

Pokyny pro přípravu a zacházení s léčivým přípravkem BAMLANIVIMAB

Použití přípravku Bamlanivimab k léčbě koronavirového onemocnění (COVID-19) na základě § 8 odst. 6 zákona č. 378/2007 Sb. o léčivech

SCHVÁLENÉ POUŽITÍ

Ministerstvo zdravotnictví České republiky podle § 8 odst. 6 zákona o léčivech výjimečně dočasně rozhodlo o povolení distribuce, výdeje a používání neregistrovaného léčivého přípravku Bamlanivimab k léčbě pacientů s onemocněním COVID-19 starších 12 let, s tělesnou hmotností alespoň 40 kg, jejichž klinický stav je vyhodnocen jako lehký, nevyžadující hospitalizaci nebo léčebné podávání kyslíku za předpokladu, že doba trvání klinických příznaků nepřesahuje 7 dní a doba od zjištění positivity testu na SARS-CoV-2 nepřesahuje 3 dny a u pacienta existuje vysoké riziko zhoršení klinického stavu.

NEDÁVNÉ VÝZNAMNÉ ZMĚNY OD 11. PROSINCE 2020

- Pokyny k přípravě dávky a podání (bod 2.4) – obsahují aktualizované minimální potřebné časy infuze na základě velikosti použitého infuzního vaku.
- Varování: Hypersenzitivita včetně anafylaxe a reakcí souvisejících s infuzí (bod 5.1) – přidání nových příznaků.
- Varování: Klinické zhoršení po podání přípravku Bamlanivimab (bod 5.2) – přidáno nové varování.

OMEZENÍ SCHVÁLENÉHO POUŽITÍ

- Přípravek Bamlanivimab není schválen pro použití u pacientů:
 - kteří jsou kvůli onemocnění COVID-19 hospitalizováni, NEBO
 - kteří kvůli onemocnění COVID-19 vyžadují kyslíkovou terapii, NEBO
 - kteří kvůli onemocnění COVID-19 potřebují zvýšení základního průtoku kyslíku v případě chronické kyslíkové terapie z důvodu jiného základního onemocnění nesouvisejícího s onemocněním COVID-19.
- U pacientů hospitalizovaných kvůli onemocnění COVID-19 nebyl pozorován přínos léčby přípravkem Bamlanivimab. Monoklonální protilátky, jako je bamlanivimab, mohou být spojeny s horšími klinickými výsledky léčby, pokud jsou podávány hospitalizovaným pacientům v důsledku onemocnění COVID-19 vyžadujícím vysokoprůtokovou kyslíkovou terapii nebo umělou plicní ventilaci.

Ministerstvo zdravotnictví České republiky výjimečně dočasně rozhodlo o povolení distribuce, výdeje a používání tohoto neregistrovaného léčivého přípravku, viz výše. Bamlanivimab není v ČR registrován.

Přípravek Bamlanivimab je povolen pouze po dobu platnosti rozhodnutí podle §8, odst. 6 zákona o léčivech. Platnost tohoto rozhodnutí může být také v souladu s vědeckými poznatky zrušena nebo upravena.

Tato výjimka je určena pro použití neschváleného přípravku Bamlanivimab k léčbě pacientů s onemocněním COVID-19 starších 12 let, s tělesnou hmotností alespoň 40 kg, jejichž klinický stav je vyhodnocen jako lehký, nevyžadující hospitalizaci nebo léčebné podávání kyslíku za předpokladu, že doba trvání klinických příznaků nepřesahuje 7 dní a doba od zjištění positivity testu na SARS-CoV-2 nepřesahuje 3 dny a u pacienta existuje vysoké riziko zhoršení klinického stavu. [viz Omezení schváleného použití].

Charakteristika pacientů s vysokým rizikem zahrnuje alespoň jedno z následujících kritérií:

- stav po transplantaci solidního orgánu nebo transplantaci kostní dřeně,
- vaskulitida s aktuálně probíhající kombinovanou imunosupresivní léčbou nebo monoterapií kortikosteroidy,
- onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou,
- plicní hypertenze v dispenzární péči,
- chronická renální insuficience v pravidelném dialyzačním programu,
- index tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 40 ,
- chronická obstrukční choroba ve stadiu GOLD III a IV (ve stadiu GOLD IV pouze u pacientů bez nutnosti domácí kyslíkové léčby), intersticiální plicní onemocnění v dispenzární péči, bronchiální astma na biologické léčbě,
- trombofilní stav v dispenzární péči.

Přípravek Bamlanivimab se musí podávat intravenózní (i.v.) infuzí.

Přípravek Bamlanivimab je možné podávat pouze v prostředí, v němž mají lékaři okamžitý přístup k lékům k léčbě závažné reakce na infuzi, jako je např. anafylaxe, a v případě potřeby mají možnost aktivovat zdravotnickou záchrannou službu (ZZS).

Zdravotničtí pracovníci musí nahlásit všechna léková pochybení **a VŠECHNY NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY**, které potenciálně mohou souviset s přípravkem Bamlanivimab. Pokyny k hlášení naleznete níže v bodech 8 a 9.

- Schválené dávkování přípravku Bamlanivimab je jedna intravenózní (i.v.) infuze 700 mg podaná co nejdříve po pozitivním výsledku přímého průkazu viru SARS-CoV-2 a do 7 dní od nástupu příznaků.
- Bamlanivimab se dodává v podobě roztoku a před podáním musí být naředěn.
- Bamlanivimab podejte v dávce 700 mg v podobě jediné i.v. infuze pumpou nebo gravitační infuzí (viz **tabulka 1**).
- Klinický stav pacientů sledujte v průběhu podávání a alespoň ještě jednu hodinu po dokončení infuze.
- Pacienti léčení přípravkem Bamlanivimab se musí dále izolovat a jednat v souladu s opatřeními pro kontrolu šíření infekce dle národních pokynů (např. nosit ústenku, dodržovat společenský odstup, nesdílet osobní věci, čistit a dezinfikovat povrchy, kterých se často někdo dotýká, a často si mýt ruce).
- Je možné, že po získání dalších údajů z klinických hodnocení dojde k aktualizaci schváleného podávání.
- Informace o klinických hodnoceních přípravku Bamlanivimab v léčbě onemocnění COVID-19 naleznete na www.clinicaltrials.gov.

Kontraindikace

Žádné.

Podání léku

Výběr pacienta a zahájení léčby

Tento bod poskytuje základní informace o použití neregistrovaného přípravku Bamlanivimab k léčbě pacientů s onemocněním COVID-19 starších 12 let, s tělesnou hmotností alespoň 40 kg, jejichž klinický stav je vyhodnocen jako lehký, nevyžadující hospitalizaci nebo léčebné podávání kyslíku za předpokladu, že doba trvání klinických příznaků nepřesahuje 7 dní a doba od zjištění pozitivivity testu na SARS-CoV-2 nepřesahuje 3 dny a u pacienta existuje vysoké riziko zhoršení klinického stavu. *[viz Omezení schváleného použití]*.

Charakteristika pacientů s vysokým rizikem zahrnuje alespoň jedno z následujících kritérií:

- stav po transplantaci solidního orgánu nebo transplantaci kostní dřeně,
- vaskulitida s aktuálně probíhající kombinovanou imunosupresivní léčbou nebo monoterapií kortikosteroidy,
- onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou,
- plicní hypertenze v dispenzární péči,
- chronická renální insuficience v pravidelném dialyzačním programu,
- index tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 40 ,
- chronická obstrukční choroba ve stadiu GOLD III a IV (ve stadiu GOLD IV pouze u pacientů bez nutnosti domácí kyslíkové léčby), intersticiální plicní onemocnění v dispenzární péči, bronchiální astma na biologické léčbě,
- trombofilní stav v dispenzární péči.

Dávkování

Dávkování přípravku Bamlanivimab u dospělých a pediatrických pacientů (ve věku 12 let a starších, kteří váží nejméně 40 kg) je:

- 700 mg bamlanivimabu.

Přípravek Bamlanivimab podejte co nejdříve po pozitivním výsledku přímého průkazu viru SARS-CoV-2 a do 7 dnů od nástupu příznaků.

