van de gestratificeerde CMH-toets wordt weergegeven. De CMH-toets wordt gestratificeerd op leeftijd

(≥ 60 jaar of < 60 jaar), comorbiditeiten op de baseline (ja of nee) en regio (Verenigde Staten, Europese Unie of overig).

Bovendien overleden in totaal 3 patiënten (1 met regdanvimab behandelde en 2 met placebo behandelde patiënten) als gevolg van verergering van COVID-19.

Tijd tot klinisch herstel tot dag 14

De tijd tot klinisch herstel werd gedefinieerd als de tijd tot een beoordeling van symptomen na de toediening van het onderzoeksgeneesmiddel als 'licht' of 'afwezig' die op de baseline werden beoordeeld als 'matig' of 'ernstig', en een beoordeling van symptomen na toediening van het onderzoeksgeneesmiddel als 'afwezig' die op de baseline werden beoordeeld als 'licht' of 'afwezig'. Symptomen die 'afwezig' zijn in intensiteit op de baseline, moeten 'afwezig' blijven gedurende ten minste 48 uur. Een symptoom dat 'afwezig' was op de baseline maar 'ernstig', 'matig' of 'licht' in intensiteit werd tijdens het onderzoek, werd beschouwd als klinisch hersteld als dit weer veranderde in 'afwezig' gedurende ten minste 48 uur. Ontbrekende symptomen op de baseline werden beschouwd als klinisch hersteld als deze ten minste 48 uur 'afwezig' waren. Beoordeelde symptomen waren zich koortsig voelen, hoesten, kortademigheid of moeilijk ademen, zere keel, pijn in het lichaam of spierpijn, vermoeidheid en hoofdpijn.

De mediane tijd tot klinisch herstel (ten minste 48 uur) was bij alle gerandomiseerde patiënten met een verhoogd risico op progressie naar ernstige COVID-19 en/of ziekenhuisopname (zoals hierboven gedefinieerd) significant korter voor met regdanvimab behandelde patiënten dan voor patiënten die met een placebo werden behandeld (mediaan 9,27 dagen versus niet berekend). Aangezien minder dan 50% van de patiënten in de placebogroep klinisch herstel bereikte tot dag 14, was het niet mogelijk om de mediane tijd tot klinisch herstel tot dag 14 te berekenen. We kunnen echter stellen dat de patiënten in de regdanvimab-behandelgroep een verkorte tijd tot klinisch herstel vertoonden van ten minste 4,73 dagen vergeleken met de placebogroep, uitgaande van een mediane tijd tot klinisch herstel in de met placebo behandelde patiënten van minimaal 14 dagen. Het verschil in de tijd tot klinisch herstel tussen de behandelgroepen was statistisch significant ($p < 0,0001$ [gestratificeerde log-ranktest]; klinische herstelratio [95%-BI] = 1,58 [1,31, 1,90]).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Regkirona naar de behandeling van coronavirusziekte 2019 (COVID-19) in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 en rubriek 5.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Na de toediening van de aanbevolen dosering (een eenmalige dosis van 40 mg/kg) aan patiënten met COVID-19 was de gemiddelde (CV%) C_{max} -waarde 1 017 µg/ml (27%).

Het gemiddelde (CV%) schijnbare distributievolume in de *steady state* (V_{ss}) na intraveneuze toediening van 40 mg/kg regdanvimab was 83 ml/kg (26%) bij patiënten met COVID-19.

Eliminatie

Regdanvimab valt naar verwachting uiteen in kleine peptiden en aminozuren via katabole wegen op dezelfde manier als endogene IgG. Bij patiënten met COVID-19 werden geen belangrijke aan leeftijd of gewicht gerelateerde verschillen in klaring of distributievolume waargenomen.

In onderzoeken met patiënten met COVID-19 was de gemiddelde (CV%) klaring van 40 mg/kg regdanvimab 0,20 ml/u/kg (24%).

Bij patiënten met COVID-19 was de gemiddelde (CV%) terminale halfwaardetijd voor 40 mg/kg regdanvimab 17 dagen (37%).

