

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Regkirona 60 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 960 mg regdanvimaba\*.  
En ml koncentrata vsebuje 60 mg regdanvimaba.

\* Regdanvimab je rekombinantno humano monoklonsko protitelo IgG1, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA v celični liniji sesalcev (ovarijskih celicah kitajskega hrčka).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje (sterilni koncentrat)  
Bistra do opalescentna, brezbarvna do blede rumena raztopina s pH 5,7–6,3 in osmolalnostjo 250–300 mOsmol/kg.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Regdanvimab je indiciran za zdravljenje odraslih s koronavirusno boleznijo 2019 (COVID-19), ki ne potrebujejo dodatnega kisika in pri katerih obstaja povečano tveganje za napredovanje v hudo obliko bolezni COVID-19 (glejte poglavje 5.1).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Regdanvimab se sme dajati le v ustanovah, v katerih imajo zdravstveni delavci takojšen dostop do ustrezne opreme za oživljanje in zdravil za zdravljenje hude infuzijske reakcije, vključno z anafilaksijo, ter v katerih je mogoče bolnike med dajanjem zdravila klinično spremljati in jih opazovati še najmanj 1 uro po končanem infundiranju (glejte poglavje 4.4).

#### Odmerjanje

Priporočeno odmerjanje regdanvimaba pri odraslih je enkratna i.v. infuzija v odmerku 40 mg/kg. Regdanvimab je treba dati v 7 dneh od pojava simptomov bolezni COVID-19 (glejte poglavje 5.1).

Volumen zdravila Regkirona izračunate tako, kot je opisano spodaj.

*Izračun za določitev skupnega volumna zdravila Regkirona, ki ga je treba dati:*

$$\frac{\text{telesna masa bolnika (kg)} \times \text{odmerek zdravila Regkirona (40 mg/kg)}}{\text{koncentracija v viali (60 mg/ml)}} = \text{volumen zdravila Regkirona (ml)}$$

Izračun za določitev potrebnega skupnega števila vial z zdravilom Regkirona:

$$\frac{\text{skupni volumen zdravila Regkirona (ml), ki ga je treba dati}}{\text{skupni volumen na vialo (16 ml/vialo)}} = \text{potrebno število vial z zdravilom Regkirona}$$

**Preglednica 1. Primeri izračunov za bolnike, ki bodo prejeli priporočeni odmerek zdravila Regkirona 40 mg/kg, za telesne mase od 40 kg do 120 kg**

Telesna masa (kg)	Skupni odmerek (mg)	Volumen (ml)	Št. vial (n)
40	1600	27	2
60	2400	40	3
80	3200	53	4
100	4000	67	5
120	4800	80	5

Opomba: Če je telesna masa bolnika več kot 200 kg, je treba pri izračunu odmerka uporabiti 200 kg. Največji priporočeni odmerek je 8000 mg.

#### Posebne populacije

##### *Starejši*

Prilagajanje odmerka regdanvimaba pri starejših bolnikih ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

##### *Okvara ledvic*

Prilagajanje odmerka ni priporočeno.

##### *Okvara jeter*

Prilagajanje odmerka ni priporočeno.

##### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost regdanvimaba pri pediatričnih bolnikih še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

#### Način uporabe

Samo za intravensko uporabo.

Zdravilo Regkirona je treba razredčiti in ga dajati intravensko 60 minut.

Infundiranje se lahko upočasni ali prekine, če se pri bolniku pojavijo kakršni koli znaki z infuzijo povezanih reakcij ali drugih neželenih učinkov, in po potrebi se mora uvesti ustrezno zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino(-e) ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivost, vključno z reakcijami, povezanimi z infuzijo, in anafilaktične reakcije

Med in po dajanju regdanvimaba so opažali preobčutljivostne reakcije, vključno z reakcijami, povezanimi z infuzijo, in anafilaktičnimi reakcijami (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba med dajanjem zdravila klinično spremljati in jih opazovati še najmanj 1 uro po končanem infundiranju.

Znaki in simptomi z infuzijo povezanih reakcij lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, težko dihanje, zmanjšano saturacijo s kisikom, mrzlico, utrujenost, aritmijo (npr. atrijska fibrilacija, tahikardija, bradikardija, palpitacija), bolečino ali nelagodje v prsnem košu, šibkost, spremenjeno duševno stanje, navzeo, glavobol, bronhospazem, hipotenzijo, hipertenzijo, angioedem, draženje žrela, izpuščaj, vključno z urtikarijo, pruritus, mialgijo, vazovagalne reakcije (npr. presinkopa, sinkopa), omotico in čezmerno znojenje.

Če se pojavi z infuzijo povezana reakcija, je treba razmisliti o upočasnitvi ali prekinitvi infuzije ter uvesti ustrezna zdravila in/ali podporno oskrbo.

### Protivirusna odpornost

Klinična preskušanja z regdanvimabom so bila izvedena pri osebah, ki so bile pretežno okužene z virusom divjega tipa in različico alfa (po izvoru iz Združenega kraljestva/linija B.1.1.7). Podatki o klinični učinkovitosti regdanvimaba proti nekaterim različicam SARS-CoV-2 v obtoku z zmanjšano *in vitro* občutljivostjo so trenutno omejeni (glejte poglavje 5.1).

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Farmakokinetične interakcije

Študij medsebojnega delovanja z regdanvimabom niso izvedli.

