

## **PRÍLOHA I**

### **SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Regkirona 60 mg/ml koncentrát na infúzny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 960 mg regdanvimabu\*.  
Každý ml koncentráta obsahuje 60 mg regdanvimabu.

\* Regdanvimab je rekombinantná ľudská monoklonálna protilátka IgG1 vyrobená technológiou rekombinantnej DNA v bunkovej línii cicavcov (vaječník samice čínskeho škrečka).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na infúzny roztok (sterilný koncentrát)  
Číry až opalizujúci, bezfarebný až bledožltý roztok s hodnotou pH 5,7 – 6,3 a osmolalitou 250 – 300 mOsmol/kg.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Regdanvimab je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s koronavírusovým ochorením 2019 (COVID-19), u ktorých nie je potrebné doplnkové podávanie kyslíka a ktorí majú zvýšené riziko závažného priebehu ochorenia COVID-19 (pozri časť 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Regdanvimab sa má podávať iba v prostredí, v ktorom majú zdravotnícki pracovníci okamžitý prístup k zariadeniu vhodnému na resuscitáciu a k liekom na liečbu závažných reakcií na infúziu vrátane anafylaxie a v ktorom môžu byť pacienti počas podávania infúzie pod klinickým dohľadom a pozorovaní aspoň 1 hodinu po ukončení infúzie (pozri časť 4.4).

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka regdanvimabu u dospelých je jednorazová 40 mg/kg i.v. infúzia. Regdanvimab sa má podať do 7 dní od nástupu príznakov ochorenia COVID-19 (pozri časť 5.1).

Objem Regkirony sa počíta podľa pokynov nižšie.

*Výpočet na určenie celkového podávaného objemu Regkirony:*

$$\frac{\text{Telesná hmotnosť pacienta (kg)} \times \text{dávka Regkirony (40 mg/kg)}}{\text{Koncentrácia injekčnej liekovky (60 mg/ml)}} = \text{Objem Regkirony (ml)}$$

Výpočet na určenie celkového počtu potrebných injekčných liekoviek s Regkironou:

$$\frac{\text{Celkový objem Regkirony (ml), ktorý sa má podať}}{\text{Celkový objem v injekčnej liekovke (16 ml/injekčná liekovka)}} = \text{Počet potrebných injekčných liekoviek s Regkironou}$$

**Tabuľka 1: Vzorové výpočty pre pacientov, ktorí dostávajú odporúčanú dávku 40 mg/kg Regkirony pre hmotnosti v rozmedzí od 40 kg do 120 kg**

Telesná hmotnosť (kg)	Celková dávka (mg)	Objem (ml)	Injekčné liekovky (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

Poznámka: Ak hmotnosť pacienta presahuje 200 kg, na výpočet dávky použite 200 kg. Maximálna odporúčaná dávka je 8 000 mg.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Starší ľudia*

U starších pacientov nie je potrebná úprava dávky regdanvimabu (pozri časť 5.2).

#### *Porucha funkcie obličiek*

Neodporúčajú sa žiadne úpravy dávky.

#### *Porucha funkcie pečene*

Neodporúčajú sa žiadne úpravy dávky.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť regdanvimabu u pediatrických pacientov nebola doteraz stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

### Spôsob podávania

Len na intravenózne použitie.

Regkirona sa má zriediť a podávať intravenózne po dobu 60 minút.

Rýchlosť infúzie sa môže spomaliť alebo prerušiť, ak sa u pacienta objavia akékoľvek prejavy reakcií spojených s infúziou alebo iných nežiaducich reakcií, a podľa potreby sa má začať primeraná liečba (pozri časť 4.4).

Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

#### Precitlivenosť vrátane reakcií spojených s infúziou a anafylaktických reakcií

Pri podávaní regdanvimabu a po ňom boli pozorované reakcie súvisiace s precitlivosťou vrátane reakcií spojených s infúziou a anafylaktických reakcií (pozri časť 4.8).

Počas podávania infúzie majú byť pacienti pod klinickým dohľadom a pozorovaní aspoň 1 hodinu po ukončení infúzie.

