

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Regkirona 60 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli sisältää 960 mg regdanvimabia*.

Yksi millilitra konsentraattia sisältää 60 mg regdanvimabia.

* Regdanvimabi on rekombinantti ihmisen monoklonaalinen IgG1-vasta-aine, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla nisäkäsolulinjassa (kiinanhamsterin munasarjasoluissa).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti)

Kirkas tai opalisoiva, väritön tai vaaleankeltainen liuos, jonka pH on 5,7–6,3 ja osmolaalisuus 250–300 mOsm/kg

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Regdanvimabi on tarkoitettu koronavirus-tauti 2019:n (COVID-19-taudin) hoitoon aikuisilla, jotka eivät tarvitse lisähapetta ja joilla on tavallista suurempi riski sairastua vaikeaan COVID-19-tautiin (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Regdanvimabia saa antaa vain tiloissa, joissa vaikeiden infuusioreaktioiden, mukaan lukien anafylaksian, hoitamiseen tarvittavia asianmukaisia elvytyslaitteita ja lääkevalmisteita on välittömästi hoitohenkilöstön saatavilla ja joissa potilaita voidaan seurata kliinisesti lääkkeen antamisen aikana ja heidän vointiaan tarkkailla vähintään 1 tunnin ajan infuusion päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Annostus

Suosittelun mukaan regdanvimabiannos aikuisille on 40 mg/kg kertainfuusiona (i.v.). Regdanvimabi on annettava 7 vuorokauden kuluessa COVID-19-taudin oireiden alkamisesta (ks. kohta 5.1).

Regkironan tilavuus lasketaan seuraavasti.

Annettavan Regkironan kokonaistilavuuden laskukaava:

$$\frac{\text{Potilaan paino (kg)} \times \text{Regkirona-annos (40 mg/kg)}}{\text{Lääkeaineen pitoisuus injektioampullissa (60 mg/ml)}} = \text{Regkironan tilavuus (ml)}$$

Tarvittavien Regkirona-injektiopullojen laskukaava:

$$\frac{\text{Annettava Regkironan kokonaistilavuus (ml)}}{\text{Injektiopullon kokonaistilavuus (16 ml/injektiopullo)}} = \text{Tarvittavien Regkirona-injektiopullojen lukumäärä}$$

Taulukko 1: Esimerkki annoksen laskemisesta 40–120 kg painaville potilaille, jotka saavat Regkirona-valmistetta suositusannoksena 40 mg/kg

Paino (kg)	Kokonaisannos (mg)	Tilavuus (ml)	Injektiopullot (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

Huomaus: Jos potilaan paino on yli 200 kg, annos lasketaan 200 kg painavalle potilaalle. Suurin suositeltu annos on 8 000 mg.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Regdanvimabiannosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella.

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei suositella.

Pediatriset potilaat

Regdanvimabin turvallisuutta ja tehoa pediatristen potilaiden hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Vain laskimoon.

Regkirona laimennetaan ja annetaan laskimoon 60 minuutin kuluessa.

Infuusionopeutta voidaan hidastaa tai infuusio voidaan keskeyttää, jos potilaalla ilmenee merkkejä infuusioon liittyvistä reaktioista tai muita haittavaikutuksia, ja asianmukainen hoito on aloitettava tarpeen mukaan (ks. kohta 4.4).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annettujen valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yliherkkyys, mukaan lukien infuusioon liittyvät ja anafylaktiset reaktiot

Regdanvimabin annon yhteydessä ja sen jälkeen on todettu yliherkkyysoireita, kuten infuusion liittyviä ja anafylaktisia reaktioita (ks. kohta 4.8).

Potilaita on seurattava kliinisesti infuusion aikana ja tarkkailtava vähintään 1 tunnin ajan infuusion päättymisen jälkeen.

Infuusion liittyvien reaktioiden merkkejä ja oireita voivat olla kuume, hengitysvaikeudet, happisaturaation lasku, vilunväristykset, väsymys, rytmihäiriöt (esim. eteisvärinä, takykardia, bradykardia, palpitaatio), rintakipu tai epämiellyttävä tunne rinnassa, heikotus, mielentilan muutokset, pahoinvointi, päänsärky, bronkospasmi, hypotensio, hypertensio, angioedeema, nielun ärsytys, ihottuma (mukaan lukien nokkosihottuma), kutina, lihaskipu, vasovagaaliset reaktiot (esim. presynkopee, synkopee), huimaus ja diaforeesi.

Jos potilas saa infuusion liittyvän reaktion, infuusion hidastamista tai keskeyttämistä on harkittava ja potilaalle on annettava asianmukaisia lääkevalmisteita ja/tai tukihoidoa.

Antiviraalinen vastustuskyky

Regdanvimabilla tehdyt kliiniset tutkimukset tehtiin henkilöillä, jotka olivat pääasiassa tartunnan saaneet villityypin viruksella ja alfa-variaatiolla (Yhdistynyt kuningaskunta/B.1.1.7-suku). Kliiniset tiedot regdanvimabin tehokkuudesta joitain kiertäviä SARS-CoV-2-variantteja vastaan, joiden in vitro -herkkyys on heikentynyt, on tällä hetkellä rajallinen (ks. kohta 5.1).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty regdanvimabilla.

Regdanvimabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka ei erity munuaisten kautta eikä metaboloitu sytokromi P450 -entsyymien vaikutuksesta, joten yhteisvaikutuksia sellaisten samanaikaisesti käytettyjen lääkevalmisteiden kanssa, jotka erittyvät munuaisten kautta tai ovat sytokromi P450 -entsyymien substraatteja, indusoreja tai estäjiä, pidetään epätodennäköisinä.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Regdanvimabilla ei ole tehty lisääntymis- ja kehitystutkimuksia.

Regdanvimabilla ei ole tehty ei-kliinisiä lisääntymistutkimuksia (ks. kohta 5.3). Regdanvimabilla tehdyissä kudosten ristireaktiivisuustutkimuksissa (TCR), joissa käytettiin ihmisen sikiöiden ja vastasyntyneiden kudosta, ei sikiöiden kudoksissa havaittu kliinisesti huolestuttavaa sitoutumista. Ihmisen immunoglobuliini G1:n (IgG1:n) vasta-aineiden tiedetään läpäisevän istukan, joten on mahdollista, että äidin saama regdanvimabi siirtyy kehittyvään sikiöön. Ei tiedetä, onko regdanvimabin mahdollisesta siirtymisestä hoidollista hyötyä tai haittaa kehittyvälle sikiölle.

Regdanvimabia tulee käyttää raskauden aikana vain, jos odotettu hyöty äidille on suurempi kuin mahdollinen riski sikiölle.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö regdanvimabi äidinmaitoon vai imeytyykö se systeemisesti nielemisen jälkeen. Regdanvimabin antoa imetyksen aikana voidaan harkita, jos se on kliinisesti aiheellista.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Regkirona-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kaiken kaikkiaan 906 tutkittavaa on saanut regdanvimabia kliinisissä tutkimuksissa, joihin on osallistunut sekä terveitä tutkittavia että potilaita, jotka eivät ole olleet sairaalahoitossa. Regdanvimabin turvallisuutta on tutkittu avohoidossa (ei osastohoidossa) olevilla COVID-19-tautia sairastavilla potilailla.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset, joita regdanvimabin käytön yhteydessä on ilmoitettu ja jotka perustuvat terveillä tutkittavilla ja lievää tai keskivaikeaa COVID-19-tautia sairastavilla potilailla tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehtyihin haittavaikutusilmoituksiin, on lueteltu taulukossa 2 elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan. Yleisyydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2: Haittavaikutustaulukko

Elinjärjestelmäluokka Yleisyys	Haittavaikutus
<i>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</i>	
Melko harvinainen	Infuusioon liittyvät reaktiot ¹

¹ Infuusioon liittyviä reaktioita ovat yliherkkyysoireet ja anafylaksia, ja infuusioon liittyvinä reaktioina ilmoitetut oireet on lueteltu jäljempänä kohdassa Infuusioon liittyvät reaktiot. Tieto anafylaksian esiintymisestä on saatu myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdyistä ilmoituksista.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Infuusioon liittyvät reaktiot

Välittömiä infuusioon liittyviä reaktioita havaittiin 0,6 %:lla regdanvimabihoitoa saaneista potilaista ja 1,2 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista. Regdanvimabihoitoa saaneilla potilailla ilmoitetut kuume-, kutina-, hypertensio- ja hengenahdistustapahtumat olivat vaikeusasteeltaan lieviä, kaksi kuume- ja hengenahdistustapahtumaa olivat keskivaikeita, yksi hypertensiotapaus oli vaikea ja palpitaatio-, presynkopee- ja nokkosihottumatapahtumat olivat keskivaikeita. Kaikki regdanvimabihoitoryhmän potilaat toipuivat näistä tapahtumista.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen regdanvimabi-infuusion yhteydessä on ilmoitettu yksi anafylaksiatapaus, jossa oireita olivat hengenahdistus, epämiellyttävä tunne rinnassa ja yskä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Jopa 8 000 mg:n kerta-annoksia on annettu kliinisissä tutkimuksissa ilman annosta rajoittavaa toksisuutta. Yliannostuksen hoidossa tulee käyttää yleisiä tukitoimia, kuten elintoimintojen seurantaa ja potilaan kliinisen tilan tarkkailua. Regdanvimabin yliannostukseen ei ole spesifistä vastalääkettä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immuuniseerumit ja immunoglobuliinit, antiviraaliset monoklonaliset vasta-aineet, ATC-koodi: J06BD06

Vaikutusmekanismi

Regdanvimabi on rekombinantti ihmisen monoklonaalinen IgG1-vasta-aine, joka sitoutuu SARS-CoV-2-viruksen piikkiproteiini(e)n reseptoria sitovaan domeeniin (RBD) ja siten estää SARS-CoV-2-viruksen pääsyn soluun sekä infektiota.

Antiviraalinen vaikutus

Regdanvimabin aktiivisuutta SARS-CoV-2:n (BetaCoV/Korea/KCDC03/2020) neutraloinnissa *in vitro* arvioitiin plakin vähentymiseen perustuvalla neutralisaatiotestillä (plaque reduction neutralisation test, PRNT), jossa käytettiin VeroE6-soluja. Regdanvimabi neutraloi kyseisen SARS-CoV-2-kannan, ja sen IC₅₀-arvo oli 9,70 ng/ml ja IC₉₀-arvo 25,09 ng/ml.

