

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Regkirona 60 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 960 mg di regdanvimab*.
Ogni mL di concentrato contiene 60 mg di regdanvimab.

*Regdanvimab è un anticorpo monoclonale IgG1 umano ricombinante prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante in una linea cellulare di mammifero (*Chinese Hamster Ovary*, ovaio di criceto cinese).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile)
Soluzione da limpida a opalescente, da incolore a giallo chiaro con pH di 5,7 – 6,3 e osmolalità di 250 – 300 mOsmol/kg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Regdanvimab è indicato per il trattamento di adulti con malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) che non necessitano di ossigenoterapia supplementare e che sono a maggior rischio di progressione a COVID-19 severa (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Regdanvimab deve essere somministrato esclusivamente in strutture in cui il personale sanitario abbia accesso immediato ad attrezzature di rianimazione e medicinali appropriati per il trattamento delle reazioni all'infusione severe, inclusa l'anafilassi, e in cui i pazienti possano essere monitorati clinicamente durante la somministrazione ed essere tenuti sotto osservazione per almeno 1 ora dopo la fine dell'infusione (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Il dosaggio raccomandato di regdanvimab negli adulti è di una singola infusione e.v. di 40 mg/kg. Regdanvimab deve essere somministrato entro 7 giorni dall'insorgenza dei sintomi di COVID-19 (vedere paragrafo 5.1).

Il volume di Regkirona si calcola come indicato di seguito.

Formula per determinare il volume totale di Regkirona da somministrare:

$$\frac{\text{Peso corporeo del paziente (kg)} \times \text{dose di Regkirona (40 mg/kg)}}{\text{Concentrazione del flaconcino (60 mg/mL)}} = \text{Volume di Regkirona (mL)}$$

Formula per determinare il numero totale di flaconcini di Regkirona necessary

$$\frac{\text{Volume totale (mL) di Regkirona da somministrare}}{\text{Volume totale per flaconcino (16 mL/flaconcino)}} = \text{Numero di flaconcini di Regkirona necessari}$$

Tabella 1. Esempi di calcolo per pazienti con peso da 40 kg a 120 kg trattati con la dose raccomandata di 40 mg/kg di Regkirona

Peso corporeo (kg)	Dose totale (mg)	Volume (mL)	Flaconcini (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

Nota: se il peso di un paziente è superiore a 200 kg, per il calcolo della dose si deve utilizzare il valore di 200 kg. La dose massima raccomandata è di 8 000 mg.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario nessun aggiustamento della dose di regdanvimab nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non sono raccomandati aggiustamenti della dose.

Compromissione epatica

Non sono raccomandati aggiustamenti della dose.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di regdanvimab nei pazienti pediatrici non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Solo per uso endovenoso.

Regdanvimab deve essere diluito e somministrato per via endovenosa nell'arco di 60 minuti.

La velocità di infusione può essere rallentata o l'infusione può essere interrotta se il paziente sviluppa segni di reazioni correlate all'infusione o altre reazioni avverse; deve essere avviato un trattamento appropriato secondo necessità (vedere paragrafo 4.4).

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità, incluse reazioni correlate all'infusione e reazioni anafilattiche

Sono state osservate reazioni di ipersensibilità, incluse reazioni correlate all'infusione e reazioni anafilattiche, durante e a seguito di somministrazione di regdanvimab (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere clinicamente monitorati durante la somministrazione e tenuti in osservazione per almeno 1 ora dopo il completamento dell'infusione.

I segni e sintomi di reazioni correlate all'infusione potrebbero comprendere febbre, respirazione difficoltosa, ridotta saturazione dell'ossigeno, brividi, stanchezza, aritmia (ad es. fibrillazione atriale, tachicardia, bradicardia, palpitazione), dolore toracico o fastidio al torace, debolezza, stato mentale alterato, nausea, cefalea, broncospasmo, ipotensione, ipertensione, angioedema, irritazione della gola, eruzione cutanea inclusa orticaria, prurito, mialgia, reazioni vaso-vagali (ad es. presincope, sincope), capogiro e diaforesi.

