

## **Informationen für Angehörige der medizinischen Fachkreise**

**Dieses Arzneimittel ist noch nicht vollständig geprüft und hat noch keine Genehmigung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur 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 einer bestätigten COVID-19 Infektion bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg angezeigt, wenn diese

- keine zusätzliche Zufuhr von Sauerstoff aufgrund der COVID-19 Infektion benötigen und
- ein hohes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf aufweisen.

Risikofaktoren sind

- Alter über 60 Jahren;
- 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.

## 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.

### Art der Anwendung

- Die Bamlanivimab-Infusionslösung sollte von qualifiziertem medizinischen Fachpersonal unter aseptischen Bedingungen hergestellt und verabreicht werden:
- Lassen Sie Bamlanivimab vor der Zubereitung auf Raumtemperatur kommen.
- Prüfen Sie den Inhalt der Durchstechflasche auf Partikel und Verfärbungen. Bamlanivimab ist eine klare bis leicht opaleszierende und farblose bis leicht gelbliche bzw. bräunliche Lösung. Sollten Sie Partikel entdecken, werfen Sie die Durchstechflasche.
- Bamlanivimab wird über intravenöse Infusion verabreicht.

#### **Gabe verdünnter Lösung**

- Übertragen Sie 20 ml Bamlanivimab aseptisch in einen Infusionsbeutel, der nicht mehr als 250 ml 0,9% ige sterile Natriumchloridlösung enthält. Zur Verdünnung sollte nur 0,9% ige sterile Natriumchloridlösung verwendet werden.
- Wenden Sie den Infusionsbeutel vorsichtig, um die Lösung zu mischen.
- Verabreichen Sie die verdünnte Lösung mit einer maximalen Infusionsrate von 270 ml/h.

#### **Gabe unverdünnter Lösung**

- Übertragen Sie 20 ml Bamlanivimab aseptisch in einen leeren Infusionsbeutel.
- Verabreichen Sie die unverdünnte Lösung als intravenöse Infusion mit einer maximalen Infusionsrate von 80 ml/h.
- Bamlanivimab darf NICHT zusammen mit anderen Elektrolyten oder Arzneimitteln infundiert werden.
- Die Infusionslösung ist vollständig zu verabreichen.
- Nach Beendigung der Infusion den venösen Zugang mit 0,9%iger steriler Natriumchloridlösung spülen.

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 24 Stunden im Kühlschrank (2° C bis 8° C) oder bis zu 7 Stunden bei Raumtemperatur (unter 30° C).

## 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.

### Limitierung bei Patienten mit schwerer COVID-19 Erkrankung

Die Gabe monoklonaler Antikörper wie Bamlanivimab und Etesevimab kann bei hospitalisierten Patienten, die eine High-Flow Sauerstofftherapie oder mechanische Beatmung mit COVID-19 benötigen, zu einer Verschlechterung des Therapieergebnisses führen.

### Überempfindlichkeit

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, sind unter Bamlanivimab aufgetreten. 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. Diese Reaktionen können schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein. Sollte eine infusionsbedingte Reaktion auftreten, verlangsamen oder stoppen Sie die Infusion und behandeln Sie die dabei aufgetretenen Symptome.

### Antivirale Resistenz

Es besteht ein potentiell Risiko für ein Therapieversagen aufgrund der Entwicklung von Virusvarianten, die gegen Bamlanivimab resistent sind. Bei *in-vitro* Antikörper-Resistenzstudien wurden 6 Aminosäuresubstitutionen an 4 Positionen (E484D/K/Q, F490S, Q493R and S494P) in der Rezeptorbindungsdomäne (RBD) des Spikeproteins identifiziert, die einen resistenten Phenotyp gegenüber Bamlanivimab aufwiesen; dies konnte unter Verwendung einer authentischen SARS-CoV-2 Neutralisation, einer Pseudovirus-Neutralisation oder eines Binding Assessment bestimmt werden. Das Pseudovirus, das die Spike-Substitutionen enthält, die sowohl in der südafrikanischen B.1.351-Variante (K417N + E484K + N501Y) als auch der brasilianischen P.1-Variante (K417T + E484K + N501Y) vorhanden sind, zeigte eine signifikant verringerte Angreifbarkeit für Bamlanivimab. Bamlanivimab behält allerdings seine Aktivität gegen Pseudoviren, die del69-70 + N501Y-Spike-Substitutionen exprimierten, die in der britischen Variante B.1.1.7 gefunden wurden. In klinischen Studien werden derzeit genotypische und phänotypische Tests durchgeführt, um Spike-Variationen, die Bamlanivimab-Resistenz möglicherweise begünstigen, zu überwachen. Bisher wurden bekannte Bamlanivimab-resistente Varianten zu Studienbeginn selten beobachtet. In allen Behandlungsarmen, einschließlich der Placeboarme, wurden behandlungsbedingte Bamlanivimab-resistente Varianten beobachtet, allerdings war die Nachweishäufigkeit in Bamlanivimab-Monotherapie-Behandlungsarmen im Vergleich zu den Placeboarmen höher. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht bekannt.

### Klinische Verschlechterung nach Gabe von Bamlanivimab

Über eine klinische Verschlechterung von COVID-19 innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung wurde berichtet. Es ist nicht bekannt, ob diese Ereignisse mit Bamlanivimab zusammenhängen.

## **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**

Folgende Nebenwirkungen wurden beobachtet:

##### **Erkrankungen des Immunsystems**

Anaphylaxie – *Häufigkeit unbekannt*

##### **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Infusionsbedingte Reaktionen - *Häufigkeit unbekannt*

Die Verträglichkeit von Bamlanivimab wird momentan in klinischen Studien untersucht.

##### 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](mailto:CoV2MAB@pei.de)

Fax: +49 6103 77 1263

Website: [www.pei.de](http://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 IC<sub>50</sub> von 0,03 µg/ml und einer geschätzten IC<sub>90</sub> von 0,09 µg/ml hemmt.

#### 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 (700 mg, 2.800 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% (IC<sub>50</sub>) und 90% (IC<sub>90</sub>) der maximalen Virusclearance auf 1,3 µg/ml bzw. 2,3 µg/ml geschätzt. Bamlanivimab-Serumkonzentrationen über IC<sub>90</sub> 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 1. Ob diese Ergebnisse auf Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren extrapoliert werden können, ist zurzeit aufgrund der eingeschränkten Datenlage unklar.

**Tabelle 1: Krankenhausaufenthalte oder Besuche der Notaufnahme innerhalb von 28 Tagen nach Behandlung**

<b>Behandlung</b>	<b>N<sup>a</sup></b>	<b>Zahl der Ereignisse</b>	<b>Rate</b>
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%

<sup>a</sup> 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 2).

**Tabelle 2: Krankenhausaufenthalte oder Besuche der Notaufnahme innerhalb von 28 Tagen nach Behandlung bei Patienten mit erhöhtem Risiko für einen Krankenhausaufenthalt**

Behandlung	N <sup>a</sup>	Zahl der Ereignisse	Rate
Placebo	52	7	13.5%
Alle Bamlanivimab Dosierungen	101	4	4.0%

<sup>a</sup> Zahl der behandelten Patienten in der Analyse

Die hier präsentierten Ergebnisse der Studie PYAB wurden auf [www.nejm.org](http://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 µg/ml (90% CI: 100 bis 390 µg/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 i.v.-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 24 Stunden im Kühlschrank (2°C - 8°C) und bis zu 7 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

## **8.0 Stand der Information**

16. März 2021