Plakin vähentymiseen perustuva neutralisaatiotesti (PRNT-testi), jossa käytettiin aitoa SARS-CoV-2-virusvarianttia, osoittaa, että regdanvimabi säilytti aktiivisuutensa seuraavia variantteja kohtaan: Alfa (Ison-Britannian variantti / B.1.1.7-linja), Zeta (Brasilian variantti / P.2), Iota (New Yorkin variantti / B.1.526) ja Eta (Nigerian variantti / B.1.525). Neutralisaatioaktiivisuus todettiin heikommaksi seuraavia variantteja kohtaan: Gamma (Brasilian variantti / P.1), Beeta (Etelä-Afrikan variantti / B.1.351), Epsilon (Kalifornian variantti / B.1.427 ja B.1.429), Kappa (Intian variantti / B.1.617.1) ja Delta (Intian variantti / B.1.617.2) (taulukko 3). Mikroneutralisaatiotiedot aidon SARS-CoV-2-virusvariantin käytöstä osoittavat, että regdanvimabi säilyttää aktiivisuutensa Alfa-varianttia vastaan ja että sen aktiivisuus on heikompi Beeta- ja Gamma-variantteja vastaan (taulukko 3).

Taulukko 3: Aidon SARS-CoV-2-viruksen ja pseudoviruksen neutralisointitiedot regdanvimabin osalta

Viruslinja, jossa piikkiproteiinisubstituu tio	Tärkeimmät testatut substituutiot ^a	Herkkyuden vähentymiskerroin (aito virus)	Herkkyuden vähentymiskerroin (pseudovirus) ^f
B.1.1.7 (Alpha, Iso-Britannia)	N501Y/P681H	Ei muutosta ^{b, d, e}	Ei muutosta ^b
P.1 (Gamma, Brasilia)	K417T/E484K/N501Y	137,88 ^c /167,90 ^d	61,42
P.2 (Zeta, Brasilia)	E484K	Ei muutosta ^{b, d}	8,66
B.1.351 (Beta, Etelä-Afrikka)	K417N/E484K/N501Y	19,75 ^c /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
B.1.526 (Iota, New York) ^c	E484K/A701V	Ei muutosta ^{b, d}	6,84

Viruslinja, jossa piikkiproteiinisubstituo- tio	Tärkeimmät testatut substituutiot ^a	Herkkyuden vähentymiskerroin (aito virus)	Herkkyuden vähentymiskerroi- n (pseudovirus) ^f
B.1.525 (Eta, Nigeria)	E484K/Q677H	Ei muutosta ^{b, d}	7,22
B.1.617.1 (Kappa, Intia)	L452R/E484Q/P681R	23,89 ^d	44,14
B.1.617.2 (Delta, Intia)	L452R/T478K/P681R	182,99 ^d	27,70
AY.1 (Delta plus, Intia)	K417N/L452R/T478K	Ei määritetty	63,65
C.37 (Lamda, Peru)	L452Q/F490S	Ei määritetty	15,50
B.1.621 (Mu, Kolumbia)	R346K/E484K/N501Y/P681H	Ei määritetty	38,65
B.1.1.529 (Omikron, Etelä-Afrikka)	K417N/T478K/E484A/N501Y	Ei määritetty	Ei laskettu ^g

a Jos variantissa oli useampia kuin yksi merkittävä substituutio, taulukossa on lueteltu vain ne, joilla on suurin vaikutus aktiivisuuteen.

b Ei muutosta: alle viisinkertainen herkkyuden väheneminen.

c E484K-substituutiota ei ole kaikissa New Yorkin linjan isolaateissa (tilanne helmikuussa 2021).

d Tutkimus suoritettiin käyttämällä plakin vähentymiseen perustuvaa neutralisaatiotestiä (PRNT).

e Tutkimus suoritettiin käyttämällä mikroneutralisaatiotestiä.

f Maailmanlaajuisten varianttien tärkeimmät substituutiot on testattu pseudovirustestillä

g Ei laskettu ($IC_{50} > 1$ mg/ml)

Virusresistenssi

Tutkittaessa VeroE6-soluissa *in vitro* -siirrostettuja aitoja SARS-CoV-2-viruksia regdanvimabin läsnä ollessa tai ilman sitä, tunnistettiin S494P-aminohapposubstituutio piikkiproteiinin reseptoria sitovassa domeenissa. Pseudovirustestin tulokset käytettäessä Q493K:ta, Q493R:ää, S494L:ää ja S494P:tä antoivat IC_{50} -arvoksi yli 500 ng/ml.

Tutkimuksessa CT-P59 3.2 (vaihe 3) tutkimuskäynneillä kerättyjä sekvensointitietoja oli saatavilla 557:stä COVID-19-potilaasta (249 regdanvimabilla hoidettua potilasta ja 317 lumehoidettua potilasta). Kun alleelifraktio oli ≥ 15 %, N501Y oli yleisin havaittu variantti, jota esiintyi 76,7 %:lla (184/240) regdanvimabiryhmän potilaista ja 79,5 %:lla (252/317) lumelääkeryhmän potilaista. Lähtötilanteessa yhdelläkään potilaalla ei ollut L452R-, T478K- ja P681R-mutaatioiden yhdistelmää (joka liittyy deltavarianttiin). Kolmella potilaalla (ei yhdelläkään regdanvimabiryhmän potilaalla ja kolmella lumelääkeryhmän potilaalla) oli K417N-, E484K- ja N501Y-mutaatioiden yhdistelmä (beetavariantti), ja 10 potilaalla (5 potilasta kummastakin ryhmästä) oli K417T-, E484K- ja N501Y-mutaatioiden yhdistelmä (gammavariantti).

