

## **RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Regkirona 60 mg/ml concentrado para solución para perfusión

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada vial contiene 960 mg de regdanvimab\*.

Cada ml de concentrado contiene 60 mg de regdanvimab.

\* Regdanvimab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano recombinante que se produce mediante tecnología de ADN recombinante en una línea celular de mamíferos (ovario de hámster chino).

Para ver la lista completa de excipientes, consulte la sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril)

Solución entre clara y opalescente, entre incolora y de color amarillo pálido, con un pH de entre 5.7 y 6.3, y una osmolalidad de entre 250 y 300 mOsmol/kg

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Regkirona está indicado para el tratamiento de la enfermedad del coronavirus del 2019 (COVID-19) confirmada en pacientes adultos que no requieren oxígeno suplementario para el tratamiento del COVID-19, aquellos cuya saturación de oxígeno supera el 94% en el aire interior y que presentan un alto riesgo de progresión a COVID-19 grave. Regkirona se debe administrar lo antes posible después de obtener un resultado positivo para la prueba viral de SARS-CoV-2 y dentro de los 7 días posteriores a la aparición de los síntomas.

Entre los factores de riesgo se pueden incluir, entre otros, los siguientes:

- Edad avanzada (mayores de 50 años)
- Obesidad (índice de masa corporal [IMC] mayor de 30kg/m<sup>2</sup>)
- Enfermedad cardiovascular, incluida la hipertensión
- Enfermedad pulmonar crónica, incluido el asma
- Diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2
- Enfermedad renal crónica, incluidos quienes reciben diálisis
- Enfermedad hepática crónica
- Inmunodeprimidos, según la evaluación de la persona que prescribe recetas. Algunos ejemplos son los siguientes: tratamiento contra el cáncer, trasplante de médula ósea o trasplante de órganos, deficiencias inmunológicas, VIH (si no se controla de manera adecuada o existe evidencia de SIDA), anemia drepanocítica, talasemia y uso prolongado de medicamentos que debilitan el sistema inmunitario.

### **4.2 Posología y método de administración**

Regkirona se debe administrar como una perfusión IV a través de una bomba. Regkirona solo puede administrarse en entornos en los que los proveedores de atención médica tienen acceso inmediato a los medicamentos para tratar una reacción grave a la perfusión, como anafilaxia. Se debe supervisar clínicamente a los pacientes durante la administración y se los debe observar durante, al menos, 1 hora después de que se haya completado la perfusión.

## Posología

La dosificación recomendada de Regkirona en adultos es una única perfusión intravenosa (IV) de 40 mg/kg.

## Poblaciones especiales

### *Pacientes ancianos*

En los pacientes geriátricos no es necesario ajustar la dosis de Regkirona (consulte la sección 5.2).

### *Insuficiencia renal*

La farmacocinética de regdanvimab no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia renal. Es probable que la eliminación de regdanvimab se produzca a través de las vías normales de degradación de las inmunoglobulinas, y no se espera que la eliminación se vea afectada por la insuficiencia renal. No se consideran necesarios ajustes de dosis.

### *Insuficiencia hepática*

La farmacocinética de regdanvimab no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática. Es probable que la eliminación de regdanvimab se produzca a través de las vías normales de degradación de las inmunoglobulinas, y no se espera que la eliminación se vea afectada por la insuficiencia hepática. No se consideran necesarios ajustes de dosis.

### *Población pediátrica*

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de regdanvimab en pacientes pediátricos. No hay datos disponibles.

## Método de administración

Solo para uso IV.

Regkirona debe diluirse y administrarse por vía intravenosa durante más de 60 minutos.

La velocidad de perfusión se puede ralentizar o interrumpir si el paciente presenta signos de reacciones relacionadas con la perfusión u otros eventos adversos, y se debe disponer de equipos apropiados de reanimación (consulte la sección 4.4).

Para obtener instrucciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, consulte la sección 6.6.

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes presentados en la sección 6.1.

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso**

### Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deben registrarse claramente.

### Hipersensibilidad, incluidas las reacciones relacionadas con la perfusión

Se han informado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, con la administración de regdanvimab. Si se presentan signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa o anafilaxia, se debe interrumpir la administración de regdanvimab y se debe administrar un tratamiento de apoyo adecuado.

En la administración de regdanvimab, se han observado reacciones relacionadas con la perfusión (consulte la sección 4.8).

Los signos y síntomas de las reacciones relacionadas con la perfusión pueden incluir fiebre, dificultad para respirar, reducción en la saturación de oxígeno, escalofríos, fatiga, arritmia (p. ej., fibrilación auricular, taquicardia, bradicardia, palpitación), dolor o molestia en el pecho, debilidad, alteración del estado mental, náuseas, dolor de cabeza, broncoespasmo, hipotensión, hipertensión, angioedema, irritación de la garganta, sarpullido, incluida urticaria, prurito, mialgia, reacciones vasovagales (p. ej., presíncope, síncope), mareos y diaforesis.

Si se produce una reacción relacionada con la perfusión, se debe considerar ralentizar o detener la perfusión, y se deben administrar los medicamentos o los cuidados paliativos apropiados.