Regdanvimab je monoklonsko protitelo, ki se ne izloča skozi ledvice ali presnavlja z encimi citokroma P450, zato je medsebojno delovanje s sočasnimi zdravili, ki se izločajo skozi ledvice ali so substrati, induktorji ali inhibitorji encimov citokroma P450, malo verjetno.

### Farmakodinamične interakcije

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Študij o sposobnosti razmnoževanja in razvoja z regdanvimabom niso izvedli.

Predkliničnih študij o vplivu na sposobnost razmnoževanja z regdanvimabom niso izvedli (glejte poglavje 5.3). V študijah navzkrižne reaktivnosti s tkivi (TCR – tissue cross-reactivity) z regdanvimabom, v katerih so uporabili tkiva humanih plodov in novorojenčkov, v tkivih plodov niso opazili klinično pomembne vezave. Znano je, da humani imunoglobulini G1 (IgG1) prehajajo skozi placentno pregrado, zato obstaja možnost, da se regdanvimab prenese z matere na razvijajoči se plod. Ni znano, ali so z morebitnim prenosom regdanvimaba povezane kakršne koli terapevtske koristi ali tveganja za razvijajoči se plod.

Regdanvimab je treba med nosečnostjo uporabljati le, če pričakovana korist za mater upravičuje možno tveganje za plod.

## Dojenje

Ni znano, ali se regdanvimab po zaužitju izloča v materino mleko ali se sistemsko absorbira. Kadar je klinično indicirano, je možno razmisliti o uporabi regdanvimaba med dojenjem.

## Plodnost

Študij plodnosti niso izvedli.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Regkirona nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Skupno je bilo regdanvimabu v kliničnih preskušanjih tako pri zdravih preiskovancih kot pri nehospitaliziranih bolnikih izpostavljenih 906 preiskovancev. Varnost regdanvimaba temelji na izpostavljenosti ambulantnih (nehospitaliziranih) bolnikov z boleznijo COVID-19.

#### Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi regdanvimaba in temeljijo na izkušnjah iz kliničnih preskušanj pri zdravih preiskovancih in bolnikih z blago do zmerno obliko bolezni COVID-19, ter neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja zdravila, so navedeni v preglednici 2 po organskem sistemu in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

#### **Preglednica 2. Seznam neželenih učinkov**

<b>Organski sistem Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek</b>
<i>Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih</i>	
občasni	z infuzijo povezane reakcije <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Z infuzijo povezana reakcija (IRR – infusion-related reaction) vključuje preobčutljivost in anafilaksijo, simptomi, o katerih so poročali kot o IRR, pa so opisani spodaj pod „Z infuzijo povezane reakcije“. Anafilaksijo so opazili v obdobju trženja zdravila.

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Z infuzijo povezane reakcije*

Takojšnje z infuzijo povezane reakcije so opazili pri 0,6 % bolnikov, ki so jih zdravili z regdanvimabom, in 1,2 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Pri bolnikih, ki so jih zdravili z regdanvimabom, so bili dogodki zvišane telesne temperature, pruritusa, hipertenzije in dispneje, o katerih so poročali, blagi, razen dveh primerov zvišane telesne temperature, ki sta bila zmerna, in enega primera hipertenzije, ki je bil hud, palpitacija, presinkopa in urtikarija pa so bile zmerne. Vsi bolniki v skupini, ki so jih zdravili z regdanvimabom, so po dogodkih okrevali.

V obdobju trženja zdravila so poročali o enem primeru anafilaksije med infundiranjem regdanvimaba, pri kateri so bili simptomi dispneja, nelagodje v prsnem košu in kašelj.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih so brez toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerke, dajali enkratne odmerke do 8000 mg. Zdravljenje prevelikega odmerjanja mora zajemati splošne podporne ukrepe, vključno s spremljanjem vitalnih znakov in opazovanjem kliničnega stanja bolnika. Posebnega antidota za preveliko odmerjanje regdanvimaba ni.

### 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Imunski serumi in imunoglobulini, monoklonska protitelesa proti virusom, oznaka ATC: J06BD06

##### Mehanizem delovanja

Regdanvimab je rekombinantno humano monoklonsko protitelo IgG1, ki se veže na receptor vezavno domeno (RBD – receptor binding domain) proteina(-ov) bodic(-e) virusa SARS-CoV-2 ter s tem prepreči vstop virusa SARS-CoV-2 v celico in okužbo z njim.

##### Protivirusno delovanje

Nevtralizacijsko delovanje regdanvimaba *in vitro* proti virusu SARS-CoV-2 (BetaCoV/Koreja/KCDC03/2020) so ocenili z nevtralizacijskim testom redukcije plakov (PRNT – plaque reduction neutralisation test), pri katerem so uporabili celice VeroE6. Regdanvimab je nevtraliziral ta sev virusa SARS-CoV-2 pri vrednosti IC<sub>50</sub> 9,70 ng/ml in vrednosti IC<sub>90</sub> 25,09 ng/ml.

Test z redukcijo plakov (PRNT), pri katerem so uporabili različice pravega virusa SARS-CoV-2, je pokazal, da je regdanvimab ohranil učinkovitost proti različicam alfa (po izvoru iz Združenega kraljestva/linija B.1.1.7), zeta (po izvoru iz Brazilije/P.2), jota (po izvoru iz New Yorka/B.1.526) in eta (po izvoru iz Nigerije/B.1.525). Zmanjšano nevtralizacijsko delovanje so opazili proti različicam gama (po izvoru iz Brazilije/P.1), beta (po izvoru iz Južne Afrike/B.1.351), epsilon (po izvoru iz Kalifornije/B.1.427 in B.1.429), kapa (po izvoru iz Indije/B.1.617.1) in delta (po izvoru iz Indije/B.1.617.2) (preglednica 3). Podatki o mikronevtralizaciji z uporabo različic pravega virusa SARS-CoV-2 kažejo, da regdanvimab ohranja učinkovitost proti različici alfa, medtem ko je njegova učinkovitost proti različicama beta in gama zmanjšana (preglednica 3).