Varianteja, joiden herkkyys *in vitro* oli alentunut piikkiproteiinin aminohappoasemissa Q493K/R tai S494P/L alleelifraktiolla ≥ 15 %, havaittiin regdanvimabiryhmän potilaista 17,9 %:lla (43/240) ja lumelääkeryhmässä ei yhdelläkään hoidon jälkeen. Fenotyyppiarvioinnit tehtiin RBD:n (reseptoria sitovan domeenin) varianteilla, joiden alleelifrekvenssi oli ≥ 15 %, ja kaikilla epitopoin varianteilla, jotka havaittiin genotyyppityksessä regdanvimabilla hoidetuilta potilailta tutkimuksessa CT-P59 3.2 (vaihe 3), mukaan lukien F342S, R403G/T, Y449H, Y453C, L455F/S, K458R, F486I, L492S, Q493L, S494T ja F490I, kun käytettiin lusiferaasiin perustuvaa pseudovirustestiä. Varianttien herkkyuden väheneminen oli alle viisinkertainen muiden kuin L455F/S-, F486I-, Q493L- ja S494T-varianttien kohdalla. Näiden varianttien osalta muutos oli > 20 -kertainen.

Kliininen teho

Tutkimuksen CT-P59 3.2 vaihe 3 oli satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu kliininen tutkimus regdanvimabin käytöstä lievää tai keskivaikeaa COVID-19-tautia sairastavien rokottamattomien aikuisten hoidossa. Tutkimukseen osallistui potilaita useissa maissa, mukaan lukien EU-maissa (79,5 %), Yhdysvalloissa (7,6 %) ja Aasian maissa (0,9 %). Tutkimukseen otettiin aikuispotilaita, jotka eivät olleet sairaalahoitossa, joilla oli vähintään yksi COVID-19-taudin oire enintään 7 päivän ajan, joiden happisaturaatio oli > 94 % huoneilmassa ja jotka eivät tarvitseet happihoitoa. Tutkimukseen otettiin potilaita 18.1.2021 alkaen, ja kliinisen tehon päätapahtumien analysointiin käytettiin 21.5.2021 mennessä kerättyjä tietoja. Hoito aloitettiin, kun SARS-CoV-2-virusinfektion määrätyksestä oli saatu positiivinen tulos.

Yhteensä 1 315 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan regdanvimabia kertainfuusiona 40 mg/kg (N = 656) tai lumelääkettä (N = 659) 60 minuutin kuluessa.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joilla oli kliinisiä oireita ja jotka tarvitsivat sairaalahoitoa tai happihoitoa tai menehtyivät SARS-CoV-2-infektion takia päivään 28 mennessä. Tämä analysoitiin kaikilta potilailta, jotka oli satunnaistettu tutkimuslääkkeeseen ja joilla oli tavallista suurempi riski sairastua vaikeaan COVID-19-tautiin ja/tai joutua sairaalahoitoon (eli joilla oli vähintään yksi seuraavista vaikean COVID-19-taudin riskitekijöistä: yli 50 vuoden ikä, BMI yli 30 kg/m², sydän- ja verisuonitaudit, mukaan lukien hypertensio, krooninen keuhkosairaus, mukaan lukien astma, tyypin 1 tai tyypin 2 diabetes, krooninen munuaissairaus, mukaan lukien dialyysihoidon tarve, krooninen maksasairaus ja immunosuppressio tutkijan harkinnan mukaan).

Kaikista satunnaistetuista potilaista 66,9 %:lla oli tavallista suurempi riski sairastua vaikeaan COVID-19-tautiin ja/tai joutua sairaalahoitoon. Niiden potilaiden joukossa, joilla oli tavallista suurempi riski sairastua vaikeaan COVID-19-tautiin ja/tai joutua sairaalahoitoon, lähtötilanteen mediaani-ikä oli 54 vuotta (vaihteluväli: 18–87). Potilaista 19,4 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 4,0 % oli vähintään 75-vuotiaita. Potilaista 53,6 % oli miehiä, 88,6 % oli valkoihoisia, 19,9 % oli espanjalaista alkuperää tai latinalaisamerikkalaisia, 0,8 % oli aasialaisia ja 0,8 % oli mustaihoisia tai afroamerikkalaisia. Mediaaniaika ensimmäisten oireiden alkamisesta oli 4 vuorokautta. Keskimääräinen viruskuorma lähtötilanteessa oli 5,8 log₁₀ kopiota/ml regdanvimabihoitoryhmässä ja 5,9 log₁₀ kopiota/ml lumeryhmässä. Potilaista 47 %:lla oli lievä ja 52,4 %:lla keskivaikea COVID-19-tauti. Yleisimmät riskitekijät olivat korkea ikä (> 50 vuotta) (66,1 %), sydän- ja verisuonitauti, mukaan lukien kohonnut verenpaine (50,3 %), ja lihavuus (BMI > 30 kg/m²) (47,2 %).

Niiden potilaiden osuus, joilla oli kliinisiä oireita ja jotka tarvitsivat sairaalahoitoa tai happihoitoa tai menehtyivät SARS-CoV-2-infektion takia päivään 28 mennessä

Taulukko 4: Tutkimuksen CT-P59 3.2 Vaihe 3 tulokset ensisijaisen päätetapahtuman osalta

		Regdanvimabi (40 mg/kg laskimoinfuusio)	Lumelääke
Niiden potilaiden osuus, joilla oli kliinisiä oireita ja jotka tarvitsivat sairaalahoitoa tai happihoitoa tai menehtyivät SARS-CoV-2-infektion takia päivään 28 mennessä	Osuus (n, %)	14/446 (3,1 %)	48/434 (11,1 %)
	Ero (95 %:n CI)^a	-8,0 (-11,7; -4,5)	
	P-arvo^b	< 0,0001	

Huomautus: Mukaan on laskettu kliiniset oireet, jotka edellyttivät sairaalahoitoa tai happihoitoa tai johtivat kuolemaan SARS-CoV-2-infektion takia päivään 28 mennessä. Sairaalahoidoksi määriteltiin vähintään 24 tuntia kestänyt akuuttihoito. Happihoidon kriteerejä ovat lisähapen anto vähintään 24 tunnin ajan ja huoneilmassa mitattu SpO₂ ≤ 94 % ennen lisähapen antoa.