Se si verifica una reazione correlata all'infusione, si deve prendere in considerazione il rallentamento o l'interruzione dell'infusione e si devono somministrare medicinali appropriati e/o una cura di supporto.

Resistenza antivirale

Gli studi clinici con regdanvimab sono stati condotti in soggetti che erano stati infettati prevalentemente dal virus wild-type e dalla variante Alpha (origine UK/lignaggio B.1.1.7). I dati sull'efficacia clinica di regdanvimab contro alcune varianti di SARS-CoV-2 circolanti con ridotta suscettibilità *in vitro* sono attualmente limitati (vedere paragrafo 5.1).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni farmacocinetiche

Non sono stati effettuati studi d'interazione con regdanvimab.

Regdanvimab è un anticorpo monoclonale che non è escreto per via renale o metabolizzato dagli enzimi del citocromo P450. Sono pertanto considerate improbabili le interazioni con medicinali concomitanti escreti per via renale o che sono substrati, induttori o inibitori degli enzimi del citocromo P450.

Interazioni farmacodinamiche

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono stati effettuati studi sulla riproduzione e sullo sviluppo con regdanvimab.

Non sono stati effettuati studi preclinici di tossicità riproduttiva con regdanvimab (vedere paragrafo 5.3). Negli studi di reattività crociata tissutale (*tissue cross-reactivity*, TCR) condotti con regdanvimab su tessuti fetali e neonatali umani, non è stato rilevato nessun legame che desti preoccupazione clinica nei tessuti fetali. È noto che gli anticorpi immunoglobuline G1 (IgG1) umani attraversano la barriera placentare; pertanto, regdanvimab ha il potenziale di essere trasferito dalla

madre al feto in fase di sviluppo. Non è noto se il trasferimento potenziale di regdanvimab rappresenti un beneficio di trattamento o un rischio per il feto in fase di sviluppo.

Regdanvimab deve essere usato durante la gravidanza solo se il beneficio atteso per la madre giustifica il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se regdanvimab sia escreto nel latte umano o assorbito per via sistemica dopo l'ingestione. La somministrazione di regdanvimab durante l'allattamento può essere presa in considerazione quando clinicamente indicato.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi di fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Regkirona non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Complessivamente, regdanvimab è stato somministrato a 906 soggetti nel corso di studi clinici effettuati sia in soggetti sani sia in pazienti non ospedalizzati. La sicurezza di regdanvimab è basata sull'esposizione di pazienti con COVID-19 ambulatoriali (non ospedalizzati).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate con regdanvimab in base a quanto osservato negli studi clinici condotti su soggetti sani e su pazienti con COVID-19 da lieve a moderata nonché le reazioni avverse segnalate durante l'esperienza post-marketing sono riportate nella Tabella 2, suddivise per classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$). All'interno di ogni raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2. Tabella delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi Frequenza	Reazione avversa
<i>Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura</i>	
Non comune	Reazioni correlate all'infusione ¹

¹ La reazione correlata all'infusione (*infusion-related reaction*, IRR) include ipersensibilità e anafilassi; i sintomi segnalati come IRR sono descritti di seguito in 'Reazioni correlate all'infusione'. L'anafilassi è stata identificata durante l'esperienza post-marketing.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni correlate all'infusione

Sono state osservate reazioni correlate a infusione immediate nello 0,6% dei pazienti trattati con regdanvimab e nell'1,2% dei pazienti trattati con placebo. Gli eventi riportati di febbre, prurito, ipertensione e dispnea sono stati lievi, mentre due casi di febbre sono stati di gravità moderata e un caso di ipertensione di grado severo; palpitazioni, presincope e orticaria sono state moderate nei pazienti trattati con regdanvimab. Tutti i pazienti nel gruppo di trattamento con regdanvimab si sono ristabiliti.

