

INFORMACE PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY

Pokyny pro přípravu a zacházení s léčivými přípravky BAMLANIVIMAB a ETESEVIMAB

▼ Tyto léčivé přípravky podléhají dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

Tyto léčivé přípravky nebyly dosud plně prozkoumány a dosud jim nebylo Evropskou lékovou agenturou (EMA) uděleno rozhodnutí o registraci. Použití přípravků Bamlanivimab a Etesevimab k léčbě koronavirového onemocnění (COVID-19) bylo v České republice povoleno na základě § 8 odst. 6 zákona č. 378/2007 Sb. o léčivech (viz bod 7).

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Bamlanivimab a etesevimab jsou dva různé léčivé přípravky

Bamlanivimab 700 mg koncentrát pro infuzní roztok

Etesevimab 700 mg koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Bamlanivimab 700 mg koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje bamlanivimabum 700 mg ve 20 ml roztoku (35 mg/ml).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

Etesevimab 700 mg koncentrát pro infuzní roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje etesevimabum 700 mg ve 20 ml roztoku (35 mg/ml).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok (sterilní koncentrát).

Čirý až opalescentní, bezbarvý až světle žlutý až světle hnědý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Cílová populace

Ministerstvo zdravotnictví České republiky podle § 8 odst. 6 zákona o léčivech výjimečně dočasně rozhodlo o povolení distribuce, výdeje a používání neregistrovaného léčivého přípravku Bamlanivimab, 700 mg koncentrát pro infuzní roztok, který obsahuje 700 mg léčivé látky bamlanivimabum ve 20 ml roztoku (koncentrace 35 mg/ml) a neregistrovaného léčivého přípravku Etesevimab, koncentrát pro infuzní roztok, 700 mg, který obsahuje 700 mg léčivé látky *etesevimabum*, k léčbě onemocnění COVID-19 u dospělých a u dětí starších 12 let, vážících alespoň 40 kg s pozitivními výsledky přímého testování na

přítomnost viru SARS-CoV-2, u kterých je vysoké riziko progresu do závažné formy COVID-19 a/nebo k hospitalizaci za předpokladu, že je přípravek podán do 7 dnů od nástupu příznaků COVID-19.

Přípravek Bamlanivimab podávaný společně s přípravkem Etesevimab

Kombinace léčivých přípravků je určena k léčbě pacientů s pozitivním výsledkem testu na SARS-CoV-2 (antigenní či PCR), kteří jsou ve vysokém riziku progresu do závažného průběhu onemocnění covid-19 včetně hospitalizace nebo smrti, pokud splňují následující kritéria:

- dospělí a děti starší 12 let vážící alespoň 40 kg,
- do 7 dnů od nástupu příznaků covidu-19,
- klinický stav pacienta nevyžaduje hospitalizaci pro covid-19 (na pacienty, kteří jsou hospitalizováni z jiného důvodu, než je covid-19, se vztahují identická kritéria podání jako pro nehospitalizované osoby),
- klinický stav pacienta nevyžaduje léčebné podávání kyslíku pro covid-19,
- dlouhodobá prognóza pacienta je vyhodnocena jako příznivá.

Pacient s vysokým rizikem je definován jako ten, kdo splňuje alespoň jedno z následujících kritérií:

- index tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 35 kg/m²;
- chronické onemocnění ledvin v dispenzarizaci, klasifikace CKD 3 – CKD 5 (resp. snížení clearance kreatininu pod 60 ml/min, včetně dialyzovaných osob);
- jaterní cirhóza;
- diabetes mellitus léčený perorálními antidiabetiky (PAD) či inzulinem;
- primární nebo sekundární imunodeficit, imunosupresivní léčba, tedy zejména
 - transplantace solidního orgánu nebo transplantace kostní dřeně,
 - onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou,
 - biologická léčba,
 - monoterapie kortikosteroidy v denní dávce vyšší než 0,2 mg/kg/den prednisonu (nebo ekvivalentu takové dávky při použití jiného kortikosteroidu);
- chronické plicní onemocnění v dispenzarizaci
 - chronická obstrukční plicní choroba na pravidelné farmakoterapii
 - intersticiální plicní onemocnění,
 - obtížně léčitelné bronchiální astma na biologické léčbě,
 - plicní hypertenze,
 - cystická fibróza,
 - obstrukční a centrální spánková apnoe,
- trombofilní stav v dispenzární péči, zejména
 - primární trombofilie (D68.5): rezistence aktivovaného proteinu C (Leidenská mutace faktoru V), nedostatek antitrombinu, proteinu C nebo proteinu S, mutace protrombinového genu,
 - jiné trombofilie (D68.6): antikardiolipinový syndrom, antifosfolipidový syndrom, přítomný lupus koagulant,
 - opakovaná tromboembolická příhoda v anamnéze,
- neurologická onemocnění ovlivňující dýchání;
- věk ≥ 65 let;
- věk ≥ 55 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií:
 - léčená arteriální hypertenze,
 - index tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 30 kg/m²,
- věk 12 - 17 let a současně alespoň jedno z níže uvedených kritérií:
 - BMI ≥ 85 . percentil pro svůj věk a pohlaví podle růstových grafů,
 - srpkovitá anémie,
 - vrozené nebo získané onemocnění srdce,
 - neurovývojové onemocnění, např. mozková obrna,
 - zdravotní stav pacienta vyžadující technickou podporu, např. tracheostomii, gastrostomii nebo přetlakovou ventilaci (nesouvisející s onemocněním COVID-19),
- jiné individuální rizikové faktory progresu covidu-19 dle posouzení ošetřujícího lékaře a na základě vyhodnocení potenciálního přínosu a rizika.

- **Podmínky výdeje**

Léčivý přípravek vázaný na lékařský předpis

- **Podmínky použití**

Přípravky Bamlanivimab a Etesevimab je možné podávat pouze v prostředí, v němž mají lékaři okamžitý přístup k lékům k léčbě závažné reakce na infuzi, jako je anafylaxe.