- a Taulukossa on esitetty kahden hoitoryhmän osuuksien välinen ero, joka arvioitiin käyttämällä CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) -painotuksia, ja 95 %:n ositettu Newcomben luottamusväli (confidence interval, CI) CMH-painotusten kanssa. Analyysi ositettiin iän mukaan (vähintään 60 vuotta vs. alle 60 vuotta), lähtötilanteen komorbiditeetin mukaan (kyllä vs. ei) ja alueen mukaan (Yhdysvallat vs. EU vs. muut).
- b Taulukossa esitetään p-arvo ositetusta CMH-testistä. CHM-testi ositettiin iän mukaan (vähintään 60 vuotta vs. alle 60 vuotta), lähtötilanteen komorbiditeetin mukaan (kyllä vs. ei) ja alueen mukaan (Yhdysvallat vs. EU vs. muut).

Lisäksi yhteensä 3 potilasta (1 regdanvimabihoitoa saanut ja 2 lumehoitoa saanutta potilasta) kuoli COVID-19-taudin pahennuttua.

Kliiniseen paranemiseen kulunut aika päivään 14 mennessä

Kliiniseen paranemiseen kulunut aika määriteltiin ajaksi, joka kului lähtötilanteessa keskivaikeiksi tai vaikeiksi pisteytettyjen oireiden pisteyttämiseen lieviksi tai olemattomiksi, sekä lähtötilanteessa lieviksi tai olemattomiksi pisteytettyjen oireiden pisteyttämiseen olemattomiksi tutkimuslääkkeen antamisen jälkeen. Lähtötilanteessa olemattomaksi arvioitujen oireiden tuli pysyä olemattomina

vähintään 48 tunnin ajan. Lähtötilanteessa olemattomaksi arvioidut mutta tutkimuksen aikana vaikeiksi, keskivaikeiksi tai lieviksi muuttuneet oireet katsottiin kliinisesti parantuneiksi, jos ne muuttuivat takaisin olemattomiksi vähintään 48 tunnin ajaksi. Lähtötilanteessa puuttuneet oireet katsottiin kliinisesti parantuneiksi, jos ne olivat olemattomia vähintään 48 tunnin ajan. Arvioituja oireita olivat kuumeinen olo, yskä, hengenahdistus tai hengitysvaikeudet, kurkkukipu, kehon kipu tai lihaskipu, väsymys ja päänsärky.

Mediaaniaika kliiniseen toipumiseen (vähintään 48 tuntia) kuluneen ajan mediaani niillä satunnaistetuilla potilailla, joilla oli tavallista suurempi riski (määritelty edellä) sairastua vaikeaan COVID-19-tautiin ja/tai joutua sairaalahoitoon oli merkittävästi lyhyempi regdanvimabihoitoa saaneilla potilailla kuin lumehoitoa saaneilla potilailla (mediaani 9,27 päivää vs. ei laskettu). Koska alle 50 % lumeryhmän potilaista saavutti kliinisen paranemisen päivään 14 mennessä, mediaaniaikaa (kliiniseen paranemiseen kulunutta aikaa päivään 14 mennessä) ei voitu laskea. Regdanvimabihoitoryhmän potilailla voidaan kuitenkin katsoa ajan kliiniseen paranemiseen lyhentyneen vähintään 4,73 päivää lumeryhmään verrattuna, jos oletetaan, että kliiniseen paranemiseen kulunut mediaaniaika lumehoitoa saaneilla potilailla oli vähintään 14 päivää. Kliiniseen paranemiseen kuluneen ajan ero eri hoitoryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä ($p < 0,0001$ [ositettu log-rank-testi]; kliinisen paranemisen osuus [95 %:n CI] = 1,58 [1,31; 1,90]).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Regkirona-valmisteen käytöstä koronavirustaudin 2019 (COVID-19) hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ja kohdasta 5.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Kun COVID-19-tautia sairastaville potilaille annettiin regdanvimabia suositellun annostuksen mukaisesti (40 mg/kg:n kerta-annos), C_{\max} -pitoisuuden keskiarvo (CV %) oli 1017 µg/ml (27 %).

Kun regdanvimabia oli annettu laskimoon 40 mg/kg, näennäisen jakautumistilavuuden keskiarvo (CV %) vakaassa tilassa (V_{ss}) oli COVID-19-tautia sairastavilla potilailla 83 ml/kg (26 %).

Eliminaatio

Regdanvimabin oletetaan hajoavan katabolisissa reaktioissa pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi samaan tapaan kuin endogeeninen IgG. Puhdistumassa tai jakautumistilavuudessa ei todettu suuria ikään tai painoon liittyviä eroja COVID-19-tautia sairastavilla potilailla.

COVID-19-tautia sairastavilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa regdanvimabin (40 mg/kg) puhdistuman keskiarvo (CV%) oli 0,20 ml/h/kg(24%).

