

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Regkirona 60 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține regdanvimab 960 mg*.

Fiecare ml de concentrat conține regdanvimab 60 mg.

* Regdanvimab este un anticorp monoclonal IgG1 uman recombinant, produs pe o linie celulară de mamifere (ovar de hamster chinezesc) prin tehnologie ADN recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril)

Soluție transparentă până la opalescentă, incoloră până la galben pal, cu pH de 5,7 - 6,3 și osmolalitatea de 250 - 300 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Regdanvimab este indicat pentru tratamentul adulților diagnosticați cu boala indusă de coronavirus 2019 (COVID-19), care nu necesită administrare suplimentară de oxigen și care prezintă un risc crescut de progresie spre forme severe de COVID-19 (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Regdanvimab trebuie administrat numai în centre în care furnizorii de servicii medicale au acces imediat la echipamente adecvate de resuscitare și la medicamente pentru a trata o reacție severă la perfuzie, inclusiv anafilaxie, și unde pacienții pot fi monitorizați clinic în timpul administrării și observați timp de cel puțin 1 oră după terminarea perfuziei (vezi pct. 4.4).

Doze

Doza recomandată de regdanvimab la adulți este de 40 mg/kg administrată ca o singură perfuzie i.v.. Regdanvimab trebuie administrat în decurs de 7 zile de la debutul simptomelor de COVID-19 (vezi pct. 5.1).

Volumul de Regkirona se calculează după cum urmează.

Calcul pentru a determina volumul total de Regkirona care trebuie administrat:

$$\frac{\text{Greutatea corporală a pacientului (kg)} \times \text{doza de Regkirona (40 mg/kg)}}{\text{Concentrația flaconului (60 mg/ml)}} = \text{Volumul de Regkirona (ml)}$$

Calcul pentru a determina numărul total de flacoane de Regkirona necesare:

$$\frac{\text{Volumul total de Regkirona (ml) care trebuie administrat}}{\text{Volumul total per flacon (16 ml/flacon)}} = \text{Numărul de flacoane de Regkirona necesare}$$

Tabelul 1: Exemple de calcule pentru pacienții cărora li se administrează doza recomandată de 40 mg/kg de Regkirona, cu greutate cuprinsă între 40 kg și 120 kg

Greutatea corporală (kg)	Doza totală (mg)	Volum (ml)	Flacoane (n)
40	1 600	27	2
60	2 400	40	3
80	3 200	53	4
100	4 000	67	5
120	4 800	80	5

Notă: dacă greutatea unui pacient este mai mare de 200 kg, pentru calculul dozei trebuie să se utilizeze greutatea de 200 kg. Doza maximă recomandată este de 8 000 mg.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de regdanvimab la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu sunt recomandate ajustări ale dozei.

Insuficiență hepatică

Nu sunt recomandate ajustări ale dozei.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea regdanvimab la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Destinat exclusiv administrării intravenoase.

Regkirona trebuie diluat și administrat intravenos pe o perioadă de 60 de minute.

Viteza perfuziei poate fi încetinită sau perfuzia poate fi întreruptă dacă pacientul dezvoltă semne de reacții legate de perfuzie sau alte reacții adverse și trebuie inițiat tratamentul adecvat, după cum este necesar (vezi pct. 4.4).

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța(e) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Hipersensibilitate, inclusiv reacții legate de perfuzie și reacții anafilactice

S-au observat reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții legate de perfuzie și reacții anafilactice, în timpul și după administrarea regdanvimab (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați clinic în timpul administrării și observați timp de cel puțin 1 oră după terminarea perfuziei.

Semnele și simptomele reacțiilor legate de perfuzie pot include febră, dificultăți la respirație, saturație scăzută de oxigen, frisoane, oboseală, aritmie (de exemplu, fibrilație atrială, tahicardie, bradicardie, palpitații), durere sau disconfort toracic, slăbiciune, stare mentală modificată, greață, cefalee, bronhospasm, hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, angioedem, iritație la nivelul gâtului, erupție cutanată, inclusiv urticarie, prurit, mialgie, reacții vaso-vagale (de exemplu, presincope, sincopă), amețeli și diaforeză.

Dacă apare o reacție legată de perfuzie, trebuie luată în considerare reducerea vitezei de perfuzare sau oprirea perfuziei și trebuie administrate medicamente adecvate și/sau terapie de susținere.

Rezistența antivirală

Studiile clinice cu regdanvimab au fost efectuate la subiecți care au fost preponderent infectați cu virusul de tip sălbatic și cu varianta Alpha (originea Regatului Unit / linia B.1.1.7). Datele clinice privind eficacitatea regdanvimab împotriva unor variante circulante ale SARS-CoV-2 cu susceptibilitate scăzută *in vitro* sunt în prezent limitate (vezi pct. 5.1).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni farmacocinetice

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile pentru regdanvimab.

Regdanvimab este un anticorp monoclonal care nu este excretat renal sau metabolizat de enzimele citocromului P450; prin urmare, interacțiunile cu medicamentele utilizate concomitent, care sunt excretate renal sau care sunt substraturi, inductori sau inhibitori ai enzimelor citocromului P450 sunt considerate improbabile.