Lineariteit

Op basis van de farmacokinetische analyse bij gezonde proefpersonen was regdanvimab ongeveer dosisproportioneel in termen van maximale en systemische blootstelling (C_{max} , AUC_{0-last} en AUC_{0-inf}) in het dosisbereik van 10 mg/kg tot 80 mg/kg.

Overige speciale populaties

Ouderen

Op basis van farmacokinetische subgroepanalyses is er geen verschil in farmacokinetiek van regdanvimab tussen oudere en jongere patiënten.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van regdanvimab bij pediatriese patiënten is niet beoordeeld.

Verminderde lever- en nierfunctie

De farmacokinetiek van regdanvimab is niet beoordeeld bij patiënten met een verminderde nier- en/of leverfunctie. Regdanvimab wordt niet intact via de urine uitgescheiden en daarom heeft een verminderde nierfunctie naar verwachting geen invloed op de blootstelling aan regdanvimab.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van weefselkruisreactiviteit en toxiciteit bij herhaalde dosering.

In een toxiciteitsonderzoek van 3 weken met herhaalde doses aan cynomolgusapen werden voorbijgaande matige tot duidelijke verlagingen van neutrofielen en wijzigingen in hematologische parameters waargenomen bij 20% van de dieren bij een dosis van ongeveer 9 keer de menselijke klinische blootstelling.

In de TCR-onderzoeken met regdanvimab en weefsels van menselijke volwassenen, neonaten en cynomolgusapen werden specifieke positieve kleuringen in meningeale arachnoïdale cupulaire cellen in de hersenen en/of ruggenmergweefsels waargenomen. Deze bevindingen werden niet geassocieerd met neurologische symptomen en histopathologische bevindingen in het toxicologisch onderzoek, wat erop wijst dat deze TCR-bevinding waarschijnlijk geen klinische relevantie heeft.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar carcinogeniteit, genotoxiciteit en voortplantingstoxicologie met regdanvimab.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine
L-histidinemonohydrochloridemonohydraat
Polysorbaat 80
L-argininemonohydrochloride
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

30 maanden

Verdunde oplossing voor infusie

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 72 uur bij 2 °C - 8 °C of gedurende 4 uur bij ≤ 30 °C na verdunning in een natriumchlorideoplossing voor infusie van 9 mg/ml (0,9%).

Vanuit microbiologisch oogpunt moet de bereide oplossing voor infusie direct worden gebruikt. Indien de oplossing niet direct wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn deze normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 °C - 8 °C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet invriezen. Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking om het te beschermen tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van type I-glas met een stop van chloorbutylrubber.

De verpakkingsgrootte is 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bereiding

De Regkirona-oplossing voor infusie moet worden bereid door een gekwalificeerde beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die gebruikmaakt van een aseptische techniek:

- Neem de injectieflacon(s) met Regkirona uit de gekoelde opslag en laat deze op kamertemperatuur komen (maximaal 30 °C) gedurende ongeveer 20 minuten voorafgaand aan de bereiding. **Niet blootstellen aan directe hitte. Injectieflacon(s) niet schudden.**
- Regkirona is een heldere tot opalescente, kleurloze tot bleekgele oplossing voor infusie. Inspecteer voorafgaand aan de verdunning de injectieflacon(s) met Regkirona visueel op deeltjes en verkleuring. Als er deeltjes of verkleuringen worden waargenomen, moet(en) de injectieflacon(s) worden weggegooid en moet(en) er (een) nieuwe injectieflacon(s) worden gebruikt voor de bereiding.
- Bereken het totale volume Regkirona dat moet worden toegediend (zie rubriek 4.4). Verdun Regkirona in een zak met natriumchlorideoplossing voor infusie van 9 mg/ml (0,9%). Het totale volume geneesmiddel en natriumchloride moet 250 ml zijn.
 - Trek uit een zak met 250 ml natriumchloride het benodigde volume (dat gelijk is aan het berekende volume Regkirona) natriumchloride van 9 mg/ml (0,9%) op en voer dit af.