Prejavy a príznaky reakcií súvisiacich s infúziou môžu zahŕňať horúčku, ťažkosti s dýchaním, zníženie saturáciu kyslíkom, zimnicu, únavu, arytmiu (napr. fibriláciu predsiení, tachykardiu, bradykardiu, palpitácie), bolesť alebo nepríjemné pocity na hrudníku, slabosť, zmenený duševný stav, nevoľnosť, bolesť hlavy, bronchospazmus, hypotenziu, hypertenziu, angioedém, podráždenie hrdla, vyrážku vrátane žihľavky, svrbenie, myalgiu, vazovagálne reakcie (napr. presynkopu, synkopu), závraty a diaforézu.

Ak dôjde k reakcii súvisiacej s infúziou, má sa zväžiť spomalenie alebo zastavenie infúzie a majú sa podať vhodné lieky a/alebo poskytnúť podporná starostlivosť.

#### Antivírusová rezistencia

Klinické štúdie s regdanvimabom sa uskutočnili u subjektov, ktoré boli prevažne infikované vírusom divokého typu a variantom alfa (pôvod z Veľkej Británie/rod B.1.1.7). Údaje o klinickej účinnosti regdanvimabu proti niektorým cirkulujúcim variantom SARS-CoV-2 so zníženou *in vitro* citlivosťou sú v súčasnosti obmedzené (pozri časť 5.1).

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Farmakokinetické interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s regdanvimabom.

Regdanvimab je monoklonálna protilátka, ktorá sa nevylučuje obličkami ani nemetabolizuje enzýmami cytochrómu P450, preto sú interakcie so súbežne podávanými liekmi, ktoré sa vylučujú obličkami alebo ktoré sú substrátmi, induktormi alebo inhibítormi enzýmov cytochrómu P450, považované za nepravdepodobné.

#### Farmakodynamické interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Regdanvimab nebol predmetom reprodukčných ani vývojových štúdií.

Predklinické štúdie reprodukčnej toxicity sa s regdanvimabom neuskutočnili (pozri časť 5.3). V štúdiách tkanivovej skríženej reaktivity (tissue cross-reactivity, TCR) s regdanvimabom s použitím ľudských fetálnych a neonatálnych tkanív sa vo fetálnych tkanivách nezistila žiadna klinicky významná väzba. Je známe, že protilátky ľudského imunoglobulínu G1 (IgG1) prechádzajú placentárnou bariérou, preto sa regdanvimab potenciálne môže prenášať z matky do vyvíjajúceho sa plodu. Nie je známe, či potenciálny prenos regdanvimabu predstavuje prínos alebo riziko pre vyvíjajúci sa plod.

Regdanvimab sa má používať počas gravidity iba vtedy, ak očakávaný prínos pre matku odôvodňuje potenciálne riziko pre plod.

## Dojčenie

Nie je známe, či sa regdanvimab vylučuje do ľudského mlieka alebo sa systémovo absorbuje po požití. Podanie regdanvimabu počas dojčenia sa môže zväziť, ak je to klinicky indikované.

## Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne štúdie fertility.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Regkirona nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Zhrnutie bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách u zdravých jedincov aj u pacientov, ktorí neboli hospitalizovaní, bolo regdanvimabu vystavených celkovo 906 osôb. Bezpečnosť regdanvimabu sa zakladá na expozícii pacientov v ambulantnej starostlivosti (nehospitalizovaní) s ochorením COVID-19.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie hlásené pri liečbe regdanvimabom na základe skúseností z klinických štúdií u zdravých osôb a pacientov s miernym až stredne ťažkým ochorením COVID-19, ako aj nežiaduce reakcie hlásené zo skúseností po uvedení lieku na trh, sú uvedené v tabuľke 2 podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 2: Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií**

<b>Trieda orgánových systémov Frekvencia</b>	<b>Nežiaduca reakcia</b>
<i>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</i>	
Menej časté	Reakcie súvisiace s infúziou <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Reakcie súvisiace s infúziou (Infusion-related reaction – IRR) zahŕňajú hypersenzitivitu a anafylaxiu, pričom príznaky hlásené ako IRR sú opísané nižšie v časti „Reakcie súvisiace s infúziou“. Anafylaxia bola identifikovaná na základe skúseností po uvedení lieku na trh.