Přípravek Bamlanivimab se musí naředit a podává se v jediné i.v. infuzi.

Úprava dávkování ve zvláštních populacích

Na základě věku, pohlaví, rasy, tělesné hmotnosti, poruchy funkce ledvin nebo lehké poruchy funkce jater, těhotenství nebo kojení, závažnosti onemocnění nebo zánětu není doporučena žádná úprava dávky *[viz Úplné informace pro předepisování, použití ve zvláštních populacích (11)]*.

Příprava a podání

Příprava

Přípravek Bamlanivimab infuzní roztok musí připravit kvalifikovaný zdravotnický pracovník za použití aseptických technik:

- Připravte si materiály pro přípravu:
 - Sterilní předplněný infuzní vak z polyvinylchloridu (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 1**).
 - Jednu 20ml injekční lahvičku přípravku Bamlanivimab (700 mg/20 ml).
- Vyjměte jednu injekční lahvičku přípravku Bamlanivimab z chladničky a před přípravou ji nechte ustálit na pokojovou teplotu po dobu přibližně 20 minut. **Nevystavujte zdroji přímého tepla. Netřepejte injekční lahvičkou.**
- Vizually přípravek Bamlanivimab zkontrolujte, zda neobsahuje částice či jeho barva není změněná.
 - Bamlanivimab je čirý až opalescentní, bezbarvý až světle žlutý až

světle hnědý roztok.

- Z jedné 20ml injekční lahvičky natáhněte 20 ml přípravku Bamlanivimab a injekčně jej vpravte do předplněného infuzního vaku obsahujícího 0,9% injekční roztok chloridu sodného (viz **tabulka 1**).
- Veškerý zbytek přípravku v injekční lahvičce zlikvidujte.
- Infuzní vak v ruce jemně přibližně desetkrát obraťte, aby se promíchal. **Netřepejte.**
- Tento přípravek neobsahuje konzervační látky, a proto je nezbytné naředěný infuzní roztok neprodleně podat.
 - Pokud není možné jej podat okamžitě, naředěný infuzní roztok přípravku Bamlanivimab 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.

Podávání

Přípravek Bamlanivimab infuzní roztok musí podávat kvalifikovaný zdravotnický pracovník.

- Připravte si materiály pro infuzi:
 - Infuzní set z polyvinylchloridu (PVC) nebo PVC s vrstvou polyethylenu (PE).
 - Důrazně se doporučuje používat integrované nebo přídavné 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**). 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 přípravku Bamlanivimab 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 prostředků pro uzavřenou manipulaci (CSTD), elastomerních pump a pneumatického transportu u přípravku Bamlanivimab nebylo hodnoceno.

Tabulka 1: Doporučené pokyny k ředění a podávání přípravku Bamlanivimab^a

Přípravek: Přidejte 20 ml přípravku Bamlanivimab (1 injekční lahvičku) 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	270 ml/hod	16 minut
100 ml	270 ml/hod	27 minut
150 ml	270 ml/hod	38 minut
250 ml	270 ml/hod	60 minut

^a 700 mg bamlanivimabu (20 ml) se přidá do infuzního vaku a podá v jediné intravenózní infuzi.

Uchovávání

Neotevřené injekční lahvičky uchovávejte v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C v originální krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem, netřepejte a nevystavujte přímému světlu.

Varování

Pro bamlanivimab existují jen omezené klinické údaje. Mohou se objevit závažné a neočekávané nežádoucí účinky, které zatím nebyly při používání bamlanivimabu hlášeny.

Hypersenzitivita včetně anafylaxe a reakcí souvisejících s infuzí

Při podání bamlanivimabu byly pozorovány závažné hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe. Pokud se objeví známky či příznaky klinicky významné hypersenzitivní reakce nebo anafylaxe, ihned ukončete podávání a podejte odpovídající léčivé přípravky či zahajte podpůrnou léčbu.

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

Mezi známky a příznaky reakcí souvisejících s infuzí mohou patřit:

- horečka, obtíže při dýchání, snížená saturace kyslíkem, zimnice, únava, arytmie (např. fibrilace síní, sinusová tachykardie, bradykardie), bolest nebo diskomfort na hrudi, slabost, změna mentálního stavu, nauzea, bolest hlavy, bronchospasmus, hypotenze, hypertenze, angioedém, podráždění hrdla, vyrážka včetně kopřivky, pruritus, myalgie, závratě a pocení.

Dojde-li k reakci související s infuzí, zvažte zpomalení nebo zastavení infuze, podejte odpovídající léčivé přípravky či zahajte podpůrnou léčbu.

Klinické zhoršení po podání přípravku Bamlanivimab

Bylo hlášeno klinické zhoršení po podání bamlanivimabu 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 nich mohou vyžadovat hospitalizaci. Není známo, zda tyto příhody souvisely s použitím bamlanivimabu, nebo k nim došlo v důsledku progresu onemocnění COVID-19.

Omezení přínosů a potenciální rizika u pacientů s těžkou formou onemocněním COVID-19

U pacientů hospitalizovaných kvůli onemocnění COVID-19 nebyl pozorován přínos léčby bamlanivimabem. Monoklonální protilátky, jako je bamlanivimab, 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. Přípravek Bamlanivimab tedy není schválen pro použití u pacientů *[viz Omezení schváleného použití]*:

- kteří jsou kvůli onemocnění COVID-19 hospitalizováni, NEBO
- kteří kvůli onemocnění COVID-19 vyžadují kyslíkovou terapii, NEBO
- kteří kvůli onemocnění COVID-19 potřebují zvýšení základního průtoku kyslíku v případě chronické kyslíkové terapie z důvodu jiného základního onemocnění nesouvisejícího s onemocněním COVID-19.

Nežádoucí účinky

Při použití bamlanivimabu byly hlášeny nežádoucí účinky *[viz Úplná informace pro předepisování, Zkušenosti z klinických hodnocení (6.1)]*.

S rozšířením použití přípravku se mohou objevit další nežádoucí účinky.

POKYNY PRO ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY

Jako zdravotničtí pracovníci musíte pacientům nebo jejich rodičům / pečujícím osobám (dle věku) sdělit informace odpovídající dokumentu „Informace pro pacienty, rodiče a pečující osoby“ (a poskytnout jim kopii tohoto dokumentu) před tím, než je pacientovi přípravek Bamlanivimab podán. To zahrnuje:

- Ministerstvo zdravotnictví povolilo mimořádné použití přípravku Bamlanivimab k léčbě pacientů s onemocněním COVID-19 starších 12 let, s tělesnou hmotností alespoň 40 kg, jejichž klinický stav je vyhodnocen jako lehký, nevyžadující hospitalizaci nebo léčebné podávání kyslíku za předpokladu, že doba trvání klinických příznaků nepřesahuje 7 dní a doba od zjištění positivity testu na SARS-CoV-2 nepřesahuje 3 dny a u pacienta existuje vysoké riziko zhoršení klinického stavu. [viz *Omezení schváleného použití*].
- Pacient nebo rodič / pečující osoba mají možnost léčbu přípravkem Bamlanivimab přijmout či odmítnout.
- Významná známá a potenciální rizika a přínosy přípravku Bamlanivimab a to, do jaké míry jsou tato potenciální rizika a přínosy neznámá.
- Informace o dostupných alternativních možnostech léčby a rizika a přínosy těchto alternativ včetně klinických hodnocení.
- Pacienti léčení přípravkem Bamlanivimab se musí dále izolovat a jednat v souladu s opatřeními pro kontrolu šíření infekce dle národních pokynů (např. nosit ústenku, dodržovat společenský odstup, nesdílet osobní věci, čistit a dezinfikovat povrchy, kterých se často někdo dotýká, a často si mýt ruce).