#### Atenuación de la respuesta inmunitaria

Existe un riesgo teórico de que la administración de anticuerpos pueda atenuar la respuesta inmunitaria endógena al SARS-CoV-2 y hacer que los pacientes sean más susceptibles a la reinfección.

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacción con regdanvimab.

Regdanvimab es un anticuerpo monoclonal que no se excreta por vía renal ni es metabolizado por las enzimas del citocromo P450; por lo tanto, las interacciones con medicamentos concomitantes que se excretan por vía renal o que son sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas del citocromo P450 se consideran poco probables.

#### Respuesta inmunitaria

No se han realizado estudios de interacciones. No se ha estudiado la administración concomitante de regdanvimab con las vacunas contra el COVID-19.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No se han realizado estudios reproductivos ni de desarrollo con regdanvimab.

No se han llevado a cabo estudios de toxicidad reproductiva no clínica con regdanvimab (consulte la sección 5.3). En estudios de reactividad cruzada tisular (tissue cross-reactivity, TCR) con regdanvimab en los que se utilizan tejidos fetales humanos y tejidos de neonatos, no se detectó ninguna unión de preocupación clínica en los tejidos fetales. Se sabe que los anticuerpos de inmunoglobulina G1 (IgG1) humana cruzan la barrera placentaria; por lo tanto, regdanvimab tiene el potencial de transferirse de la madre al feto en desarrollo. Se desconoce si la posible transferencia de regdanvimab proporciona algún beneficio o riesgo del tratamiento para el feto en desarrollo.

Regkirona solo debe usarse durante el embarazo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para la madre y el feto, considerando todos los factores de salud asociados.

#### Lactancia

Se desconoce si regdanvimab se excreta en la leche humana y sus efectos en el lactante alimentado con leche materna, o los efectos en la producción de leche.

#### Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

Se prevé que Regkirona no tenga influencia o que tenga una influencia mínima en la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

#### 4.8 Efectos no deseados

##### Resumen del perfil de seguridad

En general, 906 sujetos han estado expuestos al regdanvimab en ensayos clínicos en los que participaron sujetos sanos y pacientes no hospitalizados. La seguridad del regdanvimab se basa en la exposición de pacientes ambulatorios (no hospitalizados) con COVID-19.

En el estudio CT-P59 3.2, un total de 867 pacientes recibieron tratamiento con una única infusión i.v. de regdanvimab (40 mg/kg [N = 757] u 80 mg/kg [N = 110]), mientras que 760 pacientes recibieron placebo. Se informaron eventos adversos durante el tratamiento (Treatment-emergent adverse events, TEAE) en el 29.9 % de los pacientes tratados con regdanvimab y en el 31.2 % de los pacientes tratados con placebo a los que se les realizó un seguimiento durante, al menos, 28 días. La reacción adversa informada con más frecuencia ( $\geq 3$  % de los pacientes) en el grupo de tratamiento con regdanvimab fue hipertrigliceridemia (un 4.2 % de los pacientes tratados con regdanvimab y un 4.6 % de los pacientes tratados con placebo).

Se informaron eventos adversos graves durante el tratamiento (TESAE) en 4 pacientes tratados con regdanvimab (un 0.5 %) y 1 paciente tratado con placebo (un 0.1 %). No se informaron TESAE en >1 paciente en el grupo de tratamiento con regdanvimab. Las reacciones relacionadas con la infusión fueron los únicos TESAE considerados como relacionados con el tratamiento del estudio (1 [un 0.1 %] paciente, grado 2) en el grupo de tratamiento con regdanvimab, y todos los otros TESAE se consideraron no relacionados con el tratamiento del estudio.

##### Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas informadas con regdanvimab basadas en la experiencia de los ensayos clínicos en sujetos sanos y en pacientes con COVID-19 de leve a moderado, como de las reacciones adversas informadas de la experiencia posterior a la comercialización, se presentan en la Tabla 1 según clase de órgano del sistema y frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1,000$ ). Dentro de cada agrupación de frecuencia, se presentan los efectos no deseados ordenados en forma decreciente según su gravedad.

**Tabla 1: Lista tabulada de reacciones adversas**

Clase de órgano del sistema Frecuencia	Reacción adversa
<i>Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento</i>	
Poco frecuentes	Reacciones relacionadas con la infusión <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Las reacciones relacionadas con la infusión (IRR) incluyen hipersensibilidad y anafilaxia, y los síntomas informados como IRR se describen a continuación en "Reacciones relacionadas con la infusión". Se identificó anafilaxia en la experiencia posterior a la comercialización.

##### Descripción de ciertas reacciones adversas

###### *Reacciones relacionadas con la perfusión*

Se observaron reacciones inmediatas relacionadas con la perfusión en el 0.6 % de los pacientes tratados con regdanvimab y en el 1.2 % de los pacientes tratados con placebo. Los eventos informados

de fiebre, prurito, hipertensión y disnea fueron leves, dos casos de fiebre fueron moderados y un caso de hipertensión fue grave, y los casos de palpitación, cuadro presincojal y urticaria fueron moderados en los pacientes tratados con regdanvimab. Todos los pacientes del grupo de tratamiento con regdanvimab se recuperaron de los eventos.