#### **Preglednica 3. Podatki o nevtralizaciji pravega virusa SARS-CoV-2 in psevdovirusa za regdanvimab**

Linija s substitucijo proteina bodice	Ključne testirane substitucije <sup>a</sup>	Zmanjšanje občutljivosti (pravi virus)	Zmanjšanje občutljivosti (psevdovirus) <sup>f</sup>
B.1.1.7 (alfa, britanski)	N501Y/P681H	brez spremembe <sup>b, d, e</sup>	brez spremembe <sup>b</sup>
P.1 (gama, brazilski)	K417T/E484K/N501Y	137,88 <sup>c</sup> /167,90 <sup>d</sup>	61,42
P.2 (zeta, brazilski)	E484K	brez spremembe <sup>b, d</sup>	8,66
B.1.351 (beta, južnoafriški)	K417N/E484K/N501Y	19,75 <sup>c</sup> /310,06 <sup>d</sup>	184,29
B.1.427 (epsilon, kalifornijski)	L452R	73,89 <sup>d</sup>	34,97
B.1.429 (epsilon, kalifornijski)	L452R	54,08 <sup>d</sup>	34,97
B.1.526 (jota, newyorški) <sup>c</sup>	E484K/A701V	brez spremembe <sup>b, d</sup>	6,84
B.1.525 (eta, nigerijski)	E484K/Q677H	brez spremembe <sup>b, d</sup>	7,22

B.1.617.1 (kappa, indijski)	L452R/E484Q/P681R	23,89 <sup>d</sup>	44,14
B.1.617.2 (delta, indijski)	L452R/T478K/P681R	182,99 <sup>d</sup>	27,70
AY.1 (delta plus, indijski)	K417N/L452R/T478K	ni bilo določeno	63,65
C.37 (lambda, perujski)	L452Q/F490S	ni bilo določeno	15,50
B.1.621 (mu, kolumbijski)	R346K/E484K/N501Y/P681H	ni bilo določeno	38,65
B.1.1.529 (omikron, južnoafriški)	K417N/T478K/E484A/N501Y	ni bilo določeno	ni bilo izračunano <sup>g</sup>

a Pri različicah z več kot eno pomembno substitucijo je(so) naveden(e) le tisti(e), ki ima(jo) največji vpliv na delovanje.

b Brez spremembe: < 5-kratno zmanjšanje občutljivosti.

c Substitucija E484K ni prisotna pri vseh izolatih newyorške linije (od februarja 2021).

d Študijo so izvedli z uporabo testa z redukcijo plakov.

e Študijo so izvedli z uporabo testa mikronevtralizacije.

f Ključne substitucije globalnih različic so bile preizkušene v testu psevdovirusov.

g Ni bilo izračunano ( $IC_{50} > 1$  mg/ml)

### Odpornost proti protivirusnim zdravilom

Pri pasažah pravih virusov SARS-CoV-2 na celice VeroE6 v prisotnosti/odsotnosti regdanvimaba *in vitro* so odkrili substitucijo aminokislina S494P v RBD proteina bodice. Rezultati testa s psevdovirusom s Q493K, Q493R, S494L in S494P so pokazali, da je bila vrednost  $IC_{50}$  nad 500 ng/ml.

V študiji CT-P59 3.2 (3. faza) so bili podatki o sekvenciranju, zbrani ob obiskih v študiji, na voljo za 557 bolnikov z boleznijo COVID-19 (240 bolnikov, zdravljenih z regdanvimabom, in 317 bolnikov, zdravljenih s placebom). Z deležem alelov  $\geq 15$  % je bila različica N501Y najpogosteje zaznana različica, prisotna pri 76,7 % (184/240) bolnikov iz skupine z regdanvimabom in 79,5 % (252/317) bolnikov iz skupine s placebom. Ob izhodišču noben bolnik ni imel kombinacije mutacij L452R, T478K in P681R (ki so povezane z različico delta). Trije (3) bolniki (nihče iz skupine z regdanvimabom in 3 bolniki iz skupine s placebom) so imeli kombinacijo mutacij K417N, E484K in N501Y (različica beta), 10 bolnikov (po 5 bolnikov iz vsake skupine) pa je imelo kombinacijo mutacij K417T, E484K in N501Y (različica gama).

Različice z zmanjšano občutljivostjo *in vitro* na aminokislinskih mestih Q493K/R ali S494P/L proteina bodice z deležem alelov  $\geq 15$  % so bile po zdravljenju zaznane pri 17,9 % (43/240) bolnikov v skupini z regdanvimabom in pri nobenem bolniku iz skupine s placebom. Fenotipizacijske ocene so bile opravljene z različicami RBD s pogostnostjo alelov  $\geq 15$  % in vsemi različicami epitopa, ugotovljenimi pri genotipizaciji bolnikov, zdravljenih z regdanvimabom v študiji CT-P59 3.2 (3. faza), vključno s F342S, R403G/T, Y449H, Y453C, L455F/S, K458R, F486I, L492S, Q493L, S494T in F490I, s testom s psevdovirusom na osnovi luciferaze. Zmanjšanje občutljivosti je bilo manj kot petkratno pri vseh navedenih različicah, razen pri L455F/S, F486I, Q493L in S494T. Pri teh različicah je bila sprememba > 20-kratna.