ZÁVAZNÉ POŽADAVKY PRO PODÁNÍ PŘÍPRAVKU BAMLANIVIMAB V RÁMCI POVOLENÍ K NOUZOVÉMU POUŽITÍ:

Za účelem zmírnění rizik používání tohoto neregistrovaného přípravku v rámci výjimky Ministerstva zdravotnictví a optimalizace potenciálního přínosu přípravku Bamlanivimab se vyžaduje splnění následujících bodů. Použití přípravku Bamlanivimab v rámci této výjimky se omezuje na následující (**musí** být splněny všechny podmínky):

1. Léčba pacientů s onemocněním COVID-19 starších 12 let, s tělesnou hmotností alespoň 40 kg, jejichž klinický stav je vyhodnocen jako lehký, nevyžadující hospitalizaci nebo léčebné podávání kyslíku za předpokladu, že doba trvání klinických příznaků nepřesahuje 7 dní a doba od zjištění positivity testu na SARS-CoV-2 nepřesahuje 3 dny a u pacienta existuje vysoké riziko zhoršení klinického stavu. [viz *Omezení schváleného použití*].
2. Lékař podávající léčivý přípravek Bamlanivimab je povinen seznámit se s Pokyny pro přípravu a zacházení a postupovat v souladu s nimi.
3. Poskytovatel zdravotních služeb je povinen zajistit předání pacientovi tištěné Informace pro pacienty k léčivému přípravku BAMLANIVIMAB v českém jazyce (dále jen „Informace pro pacienty“) a podepsání informovaného souhlasu pacientem (nebo jeho oprávněným zástupcem) s podáním neregistrovaného léčivého přípravku Bamlanivimab.
4. Jako zdravotničtí pracovníci sdělte pacientům nebo jejich rodičům / pečujícím osobám (dle věku) informace odpovídající dokumentu „Informace pro pacienty, rodiče a pečující osoby“ před tím, než je pacientovi přípravek Bamlanivimab podán. Zdravotničtí pracovníci musí do zdravotní dokumentace pacientů zapsat, že pacient / pečující osoba:
 - a. Obdržel dokument „Informace pro pacienty, rodiče a pečující osoby“.
 - b. Byl informován o alternativách v podobě jiné léčby
 - c. Byl informován, že přípravek Bamlanivimab je neregistrovaný přípravek, který byl mimořádně povolen pro použití v rámci výjimky Ministerstva zdravotnictví ČR.
5. Pacienti se známou hypersenzitivitou na jakoukoli složku přípravku Bamlanivimab nesmí tento přípravek obdržet.
6. Předepisující lékař nebo jím určená osoba jsou zodpovědní za povinné hlášení

všech chyb v medikaci a nežádoucích účinků, které mohou potenciálně souviset s léčbou přípravkem Bamlanivimab, a to v případě závažných* nežádoucích účinků do 7 kalendářních dní od počátku nežádoucího účinku.

Jakékoli podezření na nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv přes webové rozhraní www.sukl.cz - Hlášení pro SÚKL/Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku: <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.

Tato informace může být také hlášena společnosti Eli Lilly ČR e-mailem: phv_czsk@lilly.com.

*Závažné nežádoucí účinky jsou definované jako nežádoucí účinky

- které mají za následek úmrtí,
- život ohrožující nežádoucí účinky,
- vyžadující hospitalizaci nebo prodloužení již probíhající hospitalizace,
- které mají za následek trvalou nebo významnou neschopnost nebo výrazné narušení schopnosti provádět běžné denní činnosti,
- které se projeví jako vrozená anomálie / vrozená vada,
- které vyžadují lékařskou či chirurgickou intervenci za účelem zabránění úmrtí, život ohrožující příhodě, hospitalizaci, postižení nebo vrozené anomálii.

7. Předepisující lékař nebo jím určená osoba musí poskytnout součinnost Státnímu Ústavu pro kontrolu léčiv týkající se informací o nežádoucích účincích a lékových pochybeních po podání přípravku Bamlanivimabu.

SCHVÁLENÉ DOSTUPNÉ ALTERNATIVY

Neexistuje odpovídající, schválená a dostupná alternativa přípravku Bamlanivimab pro léčbu pacientů, kteří mají lehké až středně těžké onemocnění COVID-19, u nichž je riziko progresu do těžké formy onemocnění COVID-19 nebo hospitalizace.

ORGÁN PRO VYDÁNÍ TOHOTO MIMOŘÁDNÉHO POVOLENÍ

Ministerstvo zdravotnictví ČR může v souladu s §8, odst. 6 zákona o léčivech při předpokládaném nebo potvrzeném šíření původců onemocnění výjimečně dočasně rozhodnutím vydaným po vyžádání odborného stanoviska Státního ústavu pro kontrolu léčiv povolit distribuci, výdej a používání neregistrovaného humánního léčivého přípravku. V takovém případě držitelé rozhodnutí o registraci, výrobci léčivých přípravků a zdravotničtí pracovníci nenesou odpovědnost za důsledky vyplývající z takového použití léčivého přípravku.

Právě pandemie onemocnění COVID-19 odůvodňuje použití neregistrovaného léčivého přípravku Bamlanivimab k léčbě lehkého onemocnění COVID-19 u dospělých a pediatrických pacientů (ve věku 12 let a starších, kteří váží nejméně 40 kg) s pozitivním přímým průkazem viru SARS-CoV-2, u nichž je vysoké riziko progresu do těžké formy onemocnění COVID-19 nebo hospitalizace. Jako zdravotnický pracovník, musíte postupovat v souladu se závaznými požadavky výše.

Ačkoli dostupné vědecké informace jsou omezené, na základě celkových vědeckých důkazů, které jsou k dnešnímu dni k dispozici, lze odůvodněně předpokládat, že přípravek Bamlanivimab může být účinný v léčbě lehkého až středně těžkého onemocnění COVID-19 u některých vysoce rizikových pacientů, kteří jsou vyjmenováni v tomto souhrnu. Je možné, že budete kontaktováni a požádáni o poskytnutí informací, které pomohou při hodnocení použití přípravku v průběhu této krize.

Tato výjimka pro přípravek Bamlanivimab skončí, až Ministerstvo zdravotnictví rozhodne, že okolnosti odůvodňující toto mimořádné povolení již pominuly, nebo pokud se změní stav registrace přípravku tak, že toto mimořádné povolení již nebude potřeba.

KONTAKTNÍ INFORMACE

ELI LILLY ČR, s.r.o.
Pobřežní 394/12
186 00 Praha 8
Česká republika
Tel: + 420 234 664 111

KONEC KRÁTKÉ VERZE SOUHRNU
Dlouhá verze začíná na další stránce

Pokyny pro přípravu a zacházení s léčivým přípravkem BAMLANIVIMAB

Úplné informace k předpisování přípravku Bamlanivimab k léčbě koronavirového onemocnění (COVID-19) na základě § 8 odst. 6 zákona č. 378/2007 Sb. o léčivech

ÚPLNÉ INFORMACE K PŘEDPISOVÁNÍ:

OBSAH*

- 1 SCHVÁLENÉ POUŽITÍ**
- 2 DÁVKOVÁNÍ A PODÁNÍ**
 - 2.1 Výběr pacientů
 - 2.2 Dávkování
 - 2.3 Úprava dávkování ve zvláštních populacích
 - 2.4 Příprava a podání dávky
- 3 FORMY A SÍLY DÁVKOVÁNÍ**
- 4 KONTRAINDIKACE**
- 5 VAROVÁNÍ A BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ**
 - 5.1 Hypersenzitivita včetně anafylaxe a reakcí souvisejících s infuzí
 - 5.2 Klinické zhoršení po podání přípravku Bamlanivimab
 - 5.3 Omezení přínosů a potenciální rizika u pacientů s těžkou formou onemocnění COVID-19
- 6 CELKOVÝ SOUHRN BEZPEČNOSTI**
 - 6.1 Zkušenosti z klinických hodnocení
- 7 DOPORUČENÍ SLEDOVÁNÍ PACIENTA**
- 8 POŽADAVKY A POKYNY K HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ A LÉKOVÝCH POCHYBENÍ**
- 9 DALŠÍ POŽADAVKY NA HLÁŠENÍ**
- 10 INTERAKCE S JINÝMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY**
- 11 POUŽITÍ VE ZVLÁŠTNÍCH POPULACÍCH**
 - 11.1 Těhotenství
 - 11.2 Kojení
 - 11.3 Použití v pediatrické populaci
 - 11.4 Použití u starších pacientů
 - 11.5 Porucha funkce ledvin
 - 11.6 Porucha funkce jater
 - 11.7 Další zvláštní populace
- 12 PŘEDÁVKOVÁNÍ**
- 13 POPIS**
- 14 KLINICKÁ FARMAKOLOGIE**
 - 14.1 Mechanismus účinku
 - 14.2 Farmakodynamika
 - 14.3 Farmakokinetika
- 15 INFORMACE O MIKROBIOLOGII/REZISTENCI**
- 16 NEKLINICKÁ TOXIKOLOGIE**
- 17 FARMAKOLOGICKÉ ÚDAJE A ÚDAJE O ÚČINNOSTI ZE ZVÍŘECÍCH MODELŮ**
- 18 VÝSLEDKY KLINICKÝCH HODNOCENÍ A PODPŮRNÉ ÚDAJE PRO UDĚLENÍ VÝJIMKY**
 - 18.1 Lehké až středně těžké onemocnění COVID-19 (studie BLAZE-1)
- 19 PODMÍNKY DODÁNÍ/UCHOVÁVÁNÍ A MANIPULACE**
- 20 INFORMACE PRO PACIENTY**
- 21 KONTAKTNÍ INFORMACE**