Interacțiuni farmacodinamice

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu s-au efectuat studii privind reproducerea și dezvoltarea pentru regdanvimab.

Nu au fost efectuate studii non-clinice privind toxicitatea asupra funcției de reproducere pentru regdanvimab (vezi pct. 5.3). În studiile privind reactivitatea încrucișată a țesutului (TCR) la regdanvimab utilizând țesuturi fetale și neonatale umane, nu a fost detectată nicio legare în țesuturile fetale care prezintă îngrijorare clinică. Se cunoaște faptul că anticorpii de tip imunoglobulină umană G1 (IgG1) traversează bariera placentară; prin urmare, există potențialul ca regdanvimab să fie transmis de la mamă la fătul aflat în dezvoltare. Nu se știe dacă potențialul transfer al regdanvimab oferă vreun beneficiu terapeutic sau prezintă vreun risc pentru fătul aflat în dezvoltare.

Regdanvimab trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul scontat pentru mamă justifică riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se știe dacă regdanvimab este excretat în laptele uman sau absorbit sistemic după ingestie. Administrarea regdanvimab în timpul alăptării poate fi luată în considerare atunci când este indicată clinic.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii privind fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Regkirona nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În total, 906 subiecți au fost expuși la regdanvimab în studiile clinice, atât subiecți sănătoși, cât și pacienți nespitalizați. Siguranța regdanvimab se bazează pe expunerea pacienților cu COVID-19 tratați în ambulatoriu (nespitalizați).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate asociate cu regdanvimab pe baza experienței din studiile clinice la subiecți sănătoși și pacienți cu COVID-19, forme ușoare până la moderate, precum și reacțiile adverse raportate în urma experienței post-comercializare, sunt enumerate în Tabelul 2 în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și de frecvență. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 2: Lista tabelară a reacțiilor adverse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe Frecvență	Reacție adversă
<i>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</i>	
Mai puțin frecvente	Reacții legate de perfuzie ¹

¹ Reacțiile legate de perfuzie (RLP) includ hipersensibilitate și anafilaxie, iar simptomele raportate drept RLP sunt descrise mai jos la „Reacții legate de perfuzie”. S-a identificat anafilaxia în urma experienței post-comercializare.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții legate de perfuzie

S-au observat reacții imediate legate de perfuzie la 0,6 % dintre pacienții tratați cu regdanvimab și la 1,2 % dintre pacienții la care s-a administrat placebo. În rândul pacienților tratați cu regdanvimab s-au raportat evenimente de febră, prurit, hipertensiune arterială și dispnee în forme ușoare, cu două cazuri de febră în formă moderată, un caz de hipertensiune arterială în formă gravă și palpitații, presincopă și urticarie în forme moderate. Toți pacienții din grupul de tratament cu regdanvimab și-au revenit în urma evenimentelor.

În experiența post-comercializare, s-a raportat un caz de anafilaxie în timpul administrării perfuzabile a regdanvimab, cu simptome de dispnee, disconfort toracic și tuse.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Au fost administrate în cadrul studiilor clinice doze unice de până la 8 000 mg, fără toxicitate care limitează doza. Tratamentul supradozajului trebuie să includă măsuri generale de susținere, inclusiv monitorizarea parametrilor vitali și observarea stării clinice a pacientului. Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu regdanvimab.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antivirale pentru utilizare sistemică, codul ATC: **încă nealocat**

Mecanism de acțiune

Regdanvimab este un anticorp monoclonal IgG1 uman recombinant, care se atașează de domeniul de legare al receptorului (RBD) al proteinei spike a SARS-CoV-2 și, ca urmare, blochează pătrunderea virusului în celule și infecția cu SARS-CoV-2.

Activitatea antivirală

Activitatea de neutralizare *in vitro* a regdanvimab împotriva SARS-CoV-2 (BetaCoV/Korea/KCDC03/2020) a fost evaluată cu testul de neutralizare prin reducerea plăcii (PRNT), utilizând celule VeroE6. Regdanvimab a neutralizat această tulpină de SARS-CoV-2 cu o valoare IC₅₀ de 9,70 ng/ml și o valoare IC₉₀ de 25,09 ng/ml.

Testul de reducere prin neutralizarea plăcii (PRNT) efectuat cu o variantă de virus autentic SARS-CoV-2 indică faptul că regdanvimab și-a menținut activitatea împotriva variantelor Alpha (originea în Regatul Unit/filogenie B.1.1.7), Zeta (originea în Brazilia/P.2), Iota (originea în New York/B.1.526) și Eta (originea în Nigeria/B.1.525). S-a observat o activitate redusă de neutralizare împotriva variantelor Gamma (originea în Brazilia/P.1), Beta (originea în Africa de Sud/B.1.351), Epsilon (originea în California/B.1.427 și B.1.429), Kappa (originea în India/B.1.617.1) și Delta (originea în India/B.1.617.2) (Tabelul 2). Datele privind microneutralizarea utilizând varianta de virus autentic SARS-CoV-2 au arătat că regdanvimab își menține activitatea împotriva variantei Alpha și are o activitate redusă împotriva variantelor Beta și Gamma (Tabelul 2).

