

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Regkirona 60 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

960 mg regdanvimabot* tartalmaz injekciós üvegenként.
A koncentrátum 60 mg regdanvimabot tartalmaz milliliterenként.

* A regdanvimab egy emlős sejtvonalban (kínai hörcsög ovárium), rekombináns DNS-technológiával előállított rekombináns humán IgG1 monoklonális antitest.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum)
Átlátszó vagy opálos, színtelen vagy halványsárga színű, 5,7–6,3-as pH-jú és 250–300 mOsmol/kg ozmolalitású oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A regdanvimab azon 2019-es koronavírus-fertőzésben (COVID-19) szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akik nem szorulnak kiegészítő oxigénterápiára, és akiknél fokozott a súlyos COVID-19 kialakulásának kockázata. (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A regdanvimabot csak olyan körülmények között szabad alkalmazni, ahol az egészségügyi szakember számára azonnal rendelkezésre állnak az újraélesztéshez szükséges berendezések, valamint a súlyos infúziós reakciók, például anaphylaxia kezeléséhez szükséges gyógyszerek, továbbá ahol az alkalmazás során klinikai monitorozás végezhető a betegen és az infúzió beadása után legalább 1 óráig megfigyelés alatt tartható a beteg (lásd 4.4 pont).

Adagolás

A regdanvimab ajánlott adagja felnőttek esetén egyszeri, 40 mg/ttkg intravénás infúzióban. A regdanvimabot a COVID-19 tüneteinek megjelenésétől számított 7 napon belül be kell adni (lásd 5.1 pont).

A Regkirona térfogatát a következőképpen számítjuk ki.

Számítás a beadandó Regkirona össztérfogatának meghatározásához:

$$\frac{\text{Beteg testtömege (kg)} \times \text{Regkirona adag (40 mg/kg)}}{\text{Injekciós üveg koncentrációja (60 mg/ml)}} = \text{Regkirona térfogata (ml)}$$

Számítás a szükséges Regkirona injekciós üvegek számának meghatározásához:

$$\frac{\text{Beadandó Regkirona össztérfogata (ml)}}{\text{Össztérfogat injekciós üvegenként (16 ml/injekciós üveg)}} = \text{A szükséges Regkirona injekciós üvegek száma}$$

1. táblázat: Mintaszámítások az ajánlott 40 mg/ttkg Regkirona adagot kapó, 40 kg és 120 kg közötti testtömegű betegek esetében

| Testtömeg (kg) | Teljes adag (mg) | Térfogat (ml) | Injekciós üvegek (db) |
|----------------|------------------|---------------|-----------------------|
| 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 |

Megjegyzés: Ha a beteg testsúlya 200 kg feletti, a számításhoz 200 kg-ot kell használni. Az ajánlott maximális adag 8000 mg.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Idős betegek esetében nincs szükség a regdanvimab adagjának módosítására (lásd 5.2 pont).

Veseelégtelenség

Nincs szükség a dózis módosítására.

Májelégtelenség

Nincs szükség a dózis módosítására .

Gyermekek és serdülők

A regdanvimab biztonságosságát és hatásosságát gyermekeknél és serdülőknél még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Kizárólag intravénás alkalmazásra.

A regdanvimabot hígítás után, intravénásan, 60 perc alatt kell beadni.

Az infúzió beadási sebességét le lehet csökkenteni vagy az infúziót meg lehet szakítani, ha a betegnél az infúzióval összefüggő reakciók bármilyen jele vagy más nemkívánatos reakció mutatkozik, és szükség esetén a megfelelő kezelést meg kell kezdeni (lásd 4.4 pont).

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Túlérzékenység, beleértve az infúzió kiváltotta reakciókat és anaphylaxiás reakciókat

Túlérzékenységi reakciókat, beleértve az infúzióval összefüggő reakciókat és anaphylaxiás reakciókat figyeltek meg a regdanvimab alkalmazása során és azt követően (lásd 4.8 pont).

A betegeket a készítmény alkalmazása során klinikai megfigyelés alatt kell tartani és az infúzió beadásának befejezése után legalább 1 órán át figyelemmel kell kísérni őket.

Infúzióval összefüggő reakciók jelei és tünetei lehetnek például a következők: láz, nehézlégzés, csökkent oxigénszaturáció, hidegrázás, fáradtság, arhythmia (pl. pitvarfibrilláció, tachycardia, bradycardia, szívdobogásérzés), mellkasi fájdalom vagy diszkomfort, gyengeség, módosult tudatállapot, hányinger, fejfájás, bronchospasmus, alacsony vérnyomás, magas vérnyomás, angiooedema, torokirritáció, bőrkiütés (beleértve a csalánkiütést), viszketés, izomfájdalom, vazovagális reakciók (pl. presyncope, syncope), szédülés és verejtékezés.

Infúzióval összefüggő reakciók esetén meg kell fontolni az infúzió lassítását vagy leállítását, és megfelelő gyógyszereket és/vagy szupportív kezelést kell alkalmazni.

Antivirális rezisztencia

A regdanvimabban végzett klinikai vizsgálatokat olyan alanyokkal végezték, akik túlnyomórészt vad típusú vírussal és alfa- (Egyesült Királyságból származó/B.1.1.7 törzs) variánssal fertőzöttek voltak. A regdanvimab egyes keringő, csökkent *in vitro* érzékenységű SARS-CoV-2- variánsokkal szembeni klinikai hatékonyságára vonatkozó adatok jelenleg korlátozottak (lásd 5.1 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Farmakokinetikai kölcsönhatások

A regdanvimabban nem végeztek interakciós vizsgálatokat.