- Trek het berekende volume Regkirona met een steriele injectiespuit op uit de injectieflacon(s).
- Breng Regkirona over naar de infuuszak.
- Keer de infuuszak voorzichtig ongeveer 10 keer om met de hand om de oplossing te mengen.
Niet schudden.

Toediening

De Regkirona-oplossing voor infusie moet worden toegediend door een gekwalificeerde beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

- Leg de aanbevolen materialen voor de infusie klaar: infusieset met inline filter (PES-filter [polyethersulfon] met een poriegrootte van 1,2 µm of kleiner wordt aanbevolen).
- Bevestig de infusieset aan de infuuszak.
- Vul de infusieset.
- Dien het geneesmiddel toe als intraveneuze infusie via de pomp over een periode van 60 minuten.
- De bereide oplossing voor infusie mag niet gelijktijdig met een ander geneesmiddel worden toegediend.

Verwijdering

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1597/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 november 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING VAN DE INJECTIEFLACON (CONCENTRAAT VOOR OPLOSSING VOOR INFUSIE)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Regkirona 60 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
regdanvimab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml bevat 60 mg regdanvimab

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: L-histidine, L-histidinemonohydrochloridemonohydraat, polysorbaat 80, L-argininemonohydrochloride, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

1 injectieflacon (960 mg/16 ml)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor intraveneus gebruik na verdunning.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking om deze te beschermen tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1597/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN DE INJECTIEFLACON (CONCENTRAAT VOOR OPLOSSING VOOR INFUSIE)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Regkirona 60 mg/ml steriel concentraat
regdanvimab
Intraveneus gebruik na verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

960 mg/16 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Regkirona, 60 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie regdanvimab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat dit geneesmiddel bij u wordt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Regkirona en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel aan u gegeven?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Regkirona en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De werkzame stof van Regkirona is regdanvimab. Het is een monoklonaal antilichaam dat wordt gebruikt voor de behandeling van COVID-19, een ziekte die wordt veroorzaakt door een virus met de naam SARS-CoV-2, oftewel het coronavirus.

Regkirona wordt gegeven aan volwassen patiënten met COVID-19 die geen aanvullende zuurstof nodig hebben en die een verhoogd risico hebben op een ernstig verloop van COVID-19.

Dit geneesmiddel zorgt ervoor dat het virus geen menselijke cellen kan binnendringen, door te binden aan het spike-eiwit van SARS-CoV-2. Wanneer het bindt aan het spike-eiwit, wordt de interactie tussen het virus en de cellulaire receptor geblokkeerd, waardoor het virus minder goed de cellen van het lichaam kan binnendringen. Dit kan uw lichaam helpen de virusinfectie te bestrijden en voorkomt mogelijk dat de ziekte erger wordt.

2. Wanneer mag u dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor regdanvimab of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

➔ **Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts of verpleegkundige als dit voor u geldt.**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Reacties nadat u het geneesmiddel heeft gekregen

Dit geneesmiddel kan allergische reacties of andere reacties veroorzaken nadat het geneesmiddel aan u is toegediend. Zie ook rubriek 4, 'Mogelijke bijwerkingen'. Mogelijke symptomen zijn:

- Koorts
- Moeilijk ademen

- Kortademigheid, snelle ademhaling of hoge hartslag
- Rillingen
- Zich moe voelen
- Onregelmatige, snelle of langzame hartslag
- Ongemak of pijn op de borst
- Zwakte
- Verwardheid
- Misselijk gevoel (nausea)
- Hoofdpijn
- Kortademigheid, piepende ademhaling
- Lage of hoge bloeddruk
- Zwelling van het gezicht, de lippen of de keel (angio-oedeem)
- Huiduitslag, waaronder netelroos
- Jeuk
- Pijnlijke spieren
- Flauwte
- Duizeligheid
- Zweten

→ **Vraag dringend medisch advies** als u een van deze symptomen krijgt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet worden gegeven aan kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat er geen gegevens zijn die aantonen dat dit geneesmiddel veilig en werkzaam is bij deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Regkirona nog andere geneesmiddelen of heeft u dat kort geleden gedaan? **Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige.**

Het is nog niet bekend of dit geneesmiddel invloed heeft op andere geneesmiddelen of zelf door andere geneesmiddelen wordt beïnvloed. Uw zorgteam controleert goed of er bij u tekenen zijn die erop wijzen dat de geneesmiddelen elkaar beïnvloeden.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u **zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Vraag dan uw arts** om advies voordat u dit geneesmiddel krijgt. Uw arts zal u adviseren of de voordelen van de behandeling met Regkirona groter zijn dan de mogelijke risico's voor u en uw baby.