Tabelul 3: Date privind neutralizarea virusului autentic SARS-CoV-2 și a pseudovirusului în cazul administrării de regdanvimab

Filogenie cu substituția proteinei spike	Substituții-cheie testate ^a	Modificarea susceptibilității (virus autentic)	Modificarea susceptibilității (pseudovirus) ^f
B.1.1.7 (Alfa, Regatul Unit)	N501Y/P681H	Nicio modificare ^{b, d, e}	Nicio modificare ^b
P.1 (Gamma, Brazilia)	K417T/E484K/N501Y	137,88 ^e /167,90 ^d	61,42
P.2 (Zeta, Brazilia)	E484K	Nicio modificare ^{b, d}	8,66
B.1.351 (Beta, Africa de Sud)	K417N/E484K/N501Y	19,75 ^e /310,06 ^d	184,29
B.1.427 (Epsilon, California)	L452R	73,89 ^d	34,97

Filogenie cu substituția proteinei spike	Substituții-cheie testate ^a	Modificarea susceptibilității (virus autentic)	Modificarea susceptibilității (pseudovirus) ^f
B.1.429 (Epsilon, California)	L452R	54,08 ^d	34,97
B.1.526 (Iotă, New York) ^c	E484K/A701V	Nicio modificare ^{b, d}	6,84
B.1.525 (Eta, Nigeria)	E484K/Q677H	Nicio modificare ^{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 plus, India)	K417N/L452R/T478K	Nu s-a stabilit	63,65
C.37 (Lambda, Peru)	L452Q/F490S	Nu s-a stabilit	15,50
B.1.621 (Mu, Columbia)	R346K/E484K/N501Y/P681H	Nu s-a stabilit	38,65
B.1.1.529 (Omicron, South Africa)	K417N/T478K/E484A/N501Y	Nu s-a stabilit	Necalculat ^g

^a Pentru variantele cu cel puțin o substituție care prezintă îngrijorare, este listată (sunt listate) doar acea variantă (acele variante) care prezintă cel mai mare impact asupra activității

^b Nicio modificare: modificarea susceptibilității < 5 ori

^c Nu toate izolatele filogenului New York conțin substituția E484K (începând cu februarie 2021)

^d Studiul a fost efectuat utilizând testul de reducere prin neutralizarea plăcii

^e Studiul a fost efectuat utilizând testul de microneutralizare

^f S-au testat substituții-cheie pentru variantele globale în cadrul unui test asupra pseudovirusurilor

^g Necalculat (IC₅₀ > 1 mg/ml)

Rezistența antivirală

In vitro, pasajul viral al virusurilor autentice SARS-CoV-2 în celulele VeroE6 în prezența/absența regdanvimab a identificat o substituție a aminoacidului S494P localizat în RBD al proteinei spike. Rezultatele testului asupra pseudovirusurilor cu Q493K, Q493R, S494L și S494P au arătat IC₅₀ peste 500 ng/ml.

În Studiul CT-P59 3.2 (Faza 3), datele de secvențiere colectate la vizitele de studiu au fost disponibile pentru 557 pacienți cu COVID-19 (240 pacienți tratați cu regdanvimab și 317 pacienți cărora li s-a administrat placebo). La o fracție alelică de ≥15%, N501Y a fost varianta cel mai frecvent detectată, prezentă la 76,7% (184/240) dintre pacienții din grupul de tratament cu regdanvimab și la 79,5% (252/317) dintre pacienții din grupul cu administrare de placebo. La vizita inițială, niciun pacient nu a prezentat o combinație de mutații L452R, T478K și P681R (asociate cu varianta Delta). Trei pacienți (niciunul din grupul de tratament cu regdanvimab și 3 pacienți din grupul cu administrare de placebo) au prezentat combinația mutațiilor K417N, E484K și N501Y (variantele Beta), iar 10 pacienți (5 pacienți din fiecare grup) au prezentat combinația mutațiilor K417T, E484K și N501Y (variantele Gamma).

Variantele cu susceptibilitate redusă *in vitro* la pozițiile aminoacizilor Q493K/R sau S494P/L ale proteinei spike la o fracție alelică de ≥15% au fost detectate la 17,9% (43/240) dintre pacienții din grupul de tratament cu regdanvimab și la niciunul din grupul cu administrare de placebo, post-tratament. Evaluările de fenotipare au fost realizate cu variante de RBD la o fracție alelică de ≥15% și cu toate variantele din epitop găsite în genotiparea de la pacienții tratați cu regdanvimab în Studiul CT-P59 3.2 (Faza 3), inclusiv F342S, R403G/T, Y449H, Y453C, L455F/S, K458R, F486I, L492S, Q493L, S494T și F490I, folosind o analiză pentru pseudovirus pe bază de luciferază. Reducerea susceptibilității a fost de sub cinci ori pentru toate acestea, cu excepția variantelor L455F/S, F486I, Q493L și S494T. Pentru aceste variante, modificarea a fost de >20.