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Reakcie súvisiace s infúziou*

Okamžité reakcie súvisiace s infúziou boli zaznamenané u 0,6 % pacientov liečených regdanvimabom a u 1,2 % pacientov liečených placebom. Hlásené udalosti horúčky, svrbenia, hypertenzie a dyspnoe boli mierne, pričom dva prípady horúčky boli stredne závažné a jeden prípad hypertenzie bol závažný, a palpitácie, presynkopy a urtikárie boli stredne závažné u pacientov liečených regdanvimabom. Všetci pacienti v skupine liečenej regdanvimabom sa z týchto udalostí zotavili.

V rámci skúseností po uvedení lieku na trh bol počas infúzie regdanvimabu hlásený jeden prípad anafylaxie s príznakmi v podobe dyspnoe, diskomfortu na hrudníku a kašľa.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## 4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách sa podávali jednorazové dávky do 8 000 mg bez toxicity obmedzujúcej dávku. Liečba v prípade predávkovania má pozostávať zo všeobecných podporných opatrení vrátane sledovania vitálnych funkcií a pozorovania klinického stavu pacienta. Na predávkovanie regdanvimabom neexistuje žiadne špecifické antidotum.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antivirotiká na systémové použitie, ATC kód: **zatiaľ nepriradený**

#### Mechanizmus účinku

Regdanvimab je rekombinantná ľudská monoklonálna protilátka IgG1, ktorá sa viaže na receptorovú väzbovú doménu (receptor binding domain, RBD) „spike“ proteínu vírusu SARS-CoV-2 a následne blokuje bunkový vstup a infekciu SARS-CoV-2.

#### Antivírusová aktivita

*In vitro* neutralizačná aktivita regdanvimabu proti SARS-CoV-2 (BetaCoV/Korea/KCDC03/2020) sa hodnotila prostredníctvom neutralizačného testu redukcie plaku (plaque reduction neutralisation test, PRNT) s použitím buniek VeroE6. Regdanvimab neutralizoval tento kmeň vírusu SARS-CoV-2 s hodnotou IC<sub>50</sub> 9,70 ng/ml a hodnotou IC<sub>90</sub> 25,09 ng/ml.

Neutralizačný test redukcie plaku (PRNT) s použitím autentického variantu vírusu SARS-CoV-2 indikuje, že regdanvimab si udržal aktivitu proti variantu alfa (britský variant/línia B.1.1.7), zeta (brazílsky variant/P.2, jota (newyorský variant/B.1.526) a eta (nigérijský variant/B.1.525). Znížená neutralizačná aktivita bola pozorovaná voči variantu gama (brazílsky variant/P.1, beta (juhoafrický variant/B.1.351), epsilon (kalifornský variant/B.1.427 a B.1.429), kapa (indický variant/B.1.617.1 a delta (indický variant/B.1.617.2) (tabuľka 3). Mikroneutralizačné údaje s použitím autentického variantu vírusu SARS-CoV-2 naznačujú, že regdanvimab si zachováva aktivitu proti alfa variantu a má zníženú aktivitu proti beta a gama variantu (tabuľka 3)

**Tabuľka 2: Údaje z neutralizačných testov s regdanvimabom pre autentický vírus SARS-CoV-2 a pseudovírus**

Línie so substitúciou „spike“ proteínu	Testované kľúčové substitúcie <sup>a</sup>	Násobok redukcie citlivosti (autentický vírus)	Násobok redukcie citlivosti (pseudovírus) <sup>f</sup>
B.1.1.7 (alfa, Spojené kráľovstvo)	N501Y/P681H	Bez zmeny <sup>b, d, e</sup>	Bez zmeny <sup>b</sup>
P.1 (gama, Brazília)	K417T/E484K/N501Y	137,88 <sup>e</sup> /167,90 <sup>d</sup>	61,42
P.2 (zeta, Brazília)	E484K	Bez zmeny <sup>b, d</sup>	8,66
B.1.351 (beta, Juhoafrická republika)	K417N/E484K/N501Y	19,75 <sup>e</sup> /310,06 <sup>d</sup>	184,29
B.1.427 (epsilon, Kalifornia)	L452R	73,89 <sup>d</sup>	34,97
B.1.429 (epsilon, Kalifornia)	L452R	54,08 <sup>d</sup>	34,97
B.1.526 (iota, New York) <sup>c</sup>	E484K/A701V	Bez zmeny <sup>b, d</sup>	6,84
B.1.525 (eta, Nigéria)	E484K/Q677H	Bez zmeny <sup>b, d</sup>	7,22
B.1.617.1 (kapa, India)	L452R/E484Q/P681R	23,89 <sup>d</sup>	44,14
B.1.617.2 (delta, India)	L452R/T478K/P681R	182,99 <sup>d</sup>	27,70