*Oddíly a pododdíly vynechané v úplných informacích k předepisování nejsou uvedeny

1 SCHVÁLENÉ POUŽITÍ

Přípravek Bamlanivimab je v rámci EUA schválen k léčbě pacientů s onemocněním COVID-19 starších 12 let, s tělesnou hmotností alespoň 40 kg, jejichž klinický stav je vyhodnocen jako lehký, nevyžadující hospitalizaci nebo léčebné podávání kyslíku za předpokladu, že doba trvání klinických příznaků nepřesahuje 7 dní a doba od zjištění positivity testu na SARS-CoV-2 nepřesahuje 3 dny a u pacienta existuje vysoké riziko zhoršení klinického stavu.

OMEZENÍ SCHVÁLENÉHO POUŽITÍ

- Přípravek Bamlanivimab není schválen pro použití u pacientů:
 - kteří jsou kvůli onemocnění COVID-19 hospitalizováni, NEBO
 - kteří kvůli onemocnění COVID-19 vyžadují kyslíkovou terapii, NEBO
 - kteří kvůli onemocnění COVID-19 potřebují zvýšení základního průtoku kyslíku v případě chronické kyslíkové terapie z důvodu jiného základního onemocnění nesouvisejícího s onemocněním COVID-19.
- U pacientů hospitalizovaných kvůli onemocnění COVID-19 nebyl pozorován přínos léčby přípravkem Bamlanivimab. Monoklonální protilátky, jako je bamlanivimab, 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 [viz *Varování a bezpečnostní opatření (5.3)*].

2 DÁVKOVÁNÍ A PODÁNÍ

2.1 Výběr pacientů

Přípravek Bamlanivimab má být podán co nejdříve po pozitivním průkazu viru SARS-CoV-2 a do 7 dnů od nástupu příznaků u dospělých a pediatrických pacientů (ve věku 12 let a starších a vážících alespoň 40 kg), u nichž je vysoké riziko progresu do těžké formy onemocnění COVID-19 nebo hospitalizace.

Charakteristika pacienta s vysokým rizikem zahrnuje alespoň jedno z následujících kritérií:

- stav po transplantaci solidního orgánu nebo transplantaci kostní dřeně,
- vaskulitida s aktuálně probíhající kombinovanou imunosupresivní léčbou nebo monoterapií kortikosteroidy,
- onkologické nebo hemato-onkologické onemocnění s aktuálně probíhající léčbou,
- plicní hypertenze v dispenzární péči,
- chronická renální insuficience v pravidelném dialyzačním programu,
- index tělesné hmotnosti (BMI) ≥ 40 ,
- chronická obstrukční choroba ve stadiu GOLD III a IV (ve stadiu GOLD IV pouze u pacientů bez nutnosti domácí kyslíkové léčby), intersticiální plicní onemocnění v dispenzární péči, bronchiální astma na biologické léčbě,
- trombofilní stav v dispenzární péči.

2.2 Dávkování

Dávkování přípravku Bamlanivimab u dospělých a pediatrických pacientů (ve věku 12 let a starších, kteří vážejí nejméně 40 kg) je:

- 700 mg bamlanivimabu.

Přípravek Bamlanivimab podejte co nejdříve po pozitivním výsledku přímého průkazu viru SARS-CoV-2 a do 7 dnů od nástupu příznaků.

Bamlanivimab se musí naředit a podává se v jediné i.v. infuzi.

2.3 Úprava dávkování ve zvláštních populacích

Těhotenství a kojení

U těhotných či kojících žen není doporučena úprava dávkování [viz *Použití ve zvláštních populacích (11.1, 11.2)*].

Použití v pediatrické populaci

U pediatrických pacientů, kteří váží alespoň 40 kg a jsou ve věku 12 let či starší, není doporučena úprava dávkování. Přípravek Bamlanivimab není schválen pro pacienty vážící méně než 40 kg nebo pacienty mladší 12 let [viz *Použití ve zvláštních populacích (11.3)*].

Použití u starších pacientů

U starších pacientů není doporučena úprava dávkování [viz *Použití ve zvláštních populacích (11.4)*].

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není doporučena úprava dávkování [viz *Použití ve zvláštních populacích (11.5)*].

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou poruchou funkce jater není doporučena úprava dávkování. Bamlanivimab nebyl u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater hodnocen [viz *Použití ve zvláštních populacích (11.6)*].

2.4 Příprava a podání dávky

Příprava

Přípravek Bamlanivimab infuzní roztok musí připravit kvalifikovaný zdravotnický pracovník za použití aseptických technik:

- Připravte si materiály pro přípravu:
 - Sterilní předplněný infuzní vak z polyvinylchloridu (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 1**).
 - Jedna 20ml injekční lahvička přípravku Bamlanivimab (700 mg/20 ml).
- Vyjměte jednu injekční lahvičku přípravku Bamlanivimab z chladničky a před přípravou ji nechte ustálit na pokojovou teplotu po dobu přibližně 20 minut. **Nevystavujte zdroji přímého tepla. Netřepejte injekční lahvičkou.**
- Vizualně přípravek Bamlanivimab zkontrolujte, zda neobsahuje částice či jeho barva není změněná.
 - Bamlanivimab je čirý až opalescentní, bezbarvý až světle žlutý až světle hnědý roztok.
- Z jedné 20ml injekční lahvičky natáhněte 20 ml přípravku Bamlanivimab a injekčně jej vpravte do předplněného infuzního vaku obsahujícího 0,9% injekční roztok chloridu sodného (viz **tabulka 1**).
- Veškerý zbytek přípravku v injekční lahvičce zlikvidujte.
- Infuzní vak v ruce jemně přibližně desetkrát obraťte, aby se promíchal. **Netřepejte.**
- Tento přípravek neobsahuje konzervační látky, a proto je nezbytně naředěný infuzní roztok neprodleně podat.
 - Pokud není možné jej podat okamžitě, naředěný infuzní roztok přípravku Bamlanivimab 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.

Podávání

Přípravek Bamlanivimab infuzní roztok musí podávat kvalifikovaný zdravotnický pracovník.

- Připravte si materiály pro infuzi:
 - Infuzní set z polyvinylchloridu (PVC) nebo PVC s vrstvou polyethylenu (PE).
 - Důrazně se doporučuje používat integrované nebo přídavné 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**). 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 přípravku Bamlanivimab 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 prostředků pro uzavřenou manipulaci (CSTD), elastomerních pump a pneumatického transportu u přípravku Bamlanivimab nebylo hodnoceno.

Tabulka 1: Doporučené pokyny k ředění a podávání přípravku Bamlanivimab^a

Přípravek: Přidejte 20 ml přípravku Bamlanivimab (1 injekční lahvičku) 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	270 ml/hod	16 minut
100 ml	270 ml/hod	27 minut
150 ml	270 ml/hod	38 minut
250 ml	270 ml/hod	60 minut

^a 700 mg bamlanivimabu (20 ml) se přidává do infuzního vaku a podává v jediné intravenózní infuzi.