Eficacitate clinică

Faza 3 a studiului CT-P59 3.2 a fost un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, care studiază regdanvimab pentru tratamentul pacienților adulți nevaccinați cu forme de COVID-19 ușoare până la moderate și a fost efectuat în numeroase țări, inclusiv în Uniunea Europeană (79,5 %), Statele Unite (7,6 %) și Asia (0,9 %). În acest studiu au fost înscrși pacienți adulți nespitalizați, care au

prezentat cel puțin unul sau mai multe simptome de COVID-19 timp de ≤ 7 zile, cu saturație a oxigenului $> 94\%$ măsurată în condițiile aerului din cameră și care nu au necesitat administrarea suplimentară cu oxigen; aceștia au fost înscrși începând cu 18 ianuarie 2021 și criteriile de evaluare a eficacității clinice au fost analizate pe baza datelor până la 21 mai 2021, data încheierii studiului. Tratamentul a fost inițiat după obținerea unei determinări pozitive a infecției virale cu SARS-CoV-2.

Un total de 1315 pacienți au fost randomizați într-un raport de 1:1 pentru a li se administra o singură perfuzie de regdanvimab cu doza de 40 mg/kg (N = 656) sau placebo (N = 659), timp de 60 de minute.

Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost procentul de pacienți cu simptome clinice care necesită spitalizare, terapie cu oxigen sau în cazul cărora survine decesul din cauza infecției cu SARS-CoV-2 până în ziua 28. Acest lucru a fost analizat la toți pacienții repartizați aleatoriu la medicamentul de studiu, care prezintă risc crescut de progresie către o formă severă a bolii COVID-19 și/sau risc de spitalizare (definit ca prezentând cel puțin unul dintre următorii factori de risc pentru formă severă a bolii COVID-19: vârsta > 50 de ani; IMC > 30 kg/m²; boală cardiovasculară, inclusiv hipertensiune arterială; boală pulmonară cronică, inclusiv astm bronșic; diabet zaharat de tip 1 sau 2; boală renală cronică, inclusiv persoanele dializate; boală hepatică cronică; și persoane imunocompromise, pe baza evaluării investigatorului).

Dintre toți pacienții randomizați, 66,9 % au prezentat risc crescut de progresie către o formă severă a bolii COVID-19 și/sau risc de spitalizare. În rândul pacienților care prezintă risc crescut de progresie către o formă severă a bolii COVID-19 și/sau risc de spitalizare, vârsta medie inițială a fost de 54 de ani (interval: 18-87); 19,4 % dintre pacienți având vârsta de 65 de ani sau peste și 4,0 % dintre pacienți având vârsta de 75 de ani sau peste; 53,6 % dintre pacienți au fost bărbați; 88,6 % au fost caucazieni, 19,9 % au fost hispanici sau latino, 0,8 % au fost asiatici și 0,8 % au fost negri sau afro-americani. Timpul median de la debutul simptomelor inițiale a fost de 4 zile; încărcătura virală medie la momentul inițial a fost de 5,8 log₁₀ copii/ml în grupul de tratament cu regdanvimab și de 5,9 log₁₀ copii/ml în grupul cu administrare de placebo. Patruzeci și șapte la sută și, respectiv, 52,4 % dintre pacienți au prezentat forme ușoare și, respectiv, moderate ale bolii COVID-19. Factorii de risc cei mai frecvenți au fost vârsta înaintată (vârsta > 50 de ani) (66,1 %), bolile cardiovasculare, inclusiv hipertensiune arterială (50,3 %) și obezitatea (IMC > 30 kg/m²) (47,2 %).

Procentul de pacienți cu simptome clinice care au necesitat spitalizare, terapie cu oxigen sau în cazul cărora a survenit decesul din cauza infecției cu SARS-CoV-2 până în ziua 28

Tabelul 4: Rezultatul criteriului principal de evaluare în cadrul studiului CT-P59 3.2 (Faza 3)

		Regdanvimab (perfuzie intravenoasă de 40 mg/kg)	Placebo
Procentul de pacienți cu simptome clinice care au necesitat spitalizare, terapie cu oxigen sau în cazul cărora a survenit decesul din cauza infecției cu SARS-CoV-2 până în ziua 28	Procent (n, %)	14/446 (3,1 %)	48/434 (11,1 %)
	Diferență (ÎI 95 %)^a	-8,0 (-11,7; -4,5)	
	Valoarea p^b	< 0,0001	

Notă: S-au inclus simptomele clinice care au necesitat spitalizare, terapie cu oxigen sau în cazul cărora a survenit decesul din cauza infecției cu SARS-CoV-2 până în ziua 28. Criteriul pentru spitalizare este ≥ 24 de ore de îngrijire în secția de terapie intensivă. Criteriile pentru terapie cu oxigen sunt cel puțin 24 de ore de administrare suplimentară de oxigen și valoarea SpO₂ măsurată în condițiile aerului din cameră înainte de administrarea oxigenului suplimentar $\leq 94\%$.

^a Se prezintă diferența de procente dintre cele două grupuri de tratament estimată, utilizând ponderea metodei CMH (Cochran-Mantel-Haenszel), iar intervalul de încredere (ÎI) grupat Newcombe de 95 % cu ponderea CMH. Analiza a fost grupată în funcție de vârstă (≥ 60 de ani comparativ cu < 60 de ani), comorbiditățile la momentul inițial (prezente comparativ cu absente) și regiune (Statele Unite comparativ cu. Uniunea Europeană comparativ cu altele).