COVID-19-tautia sairastavilla potilailla regdanvimabin (40 mg/kg) terminaalisen puoliintumisajan keskiarvo(CV%) oli 17 vuorokautta(37%).

Lineaarisuus

Terveiden tutkittavien farmakokineettisen analyysin perusteella regdanvimabin enimmäisaltistus ja systeeminen altistus (C_{\max} , AUC_{0-last} ja AUC_{0-inf}) suurenevät ja pienenevät suunnilleen annoksesta riippuvalla tavalla annosalueella 10–80 mg/kg.

Muut erityisryhmät

Iäkkäät

Farmakokineettisten alaryhmäanalyysien perusteella regdanvimabin farmakokineetikassa ei ole eroja iäkkäiden potilaiden ja nuorempien potilaiden välillä.

Pediatriset potilaat

Regdanvimabin farmakokineetiikkaa ei ole arvioitu pediatrisilla potilailla.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

Regdanvimabin farmakokineetiikkaa ei ole arvioitu potilailla, joilla munuaisten ja/tai maksan toiminta on heikentynyt. Regdanvimabi ei eliminoidu muuttumattomassa muodossa virtsan kautta, joten munuaisten vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan regdanvimabialtistukseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kudosten ristireaktiivisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kolmiviikkoisessa jaavanmakakeille tehdyssä toistuvan annoksen toksisuustutkimuksessa havaittiin 20 prosentilla eläimistä kuitenkin ohimenevää kohtalaista tai huomattavaa neutrofiilien ja hematologiaparametrien laskua annoksella, joka vastaa noin 9-kertaista ihmisen kliinistä altistusta.

Regdanvimabilla tehdyissä kudosten ristireaktiivisuustutkimuksissa (TCR), joissa käytettiin aikuisten ihmisten, vastasyntyneiden ja makakiapinoiden kudosta, todettiin aivokalvon ja lukinkalvon cap-soluspesifistä värjäytymistä aivo- ja/tai selkäydinkudoksessa. Näihin löydöksiin ei liittynyt neurologisia oireita eikä histopatologisia löydöksiä toksisuustutkimuksessa, mikä viittaa siihen, että nämä kudosten ristireaktiivisuuslöydökset eivät todennäköisesti ole kliinisesti merkityksellisiä.

Regdanvimabilla ei ole tehty karsinogeenisuus-, genotoksisuus- eikä lisääntymistoksisuustutkimuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-histidiini
L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti
Polysorbaatti 80
L-arginiinimonohydrokloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamattomat injektiopullot

30 kuukautta

Laimennettu infuusioneste

Kun valmiste on laimennettu 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuksella, sen on osoitettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 72 tunnin ajan 2–8 °C:ssa tai 4 tunnin ajan ≤ 30 °C:ssa.

Mikrobiologiselta kannalta käyttövalmis infuusioneste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C)

Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppin I lasinen injektiopullo, jossa on klorobutyylimittulppa

Pakkauskoko on 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmistelu

Pätevä terveydenhuollon ammattilainen valmistelee Regkirona-infuusionesteen noudattaen aseptista tekniikkaa:

- Ota Regkirona-injektiopullo(t) jääkaapista ja anna lämmetä huoneenlämpöön (enintään 30 °C) noin 20 minuutin ajan ennen valmistelua. **Ei saa altistaa suorille lämmönlähteille. Injektiopullo(j)a ei saa ravistaa.**
- Regkirona on kirkas tai opalisoiva, väritön tai vaaleankeltainen infuusioneste. Tarkista Regkirona-valmistetta sisältävä(t) injektiopullo(t) silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen laimentamista. Jos hiukkasia tai värimuutoksia esiintyy, injektiopullo(t) on hävitettävä ja valmisteluun on käytettävä uutta injektiopulloa / uusia injektiopulloja.
- Laske annettavan Regkironan kokonaistilavuus (katso kohta 4.2).
- Laimenna Regkirona infuusiopussissa, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusionestettä. Lääkevalmisteen ja natriumkloridin kokonaistilavuuden täytyy olla 250 ml.
 - Vedä infuusiopussista (250 ml:n natriumkloridipussi) tarvittava määrä (sama kuin Regkironan laskettu tilavuus) 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta ja hävitä se.
 - Vedä Regkironan laskettu tilavuus injektiopullo(i)sta steriilillä ruiskulla.
 - Siirrä Regkirona infuusiopussiin.
- Sekoita infuusiopussin sisältö kääntelemällä infuusiopussia varovasti käsin noin 10 kertaa. **Ei saa ravistaa.**

Antaminen

Pätevä terveydenhuollon ammattilainen antaa Regkirona-infusionesteen.

- Ota valmiiksi esille suositellut tarvikkeet infuusiota varten: infuusioletkut, joissa on letkunsisäinen suodatin (PES-suodatin (polyeetterisulfonisuodatin) – suositeltava huokoskoko on 1,2 µm tai alle).
- Kiinnitä infuusioletkut infuusiopussiin.
- Esitäytä infuusioletkut.
- Anna valmiste 60 minuuttia kestäväenä laskimoinfusioneena pumpun avulla.
- Valmisteltua infusionestettä ei saa antaa samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1597/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12. marraskuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

CELLTRION Inc.
23, Academy-ro,
Yeonsu-gu,
Incheon, 22014
KOREAN TASAVALTA

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON KOTELO (INFUUSIOKONSENTRAATTI, LIUOSTA VARTEN)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Regkirona 60 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten
regdanvimabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi mL sisältää 60 mg regdanvimabia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80, L-arginiinimonohydrokloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten

1 injektiopullo (960 mg / 16 ml)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon laimennuksen jälkeen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/21/1597/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI (INFUUSIOKONSENTRAATTI, LIUOSTA VARTEN)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Regkirona 60 mg/ml steriili konsentraatti
regdanvimabi
Laskimoon laimennuksen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

960 mg / 16 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Regkirona 60 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten regdanvimabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Regkirona on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Regkirona-valmistetta
3. Miten Regkirona-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Regkirona-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Regkirona on ja mihin sitä käytetään

Regkirona-valmisteen vaikuttava aine on regdanvimabi. Se on SARS-CoV-2-viruksen aiheuttaman COVID-19-taudin hoitoon käytettävä monoklonaalinen vasta-aine.