Uchovávaní

Tento přípravek neobsahuje konzervační látky, a proto je nezbytné naředěný infuzní roztok okamžitě podat. Pokud není možné jej podat okamžitě, naředěný infuzní roztok přípravku Bamlanivimab 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.

3 FORMY A SÍLY DÁVKOVÁNÍ

Přípravek Bamlanivimab je sterilní, čirý až opalescentní, bezbarvý až světle žlutý až světle hnědý roztok, který neobsahuje konzervační látky a je dostupný jako:

- Injekce: 700 mg/20 ml (35 mg/ml) v jednodávkové injekční lahvičce.

4 KONTRAINDIKACE

Žádné.

5 VAROVÁNÍ A BEZPEČNOSTNÍ OPATŘENÍ

Pro bamlanivimab existují jen omezené klinické údaje. Mohou se objevit závažné a neočekávané nežádoucí účinky, které zatím nebyly při používání bamlanivimabu hlášeny.

5.1 Hypersenzitivita včetně anafylaxe a reakcí souvisejících s infuzí

Při podání bamlanivimabu byly pozorovány závažné hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe. Pokud se objeví známky či příznaky klinicky významné hypersenzitivní reakce nebo anafylaxe, ihned ukončete podávání a podejte odpovídající léčivé přípravky či zahajte podpůrnou léčbu.

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

Mezi známky a příznaky reakcí souvisejících s infuzí mohou patřit:

- horečka, obtíže při dýchání, snížená saturace kyslíkem, zimnice, únava, arytmie (např. fibrilace síní, sinusová tachykardie, bradykardie), bolest nebo diskomfort na hrudi, slabost, změna mentálního stavu, nauzea, bolest hlavy, bronchospasmus, hypotenze, hypertenze, angioedém, podráždění hrdla, vyrážka včetně kopřivky, pruritus, myalgie, závratě a pocení.

Dojde-li k reakci související s infuzí, zvažte zpomalení nebo zastavení infuze, podejte odpovídající léčivé přípravky či zahajte podpůrnou léčbu.

5.2 Klinické zhoršení po podání přípravku Bamlanivimab

Bylo hlášeno klinické zhoršení onemocnění COVID-19 po podání bamlanivimabu 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 nich mohou vyžadovat hospitalizaci. Není známo, zda tyto příhody souvisely s použitím bamlanivimabu, nebo k nim došlo v důsledku progresu onemocnění COVID-19.

5.3 Omezení přínosů a potenciální rizika u pacientů s těžkou formou onemocnění COVID-19

U pacientů hospitalizovaných kvůli onemocnění COVID-19 nebyl pozorován přínos léčby bamlanivimabem. Monoklonální protilátky, jako je bamlanivimab, 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. Bamlanivimab tedy není schválen pro použití u pacientů *[viz Omezení schváleného použití]*:

- kteří jsou kvůli onemocnění COVID-19 hospitalizovaní, NEBO
- kteří kvůli onemocnění COVID-19 vyžadují kyslíkovou terapii, NEBO
- kteří kvůli onemocnění COVID-19 potřebují zvýšení základního průtoku kyslíku v případě chronické kyslíkové terapie z důvodu jiného základního onemocnění nesouvisejícího s onemocněním COVID-19.

6 CELKOVÝ SOUHRN BEZPEČNOSTI

Celkem bylo v klinických hodnoceních bamlanivimabu vystaveno 1 350 subjektů, a to jak hospitalizovaných, tak nehospitalizovaných.

6.1 Zkušenosti z klinických hodnocení

Bezpečnost bamlanivimabu je založena na průběžných údajích z hodnocení fáze 2, které zahrnuje 465 ambulantních (nehospitalizovaných) subjektů s onemocněním COVID-19.

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. Subjekty byly léčeny jedinou infuzí bamlanivimabu v dávkách 700 mg (n = 101), 2800 mg (n = 107), 7000 mg (n = 101), nebo placebem (n = 156).

Na základě údajů od 309 subjektů léčených bamlanivimabem, které byly sledovány po dobu alespoň 28 dní po léčbě, se nežádoucí příhody vyskytly u 23 % subjektů léčených bamlanivimabem a u 26 % subjektů léčených placebem. Závažné nežádoucí příhody se vyskytly u jednoho subjektu léčeného placebem (1 %) a u žádného subjektu léčeného bamlanivimabem.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími příhodami byl pocit na zvracení. Tabulka 2 ukazuje nežádoucí příhody hlášené u alespoň 1 % pacientů v jakékoli léčebné skupině. Bamlanivimab není schválen v dávkách 2800 mg nebo 7000 mg.

Tabulka 2: Nežádoucí příhody vznikající při léčbě hlášené u alespoň 1 % všech subjektů ve studii BLAZE-1

Preferovaný termín	Placebo n = 156 %	Bamlanivimab			Celkem n = 309 %
		700 mg n = 101 %	2800 mg n = 107 %	7000 mg n = 101 %	
Pocit na zvracení	4 %	3 %	4 %	5 %	4 %
Průjem	5 %	1 %	2 %	7 %	3 %
Závrať	2 %	3 %	3 %	3 %	3 %
Bolest hlavy	2 %	3 %	2 %	0 %	2 %
Pruritus	1 %	2 %	3 %	0 %	2 %
Zvracení	3 %	1 %	3 %	1 %	2 %

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. Podávání infuzí bylo zastaveno. Všechny reakce vyžadovaly léčbu, jedna podání epinefrinu. Všechny příhody odezněly.

Ve studii BLAZE-1 byly neodkladné nezávažné hypersenzitivní příhody zaznamenány u 2 % subjektů léčených bamlanivimabem a u 1 % subjektů léčených placebem. Hlášené příhody pruritu, zčervenání a hypersenzitivity byly mírné, jeden otok obličeje byl středně těžký. Všechny příhody odezněly [viz *Varování a bezpečnostní opatření (5.1)*].

7 DOPORUČENÍ SLEDOVÁNÍ PACIENTA

V průběhu infuze sledujte klinický stav pacientů a pacienty sledujte ještě alespoň

jednu hodinu po dokončení infuze [viz Varování a bezpečnostní opatření (5.1) a Zkušenosti z klinických hodnocení (6.1)].

8 POŽADAVKY A POKYNY K HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ A LÉKOVÝCH POCHYBENÍ

Stále probíhají klinické studie hodnotící bezpečnost bamlanivimabu [viz Celkový souhrn bezpečnosti (6)].

Předepisující lékař nebo jím určená osoba jsou zodpovědní za povinné hlášení všech chyb v medikaci a všech nežádoucích účinků, k nimž dojde v průběhu používání bamlanivimabu a jsou považovány za potenciálně související s bamlanivimabem. Závažné nežádoucí účinky splňující následující kritéria, musí být hlášeny do 7 kalendářních dní od počátku nežádoucího účinku:

- úmrtí,
- život ohrožující nežádoucí účinky,
- hospitalizace nebo prodloužení již probíhající hospitalizace,
- perzistentní nebo významná neschopnost nebo výrazné narušení schopnosti provádět běžné denní činnosti,
- vrozená anomálie / vrozená vada,
- lékařská či chirurgická intervence za účelem zabránění úmrtí, život ohrožující příhodě, hospitalizaci, postižení nebo vrozené anomálii.

Jakékoli podezření na nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv přes webové rozhraní www.sukl.cz - Hlášení pro SÚKL/Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku: <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.

9 DALŠÍ POŽADAVKY NA HLÁŠENÍ

Výše uvedené informace mohou být také hlášeny společnosti Eli Lilly ČR e-mailem: phv_czsk@lilly.com.

10 INTERAKCE S JINÝMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY

Bamlanivimab se nevyklučuje ledvinami, ani není metabolizován enzymy cytochromu P450. Interakce se souběžně podávanými léčivými přípravky, které jsou vylučovány ledvinami nebo které jsou substráty, induktory či inhibitory enzymů P450, jsou tedy nepravděpodobné.