^b Se prezintă valoarea p din testul grupat CMH. Testul CMH a fost grupat în funcție de vârstă

(≥ 60 de ani comparativ cu < 60 de ani), comorbiditățile la momentul inițial (prezente comparativ cu absente) și regiune (Statele Unite comparativ cu Uniunea Europeană comparativ cu altele).

Adițional, un total de 3 pacienți au decedat (1 pacient tratat cu regdanvimab și 2 pacienți la care s-a administrat placebo) în urma agravării infecției COVID-19.

Timpul până la recuperarea clinică până în ziua 14

Timpul până la recuperarea clinică a fost definit ca momentul în care simptomele marcate ca „moderate” sau „severe” la momentul inițial sunt marcate ca „ușoare” sau „absente”, iar simptomele marcate ca „ușoare” sau „absente” la momentul inițial sunt marcate ca „absente” după administrarea medicamentului de studiu. Simptomele „absente” ca intensitate la momentul inițial trebuie să se mențină „absente” timp de cel puțin 48 de ore. Simptomele care au fost absente la momentul inițial însă au devenit „severe”, „moderate” sau „ușoare” în intensitate în timpul studiului au fost considerate ca fiind recuperate clinic dacă au devenit și s-au menținut „absente” timp de cel puțin 48 de ore. Simptomele care lipsesc la momentul inițial au fost considerate recuperate clinic dacă au fost „absente” timp de cel puțin 48 de ore. Simptomele evaluate au fost senzația de febră, tuse, dispnee sau dificultăți de respirație, dureri în gât, dureri ale corpului sau musculare, oboseală și cefalee.

Timpul median până la recuperarea clinică (cel puțin 48 de ore) la toți pacienții randomizați care prezintă risc crescut de progresie către o formă severă a bolii COVID-19 și/sau risc de spitalizare (definit mai sus) a fost semnificativ mai redus la pacienții tratați cu regdanvimab, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo (media de 9,27 zile comparativ cu necalculat). Întrucât mai puțin de 50 % dintre pacienții din grupul cu administrare de placebo au obținut recuperare clinică până în ziua 14, nu s-a putut calcula timpul median până la recuperarea clinică până în ziua 14. Cu toate acestea, se poate considera că pacienții din grupul de tratament cu regdanvimab au demonstrat un timp redus de recuperare clinică, de cel puțin 4,73 zile, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo, considerând timpul median până la recuperare clinică în cazul pacienților la care s-a administrat placebo de cel puțin 14 zile. Diferența de timp în cazul recuperării clinice dintre grupurile de tratament a fost statistic semnificativă ($p < 0,0001$ [test log-rank grupat]; rata de recuperare clinică [Î 95 %] = 1,58 [1,31; 1,90]).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Regkirona administrat ca tratament pentru boala indusă de coronavirus 2019 (COVID-19) la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și pct. 5.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

După administrarea dozei recomandate (o doză unică de 40 mg/kg) la pacienții cu COVID-19, valoarea $C_{\max}$ medie (CV%) a fost de 1017 $\mu\text{g/ml}$ (27 %).

Volumul de distribuție aparent mediu (CV%) la starea de echilibru (V_{se}) după administrarea intravenoasă a dozei de regdanvimab 40 mg/kg a fost de 83 ml/kg (26 %) la pacienții cu COVID-19.

Eliminare

Se așteaptă ca regdanvimab să se degradeze în peptide și aminoacizi mici prin căi catabolice, în același fel ca IgG endogen. Nu au fost observate diferențe majore legate de vârstă sau greutate în clearance-ul sau volumul de distribuție la pacienții cu COVID-19.

În studiile care au inclus pacienți cu COVID-19, clearance-ul mediu (CV%) al dozei de regdanvimab 40 mg/kg a fost de 0,20 ml/oră/kg (24%).

La pacienții cu COVID-19, timpul de înjumătățire plasmatică terminal mediu (CV%) pentru doza de regdanvimab 40 mg/kg a fost de 17 zile (37%).

Liniaritate

Pe baza analizei farmacocinetice efectuată la subiecții sănătoși, regdanvimab a prezentat o proporționalitate dependentă de doză aproximativă în ceea ce privește concentrația plasmatică maximă și expunerea sistemică (C_{max} , ASC_{0-last} și ASC_{0-inf}) pentru intervalul de doze de la 10 mg/kg la 80 mg/kg.

Alte grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Analizele de farmacocinetică efectuate la nivel de subgrup nu au indicat existența vreunei diferențe a proprietăților farmacocinetice ale regdanvimab la pacienții vârstnici, comparativ cu pacienții mai tineri.

Copii și adolescenți

Proprietățile farmacocinetice ale regdanvimab nu au fost evaluate la copii și adolescenți.

Insuficiență hepatică și renală

Proprietățile farmacocinetice ale regdanvimab nu au fost evaluate la pacienți cu insuficiență renală și/sau hepatică. Regdanvimab nu este eliminat intact în urină, prin urmare, nu se așteaptă ca insuficiența renală să afecteze expunerea la regdanvimab.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind reactivitatea încrucișată a țesutului și toxicitatea după doze repetate.

