

## INFORMÁCIA PRE ZDRAVOTNÍCKY PERSONÁL

### Pokyny na prípravu a zaobchádzanie s liekmi Bamlanivimab a Etesevimab

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

**Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky vydalo Povolenie na terapeutické použitie neregistrovaného lieku č. Z102473/2021 pre Bamlanivimab s Etesevimabom na liečbu mierneho až stredne ťažkého priebehu ochorenia COVID-19 pre dospelých a deti od 12 rokov veku s pozitívnym testom na COVID-19 a s vysokým rizikom závažného priebehu ochorenia a/alebo hospitalizácie pre potreby zdravotníckych zariadení.**

#### 1. NÁZOV LIEKU

Bamlanivimab a Etesevimab sú dva rozdielne lieky, ale podávajú sa spolu.

Bamlanivimab 700 mg infúzny koncentrát

Etesevimab 700 mg infúzny koncentrát

#### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Bamlanivimab 700 mg infúzny koncentrát

Jedna injekčná liekovka obsahuje 700 mg bamlanivimabu v 20 ml (35 mg/ml)

Etesevimab 700 mg infúzny koncentrát

Jedna injekčná liekovka obsahuje 700 mg etesevimabu v 20 ml (35 mg/ml)

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

#### 3. LIEKOVÁ FORMA

infúzny koncentrát (sterilný koncentrát)

Bamlanivimab a etesevimab sú číre až opaleskujúce a bezfarebné, bledožlté až bledohnedé roztoky.

#### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

##### 4.1 Terapeutické indikácie

Bamlanivimab podávaný v kombinácii s etesevimabom je indikovaný na liečbu mierneho až stredne ťažkého priebehu ochorenia COVID-19 pre dospelých a deti od 12 rokov veku (s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg) s pozitívnym testom na COVID-19 a s vysokým rizikom závažného priebehu ochorenia a/alebo hospitalizácie.

Rizikové faktory pacienta môžu okrem iného zahŕňať:

- pokročilý vek
- obezita
- kardiovaskulárne ochorenia vrátane hypertenzie

- chronické ochorenie pľúc vrátane astmy
- diabetes mellitus typu I. alebo II.
- chronické ochorenie obličiek vrátane ochorenia na dialýze
- chronické ochorenie pečene
- imunosupresia, na základe hodnotenia predpisujúceho lekára. Príklady zahŕňajú: liečbu rakoviny, transplantáciu kostnej drene alebo orgánov, imunodeficientné ochorenia, HIV (ak je nedostatočne kontrolovaná alebo v štádiu AIDS), kosáčikovitú anémiu, talasémiu a dlhodobé užívanie liekov oslabujúcich imunitu.

### **Podmienky používania**

Bamlanivimab a etesevimab sa môžu podávať iba v zariadeniach, v ktorých majú lekári okamžitý prístup k medicíne na liečbu závažných reakcií po podaní infúzie, ako je napríklad anafylaxia a kde majú v prípade potreby možnosť poskytnúť neodkladnú lekársku starostlivosť.

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

### **Obmedzenie u pacientov so závažným ochorením COVID-19**

Monoklonálne protilátky, ako sú bamlanivimab a etesevimab, môžu byť spojené s horšími klinickými výsledkami, ak sa podávajú pacientom hospitalizovaným s COVID-19 vyžadujúcim podávanie kyslíka s vysokým prietokom alebo mechanickú ventiláciu.

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

### Dávkovanie

Odporúčaná dávka bamlanivimabu s etesevimabom u dospelých a detí od 12 rokov veku, s telesnou hmotnosťou najmenej 40 kg je jedna infúzia obsahujúca 700 mg bamlanivimabu a 1 400 mg etesevimabu podávaná čo najskôr po pozitívnom testovaní na SARS-CoV- 2 a do 10 dní od nástupu príznakov.

### Spôsob podávania

Jednorazová dávka.

Pacienti sú klinicky sledovaní počas podávania a zostávajú na pozorovaní najmenej 1 hodinu po dokončení infúzie.

### **Špecifické populácie**

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť bamlanivimabu a etesevimabu u detí mladších ako 12 rokov ešte nebola stanovená. Nie sú k dispozícii žiadne údaje. U pediatrických pacientov vo veku 12 rokov a starších nie je odporúčaná úprava dávkovania.

#### *Starší pacienti*

U pacientov vo veku  $\geq 65$  rokov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

#### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientov s poškodením funkcie obličiek nie je odporúčaná úprava dávkovania.

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernym poškodením funkcie pečene nie je odporúčaná úprava dávkovania. Použitie bamlanivimabu a etesevimabu sa neskúmalo u pacientov so stredne ťažkým alebo ťažkým poškodením funkcie pečene.

## Spôsob podávania

### Príprava

Infúzny roztok bamlanivimabu s etesevimabom má pripraviť kvalifikovaný zdravotnícky pracovník aseptickou technikou:

- nachystajte si materiály na prípravu:
  - sterilný naplnený infúzny vak z polyvinylchloridu (PVC) alebo polyetylénu (PE) potiahnutého PVC. Vyberte si jednu z týchto veľkostí:
    - naplnený 50 ml, 100 ml, 150 ml alebo 250 ml infúzny vak obsahujúci injekčný roztok 0,9 % chloridu sodného (pozri **tabuľku č. 1** a **tabuľku č. 2**).
  - jednu injekčnú liekovku bamlanivimabu (700 mg/20 ml) a dve injekčné liekovky etesevimabu (700 mg/20 ml).
- bamlanivimab a etesevimab sa dodávajú každý zvlášť v jednodávkových injekčných liekovkách, avšak podávajú sa spolu pomocou jedného infúzneho vaku.
- približne 20 minút pred prípravou vyberte jednu injekčnú liekovku bamlanivimabu a dve injekčné liekovky etesevimabu z chladničky a nechajte ich ohriať na izbovú teplotu. **Nevystavujte priamemu teplu. Injekčnými liekovkami netraste.**
- vizuálne skontrolujte bamlanivimab a etesevimab na prítomnosť častíc a zmenu sfarbenia.
  - bamlanivimab a etesevimab sú číre až opaleskujúce a bezfarebné, bledožlté až bledohnedé roztoky.
- natiahnite 20 ml bamlanivimabu z jednej injekčnej liekovky a 40 ml etesevimabu z dvoch injekčných liekoviek a vstreknite celých 60 ml do infúzneho vaku naplneného 0,9 % roztokom chloridu sodného (pozri **tabuľku č. 1** alebo **tabuľku č. 2**).
- zlikvidujte všetok liek, ktorý zostal v injekčných liekovkách.
- približne 10-krát jemne v rukách poprevracajte i.v. vak, aby sa obsah premiešal. **Netraste.**
- tieto lieky neobsahujú konzervačné látky, a preto sa má zriedený infúzny roztok okamžite podať.
  - ak nie je možné okamžité podanie, uchovávajú zriedený infúzny roztok najviac 24 hodín v chladničke (2°C - 8°C) a najviac 7 hodín pri izbovej teplote (20°C - 25°C) vrátane času na podanie infúzie. Ak bol infúzny roztok uchovávaný v chladničke, nechajte ho približne 20 minút pred podaním ohriať na izbovú teplotu.

### Podanie

Infúzny roztok bamlanivimabu s etesevimabom musí podávať kvalifikovaný zdravotnícky pracovník.

- nachystajte si materiály na podanie infúzie:
  - infúznu sadu z polyvinylchloridu (PVC) alebo polyetylénu (PE) potiahnutého PVC
  - dôrazne sa odporúča použiť in-line alebo prídavný 0,20/0,22-mikrónový polyetersulfónový (PES) filter.
- pripojte infúznu sadu k i.v. vaku.
- prestrieknite infúznu sadu.
- podajte celý infúzny roztok vo vaku pumpou alebo gravitačným spôsobom podľa veľkosti použitého infúzneho vaku (pozri **tabuľku č. 1 pre pacientov s telesnou hmotnosťou ≥50 kg** alebo **tabuľku č. 2 pre pacientov s telesnou hmotnosťou <50 kg**). Kvôli možnému preplneniu vopred naplnených soľných vakov sa má podať celý infúzny roztok vo vaku, aby sa zabránilo poddávkovaniu.
- pripravený infúzny roztok sa nemá podávať súbežne so žiadnym iným liekom. Kompatibilita bamlanivimabu a etesevimabu s i.v. roztokmi a liekmi inými ako injekcia 0,9 % chloridu sodného nie je známa.
- po ukončení podávania infúzie, **hadičku prepláchnite** 0,9 % chloridom sodným, aby sa zabezpečilo podanie požadovanej dávky.
- pacientov počas podávania infúzie monitorujte v klinických podmienkach a sledujte ich ešte najmenej 1 hodinu po ukončení podávania infúzie.
- ak sa podávanie infúzie musí ukončiť kvôli reakcii pri podávaní infúzie, všetok nepoužitý liek zlikvidujte.
- použitie uzavretého transportného systému (CSTD), elastomerickéj pumpy a pneumatického transportu s bamlanivimabom a etesevimabom nebolo skúmané.

**Tabuľka č. 1: Pokyny na odporúčané riedenie a podávanie bamlanivimabu s etesevimabom v i.v infúzií<sup>a</sup> pacientom s telesnou hmotnosťou rovnou alebo vyššou ako 50 kg**

<b>Liek<sup>a</sup>: Do naplneného infúzneho vaku pridajte 20 ml (1 injekčnú liekovku) bamlanivimabu a 40 ml etesevimabu (2 injekčné liekovky) a podajte podľa pokynov uvedených nižšie</b>		
<b>Veľkosť naplneného infúzneho vaku s 0,9 % chloridom sodným</b>	<b>Maximálna rýchlosť podávania infúzie</b>	<b>Minimálny čas podania infúzie</b>
50 ml	310 ml/hod	21 minút
100 ml	310 ml/hod	31 minút
150 ml	310 ml/hod	41 minút
250 ml	310 ml/hod	60 minút

<sup>a</sup> 700 mg bamlanivimabu a 1 400 mg etesevimabu sa pridáva do toho istého infúzneho vaku a podáva sa spolu ako jedna intravenózna infúzia.

**Tabuľka č. 2: Pokyny na odporúčané riedenie a podávanie bamlanivimabu s etesevimabom v i.v. infúzií<sup>a</sup> pacientom s telesnou hmotnosťou menej ako 50 kg**

<b>Liek<sup>a</sup>: Do naplneného infúzneho vaku pridajte 20 ml (1 injekčnú liekovku) bamlanivimabu a 40 ml etesevimabu (2 injekčné liekovky) a podajte podľa pokynov uvedených nižšie</b>		
<b>Veľkosť naplneného infúzneho vaku s 0,9 % chloridom sodným</b>	<b>Maximálna rýchlosť podávania infúzie</b>	<b>Minimálny čas podania infúzie</b>
50 ml	310 ml/hod	21 minút
100 ml	310 ml/hod	31 minút
150 ml	310 ml/hod	41 minút
250 ml <sup>b</sup>	266 ml/hod	70 minút

<sup>a</sup> 700 mg bamlanivimabu a 1 400 mg etesevimabu sa pridáva do toho istého infúzneho vaku a podáva sa spolu ako jedna intravenózna infúzia.