En la experiencia posterior a la comercialización, se informó un caso de anafilaxia durante la infusión de regdanvimab con síntomas de disnea, molestia en el pecho y tos.

#### Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite el seguimiento continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través de [seguridad.peru@celltrionhc.com](mailto:seguridad.peru@celltrionhc.com).

### **4.9 Sobredosis**

No hay experiencia humana de sobredosis aguda con regdanvimab. Se han administrado dosis únicas de hasta 8,000 mg en ensayos clínicos sin toxicidad limitante de la dosis. El tratamiento de la sobredosis debe consistir en medidas generales de apoyo, incluidos el monitoreo de signos vitales y la observación del estado clínico del paciente. No hay ningún antídoto específico para la sobredosis con regdanvimab.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, código ATC: aún no asignado

#### Mecanismo de acción

Regdanvimab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano recombinante. El mecanismo de acción del regdanvimab en el tratamiento de pacientes con infección por SARS-CoV-2 es la unión del regdanvimab al dominio receptor-obligatorio (receptor binding domain, RBD) de la proteína espiga del SARS-CoV-2 con constante de disociación  $K_D = 0.065$  nM, por lo tanto, inhibe la interacción entre el RBD del SARS-CoV-2 y el receptor celular, esto es, la enzima 2 convertidora de angiotensina (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) y, por consiguiente, bloquea la entrada celular y la infección por SARS-CoV-2.

#### Actividad antiviral

La actividad de neutralización *in vitro* del regdanvimab contra el SARS-CoV-2 (BetaCoV/Corea/KCDC03/2020) se evaluó mediante la prueba de neutralización por reducción de placas (PRNT) utilizando células VeroE6. El regdanvimab neutralizó el SARS-CoV-2 con un valor  $IC_{50}$  de 9.70 ng/ml y un valor de  $IC_{90}$  de 25.09 ng/ml.

El efecto *in vivo* del regdanvimab se evaluó en hámsteres dorados sirios, hurones y macacos Rhesus. La administración terapéutica de regdanvimab con 15, 30, 60 o 90 mg/kg en hámsteres expuestos al virus demostró la capacidad de neutralización viral efectiva hacia los cambios en el título viral de 2 a 5 días posteriores a la infección (dpi) en el pulmón, el cornete nasal o el intestino. La administración terapéutica de regdanvimab en dosis de 3 o 30 mg/kg en hurones expuestos al virus demostró la mejora de los signos clínicos y de los cambios patológicos asociados con la infección por SARS-CoV-2 y la disminución de los títulos virales en el lavado nasal, el cornete nasal y el pulmón. No se detectó ningún título viral en los hisopados nasales y faríngeos de 2 dpi en macacos Rhesus con una administración terapéutica de 45 o 90 mg/kg de regdanvimab en comparación con el grupo de control que alcanzó los niveles máximos en 2 dpi y disminuyó hasta 6 dpi.

## Resistencia antiviral

Existe un riesgo potencial de fallo en el tratamiento debido al desarrollo de variantes virales que sean resistentes al regdanvimab. Los proveedores de servicios de salud que recetan deben considerar la prevalencia de las variantes del SARS-CoV-2 en su área, donde hay datos disponibles, cuando se consideran opciones de tratamiento.

En el estudio Escape, mediante el paso de virus *in vitro* con virus auténticos de SARS-CoV-2 a células VeroE6 en presencia/ausencia de regdanvimab, se identificó una sustitución de aminoácidos S494P con aminoácidos 494 ubicados en el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína espiga. Los resultados de los ensayos de pseudovirus demostraron que el regdanvimab era ampliamente susceptible a mutaciones naturales o potencialmente emergentes, excepto S494P, S494L, Q493K y Q493R (IC<sub>50</sub>: >500 ng/ml).

La prueba de neutralización por reducción de placas (plaque reduction neutralisation test, PRNT) con el virus auténtico de la variante de SARS-CoV-2 indica que CT-P59 retuvo la actividad frente a las variantes del Reino Unido (cambio de 0.56 veces en el valor de IC<sub>50</sub>), de Brasil P.2 (cambio de 2.16 veces en el valor de IC<sub>50</sub>), de Nueva York (cambio de 3.34 veces en el valor de IC<sub>50</sub>) y de Nigeria (cambio de 2.37 veces en el valor de IC<sub>50</sub>). Se observó una menor susceptibilidad frente a las variantes de Brasil P.1 (cambio de 167.90 veces en el valor de IC<sub>50</sub>), de Sudáfrica (cambio de 310.06 veces en el valor de IC<sub>50</sub>), de California (cambio de 73.89 y 54.08 veces en el valor de IC<sub>50</sub> para B.1.427 y B.1.429, respectivamente) y la India (cambio de 23.89 y 182.99 veces en el valor de IC<sub>50</sub> para B.1.617.1 y B.1.617.2, respectivamente) (Tabla 2). Los datos de microneutralización con el virus auténtico de la variante de SARS-CoV-2 indican que el regdanvimab retiene la actividad frente a la variante del Reino Unido (cambio 1.4 veces en el valor de IC<sub>50</sub>) y muestra una potencia reducida frente a las variantes de Sudáfrica (cambio 19.75 veces en el valor de IC<sub>50</sub>) y de Brasil P.1 (cambio 137.88 veces en el valor de IC<sub>50</sub>) (Tabla 2).