Het is nog niet bekend of de ingrediënten van Regkirona kunnen worden doorgegeven via moedermelk. **Als u borstvoeding geeft, moet u met uw arts overleggen** voordat u Regkirona krijgt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Naar verwachting heeft Regkirona geen effect op uw vermogen om auto te rijden of gereedschappen of machines te gebruiken.

3. Hoe wordt dit middel aan u gegeven?

Dit geneesmiddel wordt door een verpleegkundige of een arts aan u toegediend via een infuus in een ader (een intraveneuze infusie). Deze infusie duurt 60 minuten.

De aanbevolen dosering is een eenmalige dosis van 40 mg/kg. Dit geneesmiddel moet binnen 7 dagen na de start van de symptomen worden gegeven.

Nadat het geneesmiddel aan u is toegediend, kan het reacties veroorzaken die met de infusie zelf in verband staan. U wordt goed in de gaten gehouden tijdens uw behandeling en gedurende minimaal 1 uur nadat de infusie klaar is.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen krijgt:

- **Soms:** komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers
 - Allergische reacties als gevolg van een infusie (bijv. koorts, moeite met ademen, onregelmatige, hoge of lage hartslag, hoge bloeddruk, huiduitslag waaronder netelroos, jeuk, een zwak gevoel)

Over het algemeen treden dit soort reacties op binnen een paar minuten tot een aantal uren nadat de infusie is voltooid.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht. Niet in de vriezer bewaren.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u voorafgaand aan de toediening merkt dat het deeltjes bevat of verkleurd is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is regdanvimab. De injectieflacon bevat 960 mg regdanvimab in 16 ml (60 mg/ml).
- De andere stoffen in dit middel zijn L-histidine, L-histidinemonohydrochloridemonohydraat, polysorbaat 80, L-argininemonohydrochloride en water voor injecties.

Hoe ziet Regkirona eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dit geneesmiddel is een heldere tot licht doorschijnende, kleurloze tot bleekgele, vloeibare oplossing in een glazen injectieflacon met een rubberen stop en een flip-off-afdichting van aluminium, geleverd als concentraat voor een oplossing voor infusie.

Regkirona is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 15 28 74 18
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 21 08 00 91 11 – 120

España

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

France

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

Hrvatska

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

Malta

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

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: +31 208 88 73 00
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 19 79 98 60
office@astropharma.at

Polska

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

Portugal

PharmaKERN Portugal – Produtos
Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 20 02 90

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 247 92 70 40

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.
Raadpleeg de Samenvatting van de productkenmerken voor meer informatie.

Instructies voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Regkirona, 60 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie regdanvimab

Elke injectieflacon voor eenmalig gebruik bevat 960 mg regdanvimab in 16 ml.

Regdanvimab mag alleen worden toegediend in omgevingen waarin zorgverleners onmiddellijk toegang hebben tot geschikte reanimatieapparatuur en geneesmiddelen om een ernstige infusiereactie, waaronder anafylaxie, te behandelen.

Controleer de patiënt tijdens en ten minste 1 uur na voltooiing van de infusie op bijwerkingen.

Als er tekenen en symptomen van een klinisch significante overgevoeligheidsreactie of anafylaxie optreden, stop dan onmiddellijk met de toediening en start met geschikte geneesmiddelen en/of een ondersteunende therapie.