### Klinična učinkovitost

3. faza študije CT-P59 3.2 je bila randomizirano, dvojno slepo, s placebom nadzorovano klinično preskušanje, v katerem so preučevali regdanvimab za zdravljenje necepljenih odraslih bolnikov z blago do zmerno obliko bolezni COVID-19 in so ga izvedli v več državah, vključno z Evropsko unijo (79,5 %), Združenimi državami (7,6 %) in Azijo (0,9 %). V tej študiji so sodelovali odrasli bolniki, ki niso bili hospitalizirani, so imeli vsaj enega ali več simptomov bolezni COVID 19  $\leq 7$  dni, vrednost saturacije s kisikom pri vdihavanju sobnega zraka > 94 % in niso potrebovali dodatnega zdravljenja s kisikom. V študijo so jih vključevali od 18. januarja 2021, opazovane dogodke za oceno klinične učinkovitosti pa so analizirali na podlagi podatkov, zbranih do 21. maja 2021. Zdravljenje so uvedli po potrditvi okužbe z virusom SARS-CoV-2.

Skupno 1315 bolnikov so v razmerju 1 : 1 randomizirali na prejetje enkratne 60-minutne infuzije regdanvimaba v odmerku 40 mg/kg (n = 656) ali placeba (n = 659).

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil delež bolnikov s kliničnimi simptomi, zaradi katerih sta bila potrebna hospitalizacija, zdravljenje s kisikom ali pri katerih je prišlo do smrti zaradi okužbe z virusom SARS-CoV-2 do 28. dne. To so analizirali pri vseh bolnikih, naključno razvrščenih na prejetje zdravila v preskušanje, pri katerih obstaja povečano tveganje za napredovanje v hudo obliko bolezni COVID-19 in/ali hospitalizacijo (opredeljenih kot bolniki, ki so imeli vsaj enega od naslednjih dejavnikov tveganja za hudo obliko bolezni COVID-19: starost > 50 let, ITM > 30 kg/m<sup>2</sup>, srčno-žilna bolezen, vključno s hipertenzijo, kronična bolezen pljuč, vključno z astmo, sladkorna bolezen tipa 1 ali tipa 2, kronična bolezen ledvic, vključno s tistimi na dializi, kronična bolezen jeter in zmanjšan imunski odziv na podlagi ocene raziskovalca).

Med vsemi randomiziranimi bolniki je 66,9 % bolnikov imelo povečano tveganje za napredovanje v hudo obliko bolezni COVID-19 in/ali hospitalizacijo. Med vsemi bolniki, ki so imeli povečano tveganje za napredovanje v hudo obliko bolezni COVID-19 in/ali hospitalizacijo je bila ob izhodišču mediana starost 54 let (razpon: od 18 do 87); 19,4 % bolnikov je bilo starih 65 let ali več in 4,0 % bolnikov je bilo starih 75 let ali več; 53,6 % bolnikov je bilo moških; 88,6 % jih je bilo belcev, 19,9 % jih je bilo španskega ali latinskoameriškega porekla, 0,8 % jih je bilo azijskega porekla, 0,8 % pa jih je bilo črncev ali afroameriškega porekla. Mediani čas od pojava prvih simptomov je bil 4 dni; povprečno virusno breme ob izhodišču je bilo 5,8 log<sub>10</sub> kopij/ml v skupini, ki je prejela zdravljenje z regdanvimabom, in 5,9 log<sub>10</sub> kopij/ml v skupini s placebom. Sedeminštirideset odstotkov oz. 52,4 % bolnikov je imelo blago oz. zmerno obliko bolezni COVID-19. Najpogostejši dejavniki tveganja so bili visoka starost (starost > 50 let) (66,1 %), srčno-žilna bolezen, vključno s hipertenzijo, (50,3 %) in prekomerna teža (ITM > 30 kg/m<sup>2</sup>) (47,2 %).

*Delež bolnikov s kliničnim simptomom, zaradi katerega sta bila potrebna hospitalizacija, zdravljenje s kisikom ali pri katerih je prišlo do smrti zaradi okužbe z virusom SARS-CoV-2 do 28. dne*

**Preglednica 4. Rezultati primarnega opazovanega dogodka v študije CT-P59 3.2 (3. faza)**

		Regdanvimab (i.v. infuzija v odmerku 40 mg/kg)	Placebo
<b>Delež bolnikov s kliničnimi simptomi, zaradi katerih sta bila potrebna hospitalizacija, zdravljenje s kisikom ali pri katerih je prišlo do smrti zaradi okužbe z virusom SARS-CoV-2 do 28. dne</b>	<b>Delež (n, %)</b>	14/446 (3,1 %)	48/434 (11,1 %)
	<b>Razlika (95-% IZ)<sup>a</sup></b>	-8,0 (-11,7; -4,5)	
	<b>p-vrednost<sup>b</sup></b>	< 0,0001	

Opomba: Vključen je klinični simptom, zaradi katerega sta bila potrebna hospitalizacija, zdravljenje s kisikom ali smrt zaradi okužbe z virusom SARS-CoV-2 do 28. dne. Merilo za hospitalizacijo je ≥ 24 ur akutne oskrbe. Merilo za zdravljenje s kisikom sta vsaj 24-urna oskrba z dodatnim kisikom in vrednost SpO<sub>2</sub>, izmerjena pri vdihavanju sobnega zraka pred dovajanjem dodatnega kisika, ≤ 94 %.