<sup>b</sup> Minimálny čas podania infúzie u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 50 kg, ktorým sa podáva bamlanivimab s etesevimabom s použitím 250 ml naplneného infúzneho vaku s 0,9 % chloridom sodným, sa musí predĺžiť aspoň na 70 minút, aby sa zabezpečilo bezpečné používanie (endotoxínová nálož).

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na účinnú látku (liečivá) alebo na niektorú z pomocných látok (L-histidín, monohydrát L-histidíniumchloridu, chlorid sodný, sacharóza, polysorbát 80, voda na injekcie).

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Precitlivenosť

Pri liečbe bamlanivimabom v kombinácii s etesevimabom sa vyskytli závažné reakcie z precitlivosti. Ak sa objavia znaky a príznaky klinicky významnej reakcie z precitlivosti, okamžite prerušte podávanie a začnite vhodnú liečbu.

#### Reakcie súvisiace s podaním infúzie

Pri podávaní bamlanivimabu v kombinácii s etesevimabom sa pozorovali reakcie súvisiace s podaním infúzie. Tieto reakcie môžu byť závažné alebo život ohrozujúce.

Ak sa vyskytne reakcia súvisiaca s podaním infúzie, zvážte spomalenie alebo zastavenie infúzie a podajte podpornú liečbu.

### **Klinické zhoršenie po podaní bamlanivimabu s etesevimabom**

Bolo hlásené klinické zhoršenie ochorenia COVID- 19 po podaní bamlanivimabu. Môže zahŕňať znaky alebo príznaky horúčky, hypoxie alebo zvýšených respiračných ťažkostí, arytmie (napr. fibriláciu predsiení, sínusovú tachykardiu, bradykardiu), únavy a zmenu duševného stavu. Niektoré z týchto udalostí si vyžadovali hospitalizáciu. Nie je známe, či tieto udalosti súviseli s používaním bamlanivimabu alebo etesevimabu alebo boli spôsobené progresiou ochorenia COVID-19.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neznáme. Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Bamlanivimab ani etesevimab sa nevylučujú obličkami ani nemetabolizujú enzýmami cytochrómu P450, preto sú interakcie so súbežne podávanými liekmi, ktoré sa vylučujú obličkami alebo ktoré sú substrátmi, induktormi alebo inhibítormi enzýmov cytochrómu P450 nepravdepodobné.

Imunitná odpoveď

Súbežné podávanie bamlanivimabu a etesevimabu spolu s očkovacími látkami proti ochoreniu COVID-19 sa neskúmalo.

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

Použitie bamlanivimabu a etesevimabu sa neskúmalo u tehotných ani dojčiacich žien.

Bamlanivimab a etesevimab sa majú používať počas gravidity len vtedy, ak potenciálny prínos preváži potenciálne riziko pre matku a plod.

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

Nie je známy vplyv bamlanivimabu a etesevimabu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Približne 1 500 pacientov bolo vystavených súbežnému podávaniu bamlanivimabu a etesevimabu v klinických štúdiách u ambulantných (nehospitalizovaných) pacientov v dávkach 700 mg bamlanivimabu a 1 400 mg etesevimabu alebo vyšších. Viac ako 3 900 pacientov dostalo bamlanivimab (buď v monoterapii alebo s etesevimabom) v dávkach od 700 do 7 000 mg. Bamlanivimab a etesevimab v dávkach 700 mg a 1 400 mg boli podané spolu približne 770 pacientom.

Bezpečnosť bamlanivimabu podávaného spolu s etesevimabom je založená na údajoch z 2. / 3. fázy štúdie BLAZE-1 u ambulantných pacientov s COVID-19. Dávku tvorí 700 mg bamlanivimabu a 1 400 mg etesevimabu, podávaných spolu.

BLAZE-1 je randomizované, dvojito zaslepené, placebo kontrolované klinické skúšanie s ambulantnými dospelými pacientmi s miernymi až stredne závažnými príznakmi ochorenia COVID-19, u ktorých bol prvý pozitívny výsledok testu na infekciu vírusom SARS-CoV-2 stanovený zo vzorky odobratej v priebehu 3 dní pred začiatkom podávania infúzie.

#### *Údaje z fázy 2 štúdie BLAZE-1*

Päťstosedemdesiat sedem (577) pacientov bolo liečených jednou infúziou bamlanivimabu 2 800 mg a etesevimabu 2 800 mg (N = 112), bamlanivimabom v monoterapii v dávkach 700 mg (N = 101), 2800 mg (N = 107), alebo 7 000 mg (N = 101) alebo placebo (N = 156).

Na základe údajov fázy 2 od pacientov v BLAZE-1 sledovaných najmenej 28 dní po liečbe sa nežiaduce reakcie vyskytli u 18 % pacientov liečených bamlanivimabom a etesevimabom a u 28 % pacientov liečených placebom.

Nevoľnosť bola najčastejšie hlásenou nežiaducou udalosťou, ktorú hlásili 4 % pacientov liečených súčasne bamlanivimabom a etesevimabom a 4 % pacientov liečených placebom. Pruritus a horúčka boli častejšie hlásené u pacientov liečených bamlanivimabom a etesevimabom (2 % a 1 %) v porovnaní s placebom (1 % a 0 %, v uvedenom poradí).

#### Údaje z fázy 3 štúdie BLAZE-1

Päťstoosemnaásť (518) pacientov bolo liečených jednou infúziou 2 800 mg bamlanivimabu s 2 800 mg etesevimabu a 517 pacientov bolo liečených jednou infúziou placeba v podskupinách 7 a 8 štúdie BLAZE-1 fázy 3. Nežiaduce účinky sa vyskytli u 13 % pacientov, ktorí dostávali 2 800 mg bamlanivimabu s 2 800 mg etesevimabu, a u 12 % pacientov liečených placebom. Najčastejšími nežiaducimi účinkami boli nevoľnosť, závraty a vyrážka. Každá z týchto udalostí sa vyskytla u 1 % pacientov liečených bamlanivimabom s etesevimabom a u 1 % pacientov s placebom.