Într-un studiu cu durată de 3 săptămâni privind toxicitatea după doze repetate efectuat la maimuțele cynomolgus, s-au observat scăderi tranzitorii, de la moderate la marcate, ale numărului neutrofilelor și modificări ale parametrilor hematologici la 20 % dintre animale, în cazul utilizării unei doze de aproximativ 9 ori mai mare decât expunerea clinică la om.

În studiile TCR cu regdanvimab utilizând țesuturi umane provenind de la adulți și nou născuți, precum și cu țesuturi provenind de la maimuțele cynomolgus, s-au observat colorări pozitive specifice în celulele terminale arahnoidale meningeale din creier și/sau țesuturile măduvei spinării. Aceste rezultate nu au fost asociate cu simptome neurologice și observații histopatologice în studiul de toxicitate, indicând faptul că este mai puțin probabil ca această observație din studiile TCR să aibă relevanță clinică.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate, genotoxicitate și de toxicitate asupra funcției de reproducere cu regdanvimab.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-histidină

Monoclorhidrat monohidrat de L-histidină

Polisorbat 80

Monoclorhidrat de L-arginină

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacoane nedeschise

21 luni

Soluție perfuzabilă diluată

După diluarea în clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) soluție perfuzabilă s-a demonstrat stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării pe o perioadă de 72 de ore la temperaturi de 2 °C - 8 °C sau pe o perioadă de 4 ore la temperaturi ≤ 30 °C.

Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă preparată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, timpii și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la 2 °C - 8 °C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela. A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de sticlă tip I cu dop de cauciuc clorobutilic.

Mărime de ambalaj -1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Prepararea

Soluția perfuzabilă de Regkirona trebuie preparată de un profesionist calificat în domeniul sănătății, utilizând tehnica aseptică:

- Se scoate flaconul (flacoanele) de Regkirona din depozitele frigorifice și se lasă să ajungă la temperatura camerei (nu mai mult de 30 °C), timp de aproximativ 20 de minute, înainte de preparare. **A nu se expune la căldură directă. A nu se agita flaconul (flacoanele).**
- Regkirona este o soluție perfuzabilă transparentă până la opalescentă, incoloră până la galben pal. Înainte de diluare, se verifică vizual flaconul (flacoanele) de Regkirona să nu existe particule și modificări de culoare. Dacă se observă vreuna dintre ele, flaconul (flacoanele) trebuie eliminat(e) și trebuie utilizat(e) pentru preparare un flacon (flacoane) nou(i).
- Se calculează volumul total de Regkirona care trebuie administrat (vezi pct. 4.2). Se diluează Regkirona într-o pungă conținând clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) soluție perfuzabilă. Volumul total al medicamentului plus clorura de sodiu trebuie să fie de 250 ml.
 - Din punga de perfuzie conținând 250 ml de clorură de sodiu, se extrage și se elimină volumul necesar de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) (care este identic cu volumul calculat de Regkirona) .
 - Se extrage volumul calculat de Regkirona din flacon (flacoane), folosind o seringă sterilă.
 - Se transferă Regkirona în punga de perfuzie.

- Se răstoarnă ușor punga IV cu mâna, de aproximativ 10 ori, pentru omogenizare. **A nu se agita.**

Administrarea

Soluția de Regkirona perfuzabilă trebuie administrată de un profesionist calificat în domeniul sănătății.

- Se adună materialele recomandate pentru perfuzie: set de perfuzie cu filtru de linie [din PES (Polietersulfonă), cu o dimensiune recomandată a porilor de 1,2 μm sau mai puțin].
- Se atașează setul de perfuzie la punga IV.
- Se pregătește setul de perfuzie.
- Se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă, prin pompă, pe o perioadă de 60 de minute.
- Soluția perfuzabilă preparată nu trebuie administrată simultan cu niciun alt medicament.

Eliminarea

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1597/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 12 noiembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR)
BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII)
RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

CELLTRION Inc.
23, Academy-ro,
Yeonsu-gu,
Incheon, 22014
REPUBLICA COREEA

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală .

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;

- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**CUTIE CU FLACOANE (CONCENTRAT PENTRU SOLUȚIE PERFUZABILĂ)****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Regkirona 60 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
regdanvimab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare ml conține regdanvimab 60 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-histidină, monoclorhidrat monohidrat de L-histidină, polisorbit 80, monoclorhidrat de L-arginină, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

1 flacon (960 mg/16 ml)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Destinat administrării intravenoase după diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider. A nu se congela. A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1597/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI (CONCENTRAT PENTRU SOLUȚIE PERFUZABILĂ)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Regkirona 60 mg/ml concentrat steril
regdanvimab
Administrare intravenoasă după diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

960 mg/16 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Regkirona 60 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă regdanvimab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să vi se administreze acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Regkirona și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Regkirona
3. Cum vi se administrează Regkirona
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Regkirona
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Regkirona și pentru ce se utilizează

Substanța activă a Regkirona este regdanvimab. Acesta este un anticorp monoclonal utilizat pentru tratamentul COVID-19, o boală cauzată de un virus numit SARS-CoV-2.