Contraat verdunnen met een natriumchlorideoplossing voor infusie

De Regkirona-oplossing voor infusie moet worden bereid door een gekwalificeerde beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die gebruikmaakt van een aseptische techniek:

- Neem de injectieflacon(s) met Regkirona uit de gekoelde opslag en laat deze op kamertemperatuur komen (maximaal 30 °C) gedurende ongeveer 20 minuten voorafgaand aan de bereiding. **Niet blootstellen aan directe hitte. Injectieflacon(s) niet schudden.**
- Regkirona is een heldere tot opalescente, kleurloze tot bleekgele oplossing voor infusie. Inspecteer voorafgaand aan de verdunning de injectieflacon(s) met Regkirona visueel op deeltjes en verkleuring. Als er deeltjes of verkleuringen worden waargenomen, moet(en) de injectieflacon(s) worden weggegooid en moet(en) er (een) nieuwe injectieflacon(s) worden gebruikt voor de bereiding.
- Bereken het totale volume Regkirona dat moet worden toegediend. Het volume Regkirona wordt als volgt berekend.

Berekening voor het bepalen van het totale volume Regkirona dat moet worden toegediend:

$$\frac{\text{Lichaamsgewicht (kg) van de patiënt} \times \text{dosis Regkirona (40 mg/kg)}}{\text{Concentratie injectieflacon (60 mg/ml)}} = \text{volume Regkirona (ml)}$$

Berekening voor het bepalen van het totale aantal benodigde injectieflacons met Regkirona:

$$\frac{\text{Totaal volume Regkirona (ml) dat moet worden toegediend}}{\text{Totaal volume per injectieflacon (16 ml/injectieflacon)}} = \text{aantal benodigde injectieflacons met Regkirona}$$

Tabel 1: Voorbeeldberekeningen voor patiënten aan wie de aanbevolen dosis van 40 mg/kg Regkirona wordt toegediend voor een gewicht van 40 kg tot 120 kg

Lichaamsgewicht (kg)	Totale dosis (mg)	Volume (ml)	Injectieflacons (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

Opmerking: als het gewicht van de patiënt meer dan 200 kg is, moet 200 kg worden gebruikt voor de dosisberekening. De maximale aanbevolen dosis is 8 000 mg.

- Verdun Regkirona in een zak met natriumchlorideoplossing voor infusie van 9 mg/ml (0,9%). Het totale volume geneesmiddel en natriumchloride moet 250 ml zijn.

- Trek uit een zak met 250 ml natriumchloride het benodigde volume (dat gelijk is aan het berekende volume Regkirona) natriumchloride van 9 mg/ml (0,9%) op en voer dit af.
- Trek het berekende volume Regkirona met een steriele injectiespuit op uit de injectieflacon(s).
- Breng Regkirona over naar de infuuszak.
- Keer de infuuszak voorzichtig ongeveer 10 keer om met de hand om de oplossing te mengen.
Niet schudden.
- Dit product bevat geen conserveringsmiddelen en daarom moet de verdunde oplossing voor infusie onmiddellijk worden toegediend. Na aseptische verdunning in een natriumchlorideoplossing voor infusie van 9 mg/ml (0,9%) is de bereide oplossing voor infusie van Regkirona in een natriumchlorideoplossing voor infusie van 9 mg/ml (0,9%) fysisch en chemisch stabiel gedurende 72 uur bij 2 °C - 8 °C of gedurende 4 uur bij ≤ 30 °C.
- Vanuit microbiologisch oogpunt moet de bereide oplossing voor infusie direct worden gebruikt. Indien de oplossing niet direct wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zijn deze normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 °C - 8 °C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. Als de oplossing voor infusie is gekoeld, laat deze dan gedurende ongeveer 20 minuten voorafgaand aan de toediening op kamertemperatuur komen (maximaal 30 °C).

De infusie toedienen

De Regkirona-oplossing voor infusie moet worden toegediend door een gekwalificeerde beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

- Leg de aanbevolen materialen voor de infusie klaar: infusieset met inline filter (PES-filter [polyethersulfon] met een poriëgrootte van 1,2 µm of kleiner wordt aanbevolen).
- Bevestig de infusieset aan de infuuszak.
- Vul de infusieset.
- Dien het geneesmiddel toe als intraveneuze infusie via de pomp over een periode van 60 minuten.
- De bereide oplossing voor infusie mag niet gelijktijdig met een ander geneesmiddel worden toegediend.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.