#### Precitlivenosť vrátane anafylaxie a reakcií súvisiacich s podaním infúzie

V rámci prebiehajúcich, zaslepených klinických štúdií bol hlásený prípad anafylaxie a iné prípady závažných reakcií súvisiacich s podaním infúzie bamlanivimabu s etesevimabom a bez neho. Podávanie infúzií bolo zastavené. Všetky reakcie si vyžadovali liečbu, jedna si vyžadovala podanie adrenalínu. Všetky prípady reakcií odzneli.

#### Iné udalosti okamžitej precitlivenosti

V časti 2. fázy štúdie BLAZE-1 sa u 2 % pacientov liečených bamlanivimabom s etesevimabom a u 1 % pacientov liečených placebom vyskytli okamžité udalosti precitlivenosti. Hlásené udalosti svrbenia, prechodného začervenania tváre („flushing“) a precitlivenosti boli mierne a jeden prípad opuchu tváre bol stredne závažný.

V časti 3. fázy štúdie BLAZE-1 sa u 1 % pacientov liečených bamlanivimabom s etesevimabom vyskytli okamžité udalosti precitlivenosti, vrátane 2 reakcií súvisiacich s podaním infúzie (stredne závažné), 2 prípadov vyrážky (1 mierna, 1 stredne závažná), 1 vyrážky v mieste podania infúzie (mierna) a 1 mierny prípad svrbenia.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky

Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: +421 2 507 01 206, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

Akékoľvek podozrenia na nežiaduce účinky môžete oznámiť tiež spoločnosti Eli Lilly Slovakia s.r.o. prostredníctvom e-mailu: [phv\\_czsk@lilly.com](mailto:phv_czsk@lilly.com)

## **4.9 Predávkovanie**

Dávky do 7 000 mg bamlanivimabu (10-násobok odporúčanej dávky) alebo do 7 000 mg etesevimabu (5-násobok odporúčanej dávky) boli podané v klinických štúdiách bez toxicity obmedzujúcej dávku. V prípade predávkovania začnite podpornú liečbu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

#### Mechanizmus účinku

Etesevimab je rekombinantná neutralizujúca monoklonálna protilátka (mAb) IgG1 $\kappa$  na hrotový („spike“) proteín SARS-CoV-2, s aminokyselinovou substitúciou v oblasti Fc (L234A, L235A), ktorá znižuje efektorovú funkciu.

Etesevimab sa viaže na spike proteín s disociačnou konštantou  $KD = 6,45$  nM a blokuje väzbu spike proteínu na ľudský ACE2 receptor s  $IC_{50}$  hodnotou 0,32 nM (0,046  $\mu$ g/ml).

Bamlanivimab je rovnako ľudská rekombinantná neutralizujúca monoklonálna protilátka IgG1 $\kappa$  na spike proteín SARS-CoV-2 a je nemodifikovaná v Fc oblasti. Bamlanivimab a etesevimab sa viažu na rôzne, ale prekrývajúce sa epitopy v receptor viažucej doméne (RBD) S-proteínu. Očakáva sa, že použitie oboch protilátok spolu zníži riziko vírusovej rezistencie.

#### Antivírusová rezistencia

Existuje potenciálne riziko zlyhania liečby v dôsledku vývoja vírusových variantov, ktoré sú rezistentné voči bamlanivimabu a etesevimabu.

Štúdie monoklonálnej protilátkovej rezistencie in vitro identifikovali šesť substitúcií aminokyselín v troch polohách (K417N, D420N a N460K/S/T/Y) v receptor viažucej doméne spike proteínu, ktoré majú rezistentný fenotyp voči etesevimabu a šesť substitúcií aminokyselín v štyroch polohách (E484D /K/Q, F490S, Q493R a S494P), ktoré majú rezistentný fenotyp na bamlanivimab, ako sa určilo pomocou autentickej neutralizácie pseudovírusu SARS-CoV-2 alebo pomocou hodnotenia väzby. Rezistentné varianty neboli identifikované, keď sa bamlanivimab a etesevimab testovali spoločne pomocou rovnakých metódik. Všetky identifikované varianty rezistentné na bamlanivimab a etesevimab si udržali citlivosť na bamlanivimab s etesevimabom podávané spolu, s výnimkou substitúcií E484K, E484Q a Q493R, ktoré viedli k posunom citlivosti pomocou metodiky pseudovírusového neutralizačného testu.

Pseudovírusy so spike proteínom a súbežnými hrotovými substitúciami prítomnými v línii juhoafrickej variácie B.1.351 (K417N + E484K + N501Y) a v línii brazílskej variácie P.1 (K417T + E484K + N501Y) vykazovali významne zníženú citlivosť na etesevimab v monoterapii, bamlanivimab v monoterapii a bamlanivimab v kombinácii s etesevimabom. Bamlanivimab v monoterapii a bamlanivimab v kombinácii s etesevimabom si zachovali aktivitu proti pseudovírusu vykazujúcemu hrotové substitúcie del69-70 + N501Y, ktoré sa nachádzajú v britskej variácii línie B.1.1.7

V klinických skúšaníach prebiehajú genotypové a fenotypové testy na monitorovanie potenciálnych hrotových variácií súvisiacich s rezistenciou na bamlanivimab a etesevimab. Doteraz bolo pozorovanie známych variantov rezistentných na etesevimab a/alebo bamlanivimab na začiatku liečby zriedkavé. Frekvencia detekcie bola nižšia v skupine liečenej bamlanivimabom s etesevimabom v porovnaní so skupinou liečenou bamlanivimabom v monoterapii. Klinický význam týchto zistení nie je známy.