- a Predstavljena sta razlika med deležema v skupinah, ki so ju zdravili, ocenjena z uporabo ponderiranih vrednosti po metodi CMH (Cochran-Mantel-Haenszel), in 95-odstotni stratificirani Newcombov interval zaupanja (IZ) s ponderiranimi vrednostmi po metodi CMH. Analiza je bila stratificirana glede na starost (≥ 60 let v primerjavi z < 60 let), izhodiščne sočasne bolezni (da v primerjavi z ne) in območje (Združene države v primerjavi z Evropsko unijo v primerjavi z drugimi).
- b Predstavljena je p-vrednost iz stratificiranega testa CMH. Test CMH je stratificiran glede na starost (≥ 60 let v primerjavi z < 60 let), izhodiščne sočasne bolezni (da v primerjavi z ne) in območje (Združene države v primerjavi z Evropsko unijo v primerjavi z drugimi).

Poleg tega so zaradi napredovanja bolezni COVID-19 umrli skupno 3 bolniki (1, ki je prejel zdravljenje z regdanvimabom, in 2, ki sta prejela placebo).

*Čas do kliničnega okrevanja do 14. dne*

Čas do kliničnega okrevanja je bil opredeljen kot čas od dajanja zdravila v preskušanje do trenutka, ko so bili simptomi, ki so bili ob izhodišču ocenjeni kot „zmerni“ ali „hudi“, ocenjeni le še kot „blagi“ ali



„odsotni“, simptomi, ki so bili ob izhodišču ocenjeni kot „blagi“ ali „odsotni“, pa so bili ocenjeni kot „odsotni“. Simptomi, ki so bili ob izhodišču po intenziteti ocenjeni kot „odsotni“, so morali ostati „odsotni“ najmanj 48 ur. Simptomi, ki so bili ob izhodišču odsotni, med študijo pa so postali „hudi“, „zmerni“ ali „blagi“, so veljali za klinično izzvenele, če so prešli nazaj v „odsotne“ za najmanj 48 ur. Manjkajoči simptomi ob izhodišču so veljali za klinično izzvenele, če so bili „odsotni“ najmanj 48 ur. Simptomi, ki so jih ocenjevali, so bili omejeni na vročičnost, kašelj, kratko sapo ali težko dihanje, boleče žrelo, bolečino po telesu ali bolečino v mišicah, utrujenost in glavobol.

Pri vseh randomiziranih bolnikih, ki so imeli povečano tveganje za napredovanje v hudo obliko bolezni COVID-19 in/ali hospitalizacijo (kot opredeljeno zgoraj), je bil mediani čas do kliničnega okrevanja (najmanj 48 ur) pri bolnikih, zdravljenih z regdanvimabom, pomembno krajši kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (mediana 9,27 dneva v primerjavi z neizračunano). Ker so v skupini s placebom klinično okrevanje do 14. dne zabeležili pri manj kot 50 % bolnikov, medianega časa do kliničnega okrevanja do 14. dne ni bilo mogoče izračunati. Vendar pa se lahko šteje, da je bil pri bolnikih v skupini, ki je prejela zdravljenje z regdanvimabom, čas do kliničnega okrevanja v primerjavi s placebom krajši za najmanj 4,73 dneva, ob predpostavki, da je bil mediani čas do kliničnega okrevanja pri bolnikih, ki so prejeli placebo, najmanj 14 dni. Razlika v času do kliničnega okrevanja med skupinama, ki so ju zdravili, je bila statistično pomembna ( $p < 0,0001$  [stratificirani log-rank test]; razmerje kliničnega okrevanja [95-% IZ] = 1,58 [1,31; 1,90]).

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Regkirona za zdravljenje koronavirusne bolezni 2019 (COVID-19) za eno ali več podskupin pediatrične populacije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2 in poglavje 5.2).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija in porazdelitev

Po uporabi v skladu s priporočenim režimom odmerjanja (enkratni odmerek 40 mg/kg) pri bolnikih z boleznijo COVID-19 je bila povprečna raven (CV%)  $C_{max}$  1017  $\mu\text{g/ml}$  (27 %).

Povprečni (CV%) navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja ( $V_{ss}$ ) po intravenski uporabi regdanvimaba v odmerku 40 mg/kg je bil pri bolnikih z boleznijo COVID-19 83 ml/kg (26 %).

### Izločanje

Regdanvimab se predvidoma tako kot endogeni IgG po kataboličnih poteh razgradi na majhne peptide in aminokislino. Večjih razlik v očistku ali volumnu porazdelitve, ki bi bile povezane s starostjo ali telesno maso, pri bolnikih z boleznijo COVID-19 niso opazili.

V študijah z bolniki z boleznijo COVID-19 je bil povprečni (CV%) očistek regdanvimaba po odmerku 40 mg/kg 0,20 ml/uro/kg (24%).

Pri bolnikih z boleznijo COVID-19 je sredina (CV%) končnega razpolovnega časa po odmerku regdanvimaba 40 mg/kg znašala 17 dneva (37%).

### Linearnost

Na podlagi farmakokinetične analize pri zdravih preiskovancih sta bili največja in sistemska izpostavljenost regdanvimabu približno sorazmerni z odmerkom ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-last}$  in  $AUC_{0-inf}$ ) pri odmerkih v razponu od 10 mg/kg do 80 mg/kg.