Se realizó un estudio de eficacia *in vivo* en hurones expuestos a la variante sudafricana o al virus de la cepa natural a los que se les administraron 80 y 160 mg/kg, lo cual corresponde a las dosis equivalentes en humanos clínicamente relevantes de 20 mg/kg y 40 mg/kg. Además, se llevaron a cabo estudios de eficacia *in vivo* en ratones transgénicos que expresan la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) humana expuestos a las variantes de Brasil P.1 o de la India B.1.617.2. En estos estudios, los ratones recibieron tratamiento con dosis de 5, 20, 40 y 80 mg/kg de CT-P59, que corresponden a las dosis equivalentes en humanos clínicamente relevantes de 2.5, 10, 20 y 40 mg/kg, respectivamente. Los estudios de eficacia en animales *in vivo* demostraron que las dosis clínicamente relevantes de CT-P59 reducen eficazmente las cargas virales y previenen la exacerbación de la infección contra las variantes de Sudáfrica, de Brasil P.1 y de la India B.1.617.2.

**Tabla 2: Datos sobre la neutralización de virus auténticos al SARS-CoV-2 y de pseudovirus por el regdanvimab**

Estirpe con la sustitución de la proteína espiga	Sustituciones clave evaluadas <sup>a</sup>	Magnitud de la reducción en la susceptibilidad (Virus auténtico)	Magnitud de la reducción en la susceptibilidad (Pseudovirus) <sup>f</sup>
B.1.1.7 (Reino Unido)	N501Y/P681H	Sin cambios <sup>b, d, e</sup>	Sin cambios <sup>b</sup>
P.1 (Brasil)	K417T/E484K/N501Y	137.88 <sup>e</sup> /167.90 <sup>d</sup>	35.58
P.2 (Brasil)	E484K	Sin cambios <sup>b, d</sup>	8.66
B.1.351 (Sudáfrica)	K417N/E484K/N501Y	19.75 <sup>e</sup> /310.06 <sup>d</sup>	96.80
B.1.427 (California)	L452R	73.89 <sup>d</sup>	34.97
B.1.429 (California)	L452R	54.08 <sup>d</sup>	34.97
B.1.526 (Nueva York) <sup>c</sup>	E484K/A701V	Sin cambios <sup>b, d</sup>	Sin cambios <sup>b</sup>
B.1.525 (Nigeria)	E484K/Q677H	Sin cambios <sup>b, d</sup>	Sin cambios <sup>b</sup>
B.1.617.1 (India)	L452R/E484Q/P681R	23.89 <sup>d</sup>	29.31
B.1.617.2 (India)	L452R/T478K/P681R	182.99 <sup>d</sup>	No determinado

<b>Estirpe con la sustitución de la proteína espiga</b>	<b>Sustituciones clave evaluadas<sup>a</sup></b>	<b>Magnitud de la reducción en la susceptibilidad (Virus auténtico)</b>	<b>Magnitud de la reducción en la susceptibilidad (Pseudovirus)<sup>f</sup></b>
---	--	---	---

<sup>a</sup> Para las variantes con más de una sustitución de inquietud, solo se enumeran las que tienen mayor impacto en la actividad

<sup>b</sup> Sin cambios: Reducción <5 veces en susceptibilidad

<sup>c</sup> No todas las cepas aisladas de la sustitución E484K de la estirpe de Nueva York (a partir de febrero del 2021)

<sup>d</sup> El estudio se realizó mediante la prueba de neutralización por reducción de placas

<sup>e</sup> El estudio se llevó a cabo mediante un ensayo de microneutralización

<sup>f</sup> Se evaluaron sustituciones clave para las variantes mundiales en un ensayo de pseudovirus

Se están llevando a cabo pruebas genotípicas y fenotípicas en ensayos clínicos para monitorear posibles variaciones de la espiga asociadas con la resistencia al regdanvimab. Hasta la fecha, la observación de posibles variantes resistentes al regdanvimab (Q493K y S494P) al inicio fue poco frecuente. Aunque se han observado variantes de regdanvimab emergentes del tratamiento (Q493K y S494P) en los grupos de tratamiento con monoterapia de regdanvimab, ninguno de estos pacientes requirió oxigenoterapia u hospitalización ni derivó en mortalidad debido a la infección por SARS-CoV-2.

Es posible que las variantes asociadas con la resistencia a regdanvimab tengan una resistencia cruzada a otros anticuerpos monoclonales que se centran en el RBD del SARS-CoV-2. Se desconoce la relevancia clínica.