Bamlanivimab podávaný s etesevimabom si zachovali aktivitu proti SARS-CoV-2 B.1.1.7 línie vírusu (Alfa; pôvodom z Veľkej Británie) a proti príbuznému pseudotypu VLP (virus-like particles) exprimujúcemu spike proteín nájdenému vo variante B.1.1.7 (tabuľky 3 a 4). Línia vírusu SARS-CoV-2 B.1.351 (Beta; pôvodom z Južnej Afriky) a príbuzné pseudotypy VLP exprimujúce spike proteíny z línie B.1.351 alebo substitúcie K417N + E484K + N501Y nájdené v tejto línii mali zníženú citlivosť na kombináciu bamlanivimabu s etesevimabom >324-krát, 431-krát alebo >45-krát v uvedenom poradí. Pseudotyp VLP exprimujúci spike proteín línie P.1 (Gamma; pôvodom z Brazílie) alebo K417T + E484K + N501Y nájdené v línii P.1 mal zníženú citlivosť na kombináciu bamlanivimabu a etesevimabu 252-krát alebo >3 351-krát.

Bamlanivimab a etesevimab v kombinácii a etesevimab v monoterapii si zachovali aktivitu proti vírusu línie SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta; pôvodom z Indie) a proti príbuznému súvisiacemu pseudotypu VLP, ale

bamlanivimab v monoterapii mal zníženú aktivitu (>1 136 a >1 868-krát v uvedenom poradí). Očakáva sa, že si bamlanivimab s etesevimabom zachovajú aktivitu proti B.1.617.2 sublínií AY.3 (pôvodom z Indie).

**Tabuľka 3: Údaje o neutralizácii častíc jednotlivých pseudotypov vírusov SARS-CoV-2 pre variantné substitúcie pomocou kombinácie bamlanivimabu s etesevimabom (molárny pomer 1: 2)**

Línia substitúcie spike proteínu	Krajina prvého zistenia	WHO názvoslovie	Testované kľúčové substitúcie <sup>a</sup>	Násobok redukcie citlivosti
B.1.1.7	UK	Alfa	N501Y	bez zmeny <sup>b</sup>
B.1.351	Južná Afrika	Beta	K417N + E484K + N501Y	431 <sup>c</sup>
P.1	Brazília	Gamma	K417T + E484K + N501Y	252 <sup>c</sup>
B.1.617.2/AY.3	India	Delta	L452R + T478K	bez zmeny <sup>b</sup>
AY.1/AY.2 (sublínia B.1.617.2)	India	Delta [+K417N] <sup>d</sup>	L452R + T478K + K417N	1,235 <sup>c</sup>
B.1.427/B.1.429	USA (Kalifornia)	Epsilon	L452R	9 <sup>e</sup>
B.1.526 <sup>f</sup>	USA (New York)	Iota	E484K	30
B.1.617.1	India	Kappa	L452R + E484Q	6
C.37	Peru	Lambda	L452Q + F490S	bez zmeny <sup>b</sup>
B.1.621	Kolumbia	Mu	R346K + E484K + N501Y	116 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Uvedené sú kľúčové substitúcie vyskytujúce sa v receptor viažucej doméne spike proteínu. Testovali sa pseudovírusy obsahujúce spike proteín celej dĺžky odrážajúci konsenzuálnu sekvenciu pre každú z variantných línií.

<sup>b</sup> bez zmeny: < 5-násobné zníženie citlivosti.

<sup>c</sup> Bamlanivimab s etesevimabom pravdepodobne nebudú aktívne proti variantom z tejto línie.

<sup>d</sup> Všeobecne známy ako „Delta plus“.

<sup>e</sup> Etesevimab si zachováva aktivitu proti tomuto variantu.

<sup>f</sup> Izoláty línie B.1.526 obsahujú niekoľko substitučných aminokyselín spike proteínov a nie všetky izoláty obsahujú substitúciu E484K (k februáru 2021).

**Tabuľka 4: Údaje o neutralizácii autentického SARS-CoV-2 pre kombináciu bamlanivimabu s etesevimabom (molárny pomer 1: 2)**

Línia substitúcie spike proteínu	Krajina prvého zistenia	WHO názvoslovie	Testované kľúčové substitúcie <sup>b</sup>	Násobok redukcie citlivosti
B.1.1.7	UK	Alfa	N501Y	bez zmeny <sup>c</sup>
B.1.351	Južná Afrika	Beta	K417N + E484K + N501Y	325
B.1.617.2/AY.3	India	Delta	L452R + T478K	bez zmeny <sup>c</sup>
B.1.427/B.1.429	USA (Kalifornia)	Epsilon	L452R	11
B.1.526 <sup>d</sup>	USA (New York)	Iota	E484K	11

<sup>a</sup> Variant B.1.1.7 bol hodnotený pomocou izolátov vírusu expandovaného do bunkovej kultúry a testovaný pomocou mikroneutralizačnej skúšky založenej na imunofluorescencii a pomocou testu redukcie povlaku; Varianty B.1.351 a B.1.617.2 boli hodnotené pomocou izolátov vírusu expandovaného do bunkovej kultúry a testované pomocou testu redukcie povlaku; Substitúcia B.1.526/E484K a B.1.427/B.1.429/L452R boli hodnotené pomocou rekombinantného izolátu SARS-CoV-2 (USA/WA/1/2020 s E484K alebo L452R) a testované pomocou testu redukcie povlaku.

<sup>b</sup> Kľúčové substitúcie prítomné v doméne viažucej receptor spike proteínu, ktoré sú spojené s každou líniou.

<sup>c</sup> Bez zmeny: < 5-násobné zníženie citlivosti.