## Druge posebne populacije

### *Starejši*

Na podlagi farmakokinetičnih analiz podskupin med farmakokinetiko regdanvimaba pri starejših bolnikih v primerjavi z mlajšimi bolniki ni nobenih razlik.

### *Pediatrični bolniki*

Farmakokinetike regdanvimaba pri pediatričnih bolnikih niso preučevali.

### *Okvara jeter in ledvic*

Farmakokinetike regdanvimaba pri bolnikih z okvaro ledvic in/ali jeter niso preučevali. Regdanvimab se ne izloča z urinom v nespremenjeni obliki, zato ni pričakovati, da bi okvara ledvic vplivala na izpostavljenost regdanvimabu.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij navzkrižne reaktivnosti s tkivi in toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih niso pokazali posebnega tveganja za človeka.

V 3-tedenski študiji toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri javanskih makakih so pri 20 % živali opazili prehodno zmerno do izrazito zmanjšanje števila nevtrofilcev in spremembo hematoloških parametrov pri odmerku, približno 9-krat višjem od klinične izpostavljenosti pri človeku.

V študijah TCR z regdanvimabom, v katerih so uporabili tkivo odraslih ljudi in novorojenčkov ter javanskih makakov, so opazili specifično pozitivno obarvanje v meningealnih celicah arahnoidnih resic v možganskem in/ali hrbtenjačnem tkivu. Te ugotovitve v študiji toksičnosti niso bile povezane z nevrološkimi simptomi in histopatološkimi ugotovitvami, kar kaže na manjšo verjetnost, da so te ugotovitve iz študij TCR klinično pomembne.

Študij kancerogenosti, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja z regdanvimabom niso izvedli.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

L-histidin  
L-histidinijev klorid monohidrat  
polisorbat 80  
L-argininijev klorid  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

#### Neodprte vial

30 mesecih

## Razredčena raztopina za infundiranje

Kemijsko in fizikalno stabilnost med uporabo so dokazali za 72 ur pri temperaturi 2 °C - 8 °C ali za 4 ure pri temperaturi ≤ 30 °C po razredčenju z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za infundiranje.

Z mikrobiološkega stališča je pripravljeno raztopino za infundiranje treba uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pripravljene raztopine pred uporabo odgovoren uporabnik, običajno pa ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi 2 °C - 8 °C, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Viala iz stekla tipa I z zamaškom iz klorobutilne gume.

Pakiranje po 1 vialo.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

#### Priprava

Raztopino zdravila Regkirona za infundiranje mora pripraviti usposobljen zdravstveni delavec z uporabo aseptične tehnike:

- Vzemite eno ali več vial z zdravilom Regkirona iz hladilnika in pred pripravo počakajte približno 20 minut, da se segrejejo na sobno temperaturo (do 30 °C). **Ne izpostavljajte neposredni toploti. Vial(-e) ne smete stresati.**
- Zdravilo Regkirona je bistra do opalescentna, brezbarvna do blede rumena raztopina za infundiranje. Vialo(-e) z zdravilom Regkirona pred redčenjem vizualno preglejte glede delcev in spremembe barve. Če opazite kar koli od tega, morate vialo(-e) zavreči in za pripravo uporabiti novo(-e) vialo(-e).
- Izračunajte skupni volumen zdravila Regkirona, ki ga je treba dati (glejte poglavje 4.2). Zdravilo Regkirona razredčite v vrečki, ki vsebuje 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za infundiranje. Skupni volumen zdravila in natrijevega klorida mora biti 250 ml.
  - Iz 250-ml infuzijske vrečke z natrijevim kloridom odvzemite potrebni volumen (ki je enak izračunanemu volumnu zdravila Regkirona) 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida in odvzeto raztopino zavržite.
  - S sterilno brizgo iz vial(-e) odzemeti izračunani volumen zdravila Regkirona.
  - Prenesite zdravilo Regkirona v infuzijsko vrečko.
- Z roko približno 10-krat nežno obrnite infuzijsko vrečko, da premešate vsebino. **Ne stresajte.**

#### Dajanje

Raztopino zdravila Regkirona za infundiranje mora dati usposobljen zdravstveni delavec.

- Pripravite priporočene pripomočke za infundiranje: komplet za infundiranje z linijskim filtrom (priporočamo filter iz PES-a (polietersulfona) z velikostjo por 1,2 µm ali manj).
- Pritrdite komplet za infundiranje na infuzijsko vrečko.
- Napolnite komplet za infundiranje, da odvedete zrak.
- Dajte raztopino v obliki 60-minutne intravenske infuzije preko črpalke.

- Pripravljene raztopine za infundiranje ne smete dati sočasno z nobenim drugim zdravilom.

#### Odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

#### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/21/1597/001

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 12. novembra 2021

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;

- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**



## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA ZA VIALO (KONCENTRAT ZA RAZTOPINO ZA INFUNDIRANJE)**

**1. IME ZDRAVILA**

Regkirona 60 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje  
regdanvimab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En ml vsebuje 60 mg regdanvimaba.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80, L-argininijev klorid, voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala (960 mg/16 ml)

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za intravensko uporabo po redčenju.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/21/1597/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA ZA VIALO (KONCENTRAT ZA RAZTOPINO ZA INFUNDIRANJE)**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Regkirona 60 mg/ml sterilni koncentrat  
regdanvimab  
i.v. uporaba po redčenju

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

960 mg/16 ml

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Regkirona 60 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje regdanvimab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Preden prejmete zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Regkirona in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Regkirona
3. Kako boste prejeli zdravilo Regkirona
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Regkirona
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Regkirona in za kaj ga uporabljamo**

Učinkovina v zdravilu Regkirona je regdanvimab. To je monoklonsko protitelo, ki ga uporabljamo za zdravljenje bolezni COVID-19, ki jo povzroča virus, imenovan SARS-CoV-2.