Línie so substitúciou „spike“ proteínu	Testované kľúčové substitúcie <sup>a</sup>	Násobok redukcie citlivosti (autentický vírus)	Násobok redukcie citlivosti (pseudovírus) <sup>f</sup>
AY.1 (delta plus, India)	K417N/L452R/T478K	Nestanovené	63,65
C.37 (lambda, Peru)	L452Q/F490S	Nestanovené	15,50
B.1.621 (mí, Kolumbia)	R346K/E484K/N501Y/P681H	Nestanovené	38,65

- a Pri variantoch s viac ako jednou substitúciou, ktoré boli predmetom stanovovania, sú uvedené iba tie, ktoré majú najväčší vplyv na aktivitu
- b Bez zmeny: < 5-násobná redukcia citlivosti
- c Nie všetky izoláty newyorského kmeňa obsahujú substitúciu E484K (február 2021)
- d Štúdia sa uskutočňovala pomocou neutralizačného testu redukcie plaku
- e Štúdia sa uskutočňovala pomocou mikroneutralizačného testu
- f V pseudovírusovom teste boli testované kľúčové substitúcie globálnych variantov.

### Antivírusová rezistencia

*In vitro* pasážovanie autentických vírusov SARS-CoV-2 v bunkách VeroE6 za prítomnosti/absencie regdanvimabu identifikovalo substitúciu aminokyseliny S494P lokalizovanej v RBD „spike“ proteínu. Výsledky testu so pseudovírusom s Q493K, Q493R, S494L a S494P ukázali hodnotu IC<sub>50</sub> nad 500 ng/ml.

### Klinická účinnosť

Štúdia CT-P59 3.2 fázy 3 bola randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická štúdia skúmajúca regdanvimab na liečbu nezaočkovaných dospelých pacientov s miernym až stredne ťažkým priebehom ochorenia COVID-19, ktorá sa vykonala vo viacerých krajinách vrátane Európskej únie (79,5 %), Spojených štátov (7,6 %) a Ázie (0,9 %). Do tejto štúdie boli zaradení dospelí pacienti, ktorí neboli hospitalizovaní, mali aspoň jeden alebo viac príznakov ochorenia COVID-19 po dobu ≤ 7 dní, saturáciu kyslíkom > 94 % pri izbovom vzduchu a nepotrebovali doplnkovú kyslíkovú terapiu, a ktorí boli zaradení do štúdie od 18. januára 2021, pričom koncové ukazovatele klinickej účinnosti boli analyzované na základe údajov získaných do termínu ukončenia zberu údajov, čo bolo 21. mája 2021. Liečba sa začala po získaní pozitívneho stanovenia vírusovej infekcie SARS-CoV-2.

Celkovo bolo randomizovaných 1 315 pacientov v pomere 1 : 1 a bola im podávaná jednorazová infúzia regdanvimabu v dávke 40 mg/kg (N = 656) alebo placebo (N = 659) viac ako 60 minút.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov s klinickými príznakmi, ktorí potrebovali hospitalizáciu, kyslíkovú terapiu alebo zomreli v dôsledku infekcie SARS-CoV-2 do 28. dňa. Tento ukazovateľ bol analyzovaný u všetkých pacientov náhodne pridelených k skúšanému lieku, u ktorých je zvýšené riziko závažného priebehu ochorenia COVID-19 a/alebo hospitalizácie (definovaní ako tí, ktorí majú na základe hodnotenia skúšajúceho aspoň jeden z nasledovných rizikových faktorov pre závažný priebeh ochorenia COVID-19: vek > 50 rokov; BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>; kardiovaskulárne ochorenie vrátane hypertenzie; chronické pľúcne ochorenie vrátane astmy; diabetes mellitus typu 1 alebo typu 2; chronické ochorenie obličiek vrátane pacientov na dialýze; chronické ochorenie pečene a pacienti s imunosupresiou).

