

Informationen für Angehörige der medizinischen Fachkreise

Dieses Arzneimittel ist noch nicht vollständig geprüft und hat noch keine Genehmigung durch die Europäische Arzneimittelagentur oder die zuständige deutsche Bundesoberbehörde erhalten.

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bamlanivimab 700mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 700mg Bamlanivimab in 20 ml (35mg/ml). Bamlanivimab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG1 Antikörper. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Die Lösung ist klar bis leicht opaleszent und farblos bis leicht gelblich bzw. bräunlich.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bamlanivimab ist zur Behandlung von mit SARS-COV 2 infizierten Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 40 kg angezeigt,

- die milde bis moderate Symptome haben und
- die Risikofaktoren für einen schweren Verlauf aufweisen.

Risikofaktoren sind

- Alter über 60;
- Übergewicht;
- kardiovaskuläre Erkrankungen, einschließlich Hypertonie;
- chronische Lungenerkrankungen einschließlich Asthma;
- Diabetes Typ 1 und 2;
- chronische Nierenerkrankungen einschließlich Dialysepatienten;
- chronische Lebererkrankungen
- Immunsuppression, durch die Patienten nach Einschätzung des behandelnden Arztes ein erhöhtes Risiko aufweisen, z. B. Tumorpatienten, knochenmark- oder organtransplantierte Patienten, HIV-Patienten, deren Erkrankung schlecht kontrolliert ist;
- Sichelzellanämie oder Thalassämie;
- durch Medikamente geschwächtes Immunsystem.

Bei Patienten, die aufgrund von COVID-19 hospitalisiert waren, wurde kein Nutzen einer Behandlung mit Bamlanivimab beobachtet. Daher sollte Bamlanivimab nicht bei Patienten angewendet werden, die

- aufgrund von COVID-19 hospitalisiert sind;
- aufgrund von COVID-19 eine Sauerstofftherapie erhalten;
- COVID-19 bedingt einen zunehmenden Sauerstoffbedarf bei chronischer Sauerstofftherapie aufgrund einer präexistenten Komorbidität aufweisen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss von einem qualifizierten Arzt eingeleitet und überwacht werden. Die Behandlung sollte unter Bedingungen erfolgen, unter denen eine Behandlung einer Infusionsreaktion/allergischen Reaktion möglich ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosis für Bamlanivimab ist eine Einzelinfusion von 700mg, die innerhalb von 3 Tagen nach dem positiven SARS-CoV-2-Test und innerhalb von 10 Tagen nach Auftreten der Symptome verabreicht wird. Die Infusion sollte über 60 Minuten verabreicht werden.

Art der Anwendung

- Die Bamlanivimab-Infusionslösung sollte von qualifiziertem medizinischen Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen hergestellt werden:
- Nehmen Sie die konzentrierte Bamlanivimab-Lösung aus dem Kühlschrank und lassen Sie sie vor der Zubereitung auf Raumtemperatur kommen. Nicht direkter Hitze aussetzen.
- Prüfen Sie Bamlanivimab visuell auf Partikel und Verfärbungen.
 - Bamlanivimab ist eine klare bis leicht opaleszierende und farblose bis leicht gelbliche bzw. bräunliche Lösung.
- Fläschchen vorsichtig per Hand wenden. Nicht schütteln.
- Verdünnen Sie die konzentrierte Bamlanivimab-Lösung in einem 250 ml vorgefüllten 0,9%igen Natriumchloridbeutel für die intravenöse Infusion gemäß Tabelle 1.
- Wenden Sie den IV-Beutel vorsichtig, um ihn zu mischen. Nicht schütteln.
- Verabreichen Sie verdünnte Lösung als intravenöse Infusion gemäß der Infusionsrate und -zeit in Tabelle 1.
- Entsorgen Sie nicht verwendetes Produkt.

Dieses Produkt ist frei von Konservierungsstoffen. Daher sollte die vorbereitete Lösung sofort verabreicht werden. Wenn eine sofortige Verabreichung nicht möglich ist, lagern Sie die verdünnte Bamlanivimab-Lösung bis zu 48 Stunden im Kühlschrank (2° C bis 8° C) oder bis zu 14 Stunden bei Raumtemperatur (unter 30° C).

Tabelle 1: Verdünnung in einem 250 ml vorgefüllten 0,9%igen Natriumchloridbeutel und anschließende Infusion von Bamlanivimab

Dosis/Volumen des Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung	Menge der zu verwendenden 0,9%ige Natriumchlorid-Lösung	Menge der hergestellten Bamlanivimab-Infusionslösung	Infusionsrate	Mindestdauer der Infusion
700 mg/20 ml (1 Durchstechflasche)	70 ml	200 ml	200 ml/hr	60 Minuten

4.3 Gegenanzeigen

Unbekannt.