Regkirona-valmistetta annetaan aikuispotilaille, joilla on COVID-19-tauti ja jotka eivät tarvitse lisähappea ja joilla on tavallista suurempi riski sairastua vaikeaan COVID-19-tautiin.

Tämä lääke estää viruksen pääsyn ihmisen soluihin sitoutumalla SARS-CoV-2-viruksen piikkiproteiiniin. Kun se kiinnittyy piikkiproteiiniin, viruksen ja solureseptorin välinen yhteisvaikutus estyy, ja viruksen on vaikeampi tunkeutua elimistön soluihin. Tämä voi auttaa elimistöä torjumaan virusinfektion ja estää taudin pahenemisen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Regkirona-valmistetta

Älä käytä Regkirona-valmistetta

- jos olet allerginen regdanvimabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

→ **Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle mahdollisimman pian**, jos tämä koskee sinua.

Varoitukset ja varotoimet

Lääkkeen antamisen jälkeen ilmenevät reaktiot

Tämä lääke voi aiheuttaa allergisia reaktioita tai muita lääkkeen antamisen jälkeen ilmeneviä reaktioita. Ks. myös kohta 4 ”Mahdolliset haittavaikutukset”. Oireita voivat olla muun muassa seuraavat:

- kuume
- hengitysvaikeudet

- hengästyminen, nopea hengitys tai sydämensyke
- vilunväristykset
- väsymys
- epäsäännöllinen, nopea tai hidas sydämensyke
- epämiellyttävä tunne rinnassa tai rintakipu
- heikotus
- sekavuus
- pahoinvointi
- päänsärky
- hengenahdistus tai hengityksen vinkuminen
- matala tai korkea verenpaine
- kasvojen, huulten tai nielun turvotus (angioedeema)
- ihottuma, mukaan lukien nokkosihottuma
- kutina
- lihassäryt
- huterä tai pyörryttävä olo
- huimaus
- hikoilu.

➔ **Hakeudu heti lääkärin hoitoon**, jos sinulla ilmenee jokin näistä oireista.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, sillä saatavilla ei ole tietoja, jotka osoittavat, että tämä lääke on turvallinen ja tehokas tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Regkirona

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä.

Vielä ei tiedetä, vaikuttaako tämä lääke muihin lääkkeisiin tai päinvastoin. Hoitotiimisi seuraa vointiasi lääkkeiden yhteisvaikutusten varalta.

Raskaus ja imetys

Jos olet **raskaana, epäilet olevasi raskaana** tai jos **suunnittelet** lapsen hankkimista, **kysy lääkäriltä** neuvoa ennen Regkirona-valmisteen käyttöä. Lääkäri kertoo, ovatko Regkirona-hoidon mahdolliset hyödyt äidille ja syntymättömälle lapselle aiheuttavia riskejä suuremmat.

Ei tiedetä, voivatko Regkironan aineosat siirtyä rintamaitoon. **Jos imetät, sinun on keskusteltava siitä lääkärin kanssa**, ennen kuin aloitat Regkirona-valmisteen käytön.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Regkirona-valmisteen ei odoteta vaikuttavan ajokykyyn tai työkalujen tai koneiden käyttökykyyn.

3. Miten Regkirona-valmistettä annetaan

Sairaanhoitaja tai lääkäri antaa tämän lääkkeen sinulle 60 minuuttia kestäväenä tiputuksena laskimoon (laskimoinfuusiona).

Suosittelun annos on 40 mg/kg yhtenä kerta-annoksena. Tämä lääke tulee antaa mahdollisimman pian positiivisen SARS-CoV-2-virustestin jälkeen ja 7 päivän kuluessa oireiden alkamisesta.

Tämä lääke voi aiheuttaa infuusion liittyviä reaktiota lääkkeen antamisen jälkeen. Vointiasi seurataan tarkasti hoidon aikana ja vähintään 1 tunnin ajan tiputuksen päättymisen jälkeen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärillesi tai sairaanhoitajallesi, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

- **Melko harvinainen:** voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta
 - infuusion liittyvät allergiset reaktiot (esimerkiksi kuume, hengitysvaikeudet, epäsäännöllinen, nopea tai hidaskäyttö, korkea verenpaine, ihottuma, mukaan lukien nokkosihottuma, kutina, heikotus).

Yleensä tämäntyyppiset reaktiot ilmaantuvat minuuttien tai useiden tuntien kuluessa infuusion päättymisestä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Regkirona-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C) Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle. Ei saa jäättyä.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat siinä hiukkasia tai värimuutoksia ennen lääkkeen antamista.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Regkirona sisältää

- Vaikuttava aine on regdanvimabi. Injektiopullo sisältää 960 mg regdanvimabia 16 millilitrassa (60 mg/ml).
- Muut aineet ovat L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80, L-arginiinimonohydrokloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Lääke on kirkas tai opalisoiva, väritön tai vaaleankeltainen, nestemäinen infuusiokonsentraatti, liuosta varten, lasisessa injektiopullossa, jossa on kumitulppa ja irti napsautettava alumiinisuljin.