Spomedzi všetkých randomizovaných pacientov bolo 66,9 % pacientov so zvýšeným rizikom závažného priebehu ochorenia COVID-19 a/alebo hospitalizácie. Spomedzi pacientov so zvýšeným rizikom závažného priebehu ochorenia COVID-19 a/alebo hospitalizácie bol priemerný vek na začiatku štúdie 54 rokov (rozsah: 18 až 87); 19,4 % pacientov malo 65 rokov alebo viac a 4,0 % pacientov malo 75 rokov alebo viac; 53,6 % pacientov boli muži; 88,6 % bolo belochov, 19,9 % bolo Hispánov alebo Latinoameričanov, 0,8 % bolo aziatov a 0,8 % černochovo alebo Afroameričanov. Medián času od začiatku nástupu príznakov bol 4 dni. Priemerná vírusová záťaž bola na začiatku štúdie 5,8 log<sub>10</sub> kópií/ml v skupine liečenej regdanvimabom a 5,9 log<sub>10</sub> kópií/ml v skupine liečenej placebom. Štyridsaťsedem percent pacientov malo mierny a 52,4 % pacientov malo stredne závažný priebeh ochorenia COVID-19. Najčastejšími rizikovými faktormi boli pokročilý vek (vek

> 50 rokov) (66,1 %), kardiovaskulárne ochorenie vrátane hypertenzie (50,3 %) a obezita (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) (47,2 %).

*Podiel pacientov s klinickými príznakmi, ktorí potrebovali hospitalizáciu, kyslíkovú terapiu alebo zomreli v dôsledku infekcie SARS-CoV-2 do 28. dňa*

**Tabuľka 4: Výsledky primárneho koncového ukazovateľa účinnosti v štúdií CT-P59 3.2, (3. fáza)**

		<b>Regdanvimab (40 mg/kg intravenózna infúzia)</b>	<b>Placebo</b>
<b>Podiel pacientov s klinickými príznakmi, ktorí potrebovali hospitalizáciu, kyslíkovú terapiu alebo tých, ktorí zomreli v dôsledku infekcie SARS-CoV-2 do 28. dňa</b>	<b>Podiel (n, %)</b>	14/446 (3,1 %)	48/434 (11,1 %)
	<b>Rozdiel (95 % CI)<sup>a</sup></b>	-8,0 (-11,7, -4,5)	
	<b>Hodnota p<sup>b</sup></b>	< 0,0001	

Poznámka: Zahrnutý je klinický príznak potreby hospitalizácie, kyslíkovej terapie alebo úmrtia v dôsledku infekcie SARS-CoV-2 do 28. dňa. Kritérium hospitalizácie predstavuje  $\geq 24$  hodín akútnej starostlivosti. Kritériá kyslíkovej terapie predstavujú minimálne 24-hodinovú starostlivosť s doplnkovým podávaním kyslíka a nameraná hodnota SpO<sub>2</sub> pri izbovom vzduchu pred doplnkovým podávaním kyslíka  $\leq 94$  %.

- a Uvádza sa rozdiel podielov medzi dvoma liečenými skupinami stanovený váženým odhadom podľa CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) a 95 % stratifikovaný interval spoľahlivosti podľa Newcomba (confidence interval, CI) s váženým odhadom podľa CMH. Analýza bola stratifikovaná podľa veku ( $\geq 60$  rokov vs.  $< 60$  rokov), východiskových komorbidít (áno vs. nie) a regiónu (Spojené štáty vs. Európska únia vs. iné).
- b Uvedená je hodnota p zo stratifikovaného CMH testu. CMH test bol stratifikovaný podľa veku ( $\geq 60$  rokov vs.  $< 60$  rokov), východiskových komorbidít (áno vs. nie) a regiónu (Spojené štáty vs. Európska únia vs. iné).

Okrem toho zomreli v dôsledku zhoršenia ochorenia COVID-19 celkom 3 pacienti (1 pacient liečený regdanvimabom a 2 pacienti liečení placebom).