11 POUŽITÍ VE ZVLÁŠTNÍCH POPULACÍCH

11.1 Těhotenství

Souhrn rizika

K hodnocení rizik souvisejících s přípravkem s ohledem na vrozené vady, potraty nebo nežádoucí výsledky těhotenství pro matku či plod nejsou dostatečné údaje. Bamlanivimab je v těhotenství třeba používat pouze v případě, pokud potenciální přínosy převáží nad potenciálními riziky pro matku a plod.

S bamlanivimabem nebyly provedeny žádné neklinické studie reprodukční toxicity.

Ve studii zkřížené reaktivity tkání při použití bamlanivimabu na tkáních lidského plodu nebyla detekována žádná vazba vyvolávající znepokojení z klinického hlediska. O lidských imunoglobulinech G1 (IgG1) je známo, že prochází skrze placentární bariéru, a tedy bamlanivimab může být přenášen z matky na vyvíjející se plod. Není známo, zda tento potenciální přenos bamlanivimabu vyvíjejícímu se plodu poskytuje jakýkoli léčebný přínos či riziko.

Odhadované základní riziko významných vrozených vad a potratu pro danou populaci není známo. U všech těhotenství je základní riziko vrozené vady, potratu nebo jiných nežádoucích výsledků. V obecné populaci USA se odhaduje, že základní riziko významných vrozených vad a abortů u klinicky potvrzených těhotenství je 2 až 4 % a 15 až 20 %, resp.

11.2 Kojení

Souhrn rizika

O přítomnosti bamlanivimabu v lidském nebo zvířecím mateřském mléce, účincích na kojené dítě nebo účincích na tvorbu mateřského mléka nejsou dostupné údaje. Je známo, že IgG matky se vyskytují v lidském mateřském mléku. Přínosy kojení pro vývoj a zdraví je třeba zvážit společně s klinickou potřebou bamlanivimabu matky, všemi potenciálními nežádoucími účinky bamlanivimabu na kojené dítě a se základním onemocněním matky. Kojící ženy s onemocněním COVID-19 mají postupovat dle klinických pokynů říkajících, jak zamezit expozici kojence onemocnění COVID-19.

11.3 Použití v pediatrické populaci

Bezpečnost a účinnost bamlanivimabu u pediatrických pacientů nebyla dosud stanovena. Očekává se, že při doporučeném režimu dávkování dojde u pacientů ve věku 12 let nebo starších, kteří váží nejméně 40 kg, k sérovým expozicím bamlanivimabu srovnatelným těm pozorovaným u dospělých, založených na farmakokinetickém (FK) modelování, které zahrnovalo vliv změn tělesné hmotnosti spojených s věkem na clearance a distribuční objem.

11.4 Použití u starších pacientů

Z 309 pacientů, kteří ve studii BLAZE-1 obdrželi bamlanivimab, bylo 11 % ve věku 65 let a starších a 3 % ve věku 75 let a starších. Na základě populačních farmakokinetických analýz nebyl ve FK u geriatrických pacientů v porovnání s mladšími pacienty rozdíl.

11.5 Porucha funkce ledvin

Bamlanivimab se nevylučuje močí intaktní, neočekává se tedy, že by porucha funkce ledvin ovlivnila expozici bamlanivimabu.

11.6 Porucha funkce jater

Na základě populační FK analýzy není významný rozdíl ve FK bamlanivimabu u pacientů s lehkou poruchou funkce jater v porovnání s pacienty s normální funkcí jater. Bamlanivimab nebyl u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater hodnocen.

11.7 Další zvláštní populace

Na základě populační FK analýzy není FK bamlanivimabu ovlivněna pohlavím, rasou ani závažností onemocnění. Tělesná hmotnost neměla klinicky významný vliv na FK bamlanivimabu u dospělých pacientů s onemocněním COVID-19, jejichž tělesná hmotnost byla v rozmezí od 41 kg do 173 kg.

12 PŘEDÁVKOVÁNÍ

V klinických hodnoceních byly bez toxicity limitující dávku podávány dávky až do 7000 mg (10krát vyšší než doporučená dávka). Léčba předávkování bamlanivimabem se má sestávat z obecné podpůrné léčby zahrnující sledování základních životních funkcí a pozorování klinického stavu pacienta. Pro předávkování bamlanivimabem neexistuje specifické antidotum.

13 POPIS

Přípravek Bamlanivimab je lidský imunoglobulin G-1 (varianta IgG1), monoklonální protilátka sestávající ze dvou identických lehkých řetězců polypeptidů, z nichž každý obsahuje 214 aminokyselin, a dvou identických těžkých řetězců polypeptidů, z nichž každý obsahuje 455 aminokyselin. Vyrábí se technologií rekombinantní DNA v buněčné linii CHO (Chinese Hamster Ovary) odvozenou z buněk křečička čínského a má molekulární váhu 146 kDa.

Přípravek Bamlanivimab je sterilní, čirý až opalescentní, bezbarvý až světle žlutý až světle hnědý roztok, který neobsahuje konzervační látky a je dostupný v jednodávkové injekční lahvičce pro intravenózní infuzi po naředění.

Jeden ml obsahuje 35 mg přípravku Bamlanivimabu a histidin (0,4 mg), monohydrát histidin hydrochloridu (0,6 mg), chlorid sodný (2,9 mg), sacharosu (60 mg), polysorbát 80 (0,5 mg) a vodu pro injekci. Roztok přípravku Bamlanivimab má pH v rozmezí 5,5–6,5.

14 KLINICKÁ FARMAKOLOGIE

14.1 Mechanismus účinku

Bamlanivimab je rekombinantní neutralizační lidská IgG1k monoklonální protilátka (mAb) proti spike proteinu viru SARS-CoV-2. V Fc oblasti není modifikována. Bamlanivimab se váže na spike protein s disociační konstantou $K_D = 0,071$ nM a blokuje navázání spike proteinu na lidský ACE2 receptor s hodnotou IC_{50} 0,025 μ g/ml.

14.2 Farmakodynamika

Studie fáze 2 hodnotila bamlanivimab v rozmezí dávky od 1–10krát doporučená dávka (700 až 7000 mg) bamlanivimabu u pacientů s lehkým až středně těžkým onemocněním COVID-19. V tomto dávkovém rozmezí byl pro účinnost bamlanivimabu v závislosti na virové náloži a klinických výsledcích léčby identifikován plochý vztah dávka–účinek.

14.3 Farmakokinetika

Farmakokinetický profil bamlanivimabu je po jediném i.v. podání lineární a úměrný dávce v rozmezí od 700 mg do 7000 mg. Ve FK bamlanivimabu nebyly rozdíly mezi účastníky s těžkým / středně těžkým onemocněním, kteří byli hospitalizováni, a ambulantními účastníky s lehkým / středně těžkým onemocněním.

Absorpce

Průměrná maximální koncentrace (C_{max}) při 700 mg bamlanivimabu byla 196 μ g/ml (90% CI: 102 až 378 μ g/ml) přibližně po jedné hodině po podání 700 mg i.v. infuze.

Distribuce

Střední distribuční objem bamlanivimabu (V) byl 2,87 l pro centrální kompartment a 2,71 l pro periferní kompartment. Variabilita mezi subjekty byla 23,2 % CV.

Metabolismus

Očekává se, že se bamlanivimab rozloží na malé peptidy a aminokyseliny v katabolických drahách obdobně jako endogenní IgG protilátky.

Eliminace

Clearance (CL) bamlanivimabu byla 0,27 l/hod (variabilita mezi subjekty 22,3 % CV) a střední zdánlivý terminální eliminační poločas byl 17,6 dní (variabilita mezi subjekty 15,8 % CV). Po podání jediné 700mg i.v. dávky bylo možné bamlanivimab kvantifikovat po dobu alespoň 29 dní. Střední koncentrace byla 22 µg/ml (90 % CI: 10,7 až 41,6 µg/ml) v 29. den.

Zvláštní populace:

Na základě populační FK analýzy nebyl FK profil bamlanivimabu ovlivněn věkem, pohlavím, rasou ani závažností onemocnění. Tělesná hmotnost neměla klinicky významný vliv na FK bamlanivimabu u dospělých pacientů s onemocněním COVID-19, jejichž tělesná hmotnost byla v rozmezí od 41 kg do 173 kg [viz *Použití ve zvláštních populacích (11.4, 11.7)*].