Nell'esperienza post-marketing, è stato segnalato un caso di anafilassi durante l'infusione di regdanvimab, con sintomi di dispnea, fastidio al torace e tosse.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Nel corso degli studi clinici sono state somministrate singole dosi fino a 8 000 mg senza che si manifestasse tossicità dose limitante. Per il trattamento del sovradosaggio devono essere adottate misure di supporto generali, compresi il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente. Non esiste alcun antidoto specifico per il sovradosaggio di regdanvimab.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sieri immuni e immunoglobuline, anticorpi monoclonali antivirali, codice ATC: J06BD06

Meccanismo d'azione

Regdanvimab è un anticorpo monoclonale IgG1 umano ricombinante che si lega al dominio di legame del recettore (*receptor binding domain*, RBD) della proteina spike di SARS-CoV-2 con conseguente blocco dell'ingresso nelle cellule e dell'infezione da SARS-CoV-2.

Attività antivirale

L'attività di neutralizzazione *in vitro* di regdanvimab nei confronti di SARS-CoV-2 (BetaCoV/Korea/KCDC03/2020) è stata valutata mediante un test di neutralizzazione con riduzione delle placche (*plaque reduction neutralisation test*, PRNT) utilizzando cellule VeroE6. Regdanvimab ha neutralizzato questo ceppo di SARS-CoV-2 con un valore di IC₅₀ di 9,70 ng/mL e un valore di IC₉₀ di 25,09 ng/mL.

Il test di neutralizzazione con riduzione delle placche (PRNT) che utilizza una variante del virus SARS-CoV-2 autentica indica che regdanvimab ha mantenuto l'attività contro le varianti Alfa (origine UK/lignaggio B.1.1.7), Zeta (origine brasiliana/P.2), Iota (origine newyorkese/B.1.526) ed Eta (origine nigeriana/B.1.525). È stata osservata ridotta attività neutralizzante contro le varianti Gamma (origine brasiliana/P.1), Beta (origine sudafricana/B.1.351), Epsilon (origine californiana/B.1.427 e B.1.429), Kappa (origine indiana/B.1.617.1) e Delta (origine indiana/B.1.617.2) (Tabella 3). I dati di microneutralizzazione che utilizzano la variante del virus SARS-CoV-2 autentica indicano che regdanvimab mantiene l'attività contro la variante Alfa e ha attività ridotta contro le varianti Beta e Gamma (Tabella 3).

Tabella 3. Dati di neutralizzazione di SARS-CoV-2 autentico e pseudovirus per regdanvimab

Lignaggio con sostituzione della proteina spike	Sostituzioni chiave testate ^a	Riduzione della suscettibilità (n. di volte) (virus autentico)	Riduzione della suscettibilità (n. di volte) (pseudovirus) ^f
---	--	--	---

B.1.1.7 (variante Alpha, UK)	N501Y/P681H	Nessuna variazione ^{b, d, e}	Nessuna variazione ^b
P.1 (variante Gamma, brasiliana)	K417T/E484K/N501Y	137,88 ^c /167,90 ^d	61,42
P.2 (variante Zeta, brasiliana)	E484K	Nessuna variazione ^{b, d}	8,66
B.1.351 (variante Beta, sudafricana)	K417N/E484K/N501Y	19,75 ^c /310,06 ^d	184,29
B.1.427 (variante Epsilon, californiana)	L452R	73,89 ^d	34,97
B.1.429 (variante Epsilon, californiana)	L452R	54,08 ^d	34,97
B.1.526 (variante Iota, newyorkese) ^c	E484K/A701V	Nessuna variazione ^{b, d}	6,84
B.1.525 (variante Eta, nigeriana)	E484K/Q677H	Nessuna variazione ^{b, d}	7,22
B.1.617.1 (variante Kappa, indiana)	L452R/E484Q/P681R	23,89 ^d	44,14
B.1.617.2 (variante Delta, indiana)	L452R/T478K/P681R	182,99 ^d	27,70
AY.1 (variante Delta plus, indiana)	K417N/L452R/T478K	Non determinata	63,65
C.37 (variante Lambda, peruviana)	L452Q/F490S	Non determinata	15,50
B.1.621 (variante Mu, colombiana)	R346K/E484K/N501Y/P681H	Non determinata	38,65
B.1.1.529 (Omicron, sudafricana)	K417N/T478K/E484A/N501Y	Non determinata	Non calcolata ^g

a Per le varianti con più di una sostituzione di interesse, vengono elencate solo quelle con il maggiore impatto sull'attività

b Nessuna variazione: riduzione di < 5 volte della suscettibilità

c Non tutti gli isolati del lignaggio newyorkese presentano la sostituzione E484K (a febbraio 2021)

d Lo studio è stato condotto utilizzando il test di neutralizzazione con riduzione delle placche

e Lo studio è stato condotto mediante test di microneutralizzazione

f Le sostituzioni chiave per le varianti globali sono state testate in un test sugli pseudovirus

g Non calcolata (IC₅₀ > 1 mg/mL)