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit

Es besteht die Möglichkeit einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion. Wenn Anzeichen und Symptome einer klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion auftreten, brechen Sie die Infusion sofort ab und leiten Sie eine geeignete Therapie ein.

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen wurden bei der Verabreichung von Bamlanivimab beobachtet. Sollte eine infusionsbedingte Reaktion auftreten, verlangsamen oder stoppen Sie die Infusion und behandeln Sie die dabei aufgetretenen Symptome.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nicht bekannt.

Eine Wechselwirkung mit Covid-19 Impfungen wurde nicht untersucht und kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Es ist unwahrscheinlich, dass Bamlanivimab eine direkte oder indirekte Wirkung auf Enzyme hat, die bei der Metabolisierung von Arzneimitteln eine Rolle spielen. PK-Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die hauptsächlich durch CYP450-Enzyme renal eliminiert oder metabolisiert werden, sind nicht zu erwarten.

Es ist zu erwarten, dass der monoklonale Antikörper (mAb) Bamlanivimab durch proteolytischen Abbau zu Aminosäuren eliminiert wird. Es wird nicht erwartet, dass Bamlanivimab intakt über den Urin eliminiert oder durch Cytochrom P450-Enzyme in der Leber metabolisiert wird. Es ist daher auch nicht zu erwarten, dass eine Nieren- und Leberfunktionsstörung die PK von Bamlanivimab beeinflusst. Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Bamlanivimab wurde bei schwangeren oder stillenden Frauen nicht untersucht.

Bamlanivimab sollte nur während der Schwangerschaft angewendet werden, wenn der potenzielle Nutzen das potenzielle Risiko für Mutter und Fötus überwiegt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bamlanivimab hat keinen bekannten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Infusionsbedingte Reaktionen

Infusionsbedingte Reaktionen wurden bei der Verabreichung von Bamlanivimab beobachtet. Sollte eine infusionsbedingte Reaktion auftreten, verlangsamen oder stoppen Sie die Infusion und behandeln Sie die dabei aufgetretenen Symptome.

Die Verträglichkeit von Bamlanivimab wird momentan in klinischen Studien untersucht, außer den oben genannten infusionsbedingten Reaktionen konnten bisher keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen identifiziert werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Arzneimittels. Jeder Verdachtsfall einer Nebenwirkung ist anzuzeigen.

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Str. 51-59

63225 Langen

Tel: +49 6103 77 8181

E-Mail: CoV2MAB@pei.de

Fax: +49 6103 77 1263

Website: www.pei.de

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden Dosen bis zu 7.000 mg (das 10-fache der empfohlenen Dosis) ohne dosislimitierende Toxizität verabreicht. Im Falle einer Überdosierung ist eine unterstützende Behandlung einzuleiten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Wirkmechanismus

Bamlanivimab ist ein potenter monoklonaler IgG1-Antikörper (mAb), der das Spike-Protein von SARS-CoV-2 neutralisiert und damit die Bindung von Spike-Proteinen an humane ACE2-Rezeptoren blockiert und so den nachfolgenden Eintritt von Viren in menschliche Zellen und die Virusreplikation verhindert.

Neutralisationsaktivität *in vitro*

Die *in-vitro*-Wirksamkeit von Bamlanivimab für SARS-CoV-2 wurde gemessen, indem die Neutralisation des infektiösen Virus in einem Dosis-Wirkungs-Modell unter Verwendung von kultivierten Vero E6-Zellen nachgewiesen wurde. Es wurde gezeigt, dass Bamlanivimab die Virusreplikation mit einer geschätzten IC₅₀ von 0,03 µg/ml und einer geschätzten IC₉₀ von 0,09 µg/ml hemmt.

Antivirale Resistenz

Für den Fall einer Entwicklung viraler Varianten, die gegen Bamlanivimab resistent sind, besteht ein potenzielles Risiko für ein Versagen der Behandlung.

Durch *in-vitro*-Studien zur Resistenz gegen monoklonale Antikörper wurden vier Aminosäuresubstitutionen in der Spike-Rezeptor-Bindungsdomäne identifiziert, die einen resistenten Phänotyp gegen Bamlanivimab aufwiesen, wie unter Verwendung authentischer SARS-CoV-2- und / oder Pseudovirus-Neutralisationsassays bestimmt.