Omezení u pacientů se závažným onemocněním COVID-19

Monoklonální protilátky, jako jsou bamlanivimab a etesevimab, mohou být spojeny s horšími klinickými výsledky léčby, pokud jsou podávány pacientům hospitalizovaným v důsledku onemocnění COVID-19 vyžadujícím vysokoprůtokovou kyslíkovou terapii nebo umělou plicní ventilaci.

4.2 Dávkování a způsob podání

- **Doporučené dávkování**

Bamlanivimab podávaný společně s etesevimabem

Doporučená dávka bamlanivimabu a etesevimabu u dospělých a pediatrických pacientů (starších 12 let a s tělesnou hmotností alespoň 40 kg) je jedna infuze v dávce 700 mg bamlanivimabu a 1 400 mg etesevimabu podaná co nejdříve po pozitivním testu na SARS-CoV-2 a do 7 dní od nástupu příznaků.

- **Trvání léčby a sledování**

Jedna dávka.

Klinický stav pacientů je sledován v průběhu podání a alespoň jednu hodinu po dokončení infuze.

- **Zvláštní populace**

Použití v pediatrické populaci

Bezpečnost a účinnost bamlanivimabu a etesevimabu u dětí mladších 12 let nebyla stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje. U pediatrických pacientů starších 12 let není doporučena úprava dávky.

Použití u starších pacientů

U pacientů ve věku ≥ 65 let není potřeba úprava dávky.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není doporučena úprava dávky.

Porucha funkce jater

U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není potřeba úprava dávky. Bamlanivimab a etesevimab nebyl hodnocen u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater.

- **Způsob podání**

Přípravek Bamlanivimab podávaný společně s Etesevimabem

Příprava

Infuzní roztok bamlanivimabu a etesevimabu musí připravit kvalifikovaný zdravotnický pracovník za použití aseptických technik:

- Připravte si materiály pro přípravu:
 - Sterilní předplněný infuzní vak z PVC nebo PVC s vrstvou polyethylenu (PE). Vyberte si jednu z následujících velikostí:
 - Předplněný infuzní vak o objemu 50 ml, 100 ml, 150 ml nebo 250 ml obsahující 0,9% injekční roztok chloridu sodného (viz **tabulka 2** a **tabulka 3**).
 - Jedna injekční lahvička bamlanivimabu (700 mg/20 ml) a dvě injekční lahvičky

etesevimabu (700 mg/20 ml).

- Bamlanivimab a etesevimab jsou dodávány ve vlastních injekčních lahvičkách obsahujících jednu dávku, ale jsou podávány společně v jednom infuzním vaku.
- Vyjměte jednu injekční lahvičku bamlanivimabu a dvě injekční lahvičky etesevimabu z chladničky a před přípravou je nechte ustálit na pokojovou teplotu po dobu přibližně 20 minut. **Nevystavujte zdroji přímého tepla. Injekční lahvičky neprotřepávejte.**
- Vizually injekční lahvičky bamlanivimabu i etesevimabu zkontrolujte, zda neobsahují částice či jejich barva není změněná.
 - Bamlanivimab a etesevimab jsou čiré až opalescentní, bezbarvé až světle žluté až světle hnědé roztoky.
- Z jedné injekční lahvičky bamlanivimabu natáhněte 20 ml a ze dvou injekčních lahviček etesevimabu natáhněte 40 ml. Veškerý objem 60 ml injekčně vpravte do předplněného infuzního vaku obsahujícího 0,9% chlorid sodný (viz **tabulka 2** nebo **tabulka 3**).
- Veškerý zbytek přípravku v injekčních lahvičkách zlikvidujte.
- Vak v ruce jemně přibližně desetkrát obraťte, aby se promíchal. **Neprotřepávejte.**
- Tyto přípravky neobsahují konzervační látky, a proto je nezbytné naředěný infuzní roztok neprodleně podat.
 - Pokud není možné jej podat okamžitě, naředěný infuzní roztok uchovávejte po dobu až 24 hodin v chladničce (při teplotě 2 °C až 8 °C) a po dobu až 7 hodin při pokojové teplotě (20 °C až 25 °C), a to včetně doby infuze. Pokud je uchováván v chladničce, před podáním jej nechte ustálit na pokojovou teplotu po dobu přibližně 20 minut.

Podání

Přípravek Bamlanivimab a Etesevimab infuzní roztok musí podávat kvalifikovaný zdravotnický pracovník.

- Připravte si materiály pro infuzi:
 - Infuzní set z PVC nebo PVC s vrstvou PE.
 - Důrazně se doporučuje používat integrované nebo přídatné polyethersulfonové (PES) filtry s póry o velikosti 0,20/0,22 mikronů.
- Infuzní set připojte k infuznímu vaku.
- Infuzní set propláchněte.
- Působením gravitace nebo pomocí pumpy podle velikosti použitého infuzního vaku podejte celý infuzní roztok (viz **tabulka 1 pro pacienty s tělesnou hmotností ≥ 50 kg** nebo **tabulka 2 pro pacienty s tělesnou hmotností < 50 kg**). Vzhledem k možnému přeplnění předplněných vaků s fyziologickým roztokem je třeba podat celý infuzní roztok ve vaku, aby se zabránilo poddávkování.
- Připravený infuzní roztok nemá být podáván souběžně s žádným jiným léčivým přípravkem. Kompatibilita injekce bamlanivimabu a etesevimabu s i.v. roztoky a léčivými přípravky jinými než 0,9% injekční roztok chloridu sodného není známa.
- Po dokončení infuze **hadičky propláchněte** 0,9% chloridem sodným, aby se zajistilo podání požadované dávky.
- Klinický stav pacientů sledujte v průběhu podávání a alespoň ještě jednu hodinu po dokončení infuze.
- Je-li infuzi nutné ukončit z důvodu infuzní reakce, veškerý nepoužitý přípravek zlikvidujte.
- Použití CSTD, elastomerních pump a pneumatického transportu u přípravku Bamlanivimab a Etesevimab nebylo hodnoceno.