<sup>d</sup> Izoláty línie B.1.526 obsahujú niekoľko substitúcií aminokyselín spike proteínu, a nie všetky izoláty obsahujú substitúcie E484K (k februáru 2021). Tento test bol vykonaný pomocou rekombinantného SARS-CoV-2 iba E484K substitúciou.



B.1.617.2 sublínia AY.1/AY.2 (všeobecne známe ako „Delta plus“; pôvodom z Indie) majú ďalšiu substitúciu K417N; pseudotyp VLP exprimujúci spike proteín sekvenciu príbuznú s AY.1/AY.2 mal 1 235-krát zníženú citlivosť na kombináciu bamlanivimabu s etesevimabom. Pseudotypy VLP exprimujúce spike proteín z línie B.1.617.1 (Kappa; pôvod z Indie) ukázal 6-násobne zníženú citlivosť na kombináciu bamlanivimabu s etesevimabom; u tejto varianty bola citlivosť na samotný etesevimab zachovaná, ale nie však na bamlanivimab v monoterapii (> 1030-násobné zníženie).

Vzhľadom na veľké zníženie neutralizačnej aktivity ako bamlanivimabu tak etesevimabu na pseudotypy VLP so substitúciami B.1.351 (Beta; pôvod z Južnej Afriky), P.1 (Gamma; pôvod z Brazílie), AY.1/AY.2 („Delta plus“; pôvod z Indie) a B.1.621 (Mu; pôvod z Kolumbie), je nepravdepodobné, že kombinácia bamlanivimabu s etesevimabom bude voči týmto variantom aktívna.

Nie je jasné, ako malé zníženie citlivosti na bamlanivimab s etesevimabom pozorované pri autentických alebo rekombinantných SARS-CoV-2 testoch alebo testoch pseudotypov VLP koreluje s klinickými výsledkami. V autentických SARS-CoV-2 testoch si kombinácia bamlanivimabu s etesevimabom zachovala aktivitu proti variantom línií B.1.1.7 (Alfa) a B.1.617.2/AY.3 (Delta), hoci samotný bamlanivimab mal v tomto teste zníženú aktivitu na B.1.617.2/AY.3 (Delta) (> 1 136-krát).

#### Oslabenie imunitnej odpovede

Existuje teoretické riziko, že podávanie protilátok môže oslabiť endogénnu imunitnú odpoveď na SARS-CoV-2 a zvýšiť náchylnosť pacientov na opätovnú infekciu.

#### **Súhrn relevantných klinických vlastností**

Údaje podporujúce použitie bamlanivimabu spolu s etesevimabom sú založené na analýze údajov z fázy 2/3 štúdie BLAZE-1 (NCT04427501) a fázy 2 štúdie BLAZE-4 (NCT04634409). Obe štúdie hodnotia bezpečnosť a účinnosť bamlanivimabu s etesevimabom pri liečbe pacientov s miernym až stredne ťažkým ochorením COVID-19. Štúdia BLAZE-1 poskytuje údaje o klinickej účinnosti od pacientov, ktorí dostávali 2 800 mg bamlanivimabu spolu s 2 800 mg etesevimabu.

#### Údaje zo štúdie BLAZE-1

BLAZE-1 je prebiehajúca randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná klinická štúdia skúmajúca bamlanivimab a etesevimab podávané spoločne na liečbu pacientov s miernym až stredne ťažkým ochorením COVID-19 (pacienti s príznakmi COVID-19, ktorí nie sú hospitalizovaní). Do BLAZE-1 boli zaradení dospelí pacienti, ktorí neboli hospitalizovaní a mali aspoň 1 alebo viac príznakov COVID-19, ktorých závažnosť bola aspoň mierna. Liečba sa začala do 3 dní od odobratia klinickej vzorky, z ktorej bol potvrdený prvý pozitívny výsledok vírusovej infekcie SARS-CoV-2.

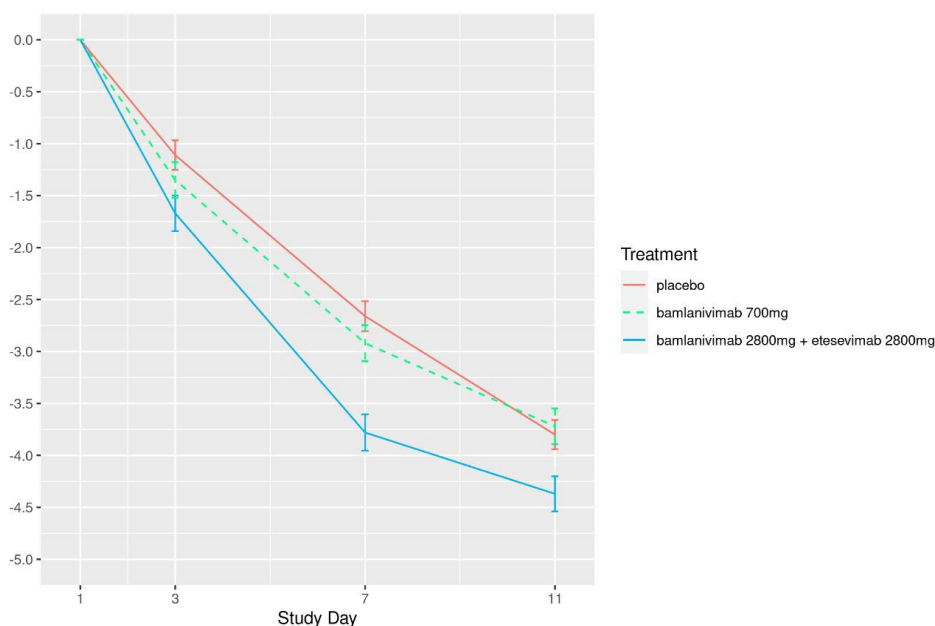
#### *Údaje fázy 2 z BLAZE-1*

V 2. fáze štúdie boli pacienti liečení jednou infúziou obsahujúcou 2 800 mg bamlanivimabu s 2 800 mg etesevimabu (N = 112), samotným bamlanivimabom (v dávkach 700 mg [N=101], 2 800 mg [N = 107 ] alebo 7 000 mg [N = 101]) alebo placebom (N = 156). Údaje sú z predbežnej analýzy po tom, čo všetci zaradení pacienti dokončili aspoň 29. deň štúdie.