Resistenza antivirale

Nel passaggio del virus *in vitro* effettuato con autentici virus SARS-CoV-2 in cellule Vero E6 in presenza/assenza di regdanvimab si è identificata una sostituzione dell'aminoacido S494P situato nel RBD della proteina spike. I risultati di un saggio sullo pseudovirus con Q493K, Q493R, S494L e S494P hanno mostrato un IC₅₀ al di sopra di 500 ng/mL.

Nello studio (di fase 3) CT-P59 3.2, i dati di sequenziamento raccolti alle visite dello studio erano disponibili per 557 pazienti con COVID-19 (240 pazienti trattati con regdanvimab e 317 pazienti trattati con placebo). A una frazione allelica ≥ 15%, N501Y era la variante rilevata più frequentemente, presente nel 76,7% (184/240) dei pazienti nel gruppo regdanvimab e nel 79,5% (252/317) dei pazienti nel gruppo placebo. Al basale, nessun paziente presentava una combinazione delle mutazioni L452R, T478K e P681R (associate alla variante Delta). Tre pazienti (nessuno del gruppo regdanvimab e 3 del gruppo placebo) presentavano la combinazione delle mutazioni K417N, E484K e N501Y (variante Beta), mentre 10 pazienti (5 pazienti di ciascun gruppo) presentavano la combinazione delle mutazioni K417T, E484K e N501Y (variante Gamma).

Dopo il trattamento, varianti con ridotta suscettibilità *in vitro* alle posizioni Q493K/R o S494P/L degli aminoacidi della proteina spike a una frazione allelica ≥ 15% sono state rilevate nel 17,9% (43/240) dei pazienti nel gruppo regdanvimab e in nessun paziente nel gruppo placebo. Le valutazioni della fenotipizzazione sono state condotte con le varianti nel RBD a una frequenza allelica ≥ 15% e con tutte le varianti dell'epitopo riscontrate nella genotipizzazione nei pazienti trattati con regdanvimab nello studio (di fase 3) CR-P59 3.2, incluse F342S, R403G/T, Y449H, Y453C, L455F/S, K458R, F486I, L492S, Q493L, S494T e F490I, utilizzando un test sugli pseudovirus basato sulla luciferasi. La

riduzione della suscettibilità era inferiore a 5 volte per tutte queste varianti, fatta eccezione per L455F/S, F486I, Q493L e S494T. Per queste ultime, la variazione era > 20 volte.

Efficacia clinica

La fase 3 dello Studio CT-P59 3.2 è stata una sperimentazione clinica randomizzata, in doppio cieco, controllata con placebo, che ha esaminato regdanvimab nel trattamento di pazienti adulti con COVID-19 da lieve a moderata ed è stata condotta in più paesi, tra cui Unione europea (79,5%), Stati Uniti (7,6%) e Asia (0,9%). Questo studio ha arruolato pazienti adulti non ospedalizzati con almeno uno o più sintomi di COVID-19 per ≤ 7 giorni, saturazione di ossigeno $> 94\%$ in aria ambiente e senza necessità di ossigenoterapia supplementare, che sono stati arruolati dal 18 gennaio 2021, e gli endpoint di efficacia clinica sono stati analizzati in base ai dati fino alla data limite del 21 maggio 2021. Il trattamento è iniziato dopo aver ottenuto un accertamento di infezione virale da SARS-CoV-2 positivo.

Un totale di 1315 pazienti è stato randomizzato in rapporto 1:1 al trattamento con una singola infusione di regdanvimab a dosi di 40 mg/kg (N = 656) oppure di placebo (N = 659) nell'arco di 60 minuti.