Tabulka 1: Doporučené pokyny k ředění a podávání přípravku Bamlanivimab a Etesevimab pro i.v. infuzi^a u pacientů vážících 50 kg či více

Přípravek^a: Přidejte 20 ml přípravku Bamlanivimab (1 injekční lahvičku) a 40 ml přípravku Etesevimab (2 injekční lahvičky) v celkovém objemu 60 ml do předplněného infuzního vaku a podejte dle pokynů níže		
Velikost předplněného infuzního vaku obsahujícího 0,9% chlorid sodný	Maximální rychlost infuze	Minimální doba infuze
50 ml	310 ml/hod	21 minut
100 ml	310 ml/hod	31 minut
150 ml	310 ml/hod	41 minut
250 ml	310 ml/hod	60 minut

^a 700 mg bamlanivimabu a 1 400 mg etesevimabu se přidá do stejného infuzního vaku a podá v jediné intravenózní infuzi.

Tabulka 2: Doporučené pokyny k ředění a podávání přípravku Bamlanivimab a Etesevimab pro i.v. infuzi u pacientů vážících méně než 50 kg

Přípravek^a: Přidejte 20 ml přípravku Bamlanivimab (1 injekční lahvičku) a 40 ml přípravku Etesevimab (2 injekční lahvičky) v celkovém objemu 60 ml do infuzního vaku a podejte dle pokynů níže		
Velikost předplněného infuzního vaku obsahujícího 0,9% chlorid sodný	Maximální rychlost infuze	Minimální doba infuze
50 ml	310 ml/hod	21 minut
100 ml	310 ml/hod	31 minut
150 ml	310 ml/hod	41 minut
250 ml ^b	266 ml/hod	70 minut

^a 700 mg bamlanivimabu a 1 400 mg etesevimabu se přidá do stejného infuzního vaku a podá v jediné intravenózní infuzi.

^b Minimální doba infuze u pacientů vážících méně než 50 kg, kterým je podáván bamlanivimab společně s etesevimabem pomocí 250ml předplněného infuzního vaku s 0,9% chloridem sodným, musí být prodloužena alespoň na 70 minut, aby se zajistila bezpečnost (nálož endotoxinu).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku / léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku (L-histidin, monohydrát L-histidin hydrochloridu, chlorid sodný, sacharóza, polysorbát 80, voda pro injekci).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivita

Při podání bamlanivimabu společně s etesevimabem byly pozorovány závažné hypersenzitivní reakce. Pokud se objeví známky či příznaky klinicky významné hypersenzitivní reakce, ihned ukončete podávání a zahajte odpovídající léčbu.

Reakce související s infuzí

Při podávání bamlanivimabu společně s etesevimabem byly pozorovány reakce související s infuzí. Tyto reakce mohou být závažné nebo život ohrožující.

Dojde-li k reakci související s infuzí, zvažte zpomalení nebo zastavení infuze a zahajte podpůrnou léčbu.

Klinické zhoršení po podání přípravku Bamlanivimab a Etesevimab

Bylo hlášeno klinické zhoršení onemocnění COVID-19 po podání bamlanivimabu společně s etesevimabem a může zahrnovat známky a příznaky horečky, hypoxie nebo zvýšených potíží při dýchání, arytmie (např. fibrilace síní, sinusová tachykardie, bradykardie), únavu a změny mentálního stavu. Některé z těchto stavů si vyžádaly hospitalizaci. Není známo, zda tyto příhody souvisely s použitím bamlanivimabu či etesevimabu, nebo k nim došlo v důsledku progresu onemocnění COVID-19.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nejsou známy. Nebyly provedeny žádné studie interakce.

Bamlanivimab ani etesevimab nejsou vylučovány ledvinami ani metabolizovány enzymy cytochromu P450. Interakce se souběžně podávanými léky, které se vylučují ledvinami nebo které jsou substráty, induktory nebo inhibitory enzymů cytochromu P450, jsou tedy nepravděpodobné.

Imunitní odpověď

Souběžné podávání bamlanivimabu a etesevimabu s vakcínami proti onemocnění COVID-19 nebylo hodnoceno.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Přípravek Bamlanivimab ani Etesevimab nebyly hodnoceny u těhotných nebo kojících žen.

Přípravek Bamlanivimab a Etesevimab je v těhotenství možné používat pouze, pokud potenciální přínosy převáží nad potenciálními riziky pro matku a pro plod.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravky Bamlanivimab a Etesevimab nemají žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu bamlanivimabu podávaného v kombinaci s etesevimabem

V klinických hodnoceních u ambulantních (nehospitalizovaných) subjektů bylo bamlanivimabu a etesevimabu podávaným společně vystaveno přibližně 1 500 subjektů při dávce 700 mg bamlanivimabu a 1 400 mg či vyšší etesevimabu. Více než 3 900 subjektů obdrželo bamlanivimab (samotný nebo v kombinaci s etesevimabem) v dávkách v rozmezí od 700 do 7 000 mg. Bamlanivimab a etesevimab v dávkách 700 mg a 1 400 mg byly podávány společně přibližně 770 subjektům.

Bezpečnost bamlanivimabu podávaného společně s etesevimabem je založena na údajích z hodnocení BLAZE-1 fáze 2/3 u ambulantních subjektů s onemocněním COVID-19. Dávka je 700 mg bamlanivimabu podávaného společně s 1 400 mg etesevimabu.

Studie BLAZE-1 je randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické hodnocení u ambulantních dospělých pacientů s mírnými až středně těžkými příznaky onemocnění COVID-19, u nichž byl první vzorek pozitivní na infekci virem SARS-CoV-2 stanoven v průběhu 3 dní před zahájením infuze.

Údaje ze studie BLAZE-1 fáze 2

Celkem 577 subjektů bylo léčeno jedinou infuzí bamlanivimabu 2 800 mg a etesevimabu 2 800 mg (n = 112) a bamlanivimabu samotného v dávkách 700 mg (n = 101), 2 800 mg (n = 107), 7 000 mg (n = 101), nebo placebem (n = 156).