### Seguridad y eficacia clínica

La Parte 2 del estudio CT-P59 3.2 fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se estudió regdanvimab para el tratamiento de pacientes adultos con COVID-19 de leve a moderado. En este estudio, se inscribieron pacientes adultos que no fueron hospitalizados, que tuvieron al menos uno o más síntomas de COVID-19 por  $\leq 7$  días, con saturación de oxígeno  $>94$  % con aire ambiente y que no requirieron oxigenoterapia complementaria. El tratamiento se inició después de obtener una determinación de infección viral positiva de SARS-CoV-2. Los pacientes se aleatorizaron de manera 1:1 para recibir una única perfusión de regdanvimab con dosis de 40 mg/kg (N=656) o placebo (N=659) durante 60 minutos en el conjunto con intención de tratamiento (Intent-To-Treat, ITT). El criterio principal de valoración de la eficacia fue la proporción de pacientes con síntomas clínicos que requirieron hospitalización, oxigenoterapia o que derivaron en mortalidad debido a la infección por SARS-CoV-2 hasta el día 28, y esto se analizó en el conjunto con ITT: alto riesgo definido como todos los pacientes asignados aleatoriamente al fármaco del estudio, que tienen un alto riesgo de progresión a COVID-19 grave u hospitalización y que cumplen con, al menos, uno de los criterios de alto riesgo ( $\geq 1$  factor de riesgo para la COVID-19 grave, como se especifica en la sección 4.1). Los criterios de valoración secundarios clave incluyeron la proporción de pacientes con síntomas clínicos que requirieron hospitalización, oxigenoterapia o que derivaron en mortalidad debido a la infección por SARS-CoV-2 hasta el día 28 en el conjunto con ITT, el tiempo hasta la recuperación clínica hasta el día 14 en el conjunto con ITT: alto riesgo y el tiempo hasta la recuperación clínica hasta el día 14 en el conjunto con ITT.

Al inicio, la mediana de edad fue de 48 años (rango: de 18 a 87); 13.0 % de los pacientes de 65 años o más y 2.7 % de los pacientes de 75 años o más; el 51.3 % de los pacientes eran hombres; el 86.1 % eran blancos, el 0.5 % eran negros o afroamericanos, el 1.1 % eran asiáticos y el 21.0 % eran hispanos o latinos. Los pacientes presentaron COVID-19 de leve (53.0 %) a moderado (46.4 %); el 66.9 % de los pacientes se consideraron de alto riesgo; la mediana de tiempo desde la aparición inicial de los síntomas fue de 4 días; la carga viral media fue de 5.8  $\log_{10}$  copias/ml en el grupo de tratamiento con regdanvimab y de 5.9  $\log_{10}$  copias/ml en el grupo de placebo. En general, las características demográficas basales y las características de la enfermedad estuvieron bien equilibradas en los grupos de regdanvimab y de placebo. En términos de la gravedad de la enfermedad, el 52.3 % y el 53.7 % de los pacientes en los grupos de regdanvimab y placebo, respectivamente, presentaron COVID-19 leve,



y el 47.0 % y el 45.8 % de los pacientes en los grupos de regdanvimab y placebo, respectivamente, presentaron COVID-19 moderado.

*Proporción de pacientes con síntomas clínicos que requirieron hospitalización, oxigenoterapia o que experimentaron mortalidad debido a la infección por SARS-CoV-2 hasta el Día 28*

La proporción de pacientes con síntomas clínicos que requirieron hospitalización, oxigenoterapia o que derivaron en mortalidad debido a la infección por SARS-CoV-2 hasta el día 28 en los receptores de regdanvimab se redujo en un 72 % y un 70 % en comparación con el placebo en el conjunto con ITT: alto riesgo y conjunto con ITT, respectivamente (Tabla 3). Hubo 1 y 2 personas fallecidas en los pacientes tratados con regdanvimab y en los pacientes tratados con placebo, respectivamente.

**Tabla 3: Proporción de pacientes con síntomas clínicos que requirieron hospitalización, oxigenoterapia o que experimentaron mortalidad debido a la infección por SARS-CoV-2 hasta el Día 28 en el estudio CT-P59 3.2 Parte 2**

		<b>Regdanvimab (perfusión IV de 40 mg/kg)</b>	<b>Placebo</b>
<b>Criterio de valoración primario (conjunto con intención de tratar, alto riesgo)</b>	<b>Proporción (n, %)</b>	14/446 (3.1%)	48/434 (11.1%)
	<b>Diferencia (IC del 95 %)ª</b>	-8.0 (-11.7, -4.5)	
	<b>Valor p<sup>b</sup></b>	<0.0001	
<b>Criterio de valoración secundario clave (conjunto con intención de tratar)</b>	<b>Proporción (n, %)</b>	16/656 (2.4%)	53/659 (8.0%)
	<b>Diferencia (IC del 95 %)ª</b>	-5.9 (-8.5, -3.3)	
	<b>Valor p<sup>b</sup></b>	<0.0001	

Nota: Se incluye el síntoma clínico que requiere hospitalización u oxigenoterapia, o que deriva en mortalidad debido a la infección por SARS-CoV-2 hasta el día 28. El criterio de hospitalización es  $\geq 24$  horas de cuidados intensivos. Los criterios de la oxigenoterapia son, al menos, 24 horas de cuidados con oxígeno suplementario y la medición de la SpO<sub>2</sub> con aire ambiente antes de aplicar el oxígeno suplementario que muestra  $\leq 94$  %.