A regdanvimab egy monoklonális antitest, amely nem vesén keresztül választódik ki és a citokróm P450 enzimek nem metabolizálják, ezért az egyidejűleg alkalmazott, vesén keresztül kiválasztódó gyógyszerekkel vagy a citokróm P450 enzimek szubsztrátjaival, induktoraival vagy inhibitoraival való kölcsönhatás nem valószínű.

Farmakodinámiás kölcsönhatások

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A regdanvimabban nem végeztek reprodukciós és fejlődési vizsgálatokat.

A regdanvimabban nem végeztek nem klinikai reprodukciós toxicitási vizsgálatokat (lásd 5.3 pont). A regdanvimabban humán magzati és újszülött szöveteken végzett szövet-keresztreaktivitási (TCR) vizsgálatokban nem tapasztaltak klinikai problémára utaló kötéseket a magzati szövetekben. A humán immunoglobulin G1 (IgG1) antitestekről ismert, hogy átjutnak a placentán; ezért a regdanvimab esetében elképzelhető, hogy az anya átadja azt a fejlődő magzatnak. Nem ismert, hogy a regdanvimab lehetséges átvitele jelent-e kezelési előnyt vagy kockázatot a fejlődésben lévő magzatra nézve.

A regdanvimabot csak akkor szabad terhesség alatt alkalmazni, ha az anya számára várható előny meghaladja a magzatra gyakorolt lehetséges kockázatot.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a regdanvimab kiválasztódik-e a humán anyatejbe, vagy lenyelés után szisztémásan felszívódik-e. A regdanvimab szoptatás alatti alkalmazása megfontolható, ha klinikailag indokolt.

Termékenység

Termékenységi vizsgálatokat nem végeztek.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Regkirona nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Összesen 906 alany kapott regdanvimabot a klinikai vizsgálatok során, akik között egészséges alanyok és hospitalizációt nem igénylő betegek is voltak. A regdanvimab biztonságosságának alapjául a COVID-19 kórokozónak kitett ambuláns (hospitalizációt nem igénylő) betegek szolgáltak.

Nemkívánatos reakciók táblázatos felsorolása

Az egészséges alanyokkal és enyhe vagy mérsékelt COVID-19 tüneteket mutató betegekkel végzett klinikai vizsgálat tapasztalatai alapján, valamint a forgalomba kerülés utáni tapasztalatok alapján a regdanvimabbal összefüggésben jelentett nemkívánatos reakciók az 2. táblázatban szervrendszeri kategóriák és gyakoriság szerint rendszerezve kerültek felsorolásra. Az egyes gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$). A gyakorisági kategóriákon belül a nemkívánatos hatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat: Nemkívánatos reakciók táblázatos felsorolása

| Szervrendszeri kategória Gyakoriság | Nemkívánatos reakció |
|---|---|
| <i>Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények</i> | |
| Nem gyakori | Infúzióval összefüggő reakciók ¹ |

¹ Az infúzióval összefüggő reakciók többek között a hiperszenzitivitás és az anaphylaxia. Az infúzióval összefüggő reakciók tüneteinek leírását lásd alább az „Infúzióval összefüggő reakciók” című részben. Az anaphylaxia a forgalomba kerülés utáni tapasztalatok alapján lett azonosítva.

Egyes, kiválasztott nemkívánatos reakciók leírása

Infúzióval összefüggő reakciók

Infúzióval összefüggő azonnali reakciókat a regdanvimabbal kezelt betegek 0,6%-ánál és a placebóval kezelt betegek 1,2%-ánál jelentettek. A jelentett lázas, viszketeses, hipertóniás és nehézlégzéssel járó esetek enyhék voltak, két lázas eset mérsékelt volt, egy hipertóniás eset súlyos volt, továbbá a szívdobogásérzéssel, presyncopés és csalánkiütéssel járó esetek mérsékeltnek voltak a regdanvimabbal kezelt betegeknél. A regdanvimab kezelési csoportban minden beteg felépült az eseményekből.

A forgalomba kerülés után egy anaphylaxiás esetet jelentettek a regdanvimab infúzió beadása során, mely nehézlégzéssel, mellkasi diszkomforttal és köhögéssel járt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen

kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Klinikai vizsgálatokban legfeljebb 8000 mg egyszeri adagot adtak be alanyoknak, és nem figyeltek meg dóziskorlátozó toxicitást. A túladagolás kezelésének általános szupportív kezeléssel, például az életfunkciók paraméterek monitorozásából és a beteg klinikai állapotának megfigyeléséből kell állnia. A regdanvimabmal történő túladagolásra nincs specifikus antidótum.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszérumok és immunglobulinok, antivirális monoklonális antitestek, ATC kód: J06BD06

Hatásmechanizmus

A regdanvimab egy rekombináns humán IgG1 monoklonális antitest, amely a SARS-CoV-2 tüskefehérjének receptor-kötő doménjéhez (RBD) kötődik, ezzel megakadályozva a sejtbe történő bejutást és a SARS-CoV-2-fertőzést.

Antivirális hatás

A regdanvimab SARS-CoV-2 elleni *in vitro* neutralizáló hatását (BetaCoV/Korea/KCDC03/ 2020) plakk-redukciós neutralizációs teszttel (PRNT) értékelték, VeroE6 sejtek segítségével. A regdanvimab 9,70 ng/ml-es IC₅₀-értékkel és 25,09 ng/ml-es IC₉₀-értékkel semlegesítette ezt a SARS-CoV-2 törzset.