#### *Čas do klinického zotavenia do 14. dňa*

Čas do klinického zotavenia bol definovaný ako čas od podania skúšaného lieku do okamihu, kedy boli príznaky, ktoré boli na začiatku liečby vyhodnotené ako „stredne závažné“ alebo „závažné“, vyhodnotené ako „mierne“ alebo „absentujúce“ a príznaky, ktoré boli na začiatku liečby vyhodnotené ako „mierne“ alebo „absentujúce“, boli vyhodnotené ako „absentujúce“. Príznaky „absentujúce“ z hľadiska intenzity na začiatku liečby mali zostať ako „absentujúce“ aspoň 48 hodín. Príznaky, ktoré na začiatku liečby absentovali, ale počas štúdie mali „závažnú“, „stredne závažnú“ alebo „miernu“ intenzitu, sa považovali za klinicky vyliečené, ak boli aspoň 48 hodín opäť „absentujúce“. Chýbajúce príznaky na začiatku liečby sa považovali za klinicky vyliečené, ak „absentovali“ aspoň 48 hodín. Medzi hodnotené príznaky patrilo pociť horúčky, kašeľ, dýchavičnosť alebo ťažkosti s dýchaním, bolesť hrdla, bolesť tela alebo bolesť svalov, únava a bolesť hlavy.

Medián času do klinického zotavenia (najmenej 48 hodín) u všetkých randomizovaných pacientov so zvýšeným rizikom závažného priebehu ochorenia COVID-19 a/alebo hospitalizácie (podľa definície vyššie), bol významne kratší u pacientov liečených regdanvimabom v porovnaní s pacientmi, ktorí dostali placebo (medián, 9,27 dní vs. nevypočítané). Keďže klinické zotavenie do 14. dňa dosiahlo menej ako 50 % pacientov v skupine s placebom, medián času do klinického zotavenia do 14. dňa nebolo možné vypočítať. Je však možné usúdiť, že u pacientov v skupine liečenej regdanvimabom bol



preukázaný kratší čas do klinického zotavenia najmenej o 4,73 dňa v porovnaní so skupinou s placebom, pričom predpokladaný medián času do klinického zotavenia bol u pacientov liečených placebom minimálne 14 dní. Rozdiel v čase do klinického zotavenia medzi liečenými skupinami bol štatisticky významný ( $p < 0,0001$  [stratifikovaný log-rank test]; pomer klinického zotavenia [95 % CI] = 1,58 [1,31; 1,90]).

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Regkironou pre liečbu ochorenia spôsobeného koronavírusom 2019 (COVID-19) v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2 a 5.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia a distribúcia

Pri dodržaní odporúčaného režimu dávkovania (jednorazová dávka 40 mg/kg) u pacientov s ochorením COVID-19 bol priemer (CV %) hladiny  $C_{max}$  1017  $\mu\text{g/ml}$  (27 %).

Priemer (CV%) zdanlivého distribučného objemu v rovnovážnom stave ( $V_{ss}$ ) po intravenóznom podaní 40 mg/kg regdanvimabu bol u pacientov s COVID-19 83 ml/kg (26 %).

### Eliminácia

Očakáva sa rozpad regdanvimabu na malé peptidy a aminokyseliny prostredníctvom katabolických ciest rovnakým spôsobom ako v prípade endogénneho IgG. U pacientov s ochorením COVID-19 neboli pozorované väčšie rozdiely v klírense ani v distribučnom objeme súvisiace s vekom či hmotnosťou.

V štúdiách s pacientami s ochorením COVID-19 predstavoval priemerný (CV%) klírens 40 mg/kg regdanvimabu 0,20 ml/h/kg (24%).

U pacientov s ochorením COVID-19 predstavoval priemerný (CV%) terminálny polčas 40 mg/kg regdanvimabu 17 dní (37%).

### Linearita

Na základe PK analýzy u zdravých jedincov bola maximálna a systémová expozícia regdanvimabu ( $C_{max}$ ,  $AUC_{0-last}$ , a  $AUC_{0-inf}$ ) približne úmerná dávke v rozmedzí dávok 10 mg/kg až 80 mg/kg.

### Iné osobitné skupiny pacientov

#### *Starší ľudia*

Z farmakokinetických analýz podskupín vyplýva, že neexistuje žiadny rozdiel vo farmakokinetike regdanvimabu u starších pacientov v porovnaní s mladšími pacientmi.

#### *Pediatrickí pacienti*

Farmakokinetika regdanvimabu u pediatrických pacientov nebola hodnotená.