Na základě údajů od subjektů ze studie BLAZE-1 fáze 2, které byly sledovány po dobu alespoň 28 dní po léčbě, se nežádoucí příhody vyskytly u 18 % subjektů léčených bamlanivimabem a etesevimabem a u 28 % subjektů léčených placebem.

Nejčastěji hlášenou nežádoucí příhodou byl pocit na zvracení, který byl hlášen u 4 % subjektů léčených bamlanivimabem společně s etesevimabem a u 4 % subjektů léčených placebem. Pruritus a horečka byly častěji hlášeny u subjektů léčených jak bamlanivimabem, tak etesevimabem (2 %, respektive 1 %) v porovnání s placebem (1 %, respektive 0 %).

Údaje ze studie BLAZE-1 fáze 3

V hodnocení BLAZE-1 fáze 3 bylo celkem 518 subjektů léčeno jedinou infuzí bamlanivimabu 2 800 mg a etesevimabu 2 800 mg podávaných společně a 517 subjektů obdrželo jedinou infuzi placeba v rameni 7, respektive rameni 8. Nežádoucí příhody se objevily u 13 % subjektů, které obdržely 2 800 mg bamlanivimabu společně s 2 800 mg etesevimabu, a u 12 % subjektů léčených placebem. Nejčastějšími nežádoucími příhodami byl pocit na zvracení, závratě a vyrážka. Tyto příhody se vyskytly u 1 % subjektů léčených bamlanivimabem v kombinaci s etesevimabem a u 1 % subjektů léčených placebem.

Hypersenzitivita včetně anafylaxe a reakcí souvisejících s infuzí:

Ve všech probíhajících zaslepených klinických hodnoceních byl hlášen případ anafylaxe a jiné případy závažných reakcí souvisejících s infuzí bamlanivimabu podávaného samotného nebo s etesevimabem. Infuze byly zastaveny. Všechny reakce vyžadovaly léčbu, jedna podání adrenalinu. Všechny příhody odezněly.

Další bezprostřední hypersenzitivní příhody

Ve studii BLAZE-1 fáze 2 se bezprostřední hypersenzitivní příhody objevily u 2 % subjektů léčených bamlanivimabem a etesevimabem a u 1 % subjektů léčených placebem. Hlášené příhody pruritu, zčervenání a hypersenzitivity byly mírné, jeden otok obličeje byl středně těžký.

Ve studii BLAZE-1 fáze 3 se bezprostřední hypersenzitivní příhody objevily u 1 % subjektů léčených bamlanivimabem a etesevimabem. Mezi těmito příhodami byly 2 reakce související s infuzí (středně těžké), 2 případy vyrážky (1 mírná, 1 středně těžká), 1 vyrážka v místě podání infuze (mírná) a jeden případ mírného pruritu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Lékař předepisující nebo podávající přípravek je zodpovědný za povinné hlášení všech chyb v medikaci a nežádoucích účinků, které mohou potenciálně souviset s léčbou přípravky Bamlanivimab a Etesevimab Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv, závažné nežádoucí účinky mají být hlášeny do 7 dní od jejich vzniku.

Jakékoli podezření na nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno přes webové rozhraní www.sukl.cz: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Odbor farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, e-mail: farmakovigilance@sukl.cz.

4.9 Předávkování

V klinických hodnoceních byly bez toxicity limitující dávku podávány dávky až do 7 000 mg (10krát vyšší než doporučená dávka). V případě předávkování zahajte podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Mechanismus účinku

Etesevimab je rekombinantní neutralizační lidská IgG1 κ monoklonální protilátka (mAb) cílící na spike protein viru SARS-CoV-2 se substitucí aminokyselin v Fc oblasti (L234A, L235A), která snižuje efektorovou funkci.

Etesevimab se váže na spike protein s disociační konstantou $KD = 6,45$ nM a blokuje navázání spike proteinu na lidský ACE2 receptor s hodnotou $IC_{50} 0,32$ nM (0,046 μ g/ml).

Bamlanivimab je také rekombinantní neutralizační lidská IgG1 monoklonální protilátka (mAb) cílící na spike protein viru SARS-CoV-2, která v oblasti Fc není modifikována. Blokuje navázání spike proteinu na lidský ACE2 receptor, a tedy brání následnému vstupu viru do lidských buněk a replikaci viru.

Bamlanivimab a etesevimab se váží na různé epitopy, které se v receptorové vazebné doméně (RBD) S-proteinu překrývají. Při použití obou protilátek společně se očekává snížení rizika rezistence viru.

In vitro neutralizační účinky

In vitro účinek bamlanivimabu proti viru SARS-CoV-2 byl stanoven detekcí neutralizace infekčního viru na modelu dávka-odpověď pomocí kultivovaných Vero E6 buněk. Bylo ukázáno, že bamlanivimab inhibuje replikaci viru s odhadovanou $IC_{50} = 0,03$ μ g/ml a odhadovanou $IC_{90} = 0,09$ μ g/ml.

Antivirová rezistence

Existuje potenciální riziko selhání léčby, které je spojené s rozvojem variant viru SARS-CoV-2, které jsou rezistentní jak na bamlanivimab, tak etesevimab.

In vitro studie rezistence na monoklonální protilátky identifikovaly šest substitucí aminokyselin ve třech pozicích (K417N, D420N a N460K/S/T/Y) v RBD spike proteinu. Tyto substituce mají fenotyp rezistentní na etesevimab. Dále bylo nalezeno šest substitucí aminokyselin ve čtyřech pozicích (E484D/K/Q, F490S, Q493R a S494P), jejichž fenotyp je rezistentní na bamlanivimab, jak bylo zjištěno v neutralizačních analýzách používajících vir SARS-CoV-2, při neutralizaci pseudoviru nebo při hodnocení vazby. Při testování bamlanivimabu a etesevimabu dohromady nebyly za použití stejných metodologií identifikovány žádné rezistentní varianty. Všechny identifikované varianty rezistentní na bamlanivimab a etesevimab si uchovávaly citlivost na kombinaci bamlanivimabu a etesevimabu s výjimkou substitucí E484K, E484Q a Q493R, u nichž při neutralizaci pseudoviru došlo k posunu citlivosti.