A valódi SARS-CoV-2-vírus-variánssal végzett plakkredukciós neutralizációs (PRNT) teszt azt mutatja, hogy a regdanvimab megtartotta az aktivitását az alfa- (Egyesült Királyságból származó/B.1.1.7 sejtvonaltól), a zéta- (Braziliából származó/P.2), az iota- (New Yorkból származó/B.1.526) és az eta- (Nigériából származó/B.1.525) variánsokkal szemben. Csökkent neutralizációs aktivitást figyeltek meg a gamma- (Braziliából származó/P.1), a béta- (Dél-Afrikából származó/B.1.351), az epsilon- (Kaliforniából származó/B.1.427 és B.1.429), a kappa- (Indiából származó/B.1.617.1) és a delta- (Indiából származó/B.1.617.2) variánsokkal szemben (3. táblázat). A valódi SARS-CoV-2-vírus-variánssal végzett mikroneutralizációs adatok azt mutatják, hogy a regdanvimab megtartja az aktivitását az alfa-variánssal szemben, és csökkent az aktivitása a béta- és a gamma-variánsokkal szemben (3. táblázat).

3. táblázat: Valódi SARS-CoV-2 és pszeudovírus neutralizációs adatok regdanvimab esetén

| Sejtvonaltüskefehérje-szubstitúcióval | Legfontosabb tesztelt szubsztitúciók ^a | Hányszoros csökkenés az érzékenységekben (Valódi vírus) | Hányszoros csökkenés az érzékenységekben (Pszeudovírus) ^f |
|---------------------------------------|---|---|--|
| B.1.1.7 (Alfa, UK) | N501Y/P681H | Nincs változás ^{b, d, e} | Nincs változás ^b |
| P.1 (Gamma, Brazil) | K417T/E484K/N501Y | 137,88 ^e /167,90 ^d | 61,42 |
| P.2 (Zeta, Brazil) | E484K | Nincs változás ^{b, d} | 8,66 |
| B.1.351 (Béta, Dél-Afrika) | K417N/E484K/N501Y | 19,75 ^e /310,06 ^d | 184,29 |
| B.1.427 (Epsilon, Kalifornia) | L452R | 73,89 ^d | 34,97 |
| B.1.429 (Epsilon, Kalifornia) | L452R | 54,08 ^d | 34,97 |

| Sejtvonal tüskefehérje-szubszti túcióval | Legfontosabb tesztelt szubsztitúciók ^a | Hányszoros csökkenés az érzékenységben (Valódi vírus) | Hányszoros csökkenés az érzékenységben (Pszudovírus) ^f |
|--|--|--|--|
| B.1.526 (Iota, New York) ^c | E484K/A701V | Nincs változás ^{b, d} | 6,84 |
| B.1.525 (Eta, Nigéria) | E484K/Q677H | Nincs változás ^{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 (Delta plusz, India) | K417N/L452R/T478K | Nincs meghatározva | 63,65 |
| C.37 (Lambda, Peru) | L452Q/F490S | Nincs meghatározva | 15,50 |
| B.1.621 (Mu, Kolumbia) | R346K/E484K/N501Y/P681H | Nincs meghatározva | 38,65 |
| B.1.1.529 (Omikron, Dél-Afrika) | K417N/T478K/E484A/N501Y | Nincs meghatározva | Nincs kiszámítva ^g |

^a Az egynél több érintett szubsztitúciót tartalmazó variánsok esetén csak az aktivitásra a legnagyobb hatást kiváltó(k) van(nak) felsorolva

^b Nincs változás: az érzékenység csökkenése ötödnél kisebb mértékben

^c A New York sejtvonal nem minden izolátuma rejt magában E484K szubsztitúciót (2021. februári állapot alapján)

^d A vizsgálatot plakkredukciós neutralizációs teszttel végezték

^e A vizsgálatot mikroneutralizációs teszttel végezték

^f A globális variánsok legfontosabb szubsztitúcióit pszeudovírus-vizsgálatban tesztelték

^g Nincs kiszámítva ($IC_{50} > 1$ mg/ml)

Antivirális rezisztencia

A VeroE6 sejtekben regdanvimab jelenlétében/hiányában, valódi SARS-CoV-2 vírusok *in vitro* bevezetésével egy S494P aminosav-szubsztitúció volt azonosítható a tüskefehérje RBD-jében. A pszeudovírus-vizsgálat eredményei a Q493K, Q493R, S494L és S494P esetében azt mutatták, hogy az IC_{50} 500 ng/ml fölött van.

A CT-P59 3.2 vizsgálatban (III. fázis) 557 COVID-19-ben szenvedő beteg (240 regdanvimabbal kezelt beteg és 317 placebóval kezelt beteg) esetében álltak rendelkezésre a vizsgálati viziteken gyűjtött szekvenenciaadatok. A $\geq 15\%$ -os allélhányadnál az N501Y volt a leggyakrabban kimutatott variáns, amely a regdanvimab-csoportban a betegek 76,7%-ánál (184/240), a placebo csoportban pedig 79,5%-nál (252/317) volt jelen. A kiinduláskor egyetlen betegnél sem fordult elő (a delta-variánshoz társított) L452R, T478K és P681R mutációk kombinációja. Három betegnél (a regdanvimab-csoportból egynél sem, a placebo csoportból 3 betegnél) a K417N, E484K és N501Y mutációk kombinációja (a béta-variáns), 10 betegnél (mindkét csoportból 5 betegnél) pedig a K417T, E484K és N501Y mutációk kombinációja (a gamma-variáns) volt jelen.