Regkirona este administrat pacienților adulți cu COVID-19 care nu necesită administrare suplimentară de oxigen și care prezintă un risc crescut de progresie spre o formă severă de COVID-19.

Acest medicament oprește pătrunderea virusului în celulele umane prin legarea de proteina spike a SARS-CoV-2. Când se atașează de proteina spike, interacțiunea dintre virus și receptorul celular este blocată și capacitatea virusului de a intra în celulele corpului este redusă. Acest lucru vă poate ajuta organismul să reziste la infecția provocată de virus și poate preveni agravarea bolii.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Regkirona

Nu utilizați Regkirona

- dacă sunteți alergic la regdanvimab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

➔ **Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu asistenta medicală cât mai curând posibil, dacă acest lucru este valabil pentru dumneavoastră.**

Atenționări și precauții

Reacții după administrarea medicamentului

Acest medicament poate provoca reacții alergice sau după ce vi s-a administrat medicamentul pot să apară alte reacții. Vezi și pct. 4 „Reacții adverse posibile”. Simptomele pot include:

- Febră
- Dificultăți la respirație
- Respirații scurtate, respirații rapide sau puls crescut
- Frisoane
- Oboseală
- Ritm al bătăilor inimii neregulat, rapid sau lent
- Disconfort la nivelul pieptului sau durere în piept
- Slăbiciune
- Confuzie
- Greață (senzație de rău)
- Durere de cap
- Respirații scurtate, respirație șuierătoare
- Tensiune arterială mică sau tensiune arterială mare
- Umflare a feței, buzelor sau gâtului (angioedem)
- Erupție pe piele, inclusiv urticarie
- Mâncărime
- Dureri musculare
- Senzație de leșin
- Amețeli
- Transpirație

➔ **Apelați de urgență la un medic** dacă aveți oricare dintre aceste simptome.

Copii și adolescenți

Acest medicament nu trebuie administrat copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există date care să arate că acest medicament este sigur și funcționează la această grupă de vârstă.

Regkirona împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale despre orice alte medicamente pe care le luați sau le-ați luat recent.

Nu se știe încă dacă Regkirona afectează alte medicamente sau dacă este afectat de acestea. Personalul medical care se ocupă de dumneavoastră vă va monitoriza pentru a depista semne că medicamentele au efecte unele asupra celorlalte.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți **gravidă, credeți că ați putea fi gravidă** sau **intenționați** să rămâneți gravidă, **cereți sfatul medicului dumneavoastră**, înainte de a vi se administra Regkirona. Medicul dumneavoastră vă va sfătui dacă beneficiile tratamentului cu Regkirona sunt mai importante decât oricare risc probabil pentru dumneavoastră și copilul dumneavoastră.

Nu se cunoaște dacă ingredientele din Regkirona pot trece în laptele matern. **Dacă alăptați, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră**, înainte de a vi se administra Regkirona.

Conducerea vehiculelor și utilizarea utilajelor

Nu este de așteptat ca Regkirona să aibă vreun efect asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum vi se administrează Regkirona

Acest medicament vă va fi administrat de o asistentă sau de un medic, sub formă de picurare într-o venă (o perfuzie intravenoasă), pe o perioadă de 60 de minute.

Doza recomandată este de o doză unică de 40 mg/kg. Acest medicament trebuie administrat în decurs de 7 zile de la debutul simptomelor.

Acest medicament poate provoca reacții legate de perfuzie după ce vi s-a administrat medicamentul. Veți fi atent monitorizat(ă) în timpul tratamentului și timp de cel puțin 1 oră după terminarea perfuziei.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

- **Mai puțin frecvente:** (pot afecta până la 1 din 100 pacienți)
 - Reacții alergice legate de perfuzie (de exemplu febră, dificultăți la respirație, ritm al bătăilor inimii neregulat, rapid sau lent, tensiune arterială mare, erupție pe piele, inclusiv urticarie, mâncărime, senzație de leșin)

În general, aceste tipuri de reacții apar într-un interval de la câteva minute la câteva ore după terminarea perfuziei.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Regkirona

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C). A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină. A nu se congela.

Nu utilizați acest medicament dacă observați particule sau modificări de culoare înainte de administrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Regkirona

- Substanța activă este regdanvimab. Flaconul conține regdanvimab 960 mg în 16 ml (60 mg/ml).
- Celelalte componente sunt L-histidină, monoclorhidrat monohidrat de L-histidină, polisorbit 80, monoclorhidrat de L-arginină și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Regkirona și conținutul ambalajului

Acest medicament este o soluție lichidă, transparentă până la opalescentă, incoloră până la galben pal într-un flacon de sticlă cu dop de cauciuc și capac din aluminiu detașabil, furnizată sub formă de concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Regkirona este disponibil în ambalaje care conțin 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapesta
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 Budapesta
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 Budapesta
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 Budapesta
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

França

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

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

Portugalia

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

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

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

Italia

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

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

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:
Vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru informații suplimentare.