In klinischen Studien werden derzeit genotypische und phänotypische Tests durchgeführt, um mögliche Bamlanivimab-Resistenz-assoziierte Spike-Variationen zu überwachen. Bisher war die Beobachtung bekannter Bamlanivimab-resistenter Varianten zu Studienbeginn selten. In allen Behandlungsgruppen, einschließlich Placebo, wurden selten behandlungsbedingte Spike-Varianten beobachtet.

Abschwächung der Immunantwort

Es besteht ein theoretisches Risiko, dass die Verabreichung von Antikörpern die endogene Immunantwort auf SARS-CoV-2 abschwächt und Patienten anfälliger für eine erneute Infektion macht.

Daten aus klinischen Studien

Erste klinische Daten stammen aus einer Zwischenauswertung der Studie PYAB (clinicaltrials.gov: NCT04427501). PYAB ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Bamlanivimab als Monotherapie (700mg, 2800 mg und 7.000 mg) bei Patienten mit milder bis mittelschwerer Erkrankung untersucht. Diese Studie zielt primär darauf ab, die Auswirkungen von Bamlanivimab auf die Reduktion der Viruslast zu bewerten. Ein sekundäres Studienziel war die Erhebung der Hospitalisierungsrate. Die explorative Phase-II-Studie war auch als Dosis-Findungsstudie geplant.

Bei Patienten mit COVID-19 Infektion wurde die Korrelation zwischen der Bamlanivimab-Konzentration und der Verringerung der SARS-CoV-2-Viruslast untersucht. Die Virendynamik von SARS-CoV-2 wurde mittels eines RT-PCR-Assays (Reverse Transkriptase Polymerase Chain Reaction) anhand von nasalen Pharyngeal-Tupfer-Proben bewertet. Die größte Verringerung der Viruslast wurde bei Patienten mit einer hohen Viruslast und bei Patienten beobachtet, die Bamlanivimab im früheren Verlauf der Krankheit erhielten (innerhalb von 10 Tagen nach Auftreten der Symptome). Bei diesen Patienten hat Bamlanivimab die Viruslast im Vergleich zu Placebo um durchschnittlich 38 - 91% gesenkt. Basierend auf einer Exposure-Response-Analyse wurden die Bamlanivimab-Serumkonzentrationen für 50% (IC₅₀) und 90% (IC₉₀) der maximalen Virusclearance auf 1,3 µg/ml bzw. 2,3 µg/ml geschätzt. Bamlanivimab-Serumkonzentrationen über IC₉₀ zeigten eine Verringerung der Viruslast bei Patienten und bei nicht-humanen COVID-19 Primatenmodellen. Die klinische Relevanz dieser geringen Reduktion der Viruslast ist aus den bisherigen Daten nicht klar zu entnehmen.

Die sekundären Endpunkte geben Hinweise darauf, dass die Therapie mit Bamlanivimab für die in die Studie PYAB aufgenommene Patientenpopulation einen positiven Einfluss auf die Hospitalisierungsrate haben könnte. Hospitalisierung war definiert als die Notwendigkeit einer akuten Behandlung im Krankenhaus oder einer Notaufnahme von > 24 h. In der Placebo-Gruppe wurden 9/156 (5,8 %) Patienten hospitalisiert, davon 2 ausschließlich in der Notaufnahme. In der Antikörper-Gruppe wurden 5/309 (1,6 %) der Patienten hospitalisiert – siehe Tabelle 2. Ob diese Ergebnisse auf Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren extrapoliert werden können, ist zurzeit aufgrund der eingeschränkten Datenlage unklar.

Tabelle 2: Krankenhausaufenthalte oder Besuche der Notaufnahme innerhalb von 28 Tagen nach Behandlung

Behandlung	N^a	Zahl der Ereignisse	Rate
Placebo	156	9	5.8%
Bamlanivimab 700 mg	101	1	1.0%
Bamlanivimab 2800 mg	107	2	1.9%
Bamlanivimab 7000 mg	101	2	2.0%
Alle Bamlanivimab Dosierungen	309	5	1.6%

^a Zahl der behandelten Patienten in der Analyse

Die absolute Risikoreduktion ist bei Patienten mit höherem Alter (65 Jahre oder älter) oder höherem BMI (35 Jahre oder höher) höher, insgesamt besteht hier ein höheres Risiko für einen Krankenhausaufenthalt (Tabelle 3).