A regdanvimab-csoportban a betegek 17,9%-ánál (43/240), a placebo csoportban pedig senkinél nem mutattak ki *in vitro* csökkent érzékenyséű variánsokat a Q493K/R vagy S494P/L tüskefehérje-aminosav-pozícióban, $\geq 15\%$ -os allélhányaddal a kezelés után. A fenotipizálás felmérései az RBD $\geq 15\%$ -os allélfrekvenciájú variánsaival és a CT-P59 3.2 vizsgálatban (III. fázis) a regdanvimabbal kezelt betegek genotipizálásában talált összes epitóp variánsával történtek, beleértve az F342S, R403G/T, Y449H, Y453C, L455F/S, K458R, F486I, L492S, Q493L, S494T és F490I variánsokat, luciferázalapú pszeudovírus-teszt segítségével. Az érzékenység csökkenése az L455F/S, F486I, Q493L és S494T variánsok kivételével mindegyik esetében ötszörösnél kisebb volt. E variánsok esetében a változás mértéke >20 -szoros volt.

Klinikai hatásosság

A III. fázisú CT-P59 3.2 második része egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálat volt, melyben a regdanvimabot vizsgálatuk enyhe vagy mérsékelt COVID-19-betegségben szenvedő, be nem oltott felnőtt betegek kezelésében. A vizsgálatot az Európai Unió országaiban (79,5%), az Egyesült Államokban (7,6%) és Ázsia országaiban (0,9%) folytatták le. Ez a vizsgálat olyan felnőtt betegeket vont be, akik nem kerültek kórházi kezelés alá, a COVID-19 legalább egy vagy több tünetét mutatták legfeljebb 7 napon keresztül, az oxigénszaturációjuk 94%-nál nagyobb volt szobalevegőn, nem szorultak kiegészítő oxigénterápiára. A betegek 2021. január 18-tól kerültek be a vizsgálatba, és a klinikai hatásosság végpontjainak elemzése a 2021. május 21-i lezárási dátumig beérkezett adatok alapján történt meg. A kezelés pozitív SARS-CoV-2-vírusfertőzés-meghatározás után került elindításra.

Az összesen 1315 beteget randomizálták 1:1 arányban a következő csoportokba: egyszeri regdanvimab infúzió 40 mg/ttkg-os adagban (N = 656) vagy placebo (N = 659) 60 percen keresztül.

Az elsődleges hatásossági végpont azon betegek aránya volt, akik a klinikai tünetek miatt hospitalizációra vagy oxigénterápiára szorultak, illetve akiknek a SARS-CoV-2-fertőzés a halálát okozta a 28. napig. Ezt elemezték minden olyan beteg esetében, aki véletlenszerűen a vizsgálati készítményre volt kijelölve, akinél fokozott a kockázata a súlyos COVID-19 betegség kialakulásának és/vagy annak, hogy állapota kórházi ellátásra szorul (a meghatározás szerint a súlyos COVID-19 legalább egyik kockázati tényezője fennáll nála: 50 évnél idősebb; 30 kg/m²-nél nagyobb BMI; cardiovascularis betegség, ideértve a hipertóniát; krónikus tüdőbetegség, ideértve az asthmát; 1. és 2. típusú diabetes mellitus; krónikus vesebetegség, ideértve a dialysis-kezelésben részesülő betegeket; krónikus májbetegség; immunszuppresszált a vizsgálatvezető felmérése alapján).

Az összes randomizált beteg közül a betegek 66,9%-a esetében állt fenn a súlyos COVID-19-betegséggé való progresszió, illetve a hospitalizáció fokozott kockázata. Az összes beteg közül, akiknél fokozott a kockázata a súlyos COVID-19-betegséggé való progresszió, illetve a hospitalizáció, a medián életkor kiinduláskor 54 év volt (tartomány: 18-87); a betegek 19,4%-a volt 65 éves vagy idősebb és 4,0%-a volt 75 éves vagy idősebb; 53,6%-a férfi; 88,6%-a fehér bőrű, 19,9%-a spanyol vagy latin-amerikai, 0,8%-a ázsiai, 0,8%-a pedig fekete bőrű vagy afroamerikai. A tünetek megjelenésétől eltelt medián idő 4 nap volt; a medián vírusterheltség a kiinduláskor 5,8 log₁₀ kópia/ml volt a regdanvimab kezelési csoportban és 5,9 log₁₀ kópia/ml a placebo csoportban. A betegek 47%-a enyhe, 52,4%-a pedig közepes súlyosságú COVID-19-betegségben szenvedett. A leggyakoribb rizikófaktorok az előrehaladott életkor (> 50 év) (66,1%) és a szív- és érrendszeri megbetegedések voltak, ideértve a hipertóniát (50,3%) és az elhízottságot (BMI > 30 kg/m²) (47,2%).

Azon betegek aránya, akik a klinikai tünetek miatt hospitalizációt vagy oxigénterápiát igényeltek, illetve akiknek a SARS-CoV-2-fertőzés a halálát okozta a 28. napig

4. táblázat: A CT-P59 3.2 vizsgálat elsődleges végpontjának eredménye, (III. fázis)

| | | Regdanvimab (40 mg/ttkg intravénás infúzió) | Placebo |
|--|--|--|----------------|
| Azon betegek aránya, akiknek a klinikai tünetei hospitalizációt vagy oxigénterápiát igényeltek, illetve akik a 28. napig a SARS-CoV-2-fertőzés miatt elhaláloztak | Arány (n, %) | 14/446 (3,1%) | 48/434 (11,1%) |
| | Különbség (95%-os CI)^a | -8,0 (-11,7; -4,5) | |
| | P-érték^b | < 0,0001 | |

Megjegyzés: Klinikai tünet, amely hospitalizációt vagy oxigénterápiát igényel, illetve a SARS-CoV-2-fertőzés miatti elhalálozás a 28. napig. A hospitalizáció feltétele ≥ 24 óra akut ellátás. Az oxigénterápia feltétele legalább 24 órán keresztül kiegészítő oxigén használata, és a kiegészítő oxigén alkalmazása előtt mért $\leq 94\%$ -os SpO₂.