Pseudovirus přechovávající současné substituce ve spike proteinu přítomné v jihoafrické původní variantě B.1.351 (K417N + E484K + N501Y) a v brazilské původní variantě P.1 (K417T + E484K + N501Y) vykazoval významné snížení citlivosti na etesevimab samotný, bamlanivimab samotný a kombinaci bamlanivimabu a etesevimabu.

Samotný bamlanivimab a bamlanivimab v kombinaci s etesevimabem si uchovaly účinek proti pseudoviru exprimujícímu substituce spike proteinu del69-70 + N501Y, které byly přítomné v britské původní variantě B.1.1.7.

V klinických hodnoceních probíhají vyšetření genotypu a fenotypu, aby bylo možné sledovat potenciál rezistence na bamlanivimab a etesevimab spojený s variantami spike proteinu. K dnešnímu dni jsou varianty na počátku rezistentní na etesevimab nebo bamlanivimab vzácné.

Četnost detekce byla nižší v léčebné skupině, v níž byl bamlanivimab podáván společně s etesevimabem, v porovnání se skupinou, v níž byla použita monoterapie bamlanivimabu. Klinický význam těchto poznatků není znám.

Bamlanivimab a etesevimab společně si zachoval aktivitu proti SARS-CoV-2 B.1.1.7 linie viru (Alfa; původem z Velké Británie) a proti příbuznému pseudotypu VLP exprimujícímu spike proteinu nalezenému ve variantě B.1.1.7 (tabulky 3 a 4). Linie viru SARS-CoV-2 B.1.351 (Beta; původem z Jižní Afriky) a příbuzné pseudotypy VLP exprimující spike proteinů z linie B.1.351 nebo substituce K417N + E484K +

N501Y nalezené v této linii měla sníženou citlivost na kombinaci bamlanivimabu a etesevimabu > 324, 431krát nebo > 45krát v uvedeném pořadí. Pseudotyp VLP exprimující spike protein linie P.1 (Gamma; původem z Brazílie) nebo K417T + E484K + N501Y nalezený v linii P.1 měl sníženou citlivost na kombinaci bamlanivimabu a etesevimabu 252krát nebo > 3 351krát.

Bamlanivimab a etesevimab v kombinaci a samotný etesevimab si zachovaly aktivitu proti viru linie SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta; původem z Indie) a proti příbuznému souvisejícímu pseudotypu VLP, ale samotný bamlanivimab měl sníženou aktivitu (> 1136 a > 1868krát, v uvedeném pořadí). Očekává se, že si bamlanivimab a etesevimab zachovávají aktivitu proti B.1.617.2 sublinii AY.3 (původem z Indie).

Tabulka 3: Údaje o neutralizaci částic jednotlivých pseudotypů virů SARS-CoV-2 pro variantní substituce pomocí kombinace bamlanivimabu a etesevimabu (molární poměr 1: 2)

Linie substituce spike proteinu	Země prvního zjištění	Nomenklatura WHO	Testované klíčové substituce ^a	Násobek redukce citlivosti
B.1.1.7	UK	Alfa	N501Y	beze změny ^b
B.1.351	Jižní Afrika	Beta	K417N + E484K + N501Y	431 ^c
P.1	Brazílie	Gamma	K417T + E484K + N501Y	252 ^c
B.1.617.2/AY.3	Indie	Delta	L452R + T478K	beze změny ^b
AY.1/AY.2 (sublinie B.1.617.2)	Indie	Delta [+K417N] ^d	L452R + T478K + K417N	1,235 ^c
B.1.427/B.1.429	USA (Kalifornie)	Epsilon	L452R	9 ^e
B.1.526 ^f	USA (New York)	Iota	E484K	30
B.1.617.1	Indie	Kappa	L452R + E484Q	6
C.37	Peru	Lambda	L452Q + F490S	beze změny ^b
B.1.621	Kolumbie	Mu	R346K + E484K + N501Y	116 ^c

^a Uvedeny jsou klíčové substituce vyskytující se v receptorové vazebné doméně spike proteinu. Byly testovány pseudoviry obsahující spike protein plné délky odrážející konsenzuální sekvenci pro každou z variantních linií.

^b beze změny: <5násobné snížení citlivosti.

^c Bamlanivimab a etesevimab společně pravděpodobně nebudou aktivní proti variantám z této linie.

^d Obecně známý jako „Delta plus“.

^e Etesevimab si zachovává aktivitu proti této variantě.

^f Izoláty linie B.1.526 obsahují několik substitucí aminokyselin spike proteinů, a ne všechny izoláty obsahují substituci E484K (k únoru 2021).

Tabulka 4: Údaje o neutralizaci autentického SARS-CoV-2 pro kombinaci bamlanivimabu a etesevimabu (molární poměr 1: 2)

Linie substituce spike proteinu	Země prvního zjištění	Nomenklatura WHO	Testované klíčové substituce ^b	Násobek redukce citlivosti
B.1.1.7	UK	Alfa	N501Y	beze změny ^c
B.1.351	Jižní Afrika	Beta	K417N + E484K + N501Y	325
B.1.617.2/AY.3	Indie	Delta	L452R + T478K	beze změny ^c
B.1.427/B.1.429	USA (Kalifornie)	Epsilon	L452R	11
B.1.526 ^d	USA (New York)	Iota	E484K	11

^a Varianta B.1.1.7 byla hodnocena pomocí izolátů viru expandovaného do buněčné kultury a testována pomocí mikroneutralizační zkoušky založené na imunofluorescenci a pomocí testu redukce plaku; Varianty B.1.351 a B.1.617.2 byly hodnoceny pomocí izolátů viru expandovaného do buněčné kultury a testované pomocí testu redukce plaku; Substituce B.1.526/E484K a B.1.427/B.1.429/L452R byly hodnoceny pomocí rekombinantního izolátu SARS-CoV-2 (USA/WA/1/2020 s E484K nebo L452R) a testovány pomocí testu redukce plaku.