Zdravilo Regkirona je namenjeno odraslim bolnikom z boleznijo COVID-19, ki ne potrebujejo dodatnega kisika in pri katerih obstaja povečano tveganje za napredovanje v hudo obliko bolezni COVID-19.

To zdravilo prepreči, da bi virus vstopil v človeške celice, tako da se veže na protein bodice virusa SARS-CoV-2. Ko se pritrdi na protein bodice, prepreči interakcijo med virusom in celičnim receptorjem, zato se zmanjša sposobnost virusa, da bi vstopil v telesne celice. To lahko pripomore k temu, da se vaše telo lažje brani pred okužbo z virusom, in lahko pomaga preprečiti, da bi se bolezen poslabšala.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Regkirona**

##### **Ne uporabljajte zdravila Regkirona**

- če ste alergični na regdanvimab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

➔ Če to velja za vas, se čim prej posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

##### **Reakcije po prejemu zdravila**

To zdravilo lahko po tem, ko vam ga dajo, povzroči alergijske reakcije ali druge reakcije. Glejte tudi poglavje 4 „Možni neželeni učinki“. Simptomi lahko vključujejo:

- vročino;
- težko dihanje;
- kratko sapo, hitro dihanje ali pospešen srčni utrip;

- mrzlico;
- utrujenost;
- nereden, hiter ali počasen srčni utrip;
- nelagodje ali bolečino v prsnem košu;
- šibkost;
- zmedenost;
- občutek siljenja na bruhanje (navzeo);
- glavobol;
- kratko sapo, piskajoče dihanje;
- nizek ali visok krvni tlak;
- otekanje obraza, ustnic ali žrela (angioedem);
- izpuščaji, vključno s koprivnico;
- srbenje;
- bolečine v mišicah;
- občutek skorajšnje izgube zavesti;
- omotico;
- znojenje.

➔ Če se pojavi kateri koli od teh simptomov, **poiščite nujno zdravniško pomoč**.

### Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne smemo dajati otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let, saj ni podatkov, ki bi dokazovali, da je to zdravilo pri tej starostni skupini varno in učinkovito.

### Druga zdravila in zdravilo Regkirona

**Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro**, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli drugo zdravilo.

Ni še znano, ali to zdravilo vpliva na druga zdravila oziroma ali druga zdravila vplivajo nanj. Zdravstveno osebje vas bo spremljalo glede znakov medsebojnega vplivanja zdravil.

### Nosečnost in dojenje

Če ste **noseči, menite, da bi lahko bili noseči**, ali **načrtujete** zanositev, **se posvetujte z zdravnikom**, preden prejmete zdravilo Regkirona. Zdravnik vam bo svetoval glede tega, ali so koristi zdravljenja z zdravilom Regkirona večje od morebitnih tveganj za vas in vašega otroka.

Ni znano, ali sestavine zdravila Regkirona prehajajo v materino mleko. **Če dojite, se morate posvetovati s svojim zdravnikom**, preden začnete jemati zdravilo Regkirona.

### Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne pričakuje se, da bi zdravilo Regkirona vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil, orodij ali strojev.

## 3. Kako boste prejeli zdravilo Regkirona

To zdravilo vam bo dala medicinska sestra ali zdravnik v obliki 60-minutne kapalne infuzije v veno (t. i. intravenska infuzija).

Priporočeni odmerek je enkratni odmerek 40 mg/kg. To zdravilo je treba dati v 7 dneh od pojava simptomov.

To zdravilo lahko po tem, ko vam ga dajo, povzroči infuzijske reakcije. Med zdravljenjem in še najmanj 1 uro po končanem infundiranju vas bodo skrbno spremljali.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če opazite katerega koli od naslednjih neželenih učinkov:**

- **občasni:** pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov:
  - Alergijske reakcije zaradi infuzije, kot so vročina, težko dihanje, nereden, hiter ali počasen srčni utrip, visok krvni tlak, izpuščaj, vključno s koprivnico, srbenje, občutek skorajšnje izgube zavesti)

Običajno se tovrstne reakcije pojavijo v nekaj minutah do nekaj urah po koncu infundiranja.

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

#### 5. Shranjevanje zdravila Regkirona

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Ne zamrzujte.

Zdravila ne smete uporabiti, če pred dajanjem opazite kakršne koli delce ali spremembo barve.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

#### 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

##### **Kaj vsebuje zdravilo Regkirona**

- Učinkovina se imenuje regdanvimab. Viala vsebuje 960 mg regdanvimaba v 16 ml (60 mg/ml).
- Druge sestavine zdravila so: L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 80, L-argininijev klorid in voda za injekcije.

##### **Izgled zdravila Regkirona in vsebina pakiranja**

Zdravilo je bistra do opalescentna, brezbarvna do blede rumena tekoča raztopina v stekleni viali z gumijastim zamaškom in snemljivim aluminijastim tesnilom, ki je na voljo v obliki koncentrata za raztopino za infundiranje.

Zdravilo Regkirona je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo 1 vialo.