^a Az arányok két kezelési csoport közötti, CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) súlyozási módszer szerint becsült különbsége és a 95%-os stratifikált Newcombe konfidencia intervallum (CI) CMH

súlyozással van megadva. Az elemzést kor (≥ 60 év vagy < 60 év), kiinduláskori társbetegség (van vagy nincs) és régió (Amerikai Egyesült Államok vagy Európai Unió vagy más) szerint stratifikálták.

- ^b A stratifikált CMH teszt p-értéke van megadva. A CMH tesztet kor (≥ 60 év vagy < 60 év), kiinduláskori társbetegség (van vagy nincs) és régió (Amerikai Egyesült Államok vagy Európai Unió vagy más) szerint stratifikálták.

Emellett összesen 3 beteg halt meg (1 regdanvimabmal kezelt és 2 placebóval kezelt) a COVID-19 súlyosbodása miatt.

A klinikai gyógyuláshoz szükséges idő a 14. napig

A klinikai gyógyuláshoz szükséges idő definíció szerint az az idő, ami ahhoz kell, hogy a kiindulásnál „mérsékeltnek” vagy „súlyosnak” minősített tünetek „enyhévé” váljanak vagy megszűnjenek, valamint, hogy a kiindulásnál „enyhének” vagy „hiányzóknak” minősített tünetek megszűnjenek a vizsgálati gyógyszer alkalmazása után. A kiinduláskor „hiányzóknak” minősített intenzitású tüneteknek legalább 48 óráig „hiányzóknak” kell maradniuk. Azok a tünetek, amelyek kiinduláskor hiányoztak, de intenzitásuk „súlyossá”, „mérsékeltté” vagy „enyhévé” vált a vizsgálat alatt, klinikailag gyógyultnak lettek minősítve, ha legalább 48 órára visszaváltak „hiányzóvá”. A kiinduláskor hiányzó tünetek klinikailag gyógyultnak lettek minősítve, ha legalább 48 órán keresztül „hiányoztak”. A vizsgált tünetek a következők voltak: láz hidegrázással, köhögés, légszomj vagy nehézlégzés, torokfájás, testszerte jelentkező fájdalom vagy izomfájdalom, fáradtság és fejfájás.

A klinikai gyógyuláshoz szükséges medián idő (legalább 48 óra) valamennyi randomizált beteg esetében, akiknél fokozott a kockázata a súlyos COVID-19 betegséggé való progresszióknak, illetve a hospitalizációknak (a fentebb meghatározottak szerint) jelentősen rövidebb volt a regdanvimabmal kezelt betegekénél, mint a placebóval kezeltéknél (medián, 9,27 nap a nem kiszámított értékkel szemben). Mivel a placebocsoportban a betegek kevesebb mint 50%-a érte el a klinikai gyógyulást a 14. napig, a 14 napon belüli klinikai gyógyuláshoz szükséges idő mediánértékét nem lehetett kiszámítani. Ugyanakkor úgy vehető, hogy a regdanvimab kezelési csoport betegei körében a klinikai gyógyuláshoz szükséges idő a placebocsoportéhoz képest legalább 4,73 nappal rövidebbnek mutatkozott, ha azt feltételezzük, hogy a placebóval kezelt betegek klinikai gyógyulásához szükséges medián idő legalább 14 nap. A klinikai gyógyuláshoz szükséges idő kezelési csoportok közötti különbsége statisztikailag szignifikáns volt ($p < 0,0001$ [stratifikált log-rank teszt]; klinikai gyógyulási arány [95%-os CI] = 1,58 [1,31, 1,90]).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Regkirona vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a 2019-es koronavírus-betegség (COVID-19) kezelésével kapcsolatban (lásd 4.2 pont és 5.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás és eloszlás

Az ajánlott adag (egyszeri 40 mg/ttkg) alkalmazása után a COVID-19-ben szenvedő betegekénél a C_{max} szint mértani átlaga (CV%) 1017 $\mu\text{g/ml}$ (27%) volt.

A látszólagos megoszlási térfogat átlaga (CV%) egyensúlyi állapotban (V_{ss}) a 40 mg/ttkg intravénás regdanvimab beadását követően 83 ml/ttkg (26%) volt COVID-19-ben szenvedő betegekénél.

Elimináció

Feltételezhető, hogy a regdanvimab kis peptidekké és aminosavakká bomlik le katabolikus útvonalon, ugyanúgy, mint az endogén IgG. Nem volt megfigyelhető életkorral vagy testtömeggel összefüggő

nagyobb eltérés a clearance vagy a térfogat eloszlásában a COVID-19-fertőzésben szenvedő betegeknél.

A COVID-19-ben szenvedő betegekenkel végzett vizsgálatokban a clearance átlaga (CV%) 40 mg/ttkg regdanvimab esetében 0,20 ml/óra/ttkg volt (24%).

A COVID-19-fertőzésben szenvedő betegeknél, a 40 mg/ttkg regdanvimab esetében az átlagos (CV%) terminális plazmafelezési idő 17 nap volt (37%).

Linearitás

Egészséges alanyokkal végzett PK-elemzés alapján a regdanvimab megközelítőleg a dózissal arányos volt a maximális és a szisztémás expozíció tekintetében (C_{max} , $AUC_{0-utolsó}$ és AUC_{0-inf}) a 10 mg/ttkg és 80 mg/ttkg közötti dózistartományban.

Egyéb különleges betegcsoportok

Idősek

A farmakokinetikai alcsoport elemzése alapján az idősebb betegeknél a fiatalabb betegekhez képest nincs különbség a regdanvimab farmakokinetikájában.