#### *Porucha funkcie pečene a obličiek*

Farmakokinetika regdanvimabu sa nehodnotila u pacientov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene. Regdanvimab sa nevylučuje v nezmenenej forme močom, preto sa neočakáva, že by porucha funkcie obličiek ovplyvnila expozíciu regdanvimabu.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií skríženej reaktivity v tkanivách a toxicity po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V 3-týždňovej štúdiu toxicity po opakovanom podaní u opíc cynomolgus boli pozorované prechodné stredné až výrazné poklesy neutrofilov a zmeny hematologických parametrov u 20 % zvierat pri približne 9-násobnej dávke v porovnaní s klinickou expozíciou u ľudí.

V TCR štúdiách s regdanvimabom, pri ktorých boli použité ľudské tkanivá dospelých, novorodencov a tkanivá opíc cynomolgus, bolo pozorované špecifické pozitívne zafarbenie v meningoteliálnych bunkách pavúčnice v tkanivách mozgu a/alebo miechy. Tieto nálezy nesúviseli s neurologickými ani histopatologickými nálezmi v štúdiu toxicity, čo naznačuje, že je menej pravdepodobné, že tento nález TCR bude mať klinický význam.

Štúdie karcinogenity, genotoxicity a reprodukčnej toxikológie sa s regdanvimabom neuskutočnili.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

L-histidín  
L-histidínium-chlorid, monohydrát  
Polysorbát 80  
L-arginínium-chlorid  
Voda na injekcie

### 6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### 6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky

Jeden rok

Zriedený infúzny roztok

Chemická a fyzikálna stabilita pred použitím bola preukázaná po dobu 72 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C alebo 4 hodiny pri teplote ≤ 30 °C po zriedení s 9 mg/ml (0,9 %) infúznym roztokom chloridu sodného.

Z mikrobiologického hľadiska sa má pripravený infúzny roztok použiť okamžite. Ak sa hneď nepoužije, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a nemajú byť dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, pokiaľ zriedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke. Tento liek uchovávajúte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka zo skla typu I s chlórbutylovou gumovou zátkou.

Balenie s 1 injekčnou liekovkou.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

### Príprava

Infúzny roztok Regkirona má pripravovať kvalifikovaný zdravotnícky pracovník za použitia aseptických postupov:

- Injekčné liekovky s Regkironou vyberte z chladničky a pred prípravou ich nechajte počas približne 20 minút dosiahnuť izbovú teplotu (nepresahujúcu 30 °C). **Nevystavujte priamemu teplu. Injekčnú liekovku (injekčné liekovky) nepretrepávajte.**
- Regkirona je číry až opalizujúci, bezfarebný až bledožltý infúzny roztok. Pred zriedením injekčnú liekovku (injekčné liekovky) s Regkironou vizuálne skontrolujte, či neobsahujú pevné častice alebo či nedošlo k zmene farby. Ak spozorujete vyššie uvedené, injekčné liekovky zlikvidujte a na prípravu použite nové injekčné liekovky.
- Vypočítajte celkový objem Regkirony, ktorý sa má podať (pozri časť 4.2).
- Zriedte Regkironu vo vaku obsahujúcom infúzny roztok chloridu sodného s 9 mg/ml (0,9 %). Celkový objem lieku a chloridu sodného má byť 250 ml.
  - Z 250 ml vaku s chloridom sodným odoberte a zlikvidujte požadovaný objem (ktorý je zhodný s vypočítaným objemom Regkirony) 9 mg/ml (0,9 %) chloridu sodného.
  - Pomocou sterilnej injekčnej striekačky odoberte z injekčnej liekovky (injekčných liekoviek) vypočítaný objem Regkirony.
  - Regkironu preneste do infúzneho vaku.
- Približne 10-krát opatrne rukou infúzny vak prevráťte, aby sa liek premiešal. **Nepretrepávajte.**

### Podávanie

Infúzny roztok s Regkironou má podávať kvalifikovaný zdravotnícky pracovník.

- Pripravte si odporúčané pomôcky na infúziu: Infúzna súprava so zabudovaným filtrom (pre filter PES (polyétersulfón) sa odporúča veľkosť pórov 1,2 µm alebo menej).
- Pripojte infúznu súpravu k infúznemu vaku.
- Naplňte infúznu súpravu.
- Podávajte formou intravenózneho infúzie pomocou pumpy počas 60 minút.
- Pripravený infúzny roztok sa nemá podávať súbežne s inými liekmi.

### Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/21/1597/001

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie:

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.