Pediatrická populace

FK bamlanivimabu nebyla u pediatrických pacientů hodnocena.

Na základě modelování a simulace se očekává, že u doporučeného dávkovacího režimu bude dosaženo srovnatelných plazmatických expozic bamlanivimabu u pediatrických pacientů ve věku 12 let a starších, kteří váží nejméně 40 kg, jako u dospělých pacientů [viz *Použití ve zvláštních populacích (11.3)*].

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Bamlanivimab se nevylučuje močí intaktní, tedy se neočekává, že by porucha funkce ledvin ovlivnila expozici bamlanivimabu [viz *Použití ve zvláštních populacích (11.5)*].

Pacienti s poruchou funkce jater

Na základě populační FK analýzy není významný rozdíl ve FK bamlanivimabu u pacientů s lehkou poruchou funkce jater v porovnání s pacienty s normální funkcí jater. Bamlanivimab nebyl u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater hodnocen [viz *Použití ve zvláštních populacích (11.6)*].

Interakce s jinými léčivými přípravky:

Bamlanivimab se nevylučuje ledvinami, ani není metabolizován enzymy cytochromu P450. Interakce se souběžně podávanými léčivými přípravky, které jsou vylučovány ledvinami nebo které jsou substráty, induktory či inhibitory enzymů P450, jsou tedy nepravděpodobné.

15 INFORMACE O MIKROBIOLOGII/REZISTENCI

Antivirový účinek

Neutralizační účinek bamlanivimabu v buněčné kultuře proti viru SARS-CoV-2 byl stanoven pomocí modelu dávka-odpověď kvantifikujícího redukci plaku pomocí kultivovaných Vero E6 buněk. Bamlanivimab neutralizoval izolát USA/WA/1/2020 viru SARS-CoV-2 s odhadovanou hodnotou EC₅₀ = 0,14 nM (0,02 µg/ml).

Bamlanivimab prokázal buněčně zprostředkovanou cytotoxicitu závislou na protilátkách na reportérových Jurkat buňkách exprimujících FcγRIIIa po kontaktu s cílovými buňkami exprimujícími spike protein. Bamlanivimab v analýzách založených na buňkách nevyvolal cytotoxicitu závislou na komplementu. 18

Protilátkami zprostředkovaný vzestup (ADE - Antibody Dependent Enhancement)

infekce

Riziko toho, že by bamlanivimab mohl zprostředkovat proniknutí (uptake) viru a jeho replikaci imunitními buňkami, bylo hodnoceno na buněčných liniích THP-1 a Raji a primárních lidských makrofázích. Tento experiment v imunitních buňkách vystavených viru SARS-CoV-2 neprokázal produktivní virovou infekci při koncentracích bamlanivimabu až do 100násobku pod hodnotou EC₅₀.

Antivirová rezistence

Existuje potenciální riziko selhání léčby, je spojené s rozvojem variant viru, které budou rezistentní na bamlanivimab.

Neklinické studie používající sériové pasáže viru SARS-CoV-2 a řízenou evoluci spike proteinu identifikovaly substituce aminokyselin E484K, F490S, Q493R a S494P v receptorové vazebné doméně spike proteinu, které způsobily pokles citlivosti na bamlanivimab. Bylo to zjištěno v neutralizačních analýzách používajících vir SARS-CoV-2 (F490S a S4949P: > 485násobné, respektive > 71násobné snížení) nebo pseudovirus založený na viru vezikulární stomatitidy (všechny varianty > 100násobné snížení).

Vzhledem k rostoucí celosvětové prevalenci N501Y byly provedeny analýzy s pseudovirem a při použití této substituce nebyla zaznamenána žádná ztráta citlivosti na bamlanivimab.

Probíhá genotypové a fenotypové testování, aby bylo možné v klinických studiích sledovat varianty spike proteinu spojené s potenciální rezistencí na bamlanivimab. Na počátku klinického hodnocení BLAZE-1 byly známé varianty rezistentní na bamlanivimab pozorovány s frekvencí 0,27 % (1/375). Ve stejném hodnocení byly detekovány varianty vznikající při léčbě na pozicích aminokyselin spike proteinu E484, F490 a S494 a zahrnuly E484A/D/G/K/Q/V, F490L/S/V a S494L/P. K dnešnímu dni byly fenotypicky zhodnoceny pouze varianty E484K/Q, F490S a S494P. Vzhledem ke všem variantám detekovaným v pozicích E484, F490 a S494 neslo 9,2 % (9/98) a 6,1 % (6/98) účastníků v rameni 700 mg bamlanivimabu takovou variantu po začátku studie ve ≥ 15 %, respektive ≥ 50 % frakcích alel, v porovnání s 8,2 % (8/97), respektive 4,1 % (4/97) účastníků v rameni s placebem. Většina těchto variant byla poprvé detekována 7. den po zahájení léčby a mnoho z nich bylo detekováno pouze v jeden časový bod (rameno 700 mg: 5/9, respektive 2/6 v ≥ 15 %, respektive ≥ 50 % frakcích alel; rameno s placebem: 8/8, respektive 4/4). V rameni 700 mg bamlanivimabu byly tyto varianty detekovány častěji u vysoce rizikových účastníků (14,0 % [6/43] a 9,3 % [4/43] při ≥ 15 %, respektive ≥ 50 % frakcích alel, vs. 2,4 % [1/41], respektive 0 % [0/41] v rameni s placebem).

Je možné, že varianty související s rezistencí na bamlanivimab mohou mít zkříženou rezistenci na jiné mAb cílící na receptorovou vazebnou doménu viru SARS-CoV-2. Klinický dopad není známý.

Klinický význam těchto poznatků není známý.

Utlumení imunitní odpovědi

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

16 NEKLINICKÁ TOXIKOLOGIE

Studie kancerogenity, mutageny a reprodukční toxikologie bamlanivimabu nebyly provedeny. 19

V toxikologických studiích u potkanů nebyly po intravenózním podání

bamlanivimabu pozorovány žádné nežádoucí účinky. Byla pozorována zvýšení neutrofilů, která však nebyla nežádoucí.

Ve studiích zkřížené reaktivity tkání na lidských dospělých tkáních a tkáních plodu nebyla detekována žádná vazba vyvolávající znepokojení z klinického hlediska.

17 FARMAKOLOGICKÉ ÚDAJE A ÚDAJE O ÚČINNOSTI ZE ZVÍŘECÍCH MODELŮ

Farmakologie *in vivo* účinnosti

Profylaktické podání bamlanivimabu samicím opice makak rhesus (n = 3 nebo 4 na skupinu) vyvolalo v porovnání s kontrolními zvířaty 1 až 4 log₁₀ snížení virové nálože (genomové RNA) a virové replikace (subgenomové RNA) ve vzorcích bronchoalveolární laváže; účinek na virovou RNA ve výtěrech z hrdla a nosu po naočkování virem SARS-CoV-2 byl však nižší. Použitelnost těchto poznatků v prostředí profylaktické léčby není známa.