Východiskové demografické údaje a charakteristiky ochorenia boli medzi liečebnými skupinami dobre vyvážené. Priemerná dĺžka trvania príznakov bola 5 dní. Priemerná vírusová nálož podľa CT (cycle threshold) bola na začiatku liečby 24.

Zatiaľ čo vírusová nálož sa použila na definovanie primárneho koncového ukazovateľa v tejto štúdii fázy 2 (obrázok 1), známky toho, že bamlanivimab a etesevimab môžu byť účinné, pochádzali z vopred definovaného sekundárneho koncového ukazovateľa - hospitalizácií súvisiacich s COVID-19 alebo návštev na pohotovosti do 28 dní po liečbe. Menšia časť pacientov liečených bamlanivimabom s etesevimabom bola

hospitalizovaná alebo navštívila pohotovosť v súvislosti s COVID-19 v porovnaní s pacientmi liečenými placebo (tabuľka 3). V žiadnom liečebnom ramene sa nevyskytli žiadne úmrtia.



**Obrázok 1: Zmena vírusovej nálože SARS-CoV-2 oproti východiskovej hodnote, počas jednotlivých návštev z časti fázy 2 štúdie BLAZE-1.**

**Tabuľka 5: Podiel pacientov s udalosťami hospitalizácie alebo návštev na pohotovosti do 28 dní po liečbe**

Liečba	N <sup>a</sup>	Udalosti	Podiel pacientov %
Placebo	156	9	5,8 %
bamlanivimab s etesevimabom <sup>b</sup>	112	1	0,9 %
bamlanivimab <sup>c</sup> 700 mg	101	1	1,0 %

N = počet liečených pacientov v analýze.

<sup>b</sup> Dávky bamlanivimabu a etesevimabu boli bamlanivimab 2 800 mg a etesevimab 2 800 mg.

<sup>c</sup> Výsledky pre iné dávky bamlanivimabu naznačujú pre tento koncový ukazovateľ plochý vzťah medzi dávkou a odpoveďou.

Absolútne zníženie rizika u pacientov liečených bamlanivimabom a etesevimabom v porovnaní s placebo je vyššie u pacientov s vyšším rizikom hospitalizácie podľa kritérií vysokého rizika (tabuľka 4). Tieto údaje boli získané na základe post-hoc analýzy.

**Tabuľka 4: Podiel osôb s udalosťami hospitalizácie alebo návštev na pohotovosti do 28 dní po liečbe<sup>a</sup>**

Liečba	N <sup>b</sup>	Udalosti	Podiel pacientov %
Placebo	68	7	10,3 %
bamlanivimab s etesevimabom <sup>c</sup>	38	1	2,6 %
bamlanivimab <sup>d</sup> 700 mg	46	1	2,2 %

<sup>a</sup> Tieto údaje boli získané post-hoc analýzou, ktorá nebola vopred definovaná v protokole štúdie.

<sup>b</sup> N = počet liečených pacientov v analýze.

<sup>c</sup> Dávky bamlanivimabu a etesevimabu boli bamlanivimab 2 800 mg a etesevimab 2 800 mg.

<sup>d</sup> Výsledky iných dávok bamlanivimabu naznačujú pre tento koncový ukazovateľ plochý vzťah medzi dávkou a odpoveďou na liečbu.

Medián času do zlepšenia príznakov zaznamenaný v denníku špecifických denných príznakov bol 6 dní u pacientov liečených bamlanivimabom s etesevimabom v porovnaní s 8 dňami u pacientov liečených placebo. Hodnotené príznaky boli kašeľ, dýchavičnosť, pocit horúčky, únava, bolesti tela, bolesť hrdla,

triaška a bolesť hlavy. Zlepšenie príznakov bolo definované ako zmena príznakov označených za stredne závažné alebo závažné na začiatku štúdie, ktoré sa zmenili na mierne až neprítomné. Príznaky, ktoré boli na začiatku štúdie hodnotené ako mierne alebo neprítomné, boli na konci označené za neprítomné.