## **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

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

## **Proizvajalec**

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

### **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  
Maďžarska  
Tel: + 36 1 231 0493  
healthcare.hu@celltrionhc.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}.

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju.  
Za dodatne informacije glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila.

## Navodila za zdravstvene delavce

### Regkirona 60 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje regdanvimab

Ena viala za enkratno uporabo vsebuje 960 mg regdanvimaba v 16 ml.

Regdanvimab se sme dajati le v ustanovah, v katerih imajo zdravstveni delavci takojšen dostop do ustrezne opreme za oživljanje in zdravil za zdravljenje hude infuzijske reakcije, vključno z anafilaksijo.

Bolnika med infundiranjem in še najmanj 1 uro po končanem infundiranju spremljajte glede neželenih učinkov.

Če se pojavijo znaki in simptomi klinično pomembne preobčutljivostne reakcije ali anafilaksije, takoj prekinite dajanje zdravila ter uvedite ustrezna zdravila in/ali podporno zdravljenje.

#### **Redčenje koncentrata z raztopino natrijevega klorida za infundiranje**

Raztopino zdravila Regkirona za infundiranje mora pripraviti usposobljen zdravstveni delavec z uporabo aseptične tehnike:

- Vzemite eno ali več vial z zdravilom Regkirona iz hladilnika in pred pripravo počakajte približno 20 minut, da se segrejejo na sobno temperaturo (do 30 °C). **Ne izpostavljajte neposredni toploti. Vial(-e) ne smete stresati.**
- Zdravilo Regkirona je bistra do opalescentna, brezbarvna do blede rumena raztopina za infundiranje. Vialo(-e) z zdravilom Regkirona pred redčenjem vizualno pregledajte glede delcev in spremembe barve. Če opazite kar koli od tega, morate vialo(-e) zavreči in za pripravo uporabiti novo(-e) vialo(-e).
- Izračunajte skupni volumen zdravila Regkirona, ki ga je treba dati. Volumen zdravila Regkirona izračunate tako, kot je opisano spodaj.

*Izračun za določitev skupnega volumna zdravila Regkirona, ki ga je treba dati:*

$$\frac{\text{telesna masa bolnika (kg)} \times \text{odmerek zdravila Regkirona (40 mg/kg)}}{\text{koncentracija v viali (60 mg/ml)}} = \text{volumen zdravila Regkirona (ml)}$$

*Izračun za določitev potrebnega skupnega števila vial z zdravilom Regkirona:*

$$\frac{\text{skupni volumen zdravila Regkirona (ml), ki ga je treba dati}}{\text{skupni volumen na vialo (16 ml/vialo)}} = \text{potrebno število vial z zdravilom Regkirona}$$

#### **Preglednica 1. Primeri izračunov za bolnike, ki bodo prejeli priporočeni odmerek zdravila Regkirona 40 mg/kg, za telesne mase od 40 kg do 120 kg**

Telesna masa (kg)	Skupni odmerek (mg)	Volumen (ml)	Št. vial (n)
40	1600	27	2
60	2400	40	3
80	3200	53	4
100	4000	67	5
120	4800	80	5

Opomba: Če je telesna masa bolnika več kot 200 kg, je treba pri izračunu odmerka uporabiti 200 kg. Največji priporočeni odmerek je 8000 mg.

- Zdravilo Regkirona razredčite v vrečki, ki vsebuje 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za infundiranje. Skupni volumen zdravila in natrijevega klorida mora biti 250 ml.

- Iz 250-ml infuzijske vrečke z natrijevim kloridom odvzemite potrebni volumen (ki je enak izračunanemu volumnu zdravila Regkirona) 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida in odvzeto raztopino zavržite.
- S sterilno brizgo iz vial(-e) odvzemite izračunani volumen zdravila Regkirona.
- Prenesite zdravilo Regkirona v infuzijsko vrečko.
- Z roko približno 10-krat nežno obrnite infuzijsko vrečko, da premešate vsebino. **Ne stresajte.**
- To zdravilo ne vsebuje konzervansov, zato je razredčeno raztopino za infundiranje treba dati takoj. Po aseptičnem redčenju z 0,9-odstotno (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za infundiranje je pripravljena raztopina zdravila Regkirona za infundiranje v 0,9-odstotni (9 mg/ml) raztopini natrijevega klorida za infundiranje fizikalno in kemijsko stabilna 72 ur pri temperaturi 2 °C - 8 °C ali 4 ure pri temperaturi ≤ 30 °C.
- Z mikrobiološkega stališča je pripravljeno raztopino za infundiranje treba uporabiti takoj. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pripravljene raztopine pred uporabo odgovoren uporabnik, običajno pa ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi 2 °C - 8 °C, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih. Če je bila raztopina za infundiranje v hladilniku, pred dajanjem počakajte približno 20 minut, da se segreje na sobno temperaturo (do 30 °C).

### **Dajanje infuzije**

Raztopino zdravila Regkirona za infundiranje mora dati usposobljen zdravstveni delavec.

- Pripravite priporočene pripomočke za infundiranje: komplet za infundiranje z linijskim filtrom (priporočamo filter iz PES-a (polietersulfona) z velikostjo por 1,2 µm ali manj).
- Pritrdite komplet za infundiranje na infuzijsko vrečko.
- Napolnite komplet za infundiranje, da odvedete zrak.
- Dajte raztopino v obliki 60-minutne intravenske infuzije preko črpalke.
- Pripravljene raztopine za infundiranje ne smete dati sočasno z nobenim drugim zdravilom.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.