^b Klíčové substituce přítomné v doméně vázající receptor spike proteinu které jsou spojeny s každou linií.

^c Beze změny: <5násobné snížení citlivosti.

^d Izoláty linie B.1.526 obsahují několik substitucí aminokyselin spike proteinu, a ne všechny izoláty obsahují substituce E484K (k únoru 2021). Tento test byl proveden za použití rekombinantního SARS-CoV-2 s pouze E484K substitucí.

B.1.617.2 sublinie AY.1/AY.2 (obecně známé jako „Delta plus“; původem z Indie) mají další substituci K417N; pseudotyp VLP exprimující spike protein sekvenci příbuznou s AY.1/AY.2 měl 1 235krát sníženou citlivost na kombinaci bamlanivimabu a etesevimabu. Pseudotypy VLP exprimující spike protein z linie B.1.617.1 (Kappa; původ z Indie) ukázal 6násobně sníženou citlivost na kombinaci bamlanivimabu a etesevimabu; u této varianty byla citlivost na samotný etesevimab zachována, ale ne tak na samotný bamlanivimab (> 1030násobné snížení).

Vzhledem k velkému snížení neutralizační aktivity jak bamlanivimabu, tak etesevimabu na pseudotypy VLP se substitucemi B.1.351 (Beta; původ z Jižní Afriky), P.1 (Gama; původ z Brazílie), AY.1/AY.2 („Delta plus“; původ z Indie) a B.1.621 (Mu; původ z Kolumbie), je nepravděpodobné, že kombinace bamlanivimabu a etesevimabu bude vůči těmto variantám aktivní.

Není jasné, jak malé snížení citlivosti na bamlanivimab a etesevimab, pozorované v autentických nebo rekombinantních SARS-CoV-2 testech nebo testech pseudotypů VLP koreluje s klinickými výsledky. V autentických SARS-CoV-2 testech si kombinace bamlanivimabu a etesevimabu zachovala aktivitu proti variantám linií B.1.1.7 (Alfa) a B.1.617.2/AY.3 (Delta), ačkoli samotný bamlanivimab měl v tomto testu sníženou aktivitu na B.1.617.2/AY.3 (Delta) (> 1 136krát).

Utlumení imunitní odpovědi

Existuje teoretické riziko, že podání protilátek může utlumit endogenní imunitní odpověď na virus SARS-CoV-2, a pacienti tak učinit náchylnější k reinfekci.

• **Souhrn relevantních klinických vlastností**

Přípravek Bamlanivimab podávaný společně s Etesevimabem

Údaje podporující používání bamlanivimabu společně s etesevimabem jsou založeny na analýzách údajů z hodnocení BLAZE-1 fáze 2/3 (NCT04427501) a hodnocení BLAZE-4 fáze 2 (NCT04634409). Obě studie hodnotí bezpečnost a účinnost společně podávaného bamlanivimabu a etesevimabu v léčbě subjektů s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19. Studie BLAZE-1 poskytuje údaje týkající se účinnosti od subjektů, které dostávaly 2 800 mg bamlanivimabu společně s 2 800 mg etesevimabu.

Údaje ze studie BLAZE-1

BLAZE-1 je probíhající randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické hodnocení zkoumající bamlanivimab podávaný společně s etesevimabem k léčbě subjektů s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19 (subjekty s příznaky onemocnění COVID-19, kteří nejsou hospitalizováni). Do studie BLAZE-1 byli zařazeni dospělí pacienti, kteří nebyli hospitalizováni a u nichž se vyskytoval alespoň jeden či více příznaků onemocnění COVID-19, které byly alespoň mírné závažnosti. Léčba byla zahájena do tří dnů po obdržení klinického vzorku pro první pozitivní stanovení infekce virem SARS-CoV-2.

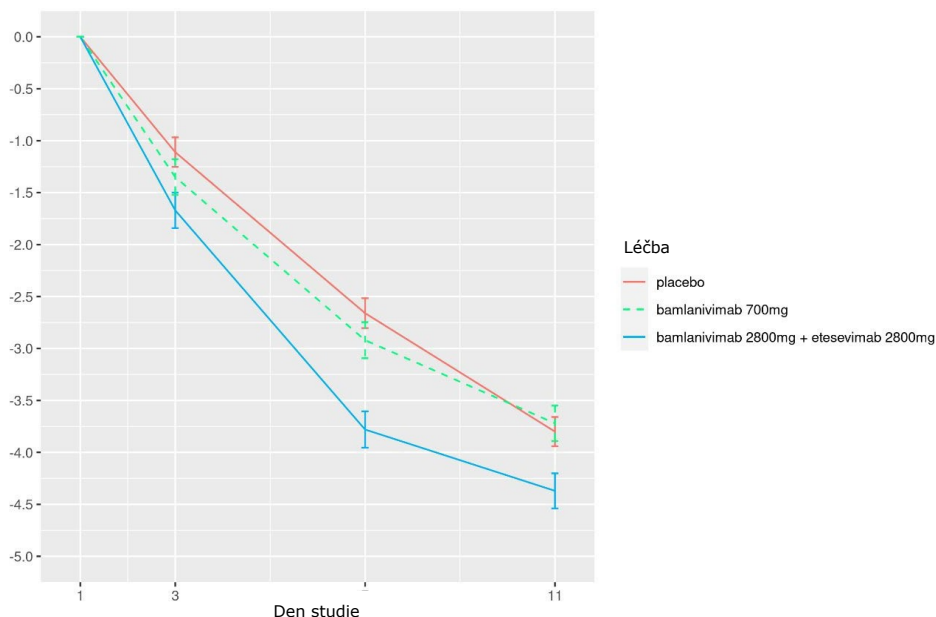
Údaje ze studie BLAZE-1 fáze 2

Ve fázi 2 hodnocení byly subjekty léčeny jedinou infuzí bamlanivimabu 2 800 mg a etesevimabu 2 800 mg (n = 112), bamlanivimabu samotného (v dávkách 700 mg [n = 101], 2 800 mg [n = 107], 7 000 mg [n = 101]), nebo placebem (n = 156). Údaje pochází z průběžné analýzy poté, kdy všechny zařazené subjekty v těchto ramenech dokončily alespoň 29. den hodnocení.