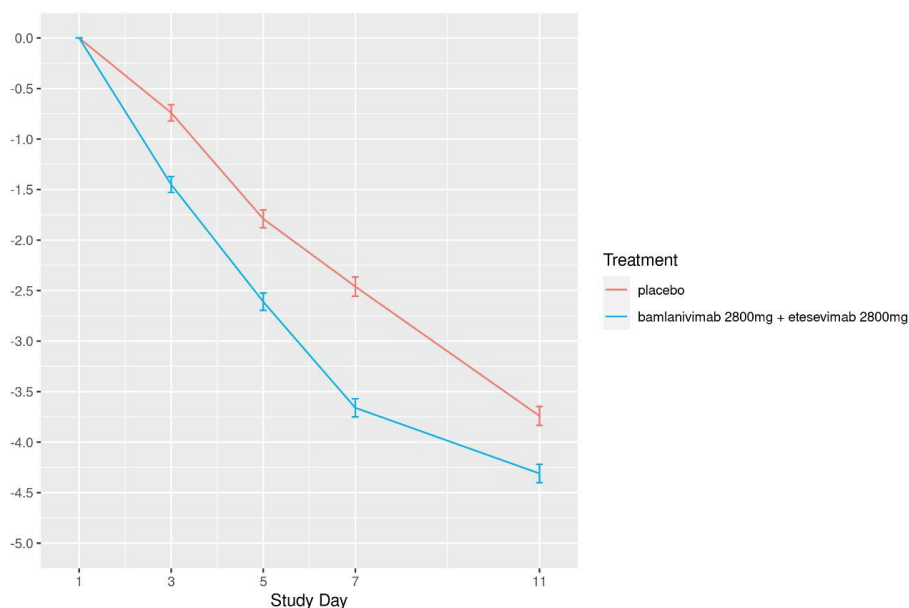
### Údaje fázy 3 zo štúdie BLAZE-1

Vo fáze 3 klinického skúšania boli pacienti liečení jednou infúziou bamlanivimabu 2 800 mg s etesevimabom 2 800 mg (N = 518) alebo placebo (N = 517). Všetci pacienti zaradení do týchto skupín spĺňali kritériá pre vysoké riziko.

Východiskové demografické údaje a charakteristiky ochorenia boli vo všetkých liečebných skupinách dobre vyvážené. Priemerné trvanie príznakov bolo 4 dni. Priemerná kalkulovaná vírusová nálož (cycle threshold - CT) bola na začiatku liečby 24.

Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov s hospitalizáciou súvisiacou s ochorením COVID-19 (definovanou ako  $\geq 24$  hodín akútnej starostlivosti) alebo s úmrtím z akejkoľvek príčiny do 29. dňa. Udalosti sa vyskytli u 36 pacientov liečených placebo (7 %) v porovnaní s 11 udalosťami u pacientov liečených bamlanivimabom 2 800 mg a etesevimabom 2 800 mg v kombinácii (2 %) [p<0.001; nekontrolované na viacnásobné testovanie v liečebných skupinách], čo predstavuje zníženie relatívneho rizika o 70 % alebo zníženie absolútneho rizika o 5 %. U pacientov liečených placebo bolo zaznamenaných 10 úmrtí a žiadne úmrtia u pacientov liečených bamlanivimabom 2 800 mg v kombinácii s etesevimabom 2 800 mg.

Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňajú priemernú zmenu vírusovej nálože od východiskovej hodnoty po deň 3, 5 a 7 (obrázok 2).



**Obrázok 2: Zmena vírusovej nálože SARS-CoV-2 oproti východiskovej hodnote, počas jednotlivých návštev z časti fázy 3 štúdie BLAZE-1.**

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Bamlanivimab 700 mg infúzny koncentrát

Pomocné látky: L-histidín, monohydrát L-histidíniumchloridu, chlorid sodný, sacharóza, polysorbát 80, voda na injekcie

### Etesevimab 700 mg infúzny koncentrát

Pomocné látky: L-histidín, monohydrát L-histidíniumpulchloridu, chlorid sodný, sacharóza, polysorbát 80, voda na injekcie

## **6.2 Inkompatibility**

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

### Bamlanivimab 700 mg infúzny koncentrát

Čas použiteľnosti je 18 mesiacov, keď sa injekčné liekovky uchovávajú pri teplote 2 °C až 8 °C.

### Etesevimab 700 mg infúzny koncentrát

Čas použiteľnosti je 12 mesiacov, keď sa injekčné liekovky uchovávajú pri teplote 2 °C až 8 °C.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

### Liek

- Injekčné liekovky uchovávajúte v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C až do času použitia.
- Injekčnú liekovku uchovávajúte v pôvodnom vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
- NEUCHOVÁVAJTE V MRAZNIČKE ani NETRASTE.

### Manipulácia s pripraveným roztokom

- Tento liek neobsahuje konzervačné látky a preto má byť pripravený injekčný roztok okamžite použitý.
- Ak sa roztok ihneď nepoužije, uchovávajúte ho v chladničke až 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C a až 7 hodín pri izbovej teplote (do 30 °C) za predpokladu, že riedenie prebehlo vhodnou aseptickou technikou.
- Ak je injekčný roztok uchovávaný v chladničke, nechajte ho pred použitím ohriať na izbovú teplotu.
- Doba uchovávania zahŕňa aj čas potrebný na podanie infúzie.
- Infúzny roztok bamlanivimabu neuchovávajúte v mrazničke ani netraste.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

### Bamlanivimab 700 mg infúzny koncentrát

20 ml roztoku v injekčnej liekovke z číreho skla typu I, uzavretej chlórbutylovou zátkou a zátkou je zabezpečená alumíniovým tesnením.

### Etesevimab 700 mg infúzny koncentrát

20 ml roztoku v injekčnej liekovke z číreho skla typu I, uzavretej chlórbutylovou zátkou a zátkou je zabezpečená alumíniovým tesnením.

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

Pokyny pre riedenie a podanie pozri v časti 4.2.

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

## 7. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Ďalšie informácie nájdete na stránke [www.bamlanivimabhcpinfo.com](http://www.bamlanivimabhcpinfo.com)

Ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na oddelenie medicínskych informácií prostredníctvom e-mailu: **medinfo\_sk@lilly.com**

### **Držiteľ povolenia na terapeutické použitie neregistrovaného lieku**

Eli Lilly Slovakia s.r.o., Panenská 6, 811 03 Bratislava, Slovensko

### **Výrobca**

#### Bamlanivimab 700 mg infúzny koncentrát

Lilly Corporate Centre, Indianapolis, IN 46285, USA

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

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

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

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

#### Etesevimab 700 mg infúzny koncentrát

Lilly Corporate Centre, Indianapolis, IN 46285, USA

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

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

## 8. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

2. decembra 2021

(na základe US factsheet 16.9.2021)