Regkirona on saatavana 1 injektiopullon pakkauksissa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:
Lisätietoja on valmisteyhteenvedossa.

Ohjeet terveydenhuollon ammattilaisille

Regkirona 60 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten regdanvimabi

Yksi kertakäyttöinen injektiopullo sisältää 960 mg regdanvimabia 16 millilitrassa.

Regdanvimabia saa antaa vain tiloissa, joissa vaikeiden infuusioreaktioiden, mukaan lukien anafylaksian, hoitamiseen tarvittavia asianmukaisia elvytyslaitteita ja lääkevalmisteita on välittömästi hoitohenkilöstön saatavilla.

Seuraa potilasta haittavaikutusten varalta infuusion aikana ja vähintään 1 tunnin ajan sen päättymisen jälkeen.

Jos kliinisesti merkittävän yliherkkyyssreaktion tai anafylaksian merkkejä ja oireita ilmenee, lopeta valmisteen anto välittömästi ja aloita asianmukainen lääkitys ja/tai tukihoido.

Konsentraatin laimentaminen natriumkloridiliuoksella

Pätevä terveydenhuollon ammattilainen valmistelee Regkirona-infuusionesteen noudattaen aseptista tekniikkaa:

- Ota Regkirona-injektiopullo(t) jääkaapista ja anna lämmitä huoneenlämpöön (enintään 30 °C) noin 20 minuutin ajan ennen valmistelua. **Ei saa altistaa suorille lämmönlähteille. Injektiopullo(j)a ei saa ravistaa.**
- Regkirona on kirkas tai opalisoiva, väritön tai vaaleankeltainen infuusioneste. Tarkista Regkirona-valmistetta sisältävä(t) injektiopullo(t) silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen laimentamista. Jos hiukkasia tai värimuutoksia esiintyy, injektiopullo(t) on hävitettävä ja valmisteluun on käytettävä uutta injektiopulloa / uusia injektiopulloja.
- Laske annettavan Regkironan kokonaistilavuus. Regkironan tilavuus lasketaan alla kuvatulla tavalla.

Annettavan Regkironan kokonaistilavuuden laskukaava:

$$\frac{\text{Potilaan paino (kg)} \times \text{Regkirona-annos (40 mg/kg)}}{\text{Lääkeaineen pitoisuus injektiopullossa (60 mg/ml)}} = \text{Regkironan tilavuus (ml)}$$

Tarvittavien Regkirona-injektiopullojen laskukaava:

$$\frac{\text{Annettava Regkironan kokonaistilavuus (ml)}}{\text{Injektiopullon kokonaistilavuus (16 ml/injektiopullo)}} = \text{Tarvittavien Regkirona-injektiopullojen lukumäärä}$$

Taulukko 1: Esimerkki annoksen laskemisesta 40–120 kg painaville potilaille, jotka saavat Regkirona-valmistetta suositusannoksena 40 mg/kg

Paino (kg)	Kokonaisannos (mg)	Tilavuus (ml)	Injektiopullot (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

Huomautus: Jos potilaan paino on yli 200 kg, annos lasketaan 200 kg painavalle potilaalle. Suurin suositeltu annos on 8 000 mg.

- Laimenna Regkirona infuusiopussissa, joka sisältää 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infusionestettä. Lääkevalmisteen ja natriumkloridin kokonaistilavuuden täytyy olla 250 ml.
 - Vedä infuusiopussista (250 ml:n natriumkloridipussi) tarvittava määrä (sama kuin Regkironan laskettu tilavuus) 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta ja hävitä se.
 - Vedä Regkironan laskettu tilavuus injektiopullo(i)sta steriilillä ruiskulla.

- Siirrä Regkirona infuusiopussiin.
- Sekoita infuusiopussin sisältö kääntelemällä infuusiopussia varovasti käsin noin 10 kertaa. **Ei saa ravistaa.**
- Valmiste ei sisällä säilöntäaineita, joten laimennettu infuusioneste on annettava välittömästi. Kun Regkirona-infuusioneste on laimennettu aseptisesti käyttövalmiiksi 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella, valmis infuusioneste on fysikaalisesti ja kemiallisesti stabiili 72 tunnin ajan 2–8 °C:ssa tai 4 tunnin ajan ≤ 30 °C:ssa.
- Mikrobiologiselta kannalta käyttövalmis infuusioneste tulee käyttää välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:ssa, ellei laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Jos infuusionestettä säilytetään jääkaapissa, anna sen lämmetä huoneenlämpöön (enintään 30 °C) noin 20 minuutin ajan ennen potilaalle antamista.

Infuusion antaminen

Pätevä terveydenhuollon ammattilainen antaa Regkirona-infuusionesteen.

- Ota valmiiksi esille suositellut tarvikkeet infuusiota varten: infuusioletkut, joissa on letkunsisäinen suodatin (PES-suodatin (polyeetterisulfonisuodatin) – suositeltava huokoskoko on 1,2 µm tai alle).
- Kiinnitä infuusioletkut infuusiopussiin.
- Esitäytä infuusioletkut.
- Anna valmiste 60 minuuttia kestäväenä laskimoinfuusiona pumpun avulla.
- Valmisteltua infuusionestettä ei saa antaa samanaikaisesti muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.