Výchozí demografie a charakteristiky onemocnění byly mezi léčebnými skupinami dobře vyrovnané. Průměrná doba trvání příznaků byla 5 dní. Průměrná virová nálož dle parametru Ct byla na počátku studie 24.

Ačkoli jako primární cílový parametr v tomto hodnocení fáze 2 byla použita virová nálož (obrázek 1),

nejdůležitější průkaz toho, že bamlanivimab a etesevimab mohou být účinné, přinesl předem definovaný sekundární cílový parametr hospitalizací, návštěv oddělení urgentního příjmu nebo úmrtí souvisejících s onemocněním COVID-19 do 28 dní po léčbě. U nižšího podílu subjektů léčených bamlanivimabem a etesevimabem došlo k progresi do hospitalizací nebo návštěv oddělení urgentního příjmu souvisejících s onemocněním COVID-19 v porovnání se subjekty léčenými placebem (tabulka 5). V žádném z léčebných ramen nedošlo k úmrtí.



Obrázek 1: Změna virové nálože viru SARS-CoV-2 od počátku dle návštěvy ve fázi 2 studie BLAZE-1.

Tabulka 5: Podíl subjektů s příhodami vyžadujícími hospitalizaci nebo návštěvu oddělení urgentního příjmu v průběhu 28 dní po léčbě

Léčba	n ^a	Příhody	Podíl subjektů %
placebo	156	9	5,8 %
bamlanivimab a etesevimab ^b	112	1	0,9 %
bamlanivimab ^c 700 mg	101	1	1,0 %

^a n = počet léčených pacientů v analýze.

^b Dávky pro bamlanivimab a etesevimab byly bamlanivimab 2 800 mg a etesevimab 2 800 mg.

^c Výsledky ostatních dávek bamlanivimabu pro tento cílový parametr naznačovaly plochý vztah dávka-odpověď.

Snížení absolutního rizika subjektů léčených bamlanivimabem a etesevimabem v porovnání s placebem je vyšší u subjektů s vyšším rizikem hospitalizace podle kritérií vysokého rizika (tabulka 6). Tyto údaje byly získané v post-hoc analýze.

Tabulka 6: Podíl subjektů s příhodami vyžadujícími hospitalizaci nebo návštěvu oddělení urgentního příjmu v průběhu 28 dní po léčbě ^a

Léčba	n ^b	Příhody	Podíl subjektů %
placebo	68	7	10,3 %
bamlanivimab a etesevimab ^c	38	1	2,6 %
bamlanivimab ^d 700 mg	46	1	2,2 %

^a Tyto údaje byly získané v post-hoc analýze, která nebyla předem definovaná v protokolu studie

^b n = počet léčených pacientů v analýze.

^c Dávky pro bamlanivimab a etesevimab byly bamlanivimab 2 800 mg a etesevimab 2 800 mg.

^d Výsledky ostatních dávek bamlanivimabu pro tento cílový parametr naznačovaly plochý vztah dávka-odpověď.

Průměrná doba do zlepšení příznaků zaznamenávaná do deníku denních příznaků vedeného v hodnocení byla 6 dní u subjektů léčených bamlanivimabem a etesevimabem a 8 dní u subjektů léčených placebem. Mezi hodnocenými příznaky byl kašel, dušnost, pocit horečky, únava, bolesti celého těla, bolest v krku, zimnice a bolest hlavy. Zlepšení příznaků bylo definováno jako označení příznaků jako středně těžké až těžké na počátku studie, které se změnilo na označení jako mírné či nepřítomné. Příznaky, které na počátku studie byly označeny jako lehké či nepřítomné, byly označeny za nepřítomné.

Údaje ze studie BLAZE-1 fáze 3

Ve fázi 3 hodnocení byly subjekty léčeny jedinou infuzí bamlanivimabu 2 800 mg a etesevimabu 2 800 mg (n = 518), nebo placebem (n = 517). Všichni pacienti zařazení do těchto ramen s podáním dávky splnili kritéria vysokého rizika.

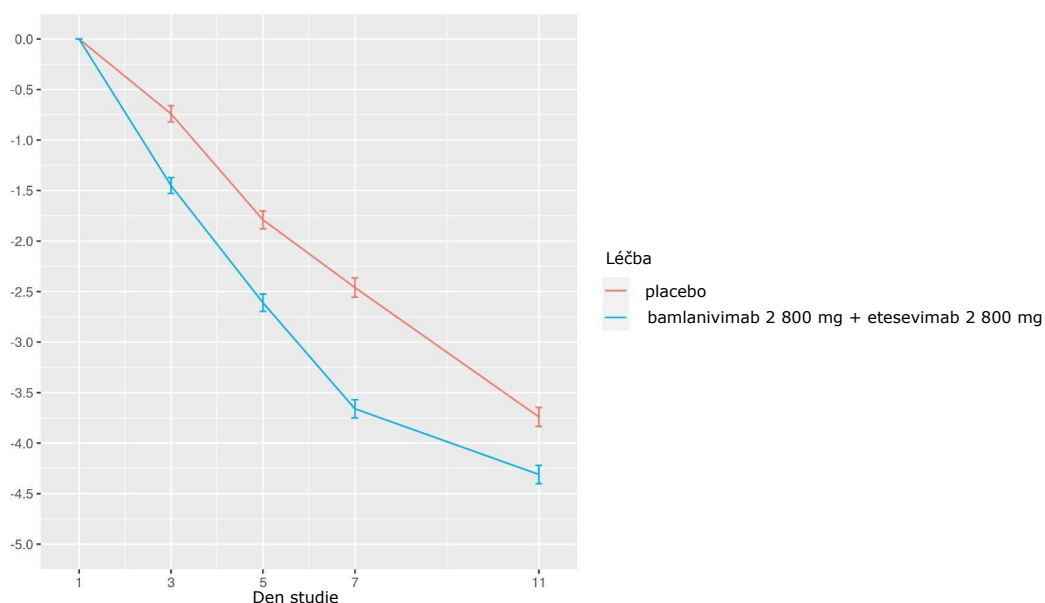
Výchozí demografie a charakteristiky onemocnění byly mezi léčebnými skupinami dobře vyrovnané.