Gyermekek és serdülők

A regdanvimab farmakokinetikáját gyermekeknél és serdülőknél nem értékelték.

Máj- és vesekárosodás

A regdanvimab farmakokinetikáját vese- és/vagy májkárosodásban szenvedő betegeknél nem értékelték. A regdanvimab nem választódik ki intakt módon a vizeletbe, ezért a vesekárosodás várhatóan nem befolyásolja a regdanvimab alkalmazását.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – szövet-keresztreaktivitási és ismételt adagolású dózistoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Egy makákó majmokon végzett 3 hetes, ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatban átmeneti, mérsékelttől kifejezettig terjedő csökkenést figyeltek meg a neutrofilszámokban és a hematológiai paraméterek változását figyelték meg az állatok 20%-ánál, a humán klinikai expozíció kb. 9-szeres dózisa mellett.

A regdanvimabbal humán felnőtt és újszülött, valamint makákó szöveteken végzett TCR-vizsgálatokban specifikus pozitív festődést figyeltek meg a meningealis arachnoid kapilláris sejtekben az agyi és/vagy gerincvelői szövetekben. Ezek az eredmények nem párosultak neurológiai tünetekkel és hisztopatológiai eltérésekkel a toxicitási vizsgálat során, ami azt jelzi, hogy ez a TCR eredmény klinikailag valószínűleg nem releváns.

A regdanvimabbal nem végeztek karcinogénitási, genotoxicitási és reprodukciós toxikológiai vizsgálatokat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-hisztidin
L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát
Poliszorbát 80
L-arginin-monohidroklorid
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üvegben

30 hónap

Hígított oldatos infúzió

9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatban való hígítást követően az infúzió használat közbeni kémiai és fizikai stabilitása 2 °C és 8 °C között 72 órán vagy ≤ 30 °C hőmérsékleten 4 órán keresztül bizonyított.

Mikrobiológiai szempontból az elkészített infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem

használják fel azonnal, a felhasználásra kész állapotban történő tárolási időért és a felhasználás előtti tárolási körülményekért a felhasználó a felelős, és ez normális esetben nem haladhatja meg a 24 órát 2 °C–8 °C-on, kivéve, ha a hígítás ellenőrzöten és igazoltan aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható! Az injekciós üveget tartsa a dobozában a fénytől való védelem érdekében.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

I-es típusú üvegből készült injekciós üveg.

1 db injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Előkészítés

A Regkirona oldatos infúzió előkészítését képzett egészségügyi szakembernek kell elvégeznie, a megfelelő aszeptikus technikát alkalmazva:

- Előkészítés előtt vegye ki a Regkirona-t tartalmazó injekciós üveg(ek)et a hűtőszekrényből és hagyja szobahőmérsékletre melegedni (legfeljebb 30 °C-ig) körülbelül 20 percig. **Ne tegye ki közvetlen hőnek. Ne rázza fel az injekciós üveg(ek)et.**
- A Regkirona egy átlátszó vagy opálos, színtelen vagy halványsárga színű oldatos infúzió. Hígítás előtt vizsgálja meg a Regkirona injekciós üveg(ek)et, hogy nem láthatók-e benne/bennük szemcsék vagy elszíneződés. Ha bármelyik megfigyelhető, az injekciós üveg(ek)et nem szabad alkalmazni, és új injekciós üveg(ek)et kell használni az előkészítéshez.
- Számítsa ki a beadandó Regkirona össztérfogatát (lásd 4.2 pont).
- Oldja fel a Regkirona-t egy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid infúziós oldatot tartalmazó zsákban. A gyógyszer és a nátrium-klorid együttes térfogatának 250 ml-nek kell lennie.
 - Egy 250 ml-es, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-kloridot tartalmazó infúziós zsákból szívja fel és távolítsa el a nátrium-klorid oldat szükséges térfogatát (amely megfelel a Regkirona kiszámított térfogatának).
 - Szívja fel a Regkirona kiszámított térfogatát az injekciós üveg(ek)ből egy steril fecskendő segítségével.
 - Vigye át a Regkirona-t az infúziós zsákba.
- Az összekeveréshez óvatosan forgassa meg kézzel az infúziós zsákot körülbelül 10-szer. **Ne rázza fel.**

Alkalmazás

A Regkirona oldatos infúzió beadását képzett egészségügyi szakembernek kell elvégeznie.

- Készítse össze az infúzióhoz ajánlott anyagokat: Infúziós készlet beépített szűrővel (1,2 µm-es vagy kisebb pórusméretű PES (poliétterszulfon) szűrő az ajánlott).
- Csatlakoztassa az infúziós készletet az infúziós zsákhoz.
- Töltse fel az infúziós készletet.
- Adagolja intravénás infúzióként pumpa segítségével, 60 percen keresztül.
- Az előkészített oldatos infúziót nem szabad egyidejűleg más gyógyszerrel együtt alkalmazni.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1597/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. november 12

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

CELLTRION Inc.
23, Academy-ro,
Yeonsu-gu,
Incheon, 22014
KOREAI KÖZTÁRSASÁG

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG DOBOZ (KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Regkirona 60 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
regdanvimab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg regdanvimabot tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80,
L-arginin-monohidroklorid, injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

1 db injekciós üveg (960 mg/16 ml)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Hígítás utáni intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható! Az injekciós üveget tartsa a dobozában a fénytől való védelem érdekében.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1597/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE (KONCENTRÁTUM OLDATOS INFÚZIÓHOZ)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Regkirona 60 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
regdanvimab
Hígítás utáni intravénás alkalmazásra.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

960 mg/16 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Regkirona 60 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz regdanvimab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Regkirona és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Regkirona alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Regkirona-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Regkirona-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Regkirona és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Regkirona hatóanyaga a regdanvimab. Ez egy úgynevezett monoklonális antitest, amelyet a SARS-CoV-2 elnevezésű vírus által okozott COVID-19-betegség kezelésére alkalmaznak.