<sup>a</sup> Se presenta la diferencia de proporciones entre dos grupos de tratamiento estimados usando pesos de CMH (Cochran-Mantel-Haenszel) y el intervalo de confianza (IC) de Newcombe estratificado al 95 % con pesos de CMH. El análisis se estratificó por edad ( $\geq 60$  años frente a  $< 60$  años), enfermedades concomitantes iniciales (Sí frente a No) y región (Estados Unidos frente a la Unión Europea frente a otros).

<sup>b</sup> Se presenta el valor p de la prueba de CMH estratificada. La prueba de CMH se estratificó por edad ( $\geq 60$  años frente a  $< 60$  años), enfermedades concomitantes iniciales (Sí frente a No) y región (Estados Unidos frente a la Unión Europea frente a otros).

*Tiempo hasta la recuperación clínica hasta el Día 14*

En la Parte 2 del estudio CT-P59 3.2, la mediana del tiempo hasta la recuperación clínica (al menos 48 horas) en el conjunto con ITT: alto riesgo fue significativamente más corta para los pacientes tratados con regdanvimab en comparación con los pacientes tratados con placebo (mediana de 9.27 días frente a no calculado). Como menos del 50 % de los pacientes en el grupo de placebo logró la recuperación clínica hasta el día 14, no se calculó la mediana del tiempo hasta la recuperación clínica hasta el día 14. Sin embargo, se puede considerar que los pacientes de alto riesgo en el grupo de tratamiento con regdanvimab demostraron un tiempo reducido para la recuperación clínica de, al menos, 4.73 días en comparación con el grupo de placebo, suponiendo una mediana de tiempo para la recuperación clínica en pacientes de alto riesgo del grupo de placebo de 14 días. La diferencia en el

tiempo hasta la recuperación clínica entre los grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$  [prueba logrank estratificada]; proporción de recuperación clínica [IC del 95 %] = 1.58 [1.31, 1.90]).

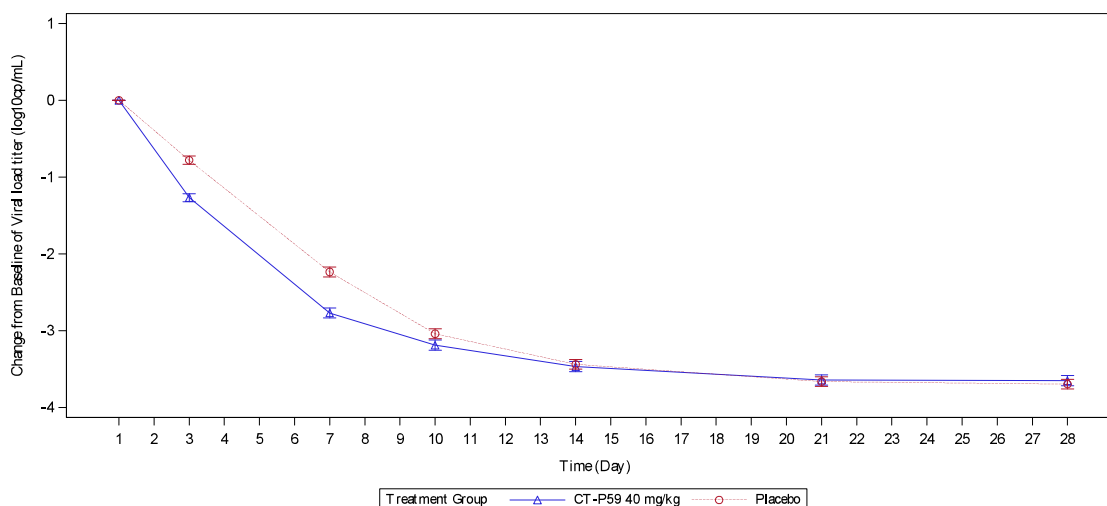
En el conjunto con ITT, la mediana del tiempo hasta la recuperación clínica (al menos 48 horas) fue significativamente más corta para los pacientes tratados con regdanvimab en comparación con los pacientes tratados con placebo (mediana de 8.38 días frente a 13.25 días). La diferencia en el tiempo hasta la recuperación clínica entre los grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$  [prueba logrank estratificada]; proporción de recuperación clínica [IC del 95 %] = 1.50 [1.29, 1.73]).

Entre los pacientes sin alto riesgo, la mediana del tiempo hasta la recuperación clínica (al menos 48 horas) fue significativamente más corta para los pacientes tratados con regdanvimab en comparación con los pacientes tratados con placebo (mediana de 7.27 días frente a 10.41 días). La diferencia en el tiempo hasta la recuperación clínica entre los grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa ( $p = 0.0070$  [stratified log-rank test]; clinical recovery ratio [95% CI] = 1.40 [1.09, 1.78]).