Instrucțiuni destinate profesioniștilor din domeniul sănătății

Regkirona 60 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă regdanvimab

Fiecare flacon pentru o singură utilizare conține regdanvimab 960 mg în 16 ml.

Regdanvimab trebuie administrat numai în centre în care furnizorii de servicii medicale au acces imediat la echipamente adecvate de resuscitare și la medicamente pentru a trata o reacție severă la perfuzie, inclusiv anafilaxie.

Monitorizați pacientul pentru reacții adverse în timpul și pe o durată de cel puțin 1 oră după finalizarea administrării perfuziei.

Dacă apar semne și simptome ale unei reacții de hipersensibilitate semnificative din punct de vedere clinic sau anafilaxie, întrerupeți imediat administrarea și inițiați tratamentul cu medicamente adecvate și/sau terapie de susținere.

Diluati concentratul cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu

Soluția perfuzabilă de Regkirona trebuie preparată de un profesionist calificat în domeniul sănătății, utilizând tehnica aseptică:

- Scoateți flaconul (flacoanele) de Regkirona din depozitele frigorifice și lăsați-l(e) să ajungă la temperatura camerei (nu mai mult de 30 °C) timp de aproximativ 20 de minute înainte de preparare. **A nu se expune la căldură directă. Nu agitați flaconul (flacoanele).**
- Regkirona este o soluție perfuzabilă transparentă până la opalescentă, incoloră până la galben pal. Înainte de diluare, verificați vizual flaconul (flacoanele) de Regkirona să nu existe particule și modificări de culoare. Dacă observați vreuna dintre ele, flaconul (flacoanele) trebuie eliminat(e) și trebuie utilizat(e) pentru preparare un flacon (flacoane) nou(i).
- Calculați volumul total de Regkirona care trebuie administrat. Volumul de Regkirona se calculează după cum urmează.

Calcul pentru a determina volumul total de Regkirona care trebuie administrat:

$$\frac{\text{Greutatea corporală a pacientului (kg)} \times \text{doza de Regkirona (40 mg/kg)}}{\text{Concentrația flaconului (60 mg/ml)}} = \text{Volumul de Regkirona (ml)}$$

Calcul pentru a determina numărul total de flacoane de Regkirona necesare:

$$\frac{\text{Volumul total de Regkirona (ml) care trebuie administrat}}{\text{Volumul total per flacon (16 ml/flacon)}} = \text{Numărul de flacoane de Regkirona necesare}$$

Tabelul 1: Exemple de calcule pentru pacienții cărora li se administrează doza recomandată de 40 mg/kg de Regkirona cu greutate cuprinsă între 40 kg și 120 kg

Greutatea corporală (kg)	Doza totală (mg)	Volum (ml)	Flacoane (n)
40	1 600	27	2
60	2 400	40	3
80	3 200	53	4
100	4 000	67	5
120	4 800	80	5

Notă: dacă greutatea unui pacient este mai mare de 200 kg, pentru calculul dozei trebuie să utilizeze greutatea de 200 kg. Doza maximă recomandată este de 8 000 mg.

- Diluați Regkirona într-o pungă conținând clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) soluție perfuzabilă. Volumul total al medicamentului și clorurii de sodiu trebuie să fie de 250 ml.
 - Dintr-o pungă de perfuzie conținând 250 ml de clorură de sodiu, extrageți și eliminați volumul necesar de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) (care este identic cu volumul calculat de Regkirona).
 - Extrageți volumul calculat de Regkirona din flacon (flacoane) folosind o seringă sterilă.
 - Transferați Regkirona în punga de perfuzie.
- Răsturnați ușor punga IV, cu mâna, de aproximativ 10 ori pentru omogenizare. **Nu agitați.**
- Acest medicament nu conține conservanți și, prin urmare, soluția diluată perfuzabilă trebuie administrată imediat. După diluarea în condiții aseptice în clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) soluție perfuzabilă, soluția perfuzabilă preparată de Regkirona în clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9 %) soluție perfuzabilă este stabilă fizic și chimic timp de 72 de ore la 2 °C - 8 °C sau timp de 4 ore la ≤ 30 °C.
- Din punct de vedere microbiologic, soluția perfuzabilă preparată trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, timpii și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu ar trebui să depășească 24 de ore la 2 °C - 8 °C, cu excepția cazului în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate. Dacă este păstrată la frigider, lăsați soluția perfuzabilă să ajungă la temperatura camerei (nu mai mult de 30 °C) timp de aproximativ 20 de minute înainte de administrare.

Administrarea perfuziei

Soluția de Regkirona perfuzabilă trebuie administrată de un profesionist calificat în domeniul sănătății.

- Colectați materialele recomandate pentru perfuzie: set de perfuzie cu filtru de linie [din PES (Polietersulfonă) cu o dimensiune recomandată a porilor de 1,2 μ m sau mai puțin].
- Atașați setul de perfuzie la punga IV.
- Pregătiți setul de perfuzie.
- Administrați sub formă de perfuzie intravenoasă, prin pompă, pe o perioadă de 60 de minute.
- Soluția perfuzabilă preparată nu trebuie administrată simultan cu niciun alt medicament.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.