Tabelle 3: Krankenhausaufenthalte oder Besuche der Notaufnahme innerhalb von 28 Tagen nach Behandlung bei Patienten mit erhöhtem Risiko für einen Krankenhausaufenthalt

Behandlung	N^a	Zahl der Ereignisse	Rate
Placebo	52	7	13.5%
Alle Bamlanivimab Dosierungen	101	4	4.0%

^a Zahl der behandelten Patienten in der Analyse

Die hier präsentierten Ergebnisse der Studie PYAB wurden auf www.nejm.org (der Internet-Seite des *New England Journal of Medicine*) am 28. Okt. 2020 unter der Überschrift „SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19“ veröffentlicht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach etwa einstündiger intravenöser Infusion einer 700mg Dosis betrug die mittlere maximale Konzentration (C_{max}) von Bamlanivimab 190 $\mu\text{g/ml}$ (90% CI: 100 bis 390 $\mu\text{g/ml}$).

Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen (V) nach einer intravenösen Dosis von 700 mg betrug 2,83 l und 2,95 l für das zentrale bzw. das periphere Kompartiment. Die Variabilität zwischen den Probanden betrug 22,8% CV (relative Standardabweichung).

Biotransformation

Es ist zu erwarten, dass Bamlanivimab auf dieselbe Weise wie endogenes IgG über katabolische Wege in kleine Peptide und Aminosäurekomponenten abgebaut wird.

Elimination

Die Clearance (CL) nach einer intravenösen Dosis von 700 mg betrug 0,277 l/h (Variabilität zwischen den Probanden 23,7% CV) und die mittlere scheinbare terminale Eliminationshalbwertszeit betrug 17,4 Tage (Variabilität zwischen den Probanden 14,2% CV). Nach iv-Gabe einer Einzeldosis von 700mg war Bamlanivimab für mindestens 29 Tage quantifizierbar.

Besondere Patientengruppen

Gemäß einer Populations-PK-Analyse wird die PK von Bamlanivimab nicht durch Alter, Geschlecht, Abstammung, Entzündung oder Schweregrad der Erkrankung beeinflusst. Das Körpergewicht hatte über den Bereich von 41 kg bis 173 kg bei Erwachsenen mit COVID-19 keinen klinisch relevanten Einfluss auf die PK von Bamlanivimab.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden keine Tierstudien durchgeführt, um das Potenzial von Bamlanivimab bzgl. Karzinogenität, Genotoxizität oder Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit zu testen.

Bei Sprague Dawley-Ratten wurden bei intravenösen Dosen bis zu 500 mg/kg keine nachteiligen Wirkungen beobachtet. Bei Dosen von 175 und 500 mg/kg deutete die klinische Pathologie auf einen geringen Anstieg der Neutrophilenzahlen hin. Bei subkutaner Verabreichung an Ratten wurde eine vorübergehende geringfügige Verschlechterung der Reaktionen an der Einstichstelle beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Bamlanivimab Lösung enthält:

- L-Histidin
- L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat
- Natriumchlorid
- Sucrose
- Polysorbat 80
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Haltbarkeit beträgt 12 Monate, wenn die Durchstechflaschen bei 2°C bis 8°C gelagert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bamlanivimab 700mg Durchstechflaschen

- Fläschchen sind bis zum Gebrauch im Kühlschrank bei 2 ° C bis 8 ° C zu lagern.
- Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um das Arzneimittel vor Licht zu schützen.
- NICHT EINFRIEREN und NICHT SCHÜTTELN.

Handhabung der zubereiteten Bamlanivimab Infusionslösung

- Dieses Produkt ist frei von Konservierungsstoffen und daher sollte die zubereitete Infusionslösung sofort verwendet werden.
- Wenn die Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, können Sie diese bis zu 48 Stunden im Kühlschrank (2°C - 8°C) und bis zu 14 Stunden bei Raumtemperatur (unter 30°C) aufbewahren, sofern die Verdünnung unter aseptischen Bedingungen erfolgt ist.
- Sollten Sie die Infusionslösung im Kühlschrank aufbewahrt haben, lassen Sie diese vor der Verabreichung Raumtemperatur erreichen.
- Die Lagerzeiten schließen die Dauer der Infusion ein.
- Die Bamlanivimab Infusionslösung NICHT EINFRIEREN und NICHT SCHÜTTELN.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20ml Lösung in einer Durchstechflasche (Type I Glas) mit einem Chlorbutylstopfen, einer Aluminiumdichtung und einer Polypropylenkappe.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Anweisungen zur Verdünnung finden Sie in Abschnitt 4.2.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung sind nicht zu beachten. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sollte gemäß den örtlichen Anforderungen entsorgt werden.

7.0 Hersteller

Lilly Corporate Centre, Indianapolis, IN 46285, USA

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