Los síntomas evaluados fueron sentirse afiebrado, tos, falta de aliento o dificultad para respirar, dolor de garganta, dolor corporal o dolor muscular, fatiga y dolor de cabeza. La recuperación clínica fue definida como síntomas considerados como “ausentes” o “leves” en intensidad durante, al menos, 48 horas. El tiempo para la recuperación clínica fue definida como el tiempo en el que los síntomas considerados como “moderados” o “graves” en la etapa basal del estudio pasan a considerarse como “leves” o “ausentes”, y los síntomas considerados como “leves” o “ausentes” en la etapa basal del estudio pasan a considerarse como “ausentes” después de la administración del fármaco del estudio. Los síntomas “ausentes” en cuanto a intensidad al inicio deben mantenerse como “ausentes” durante, al menos, 48 horas. Los síntomas que estaban ausentes al inicio, pero que se convirtieron en “graves”, “moderados” o “leves” en cuanto a intensidad durante el estudio se consideraron recuperados clínicamente si cambiaron a “ausente” durante, al menos, 48 horas. Los síntomas faltantes al inicio se consideraron como recuperados clínicamente si estuvieron “ausentes” durante, al menos, 48 horas.

### *Virología*

En la Parte 2 del estudio CT-P59 3.2, los pacientes aleatorizados en el grupo de tratamiento con regdanvimab tuvieron una mayor reducción en la excreción viral en muestras de hisopado nasofaríngeo (títulos) en función del RT-qPCR hasta el día 7, en comparación con los pacientes del grupo de placebo. Los cambios medios (SE) con respecto a los valores iniciales de excreción viral en el día 7 fueron  $-2.770$  (0.0652) y  $-2.236$  (0.0637)  $\log_{10}$  copias/ml en el grupo de tratamiento con regdanvimab y en el grupo de placebo, respectivamente (Figura 1).



**Figura 1:** Cambio de media ( $\pm$ SE) con respecto a los valores basales para el título viral (en  $\log_{10}$  cp/ml) del RT-qPCR en el estudio CT-P59 3.2 Parte 2: Conjunto de pacientes infectados con intención de tratamiento

### Población pediátrica

Consulte la sección 4.2 y la sección 5.2 para obtener información sobre el uso pediátrico.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se investigaron las propiedades farmacocinéticas de regdanvimab en sujetos sanos y en pacientes con COVID-19.

### Absorción y distribución

Después de la administración del régimen de dosis recomendado (una dosis única de 40 mg/kg) en pacientes con COVID-19, el nivel de  $C_{m\acute{a}x}$  de la media geométrica (CV%) fue de 958.1  $\mu$ g/ml (22.5 %).

La media geométrica (CV%) del volumen aparente de distribución en estado estacionario ( $V_{ss}$ ) después de la administración intravenosa de 40 mg/kg de regdanvimab fue 99.7 ml/kg (21.9 %) en pacientes con COVID-19.

### Eliminación

No se han caracterizado las vías de eliminación de regdanvimab. No se observaron diferencias importantes relacionadas con la edad o el peso en la eliminación o el volumen de la distribución en los pacientes con COVID-19.

En estudios con pacientes con COVID-19, la eliminación media ( $\pm$ SD) geométrica de 40 mg/kg de regdanvimab fue de  $0.2 \pm 0.02$  ml/h/kg.

La semivida media terminal osciló entre 16.6 y 22.0 días para 10, 20, 40 y 80 mg/kg de regdanvimab administrado a sujetos sanos. En pacientes con COVID-19, la semivida media terminal geométrica para 40 mg/kg de regdanvimab fue de 15.8 días.

## Linealidad

En función del análisis de FC en sujetos sanos, el regdanvimab fue aproximadamente proporcional a la dosis en términos de exposición sistémica y máxima ( $C_{\text{máx}}$ ,  $ABC_{0\text{-última}}$  y  $ABC_{0\text{-inf}}$ ) en el rango de dosis de 10 mg/kg a 80 mg/kg.

## Otras poblaciones especiales

### *Pacientes ancianos*

De los 1642 pacientes con infección por SARS-CoV-2 aleatorizados en un ensayo clínico ambulatorio (sin hospitalización) (Parte 1 y Parte 2 del estudio CT-P59 3.2), el 13.7 % tenía 65 años o más y el 2.7 % tenía 75 años o más. En función de los análisis de subgrupos de FC, no hay diferencias en la FC de los pacientes geriátricos, en comparación con los pacientes más jóvenes.

### *Pacientes pediátricos*

No se ha evaluado la farmacocinética de regdanvimab en pacientes pediátricos.

### *Insuficiencia hepática y renal*

No se ha evaluado la farmacocinética de regdanvimab en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Regdanvimab no se elimina intacto en la orina, por lo que no se espera que la insuficiencia renal afecte la exposición de regdanvimab.

## **5.3 Datos de seguridad preclínicos**

Los datos preclínicos no revelaron ningún peligro especial para los seres humanos en función de los estudios convencionales de reactividad cruzada de tejidos y de toxicidad de dosis repetidas.

En un estudio de toxicidad con dosis repetidas de 3 semanas, la administración de regdanvimab en monos cynomolgus a niveles de dosis de hasta 400 mg/kg/dosis una vez por semana presentó una buena tolerancia clínica. Todos los animales sobrevivieron durante el estudio y no se observaron efectos relacionados con el regdanvimab en la mayoría de los parámetros. Sin embargo, con 400 mg/kg (al menos 4.5 veces la exposición clínica en humanos según el ABC en pacientes con COVID-19 con administración intravenosa única de 40 mg/kg), se observaron disminuciones transitorias de moderadas a marcadas en los neutrófilos y los parámetros hematológicos en 2 de 10 animales. Estos hallazgos no se asociaron con las acciones farmacológicas y, en general, fueron transitorios incluso durante el período de dosificación, no hubo cambios con respecto a los valores iniciales y no hubo diferencias entre los grupos de tratamiento y placebo en los parámetros de hematología y química clínica observados en los pacientes con COVID-19, lo que indica que estos hallazgos preclínicos no son predictivos de los resultados en humanos.