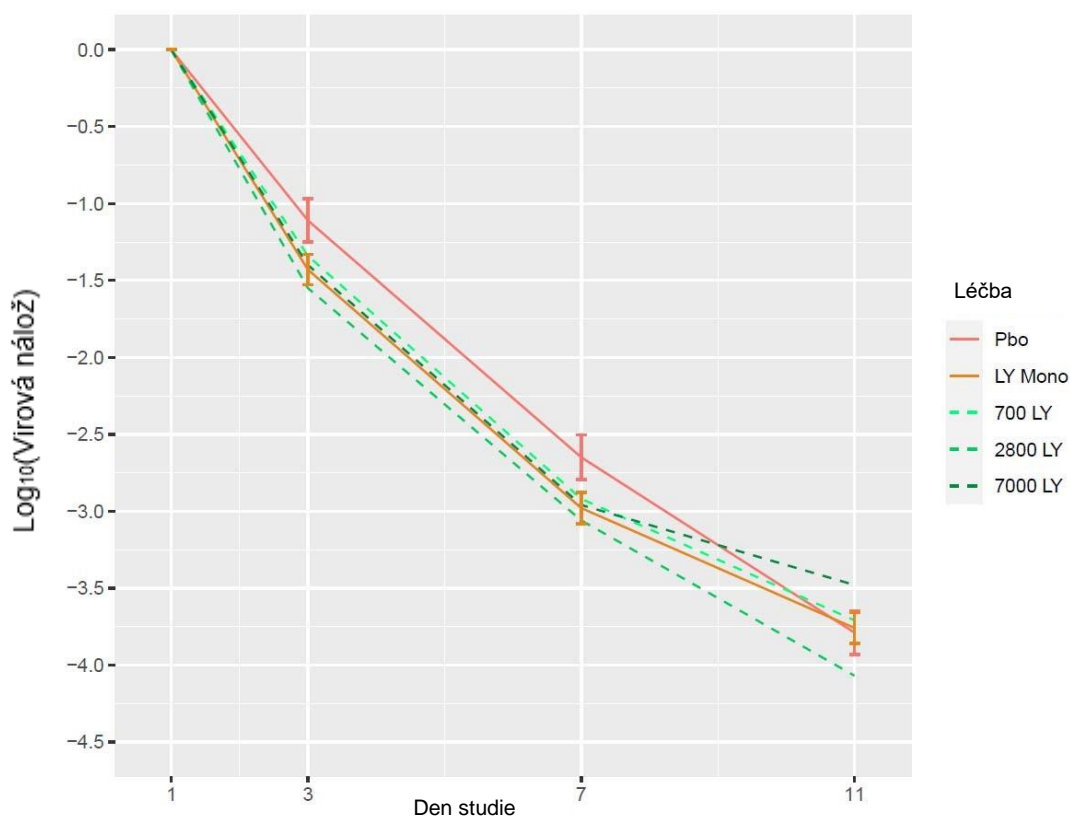
18 VÝSLEDKY KLINICKÝCH HODNOCENÍ A PODPŮRNÉ ÚDAJE UDĚLENÍ VÝJIMKY

18.1 Lehké až středně těžké onemocnění COVID-19 (studie BLAZE-1)

Data podporující udělení výjimky jsou založena na průběžné analýze studie BLAZE-1, jež byla provedena poté, kdy všechny zařazené subjekty dokončily alespoň 29. den hodnocení. BLAZE-1 je randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické hodnocení zkoumající bamlanivimab k léčbě subjektů s mírným až středně těžkým onemocněním COVID-19 (subjektů 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, který byl alespoň mírné závažnosti. Léčba byla zahájena do tří dnů po obdržení klinického vzorku pro první pozitivní stanovení infekce virem SARS-CoV-2. Subjekty byly léčeny jedinou infuzí bamlanivimabu (v dávkách 700 mg [n = 101], 2800 mg [n = 107], 7000 mg [n = 101]), nebo placebo (n = 156).

Na počátku studie byl medián věku 45 let (s tím, že 12 % subjektů bylo ve věku 65 let nebo starších); 55 % subjektů byly ženy, 88 % byli běloši, 44 % byli Hispánci nebo Latinoameričané a 6 % byli černoši; 44 % subjektů bylo považováno za vysoce rizikové (viz definice v oddíle 2). U subjektů se vyskytovalo mírné (76 %) až středně těžké (24 %) onemocnění COVID-19. Průměrná doba trvání příznaků byla 5 dní. Průměrná virová nálož dle parametru Ct (fluorescenčního prahu) byla na počátku studie 24. Výchozí demografie a charakteristiky onemocnění byly mezi skupinami s placebem a bamlanivimabem dobře vyrovnané.

Předem určený primární cílový parametr tohoto hodnocení fáze 2 byla změna ve virové náloži od počátku studie do 11. dne ve skupině s bamlanivimabem v porovnání s placebem. U většiny subjektů, včetně těch užívajících placebo, došlo do 11. den k účinnému odstranění viru (obrázek 1).



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

Ačkoli jako primární cílový parametr v tomto hodnocení fáze 2 byla použita virová nálož, nejdůležitější průkaz toho, že bamlanivimab může být účinný, přinesl předem definovaný sekundární cílový parametr hospitalizací nebo návštěv oddělení urgentního příjmu souvisejících s onemocněním COVID-19 do 28 dní po léčbě. U nižšího podílu subjektů léčených bamlanivimabem došlo k progresi hospitalizací nebo návštěv oddělení urgentního příjmu souvisejících s onemocněním COVID-19 v porovnání se subjekty léčenými placebem (tabulka 3). Výsledky tohoto cílového parametru naznačily relativně plochý vztah dávka-odpověď.

Tabulka 3: 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	6 %
Bamlanivimab 700 mg	101	1	1 %
Bamlanivimab 2800 mg	107	2	2 %
Bamlanivimab 7000 mg	101	2	2 %
Všechny dávky bamlanivimabu	309	5	2 %

^a n = počet léčených pacientů v analýze.

Snížení absolutního rizika bamlanivimabu v porovnání s placebem je vyšší u subjektů, u nichž je vyšší riziko hospitalizací podle kritérií vysokého rizika (tabulka 4).

Tabulka 4: Podíl subjektů s příhodami vyžadujícími hospitalizaci nebo návštěvu oddělení urgentního příjmu u subjektů s vyšším rizikem hospitalizace

Léčba	n _a	Příhody	Podíl subjektů %
Placebo	69	7	10 %
Bamlanivimab 700 mg	46	1	2 %
Bamlanivimab 2800 mg	46	1	2 %
Bamlanivimab 7000 mg	44	2	5 %
Všechny dávky bamlanivimabu	136	4	3 %

^a n = počet léčených pacientů v analýze.

Medián doby do zlepšení příznaků, které byly zaznamenávány do deníku příznaků v rámci hodnocení každý den, byl 6 dní pro subjekty léčené bamlanivimabem v porovnání s 8 dny pro subjekty léčené placebem. Mezi hodnocenými příznaky byl kašel, dušnost, pocit horečky, únava, bolest 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.

19 PODMÍNKY DODÁNÍ/UCHOVÁVÁNÍ A MANIPULACE

Přípravek Bamlanivimab je sterilní, čirý až opalescentní, bezbarvý až světle žlutý až světle hnědý roztok, který neobsahuje konzervační látky a je dodáván v jednodávkové injekční lahvičce.

Přípravek Bamlanivimab je dodáván jako:

Protilátka	Koncentrace	Velikost balení	NDC
Bamlanivimab	700 mg/20 ml (35 mg/ml)	Jedna injekční lahvička v krabičce	0002-7910-01

Uchování a manipulace

Přípravek Bamlanivimab neobsahuje konzervační látky. Nepoužité části zlikvidujte.

Neotevřené injekční lahvičky uchovávejte v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C v originální krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

CHRAŇTE PŘED MRAZEM, NETŘEPEJTE A NEVYSTAVUJTE PŘÍMÉMU SVĚTLU.

Roztok v injekční lahvičce je před podáním nutné naředit. Připravený infuzní roztok je určen k okamžitému použití. Pokud není možné jej podat okamžitě, naředěný infuzní roztok přípravku Bamlanivimab 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.

20 INFORMACE PRO PACIENTY

Pacienti léčení přípravkem Bamlanivimab se musí dále izolovat a jednat v souladu s opatřeními pro kontrolu šíření infekce dle národních pokynů (např. nosit ústenku, dodržovat společenský odstup, nesdílet osobní věci, čistit a dezinfikovat povrchy, kterých se často někdo dotýká, a často si mýt ruce). Viz také dokument „Informace pro pacienty, rodiče a pečující osoby“.

21 KONTAKTNÍ INFORMACE

Další informace naleznete na stránce:

www.bamlanivimabhcpinfo.com

V případě dotazů se prosím obraťte na místní oddělení medicínských informací:

medinfo_cz@lilly.com

Česká republika

ELI LILLY ČR, s.r.o.

Pobřežní 394/12

186 00 Praha 8

Česká republika

Tel: + 420 234 664 111

Datum poslední revize textu 17.2.2021.