A Regkirona olyan COVID-19-betegségben szenvedő felnőttek kezelésére szolgál, akik nem szorulnak kiegészítő oxigénellátásra, és akiknél fokozott a súlyos COVID-19 kialakulásának kockázata.

Ez a gyógyszer megakadályozza a vírus emberi sejtekbe való bejutását azáltal, hogy hozzákötődik a SARS-CoV-2 tüskefehérjéjéhez. Amikor hozzákapcsolódik a tüskefehérjéjéhez, az gátolja a vírus és a sejteken lévő receptorok közötti kölcsönhatást, és így csökken a vírus képessége arra, hogy belépjen a beteg testének sejtjeibe. Ez segíthet a szervezetnek, hogy ellenálljon a vírusfertőzésnek, és megakadályozhatja a betegség súlyosbodását.

2. Tudnivalók a Regkirona alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Regkirona-t

- ha allergiás a regdanvimabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ➔ **A lehető leghamarabb beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha ez igaz Önre.**

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A gyógyszer alkalmazását követő reakciók

Ez a gyógyszer allergiás reakciókat vagy más reakciókat válthat ki, miután Önnél a gyógyszert alkalmazták. Lásd még: 4. pont, „Lehetséges mellékhatások”. A tünetek között lehet:

- Láz
- Nehézlégzés
- Légszomj, gyors lélegzetvétel vagy gyors szívverés
- Hidegrázás
- Fáradtságérzés
- Szabálytalan gyors vagy lassú szívverés
- Mellkasi diszkomfort vagy fájdalom
- Gyengeség
- Zavartság
- Rosszullét (hányinger)
- Fejfájás
- Légszomj, sípoló légzés
- Alacsony vagy magas vérnyomás
- Az arc, az ajkak vagy a torok duzzanata (angioödéma)
- Bőrkiütés, beleértve a csalánkiütést is
- Viszketés
- Izomfájdalom
- Ájulásérzés
- Szédülés
- Izzadás

→ **Forduljon azonnal orvoshoz**, ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja.

Gyermekek és serdülők

A gyógyszert nem szabad 18 év alatti gyermekeknél és serdülőknél alkalmazni, mivel nem állnak rendelkezésre adatok arról, hogy ez a gyógyszer biztonságos és hatásos ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és a Regkirona

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről.

Még nem ismert, hogy a Regkirona hatással van-e más gyógyszerekre, vagy hatnak-e rá más gyógyszerek. Az egészségügyi személyzet figyelemmel fogja kísérni Önt a gyógyszerek kölcsönhatásainak jelei szempontjából.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a Regkirona alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja, hogy a Regkirona-kezelés előnyei nagyobbak-e, mint az Önt és gyermekét esetlegesen veszélyeztető kockázatok.

Nem ismert, hogy a Regkirona összetevői átjutnak-e az anyatejbe. **Ha Ön szoptat, akkor a Regkirona alkalmazása előtt feltétlenül beszéljen kezelőorvosával.**

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Regkirona várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

3. Hogyan kell alkalmazni a Regkirona-t?

A gyógyszert egy a gondozását végző egészségügyi szakember vagy orvos fogja beadni Önnek, a vénába juttatva (intravénás infúzió formájában), 60 percen keresztül.

Az ajánlott adag egyszeri 40 mg/kg. Ezt a gyógyszert a tünetek jelentkezésétől számított 7 napon belül be kell adni.

Ez a gyógyszer infúziós reakciókat válthat ki, miután Önnél a gyógyszert alkalmazták. A kezelés alatt és az infúzió befejeződése után legalább 1 óráig Önt szoros megfigyelés alatt tartják.

A gyógyszerrel kapcsolatos további kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

- **Nem gyakori:** 100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet.
 - Infúzió miatti allergiás reakciók (mint például a láz, a nehézlégzés, a szabálytalan, gyors vagy lassú szívritmus, a magas vérnyomás, a bőrkiütés (ideértve a csalánkiütést), a viszketés, az ájulásérzés)

Általában az ilyen típusú reakciók az infúzió beadása után percekben belül vagy néhány órán belül jelentkeznek.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Regkirona-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A dobozon feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Az injekciós üveget tartsa a dobozában a fénytől való védelem érdekében. Nem fagyasztható.

Ne alkalmazza a gyógyszert, ha az alkalmazás előtt szemcsék vagy elszíneződés láthatók benne.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Regkirona?

- A készítmény hatóanyaga a regdanvimab. Az injekciós üveg 960 mg regdanvimabot tartalmaz 16 ml-enként (60 mg/ml).
- Az egyéb összetevők az L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80, L-arginin-monohidroklorid és injekcióhoz való víz.

Milyen a Regkirona külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Ez a gyógyszer egy átlátszó vagy opálos, színtelen vagy halványsárga színű oldat, gumidugóval és alumínium fémzárral ellátott injekciós üvegben, koncentrátum oldatos infúzióhoz.

A Regkirona csomagolásonként 1 db injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 – 120

España

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

France

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

Hrvatska

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

Malta

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

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: +31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

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

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel.: +43 1 97 99 860
office@astropharma.at

Polska

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

Portugal

PharmaKERN Portugal – Produtos
Farmacêuticos,
Sociedade Unipessoal, Lda.
Tel: +351 214 200 290

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247 927040

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:
További információkért olvassa el az Alkalmazási előírást.