L'endpoint primario di efficacia era rappresentato dalla proporzione di pazienti con sintomi clinici che necessitavano di ospedalizzazione o terapia con ossigeno oppure con mortalità a causa dell'infezione da SARS-CoV-2 fino al Giorno 28. Questo endpoint è stato analizzato in tutti i pazienti randomizzati al farmaco dello studio, ad aumentato rischio di progressione a COVID-19 grave e/o di ospedalizzazione (definito dalla presenza di almeno uno dei seguenti fattori di rischio per COVID-19 severa: età > 50 anni; IMC > 30 kg/m²; malattia cardiovascolare, inclusa ipertensione; malattia polmonare cronica, inclusa asma; diabete mellito di tipo 1 o di tipo 2; malattia renale cronica, inclusi i soggetti in dialisi; epatopatia cronica e immunosoppressione, in base alla valutazione dello sperimentatore).

Tra tutti i pazienti randomizzati, il 66,9% dei pazienti era a maggior rischio di progressione a COVID-19 severa e/o di ospedalizzazione. Tra i pazienti a maggior rischio di progressione a COVID-19 severa e/o di ospedalizzazione al basale, l'età mediana era di 54 anni (intervallo: da 18 a 87); il 19,4% dei pazienti era di età pari o superiore a 65 anni e il 4,0% di età pari o superiore a 75 anni; il 53,6% dei pazienti era di sesso maschile; l'88,6% era bianco, il 19,9% era ispanico o latino, lo 0,8% era asiatico e lo 0,8% era nero o afroamericano. Il tempo mediano dall'insorgenza iniziale dei sintomi era di 4 giorni; la carica virale media al basale era di 5,8 log₁₀ copie/mL nel gruppo di trattamento con regdanvimab e 5,9 log₁₀ copie/mL nel gruppo placebo. Il 47% dei pazienti era affetto da COVID-19 lieve mentre il 52,4% dei pazienti era affetto da COVID-19 moderata. I fattori di rischio più comuni erano l'età avanzata (età > 50 anni) (66,1%), le malattie cardiovascolari, compresa l'ipertensione (50,3%) e l'obesità (IMC > 30 kg/m²) (47,2%).

Proporzione di pazienti con sintomi clinici che necessitano di ospedalizzazione, ossigenoterapia oppure con mortalità a causa dell'infezione da SARS-CoV-2 fino al Giorno 28

Tabella 4. Risultato dell'endpoint primario nello studio CT-P59 3.2 (Fase 3)

		Regdanvimab (40 mg/kg infusione e.v.)	Placebo
Proporzione di pazienti con sintomi clinici che necessitano di ospedalizzazione, ossigenoterapia oppure con mortalità a causa dell'infezione da SARS-CoV-2 fino al Giorno 28	Proporzione (n, %)	14/446 (3,1%)	48/434 (11,1%)
	Differenza (IC al 95%)^a	-8,0 (-11,7; -4,5)	
	Valore p^b	< 0,0001	

Nota: sono inclusi i sintomi clinici che richiedono ospedalizzazione, ossigenoterapia oppure con mortalità a causa dell'infezione da SARS-CoV-2 fino al Giorno 28. Il criterio per l'ospedalizzazione è ≥ 24 ore di terapia acuta. I criteri per la terapia con ossigeno sono almeno 24 ore di terapia di somministrazione di ossigeno supplementare e un valore di $SpO_2 \leq 94\%$ in aria ambiente prima dell'applicazione di ossigeno supplementare.

- a Sono presentati la differenza di proporzioni tra due gruppi di trattamento stimata utilizzando i pesi del metodo Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) e l'intervallo di confidenza (IC) di Newcombe stratificato al 95% con i pesi CMH. L'analisi è stata stratificata per età (≥ 60 anni rispetto a < 60 anni), comorbidità al basale (Sì rispetto a No) e area geografica (Stati Uniti rispetto a Unione europea rispetto ad altro).
- b È presentato il valore p del test CMH stratificato. Il test CMH è stratificato per età (≥ 60 anni rispetto a < 60 anni), comorbidità al basale (Sì rispetto a No) e area geografica (Stati Uniti rispetto a Unione europea rispetto ad altro).

Inoltre, a causa del peggioramento di COVID-19 sono deceduti 3 pazienti in totale (1 paziente trattato con regdanvimab e 2 pazienti trattati con placebo).