En los estudios de TCR con regdanvimab en los que se utilizan tejidos humanos adultos, de neonatos y de macacos cynomolgus, se observaron tintes positivos específicos en las células terminales aracnoides de las meninges en los tejidos del cerebro o de la médula espinal. Estos hallazgos no se asociaron con hallazgos de síntomas neurológicos e histopatológicos en el estudio de toxicidad, lo que indica que es menos probable que este hallazgo de TCR tenga importancia clínica.

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad, genotoxicidad y toxicología reproductiva con regdanvimab.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

L-histidina  
L-histidina monohidrato monohidrato  
Polisorbato 80

L-arginina monoclorhidrato  
Agua para inyectables

## 6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados en la sección 6.6.

## 6.3 Periodo de validez

### Viales sin abrir

Un año

### Solución diluida para perfusión

Se demostró la estabilidad química y física en uso durante 72 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C o 4 horas a  $\leq 30$  °C después de la dilución en la solución de 9 mg/ml de cloruro de sodio (0.9 %) para perfusión.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución para perfusión preparada debe usarse de inmediato. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas a su utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 horas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

## 6.4 Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacene en un refrigerador (2 °C – 8 °C).

No congele. Conserve el medicamento en su caja de cartón exterior para protegerlo de la luz.

Para ver las condiciones de almacenamiento tras la dilución del medicamento, consulte la sección 6.3.

## 6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Vial de vidrio de Tipo I con tapón de goma de clorobutilo conteniendo 960 mg de regdanvimab en 16 ml.

El paquete contiene 1 vial.

## 6.6 Precauciones especiales para el desecho y otras manipulaciones

### Preparación

Un profesional de la salud calificado debe preparar la solución para perfusión de Regkirona con una técnica aséptica:

- Retire los viales de Regkirona del almacenamiento refrigerado y deje que se equilibren a temperatura ambiente (sin superar los 30 °C) durante aproximadamente 20 minutos antes de la preparación. **No los exponga al calor directo. No agite los viales.**
- Regkirona es una solución para perfusión entre clara y opalescente, entre incolora y de color amarillo pálido. Inspeccione visualmente los viales de Regkirona para detectar material particulado y decoloración antes de la dilución. En caso de que se observen, los viales se deben desechar y se deben utilizar viales nuevos para la preparación.
- Calcule el volumen total de Regkirona que se va a administrar. El volumen de Regkirona se calcula de la siguiente manera.

*Cálculo para determinar el volumen total de Regkirona que se va a administrar:*

$$\frac{\text{Peso corporal del paciente (kg)} \times \text{dosis de Regkirona (40 mg/kg)}}{\text{Concentración del vial (60 mg/ml)}} = \text{Volumen de Regkirona (ml)}$$

*Cálculo para determinar la cantidad total de viales de Regkirona necesarios:*

$$\frac{\text{Volumen total de Regkirona (ml) que se va a administrar}}{\text{Volumen total por vial (16 ml/vial)}} = \text{Cantidad de viales de Regkirona necesarios}$$

**Tabla 4: Ejemplos de cálculos para pacientes que reciben la dosis recomendada de 40 mg/kg de Regkirona con un peso que oscila entre 40 kg y 120 kg**

Peso corporal (kg)	Dosis total (mg)	Volumen (ml)	Viales (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: Si el peso del paciente es superior a 200 kg, en el cálculo de la dosis se debe considerar 200 kg. La dosis máxima recomendada es de 8,000 mg.

- Diluya Regkirona en una bolsa que contenga una solución de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0.9 %) para perfusión. El volumen total de medicamento y cloruro de sodio debe ser de 250 ml.
  - En una bolsa de 250 ml de cloruro de sodio, retire y deseche el volumen requerido (que es idéntico al volumen calculado de Regkirona) de cloruro de sodio 9 mg/ml (al 0.9 %) de la bolsa de perfusión.
  - Extraiga el volumen calculado de Regkirona de los viales con una jeringa estéril.
  - Transfiera Regkirona a la bolsa de perfusión.
- Invierta suavemente con las manos la bolsa para perfusión IV aproximadamente 10 veces para mezclar. **No la agite.**

### Administración

Un profesional de la salud calificado debe administrar la solución para perfusión de Regkirona.

- Reúna los materiales recomendados para la perfusión: Equipo de perfusión con filtro en línea (se recomienda el filtro de PES [polietersulfona] con tamaño de poro de 1.2 µm o menos).
- Acople el equipo de perfusión a la bolsa para perfusión IV.
- Prepare el equipo de perfusión.
- Adminístrela como perfusión IV a través de una bomba durante más de 60 minutos.
- La solución para perfusión preparada no se debe administrar simultáneamente con ningún otro medicamento.

### Desecho

Todo medicamento sin usar o material residual deben eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.