Utasítások egészségügyi szakemberek számára

Regkirona 60 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz regdanvimab

Az egyszer használatos injekciós üveg 960 mg regdanvimabot tartalmaz 16 milliliterenként.

A regdanvimabot csak olyan körülmények között szabad alkalmazni, ahol az egészségügyi szakember számára azonnal rendelkezésre állnak az újraélesztéshez szükséges berendezések, valamint a súlyos infúziós reakciók, például anaphylaxia kezeléséhez szükséges gyógyszerek.

Az infúzió beadása közben és az infúzió beadása utána legalább 1 órán keresztül tartsa megfigyelés alatt a beteget.

Amennyiben klinikailag jelentős allergiás reakció vagy anaphylaxiás reakció jelei vagy tünetei észlelhetők, azonnal hagyja abba az adagolást és kezdje el alkalmazni a megfelelő gyógyszereket és/vagy szupportív kezelést.

A koncentrátum hígítása nátrium-klorid oldatos infúzióval

A Regkirona oldatos infúzió előkészítését képzett egészségügyi szakembernek kell elvégeznie, a megfelelő aseptikus technikát alkalmazva:

- Előkészítés előtt vegye ki a Regkirona-t tartalmazó injekciós üveg(ek)et a hűtőszekrényből és hagyja szobahőmérsékletre melegedni (legfeljebb 30 °C-ig) körülbelül 20 percig. **Ne tegye ki közvetlen hőnek. Ne rázza fel az injekciós üveg(ek)et.**
- A Regkirona egy átlátszó vagy opálos, színtelen vagy halvány sárga színű oldatos infúzió. Hígítás előtt vizsgálja meg a Regkirona injekciós üveg(ek)et, hogy nem láthatók-e benne/bennük szemcsék vagy elszíneződés. Ha bármelyik megfigyelhető, az injekciós üveg(ek)et nem szabad alkalmazni, és új injekciós üveg(ek)et kell használni az előkészítéshez.
- Számítsa ki a beadandó Regkirona össztérfogatát. A Regkirona térfogatának kiszámítása az alábbiak szerint történik.

Számítás a beadandó Regkirona össztérfogatának meghatározásához:

$$\frac{\text{Beteg testtömege (kg)} \times \text{Regkirona adag (40 mg/kg)}}{\text{Injekciós üveg koncentrációja (60 mg/ml)}} = \text{Regkirona térfogata (ml)}$$

Számítás a szükséges Regkirona injekciós üvegek számának meghatározásához:

$$\frac{\text{Beadandó Regkirona össztérfogata (ml)}}{\text{Össztérfogat injekciós üvegenként (16 ml/injekciós üveg)}} = \text{A szükséges Regkirona injekciós üvegek száma}$$

1. táblázat: Mintaszámítások az ajánlott 40 mg/ttkg Regkirona adagot kapó, 40 kg és 120 kg közötti testtömegű betegek esetében

| Testtömeg (kg) | Teljes adag (mg) | Térfogat (ml) | Injekciós üvegek (db) |
|----------------|------------------|---------------|-----------------------|
| 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 |

Megjegyzés: Ha a beteg testsúlya 200 kg feletti, a számításhoz 200 kg-ot kell használni. Az ajánlott maximális adag 8000 mg.

- Oldja fel a Regkirona-t egy 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid infúziós oldatot tartalmazó zsákban. A gyógyszerkészítmény és a nátrium-klorid együttes térfogatának 250 ml-nek kell lennie.

- Egy 250 ml-es, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-kloridot tartalmazó infúziós zsákból szívja fel és távolítsa el a nátrium-klorid oldat szükséges térfogatát (amely megfelel a Regkirona kiszámított térfogatának).
- Szívja fel a Regkirona kiszámított térfogatát az injekciós üveg(ek)ből egy steril fecskendő segítségével.
- Vigye át a Regkirona-t az infúziós zsákba.
- Az összekeveréshez óvatosan forgassa meg kézzel az infúziós zsákot körülbelül 10-szer. **Ne rázza fel.**
- Ez a termék nem tartalmaz tartósítószeret, ezért a hígított oldatos infúziót azonnal kell alkalmazni. A 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos infúzióban való aseptikus feloldást követően az elkészített Regkirona infúziós oldat 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid oldatos infúzióban fizikailag és kémiaiilag stabil 72 órán keresztül 2 °C és 8 °C között vagy 4 órán keresztül ≤ 30 °C-on.
- Mikrobiológiai szempontból az elkészített infúziós oldatot azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásra kész állapotban történő tárolási időért és a felhasználás előtti tárolási körülményekért a felhasználó a felelős, és ez normális esetben nem haladhatja meg a 24 órát 2 °C–8 °C-on, kivéve, ha a hígítás ellenőrzöten és igazoltan aseptikus körülmények között történt. Hűtőszekrényben való tárolás esetén alkalmazás előtt hagyja az oldatos infúziót szobahőmérsékletre (legfeljebb 30 °C) melegedni körülbelül 20 percig.

Az infúzió beadása

A Regkirona oldatos infúzió beadását képzett egészségügyi szakembernek kell elvégeznie.

- Készítse össze az infúzióhoz ajánlott anyagokat: Infúziós készlet beépített szűrővel (1,2 µm-es vagy kisebb pórusméretű PES (poliéterszulfon) szűrő az ajánlott).
- Csatlakoztassa az infúziós készletet az infúziós zsákhoz.
- Töltse fel az infúziós készletet.
- Adagolja intravénás infúzióként pumpa segítségével, 60 percen keresztül.
- Az előkészített oldatos infúziót nem szabad egyidejűleg más gyógyszerrel együtt alkalmazni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.