Tempo al recupero clinico fino al Giorno 14

Il tempo al recupero clinico è stato definito come il tempo che intercorre fra la somministrazione del farmaco di studio e il momento in cui i sintomi valutati al basale come "moderati" o "severi" vengono valutati come "lievi" o "assenti" e i sintomi valutati come "lievi" o "assenti" al basale vengono valutati come "assenti". I sintomi "assenti" in intensità al basale devono rimanere "assenti" per almeno 48 ore. I sintomi assenti al basale che sono diventati di intensità "severa", "moderata" o "lieve" durante lo studio sono stati considerati clinicamente risolti nei casi in cui sono tornati "assenti" per almeno 48 ore. I sintomi mancanti al basale sono stati considerati clinicamente risolti se "assenti" per almeno 48 ore. I sintomi valutati erano limitati a sensazione di essere febbricitante, tosse, respiro affannoso o respirazione difficoltosa, mal di gola, dolore generalizzato o dolore muscolare, stanchezza e cefalea.

Il tempo mediano al recupero clinico (almeno 48 ore) in tutti i pazienti randomizzati che sono a maggior rischio di progressione a COVID-19 severa e/o di ospedalizzazione (come definito sopra) è stato significativamente più breve per i pazienti trattati con regdanvimab rispetto ai pazienti trattati con placebo (mediana, 9,27 giorni rispetto a non calcolata). Poiché meno del 50% dei pazienti nel gruppo placebo ha raggiunto il recupero clinico fino al Giorno 14, non è stato possibile calcolare il tempo mediano al recupero clinico fino al Giorno 14. Tuttavia, si può ritenere che i pazienti nel gruppo di trattamento con regdanvimab hanno dimostrato un tempo di recupero clinico ridotto di almeno 4,73 giorni rispetto al gruppo placebo, considerando il tempo mediano al recupero clinico nei pazienti trattati con placebo pari ad almeno 14 giorni. La differenza nel tempo al recupero clinico tra i gruppi di trattamento è stata statisticamente significativa ($p < 0,0001$ [test log-rank stratificato]; rapporto di recupero clinico [IC al 95%] = 1,58 [1,31; 1,90]).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Regkirona nel trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 5.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

Dopo la somministrazione del regime di dose raccomandato (una singola dose di 40 mg/kg) in pazienti con COVID-19, il livello medio (CV%) di C_{max} era di 1017 $\mu\text{g/mL}$ (27%).

La media (CV%) del volume di distribuzione apparente allo stato stazionario (V_{ss}) dopo somministrazione endovenosa di regdanvimab 40 mg/kg è risultata 83 mL/kg (26%) nei pazienti con COVID-19.

Eliminazione

Si prevede che regdanvimab venga degradato in piccoli peptidi e amminoacidi attraverso le vie cataboliche, nello stesso modo delle IgG endogene. Non sono state osservate differenze notevoli correlate all'età o al peso nella clearance o nel volume di distribuzione in pazienti con COVID-19.

Negli studi su pazienti con COVID-19, il valore medio (CV%) di clearance di regdanvimab 40 mg/kg era di 0,20 mL/ora/kg (24%).

Nei pazienti con COVID-19, il valore medio (CV%) dell'emivita terminale per 40 mg/kg di regdanvimab era di 17 giorni (37%).

Linearità

Sulla base dell'analisi di farmacocinetica in soggetti sani, regdanvimab è risultato approssimativamente proporzionale alla dose in termini di esposizione massima e sistemica (C_{max} , $AUC_{0-ultimo}$ e AUC_{0-inf}) nell'intervallo di dosaggio da 10 mg/kg a 80 mg/kg.

Altre popolazioni speciali

Anziani

In base alle analisi di farmacocinetica dei sottogruppi, non sono state osservate differenze nella farmacocinetica di regdanvimab nei pazienti anziani rispetto ai pazienti più giovani.

Pazienti pediatrici

La farmacocinetica di regdanvimab non è stata valutata nei pazienti pediatrici.