Průměrná doba trvání příznaků byla 4 dny. Průměrná virová nálož dle parametru Ct byla na počátku studie 24.

Primárním cílovým parametrem byl podíl subjektů s hospitalizací související s onemocněním COVID-19 (definovanou jako ≥ 24 hodin akutní péče) nebo úmrtím z jakékoli příčiny do 29. dne. Příhody se vyskytly u 36 subjektů léčených placebem (7 %) v porovnání s 11 příhodami u subjektů léčených bamlanivimabem 2 800 mg společně s etesevimabem 2 800 mg (2 %) [$p < 0,001$; mezi léčebnými rameny nebyla provedena kontrola na mnohonásobné testování], 70% relativní snížení rizika nebo 5% absolutní snížení rizika.

U subjektů léčených placebem došlo k 10 úmrtím a u subjektů léčených bamlanivimabem 2 800 mg společně s etesevimabem 2 800 mg nedošlo k žádnému úmrtí.

Mezi sekundární cílové parametry patří průměrná změna virové nálože od počátku ve 3., 5. a 7. den (obrázek 2).



Obrázek 2: Změna virové nálože viru SARS-CoV-2 od počátku dle návštěvy ve fázi 3 studie BLAZE-1.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bamlanivimab 700 mg koncentrát pro infuzní roztok

Pomocné látky: L-histidin, monohydrát L-histidin hydrochloridu, chlorid sodný, sacharóza, polysorbát 80, voda pro injekci.

Etesevimab 700 mg koncentrát pro infuzní roztok

Pomocné látky: L-histidin, monohydrát L-histidin hydrochloridu, sacharóza, polysorbát 80, voda pro injekci.

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

Bamlanivimab 700 mg koncentrát pro infuzní roztok

Doba použitelnosti je 18 měsíců v případě, že jsou injekční lahvičky uchovávány při teplotě 2 °C až 8 °C.

Etesevimab 700 mg koncentrát pro infuzní roztok

Doba použitelnosti je 12 měsíců v případě, že jsou injekční lahvičky uchovávány při teplotě 2 °C až 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Přípravek

- Injekční lahvičky do doby použití uchovávejte v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C.
- Injekční lahvičku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- **CHRAŇTE PŘED MRAZEM a NEPROTŘEPÁVEJTE.**

Zacházení s připraveným roztokem pro podání dávky

- Tento přípravek neobsahuje konzervační látky, a proto je nezbytné připravený roztok pro podání dávky neprodleně podat.
- Pokud není možné jej podat okamžitě, roztok pro podání dávky uchovávejte po dobu až 24 hodin v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C a po dobu až 7 hodin při pokojové teplotě (pod 30 °C), a to za předpokladu, že naředění bylo provedeno za použití aseptických technik.
- Pokud je uchováván v chladničce, před podáním jej nechte ustálit na pokojovou teplotu.
- Doby uchovávání zahrnují i dobu trvání podání infuze.
- Přípravek Bamlanivimab infuzní roztok **CHRAŇTE PŘED MRAZEM A NEPROTŘEPÁVEJTE.**

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bamlanivimab 700 mg koncentrát pro infuzní roztok:

20 ml roztoku v Injekční lahvičce z čirého skla třídy I, utěsněné chlorobutylovou zátkou a zabezpečené hliníkovým krytem.

Etesevimab 700 mg koncentrát pro infuzní roztok:

20 ml roztoku v Injekční lahvičce z čirého skla třídy I, utěsněné chlorobutylovou zátkou a zabezpečené hliníkovým krytem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pokyny pro naředění viz bod 4.2.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DALŠÍ INFORMACE

Další informace naleznete na stránce: www.bamlanivimabhcpinfo.com

V případě dotazů se prosím obraťte na místní oddělení medicínských informací: medinfo_cz@lilly.com

Držitel dočasného povolení distribuce, výdeje a používání neregistrovaného léčivého přípravku:

ELI LILLY ČR, s.r.o., Pobřežní 394/12, 186 00 Praha 8, Česká republika

Tel: + 420 234 664 111

Výrobce:

Bamlanivimab 700 mg koncentrát pro infuzní roztok

Lilly Corporate Centre, Indianapolis, IN 46285, USA

Jubilant HollisterStier 3525 North Regal St., Spokane, Washington 99207-5788 USA

Lilly France Fegersheim, Industrial Zone, 2 Colonel Lilly Street 67640 Fegersheim, Francie

BSP PHARMACEUTICALS S.p.A., Via Appia Km. 65,561, 04013 Latina Scalo (LT), Itálie

Eli Lilly European Clinical Trial Services SA, Site Axis Parc-Rue E. Francqui 3, Mont-Saint-Gubert, 1435, Belgie

Etesevimab 700 mg koncentrát pro infuzní roztok

Lilly Corporate Centre, Indianapolis, IN 46285, USA

Lilly France Fegersheim, Industrial Zone, 2 Colonel Lilly Street 67640 Fegersheim, Francie

Amgen Manufacturing Limited, Road 31, km 24,6; Juncos, PR 00777, USA

8. DATUM REVIZE TEXTU

14. prosince 2021