Compromissione epatica e renale

La farmacocinetica di regdanvimab non è stata valutata in pazienti con compromissione renale e/o epatica. Regdanvimab non viene eliminato intatto nelle urine, pertanto non si prevede che la compromissione renale influisca sull'esposizione a regdanvimab.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rilevano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di reattività crociata tissutale e tossicità a dosi ripetute.

In uno studio di tossicità a dosi ripetute di 3 settimane in scimmie cynomolgus sono state osservate diminuzioni transitorie da moderate a marcate dei neutrofili e variazioni dei parametri ematologici nel 20% degli animali a una dose di circa 9 volte superiore all'esposizione clinica umana.

Negli studi di TCR con regdanvimab utilizzando tessuti adulti e neonatali umani e di scimmie cynomolgus, sono state osservate colorazioni positive specifiche nelle cellule meningoteliali dell'aracnoide (*arachnoid cap cell*) nel tessuto cerebrale e/o di midollo spinale. Queste risultanze non sono state associate a sintomi neurologici e reperti istopatologici nello studio di tossicità, a indicare una minore probabilità che questo risultato di TCR abbia rilevanza clinica.

Non sono stati effettuati studi di carcinogenicità, genotossicità e tossicologia riproduttiva con regdanvimab.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina
L-istidina monocloridrato monoidrato
Polisorbato 80
L-arginina monocloridrato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini chiusi

30 mesi

Soluzione per infusione diluita

È stata dimostrata la stabilità chimica e fisica in uso per 72 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C o per 4 ore a una temperatura ≤ 30 °C dopo diluizione in soluzione per infusione di sodio cloruro di 9 mg/mL (0,9%).

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione preparata deve essere usata immediatamente. Se non viene usata immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non devono superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la diluizione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare. Tenere il flaconcino nel relativo imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro di tipo I con tappo in gomma clorobutilica.

Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Preparazione

La soluzione per infusione di Regkirona deve essere preparata da un operatore sanitario qualificato, utilizzando una tecnica asettica.

- Estrarre il(i) flaconcino(i) di Regkirona dal frigorifero e portare a temperatura ambiente (non superiore a 30 °C) per circa 20 minuti prima della preparazione. **Non esporre al calore diretto. Non agitare il(i) flaconcino(i).**
- Regkirona è una soluzione per infusione da limpida a opalescente, da incolore a giallo chiaro. Prima della diluizione, ispezionare visivamente il(i) flaconcino(i) di Regkirona per escludere la presenza di particolato e di alterazione del colore. In presenza di particolato e di alterazione del colore, il(i) flaconcino(i) deve(devono) essere eliminato(i) e per la preparazione deve(devono) essere usato(i) un flaconcino(i) nuovo(i).
- Calcolare il volume totale di Regkirona da somministrare (vedere paragrafo 4.2).
- Diluire Regkirona in una sacca contenente una soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%). Il volume totale di medicinale e sodio cloruro deve essere di 250 mL.
 - Da una sacca da 250 mL di sodio cloruro, prelevare ed eliminare dalla sacca per infusione il volume necessario (che è identico al volume calcolato di Regkirona) di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).
 - Aspirare il volume calcolato di Regkirona dal(i) flaconcino(i) utilizzando una siringa sterile.
 - Trasferire Regkirona nella sacca per infusione.
- Capovolgere manualmente la sacca e.v. con delicatezza circa 10 volte per miscelare il contenuto. **Non agitare.**

Somministrazione

La soluzione per infusione di Regkirona deve essere somministrata da un operatore sanitario qualificato.

- Predisporre i materiali raccomandati per l'infusione: set di infusione con filtro in linea (è raccomandato un filtro in PES [polietersulfone] con una dimensione dei pori di 1,2 µm o inferiore).
- Collegare il set di infusione alla sacca e.v.
- Eseguire il priming del set di infusione.
- Somministrare come infusione e.v. mediante pompa nell'arco di 60 minuti.
- La soluzione per infusione preparata non deve essere somministrata contemporaneamente ad altri medicinali.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/21/1597/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 novembre 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E
PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

CELLTRION Inc.
23, Academy-ro,
Yeonsu-gu,
Incheon, 22014
REPUBBLICA DI COREA

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED
EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell’Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco