Art. 4.

*Disposizioni finali*

La presente determina ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana e sarà notificata alla società titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale.

Roma, 26 febbraio 2021

*Il direttore generale:* MAGRINI

**21A01369**

---

DETERMINA 17 marzo 2021.

**Definizione delle modalità e delle condizioni di impiego dell'anticorpo monoclonale bamlanivimab-etesevimab.** (Determina n. DG/318/2021).

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300, recante «Riforma dell'organizzazione del Governo a norma dell'art. 11 della legge 15 marzo 1997, n. 59»;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, concernente il «Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma dell'art. 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 28 settembre 2004, n. 228;

Visto il «Regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco», pubblicato sul sito istituzionale dell'AIFA e di cui è stato dato avviso nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie Generale n. 140 del 17 giugno 2016;

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco con decorrenza dal 2 marzo 2020;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante «Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano» e, in particolare, l'art. 5, comma 2, ai sensi del quale «In caso di sospetta o confermata dispersione di agenti patogeni, tossine, agenti chimici o radiazioni nucleari potenzialmente dannosi, il Ministro della salute può autorizzare la temporanea distribuzione di un medicinale per cui non è autorizzata l'immissione in commercio, al fine di fronteggiare tempestivamente l'emergenza»;

Visto il decreto del Ministro della salute 30 aprile 2015, recante «Procedure operative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza adottate ai sensi del comma 344 dell'art. 1 della legge 24 dicembre 2012, n. 228 (Legge di stabilità 2013)», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* del 23 giugno 2015, n. 143;

Vista la legge 22 dicembre 2017, n. 219, recante «Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento» e, in particolare, l'art. 1, comma 4;

Visto il decreto del Ministro della salute 6 febbraio 2021, recante «Autorizzazione alla temporanea distribuzione dei medicinali a base di anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID-19», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* dell'8 febbraio 2021, n. 32;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto del Ministro della salute succitato, ai sensi del quale «Con successivi provvedimenti, l'Agenzia italiana del farmaco definisce modalità e condizioni d'impiego dei medicinali di cui al comma 2, in coerenza con la scheda informativa dei prodotti approvata dalla medesima Agenzia»;

Visto l'art. 2, comma 1, del decreto ministeriale di cui sopra, ai sensi del quale «L'Agenzia italiana del farmaco istituisce un registro dedicato all'uso appropriato e al monitoraggio dell'impiego dei medicinali di cui all'art. 1 e, sulla base della valutazione dei dati di farmacovigilanza, comunica tempestivamente al Ministro della salute la sussistenza delle condizioni per la sospensione o la revoca immediata del presente decreto»;

Visti i pareri della Commissione tecnico-scientifica dell'Agenzia italiana del farmaco resi in data 10 e 17 febbraio 2021, che ha approvato il Registro dedicato all'uso appropriato e al monitoraggio dell'impiego dei medicinali a base di anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID-19;

Visto il parere reso dall'Agenzia europea per i medicinali (EMA) in data 5 marzo 2021, secondo cui bamlanivimab ed etesevimab possono essere usati in associazione per il trattamento di COVID-19 confermata in pazienti che non necessitano di ossigeno supplementare e che sono ad alto rischio di progressione a COVID-19 severa;

Considerata la necessità di definire le modalità e le condizioni d'impiego degli anticorpi monoclonali bamlanivimab ed etesevimib in associazione, prodotti dall'azienda farmaceutica Eli Lilly S.p.a.;

Considerato il parere favorevole della Commissione tecnico-scientifica dell'Agenzia italiana del farmaco reso in data 17 marzo 2021, sulle modalità e le condizioni di impiego di bamlanivimab ed etesevimib in associazione;

Determina:

Art. 1.

*Modalità e condizioni di impiego*

1. L'associazione di anticorpi monoclonali bamlanivimab ed etesevimib, prodotta dall'azienda farmaceutica Eli Lilly, è impiegata nel rispetto delle seguenti modalità:

*a)* la selezione del paziente è affidata ai medici di medicina generale, ai pediatri di libera scelta, ai medici delle USCA(R) e, in generale, ai medici che abbiano l'opportunità di entrare in contatto con pazienti affetti da COVID di recente insorgenza e con sintomi lievi-moderati e

di indirizzarli rapidamente alla struttura presso la quale effettuare il trattamento e deve avvenire nel rispetto dei criteri fissati dalla CTS, di cui all'allegato 1;

*b)* la prescrivibilità del prodotto è limitata ai medici operanti nell'ambito delle strutture identificate a livello locale per la somministrazione;

*c)* è raccomandato il trattamento nell'ambito di una struttura ospedaliera o comunque in *setting* che consentano una pronta ed appropriata gestione di eventuali reazioni avverse gravi;

*d)* la prescrizione ed il trattamento devono garantire la somministrazione del prodotto il più precocemente possibile rispetto all'insorgenza dei sintomi, e comunque non oltre i dieci giorni dall'inizio degli stessi.

2. La definizione del percorso attraverso il quale vengono identificati i pazienti eleggibili al trattamento è rimessa ai provvedimenti delle regioni e delle province autonome.

Art. 2.

*Registro di monitoraggio*

1. È istituito un registro dedicato all'uso appropriato e al monitoraggio dei medicinali a base di anticorpi monoclonali di cui all'art. 1, comma 2, del decreto del Ministro della salute 6 febbraio 2021.

Ai fini della prescrizione degli anticorpi monoclonali per il trattamento di COVID-19, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle regioni dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili e la scheda di *follow-up*, secondo le indicazioni pubblicate sul sito istituzionale dell'AIFA, piattaforma *web* - all'indirizzo https://servizionline.aifa.gov.it.

Nelle more della piena attuazione del registro di monitoraggio *web-based*, onde garantire la disponibilità del trattamento ai pazienti, le prescrizioni dovranno essere effettuate in accordo ai criteri di eleggibilità e appropriatezza prescrittiva riportati nella documentazione consultabile sul portale istituzionale dell'AIFA: https://www.aifa.gov.it/registri-e-piani-terapeutici1.

I dati inerenti ai trattamenti effettuati a partire dalla data di entrata in vigore della presente determina, tramite la modalità temporanea suindicata, dovranno essere successivamente riportati nella piattaforma *web*, secondo le modalità che saranno indicate nel sito: https://www.aifa.gov.it/registri-farmaci-sottoposti-a-monitoraggio.7.

Art. 3.

*Sistema di farmacovigilanza*

1. Per le reazioni avverse riguardanti il medicinale di cui alla presente determina si applica quanto previsto dal decreto del Ministro della salute 30 aprile 2015 citato in premessa.

2. I medici e gli altri operatori sanitari, nell'ambito della propria attività, sono tenuti a segnalare, entro e non oltre le trentasei ore, le sospette reazioni avverse dei medicinali utilizzati ai sensi della presente determina, in modo completo e secondo le modalità pubblicate sul sito istituzionale dell'AIFA.

3. I medici, gli altri operatori sanitari e i pazienti trasmettono le segnalazioni di sospette reazioni avverse o alla persona qualificata responsabile della farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza o direttamente alla rete nazionale di farmacovigilanza, attraverso il portale *web* dell'AIFA. Per le segnalazioni ricevute tramite l'apposita scheda cartacea, le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza provvedono, previa verifica della completezza e della congruità dei dati, all'inserimento e alla validazione della segnalazione, entro e non oltre sette giorni dalla data del ricevimento della stessa, nella banca dati della rete nazionale di farmacovigilanza. Per le segnalazioni inviate direttamente alla rete nazionale di farmacovigilanza, attraverso il portale *web* dell'AIFA, le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza del segnalatore, provvederanno alla validazione di tali segnalazioni, entro e non oltre sette giorni dalla data di inserimento della stessa nella rete nazionale di farmacovigilanza. Le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza provvedono alla ricerca attiva di informazioni aggiuntive sulle segnalazioni, ove necessario.

4. Le persone qualificate responsabili della farmacovigilanza provvedono all'inoltro di tali segnalazioni all'azienda che ha fornito il medicinale utilizzato ai sensi della presente determina.

Art. 4.

*Oneri a carico dell'azienda*

1. L'azienda è tenuta ad aggiornare le informazioni per gli operatori sanitari e le informazioni per il paziente, contenute, rispettivamente, negli allegati 2 e 3, che costituiscono parte integrante della presente determina.

2. In caso di modifiche della documentazione, l'azienda ne dà tempestiva comunicazione ad AIFA, al fine di concordarne il contenuto.

Art. 5.

*Consenso informato*

1. La struttura sanitaria responsabile dell'impiego dei medicinali a base di anticorpi monoclonali, è tenuta ad acquisire il consenso informato nei modi e con gli strumenti previsti dall'art. 1, comma 4, della legge n. 219/2017.

Art. 6.

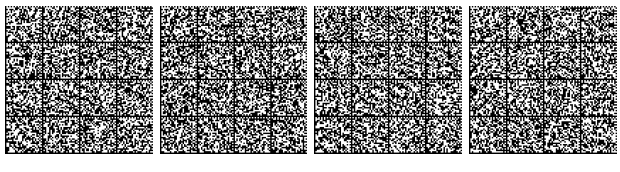
*Disposizioni finali*

1. La presente determina è pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana e ha effetto dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione, ed è altresì pubblicata sul sito istituzionale dell'Agenzia italiana del farmaco.

Roma, 17 marzo 2021

*Il direttore generale:* MAGRINI





ALLEGATO *1*

**Criteri di selezione dei pazienti**

| **Tabella 1.** Criteri di selezione dei pazienti candidabili alla terapia con anticorpi monoclonali per COVD-19 inclusi nel DM del 6 febbraio 2021 (GU n. 32 del 8-2-2021). |
|---|
| • BMI≥35 |
| • Soggetti cronicamente sottoposti a dialisi peritoneale o emodialisi |
| • Diabete mellito non controllato (HbA1c≥9.0% 75 mmol/mol) o con complicanze croniche |
| • Immunodeficienze primitive |
| • Immunodeficienze secondarie con particolare riguardo ai pazienti onco-ematologici in trattamento con farmaci mielo/immunosoppressivi, mielosoppressivi o a meno di 6 mesi dalla sospensione delle cure. |
| • ≥65 anni (in questo caso deve essere presente almeno un ulteriore fattore di rischio) |
| • ≥ 55 anni con<br>o malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo)<br>o BPCO e/o altre malattie respiratorie croniche (soggetti affetti da fibrosi polmonare o che necessitano di O2-terapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2) |
| 12-17 anni con:<br>• BMI ≥ 85esimo percentile per età e genere;<br>• anemia falciforme;<br>• malattie cardiache congenite o acquisite;<br>• malattia del neurosviluppo,<br>• dipendenza da dispositivo tecnologico (p.es. soggetti con tracheotomia, gastrostomia, etc);<br>• asma, o altre malattie respiratorie che richiedono medicazioni giornaliere per il loro controllo. |
| Sono esclusi soggetti ricoverati per COVID-19, o che ricevono ossigenoterapia per COVID-19 |

ALLEGATO *2*

**INFORMAZIONI PER GLI OPERATORI SANITARI**

▼ **Medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.**

**Questi medicinali non sono stati ancora completamente studiati e non hanno ricevuto l'approvazione dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA). In Italia ne è stata autorizzata la temporanea distribuzione per il trattamento di COVID-19 con Decreto del Ministro della salute 6 febbraio 2021 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale dell'8 febbraio 2021, n. 32.**

## 1. DENOMINAZIONE DEI MEDICINALI

Bamlanivimab ed etesevimab sono due farmaci differenti.

Bamlanivimab 700 mg concentrato per soluzione per infusione

Etesevimab 700 mg concentrato per soluzione per infusione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

**Bamlanivimab 700 mg concentrato per soluzione per infusione**
Ogni flaconcino contiene 700 mg di bamlanivimab in 20 mL (35 mg/mL).

Bamlanivimab è un anticorpo monoclonale IgG1 completamente umano.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

**Etesevimab 700 mg concentrato per soluzione per infusione**
Ogni flaconcino contiene 700 mg di etesevimab in 20 mL (35 mg/mL).

Etesevimab è un anticorpo monoclonale IgG1 completamente umano.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICA**

**Bamlanivimab**
Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).
Il concentrato è da limpido a leggermente opalescente e da incolore a leggermente giallo o leggermente marrone.

**Etesevimab**
Concentrato per soluzione per infusione (concentrato sterile).
Il concentrato è da limpido a leggermente opalescente e da incolore a leggermente giallo o leggermente marrone.

**4. INFORMAZIONI CLINICHE**

**4.1 Indicazioni terapeutiche**

Bamlanivimab ed etesevimab in associazione sono indicati per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) lieve o moderata, negli adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni che non necessitano di ossigenoterapia supplementare per COVID-19 e che sono ad alto rischio di progressione a COVID-19 severa.

Si definiscono ad alto rischio i pazienti che soddisfano almeno uno dei seguenti criteri:
- avere un indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI) ≥35
- essere sottoposti cronicamente a dialisi peritoneale o emodialisi
- avere il diabete mellito non controllato (HbA1c>9,0% 75 mmol/mol) o con complicanze croniche
- avere una immunodeficienza primitiva
- avere una immunodeficienza secondaria con particolare riguardo ai pazienti onco-ematologici in trattamento con farmaci mielo/immunosoppressori o a meno di 6 mesi dalla sospensione delle cure
- avere un'età >65 anni (in questo caso deve essere presente almeno un ulteriore fattore di rischio)
- avere un'età ≥55 anni E:
    - una malattia cardio-cerebrovascolare (inclusa ipertensione con concomitante danno d'organo), OPPURE
    - broncopneumopatia cronica ostruttiva e/o altra malattia respiratoria cronica (soggetti affetti da fibrosi polmonare o che necessitano di ossigenoterapia per ragioni differenti da SARS-CoV-2)
- avere 12-17 anni E:
    - BMI ≥ 85esimo percentile per età e genere
    - anemia falciforme
    - malattie cardiache congenite o acquisite
    - malattia del neurosviluppo
    - dipendenza da dispositivo tecnologico (per es. soggetti con tracheotomia, gastrostomia, ecc.)

- asma o altre malattie respiratorie che richiedono medicazioni giornaliere per il loro controllo.

COVID-19 deve essere di recente insorgenza (e comunque da non oltre 10 giorni) e confermata da positività di esame virologico diretto per SARS-CoV-2.

Nessun beneficio clinico è stato osservato con l'associazione bamlanivimab ed etesevimab nei pazienti ospedalizzati per COVID-19. Pertanto, bamlanivimab ed etesevimab in associazione non devono essere usati in pazienti che:

- sono ospedalizzati per COVID-19
- ricevono ossigenoterapia per COVID-19
- necessitano, a causa di COVID-19, di un aumento del flusso di ossigenoterapia cronica già in atto per comorbilità preesistente.

**4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato da un medico adeguatamente formato. L'utilizzo di bamlanivimab ed etesevimab in associazione è limitato alle strutture sanitarie che consentano una pronta ed appropriata gestione di eventuali reazioni avverse severe (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

La dose raccomandata è una singola infusione di 700 mg di bamlanivimab (1 flaconcino) e 1 400 mg di etesevimab (2 flaconcini) somministrata il più precocemente possibile dall'esito positivo del test per SARS-CoV-2 e comunque entro 10 giorni dall'insorgenza dei sintomi.

*Uso pediatrico*

La sicurezza e l'efficacia di bamlanivimab ed etesevimab in bambini e adolescenti di età inferiore a 12 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. Non è raccomandato un aggiustamento della dose in pazienti pediatrici di età pari o superiore a 12 anni.

*Uso geriatrico*

Non è richiesto un aggiustamento della dose in pazienti di età ≥65 anni.

*Compromissione renale*

Non è raccomandato un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale.

*Compromissione epatica*

Non è raccomandato un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve. Bamlanivimab ed etesevimab non sono stati studiati in pazienti con compromissione epatica moderata o severa.

Modo di somministrazione

Preparazione

La soluzione per infusione di bamlanivimab ed etesevimab in associazione deve essere preparata da un operatore sanitario qualificato utilizzando una tecnica asettica, come di seguito indicato:

- reperire i materiali necessari per la preparazione:

- sacca per infusione sterile preriempita in polivinilcloruro (PVC) o in PVC rivestito in polietilene (PE). Scegliere una delle seguenti dimensioni:
  - sacca per infusione preriempita da 50 mL, 100 mL, 150 mL o 250 mL contenente cloruro di sodio per preparazioni iniettabili allo 0,9% (vedere **Tabella 1** e **Tabella 2**);
- un flaconcino di bamlanivimab (700 mg/20 mL) e due flaconcini di etesevimab (700 mg/20 mL);

- bamlanivimab ed etesevimab sono forniti in flaconcini monodose individuali ma vengono somministrati insieme utilizzando una singola sacca per infusione;
- rimuovere un flaconcino di bamlanivimab e due flaconcini di etesevimab dal frigorifero dove sono stati conservati e lasciarli stabilizzare a temperatura ambiente per circa 20 minuti prima della preparazione. **Non esporre a fonti di calore dirette. Non agitare i flaconcini**;
- ispezionare visivamente i flaconcini di bamlanivimab ed etesevimab per rilevare la presenza di particelle e alterazioni del colore;
  - bamlanivimab ed etesevimab sono soluzioni da limpide a opalescenti e da incolore a leggermente gialle o leggermente marroni;
- prelevare 20 mL di bamlanivimab da un flaconcino da 20 mL e 40 mL di etesevimab da due flaconcini da 20 mL ciascuno e iniettare tutti i 60 mL in una sacca preriempita di cloruro di sodio per preparazioni iniettabili allo 0,9% per infusione endovenosa (vedere **Tabella 1** o **Tabella 2**);
- scartare l'eventuale prodotto rimasto nei flaconcini;
- capovolgere delicatamente la sacca per infusione endovenosa manualmente per circa 10 volte per miscelare. **Non agitare**;
- questi prodotti sono privi di conservanti e pertanto la soluzione preparata deve essere somministrata immediatamente;
  - se non è possibile la somministrazione immediata, conservare la soluzione diluita per infusione per un massimo di 24 ore a temperatura refrigerata (2 °C - 8 °C) o fino a 7 ore a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C), incluso il tempo di infusione. Se la soluzione viene conservata in frigorifero, lasciarla stabilizzare a temperatura ambiente per circa 20 minuti prima della somministrazione.

<u>Somministrazione</u>

La soluzione per infusione di bamlanivimab ed etesevimab deve essere somministrata da un operatore sanitario qualificato.

- Reperire i materiali per l'infusione:
  - set per infusione in polivinilcloruro (PVC) o in PVC rivestito in polietilene (PE)
  - è fortemente raccomandato l'utilizzo di un filtro in linea o aggiuntivo da 0,2/0,22 micron in polietersulfone (PES)
- collegare il set per infusione alla sacca per infusione endovenosa;
- effettuare il priming del set di infusione;
- somministrare l'intera soluzione per infusione presente nella sacca mediante pompa o per gravità in base alla dimensione della sacca per infusione utilizzata (vedere **Tabella 1 per pazienti di peso corporeo ≥50 kg** o **Tabella 2 per pazienti di peso corporeo <50 kg)**. Vista la possibilità di un riempimento in eccesso delle sacche preriempite con soluzione fisiologica, è necessario somministrare per intero la soluzione contenuta nella sacca per evitare un sottodosaggio;

- la soluzione per infusione preparata non deve essere somministrata contemporaneamente ad altri medicinali. La compatibilità dell'iniezione di bamlanivimab ed etesevimab con soluzioni per infusione endovenosa e medicinali diversi da cloruro di sodio allo 0,9% non è nota;
- una volta completata l'infusione, **effettuare il flush del set di infusione** con cloruro di sodio allo 0,9% per garantire l'erogazione della dose richiesta;
- durante la somministrazione, sottoporre i pazienti a monitoraggio clinico e tenerli in osservazione per almeno 1 ora dopo il completamento dell'infusione;
- se si rende necessario sospendere l'infusione per una reazione correlata all'infusione, scartare l'eventuale prodotto residuo;
- l'uso di dispositivi di trasferimento a sistema chiuso (CSTD), pompe elastomeriche e trasporto pneumatico con bamlanivimab non è stato studiato.

**Tabella 1. Istruzioni per la diluizione e la somministrazione raccomandate dell'associazione di bamlanivimab ed etesevimab per infusione EV in pazienti con peso corporeo ≥50 kg**

| **Medicinale[a]: aggiungere 20 mL di bamlanivimab (1 flaconcino) e 40 mL di etesevimab (2 flaconcini) per un totale di 60 mL a una sacca per infusione preriempita e somministrare attenendosi alle istruzioni che seguono** | | |
|---|---|---|
| **Dimensione della sacca per infusione preriempita con cloruro di sodio allo 0,9%** | **Velocità di infusione massima** | **Tempo di infusione minimo** |
| 50 mL | 310 mL/ora | 21 minuti |
| 100 mL | 310 mL/ora | 31 minuti |
| 150 mL | 310 mL/ora | 41 minuti |
| 250 mL | 310 mL/ora | 60 minuti |

[a]700 mg di bamlanivimab e 1 400 mg di etesevimab vengono aggiunti alla stessa sacca per infusione e somministrati insieme mediante singola infusione endovenosa

**Tabella 2. Istruzioni per la diluizione e la somministrazione raccomandate dell'associazione di bamlanivimab ed etesevimab per infusione EV in pazienti con peso corporeo <50 kg**

| **Medicinale[a]: aggiungere 20 mL di bamlanivimab (1 flaconcino) e 40 mL di etesevimab (2 flaconcini) per un totale di 60 mL a una sacca per infusione preriempita e somministrare attenendosi alle istruzioni che seguono** | | |
|---|---|---|
| **Dimensione della sacca per infusione preriempita con cloruro di sodio allo 0,9%** | **Velocità di infusione massima** | **Tempo di infusione minimo** |
| 50 mL | 310 mL/ora | 21 minuti |
| 100 mL | 310 mL/ora | 31 minuti |
| 150 mL | 310 mL/ora | 41 minuti |

| | | |
|---|---|---|
| 250 mL[b] | 266 mL/ora | 70 minuti |

[a]700 mg di bamlanivimab e 1 400 mg di etesevimab vengono aggiunti alla stessa sacca per infusione e somministrati insieme mediante singola infusione endovenosa.
[b] Il tempo minimo di infusione per i pazienti di peso inferiore a 50 kg a cui vengono somministrati bamlanivimab ed etesevimab insieme utilizzando la sacca per infusione di cloruro di sodio allo 0,9% preriempita da 250 mL deve essere esteso ad almeno 70 minuti per garantire un uso sicuro (carico di endotossina).

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

**Tracciabilità**
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto dei medicinali somministrati devono essere chiaramente registrati.

**Ipersensibilità**
Con bamlanivimab ed etesevimab somministrati insieme si sono verificate gravi reazioni di ipersensibilità. Se si verificano segni e sintomi di una reazione di ipersensibilità clinicamente significativa, interrompere immediatamente la somministrazione e iniziare una terapia appropriata.

**Reazioni correlate all'infusione**
Con la somministrazione di bamlanivimab ed etesevimab insieme sono state osservate reazioni correlate all'infusione. Queste reazioni possono essere severe o potenzialmente letali.
In caso di reazione correlata all'infusione, considerare di rallentare o interrompere l'infusione e somministrare cure di supporto.

**Peggioramento clinico dopo la somministrazione di bamlanivimab**
È stato riferito un peggioramento clinico di COVID-19 dopo la somministrazione di bamlanivimab da solo. I segni o sintomi possono includere febbre, ipossia o aumento della difficoltà respiratoria, aritmia (per es. fibrillazione atriale, tachicardia sinusale, bradicardia), stanchezza e alterazione dello stato mentale. Alcuni di questi eventi hanno richiesto il ricovero in ospedale. Non è noto se questi eventi fossero correlati all'uso di bamlanivimab o se siano dipesi dalla progressione di COVID-19.

### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non note. Non sono stati condotti studi sull'interazione.

Bamlanivimab ed etesevimab non sono eliminati per via renale o metabolizzati dagli enzimi del citocromo P450; pertanto, sono improbabili interazioni con farmaci concomitanti che sono eliminati per via renale o sono substrati, induttori o inibitori degli enzimi del citocromo P450.

Risposta immunitaria

La somministrazione concomitante di bamlanivimab ed etesevimab con i vaccini anti-COVID-19 non è stata studiata.

### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

**Gravidanza**
I dati relativi all'uso di bamlanivimab ed etesevimab in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali sulla tossicità riproduttiva non sono disponibili, tuttavia in uno studio di reattività crociata nei tessuti condotto su tessuti fetali umani con bamlanivimab ed etesevimab, non sono emersi legami di interesse clinico. È noto che gli anticorpi umani del tipo immunoglobuline G1 (IgG1) attraversano la barriera placentare; pertanto, è possibile che bamlanivimab ed etesevimab siano trasmessi dalla madre al feto in fase di sviluppo. Non è noto se il potenziale trasferimento di bamlanivimab o etesevimab determini un qualche vantaggio o rischio legato al trattamento per il feto in fase di sviluppo. Bamlanivimab ed etesevimab devono essere somministrati in gravidanza solo se i potenziali benefici superano i potenziali rischi per la madre e per il feto tenendo conto di tutti i fattori di salute associati.

**Allattamento**
Non sono disponibili dati sulla presenza di bamlanivimab o etesevimab nel latte materno umano o animale, né sui loro effetti in bambini allattati con latte materno o sulla produzione di latte. È noto che le IgG umane sono escrete nel latte materno durante i primi giorni dopo la nascita e diminuiscono a basse concentrazioni subito dopo. Si devono valutare i benefici dell'allattamento al seno per lo sviluppo e la salute del bambino unitamente alla necessità clinica della madre di ricevere bamlanivimab ed etesevimab, oltre ad eventuali effetti avversi potenziali sul bambino allattato al seno derivanti da bamlanivimab ed etesevimab o dalla patologia materna sottostante. Le donne affette da COVID-19 che allattano con latte materno devono seguire le procedure indicate dalle linee guida cliniche per evitare di esporre il neonato a COVID-19.

**Fertilità**
Non sono stati effettuati studi sulla fertilità.

### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono noti effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

### 4.8 Effetti indesiderati

Sono in corso studi clinici per valutare la sicurezza di bamlanivimab ed etesevimab. Per le precauzioni d'uso vedere paragrafo 4.4.

Riassunto del profilo di sicurezza
Circa 1 500 soggetti sono stati esposti a bamlanivimab ed etesevimab somministrati insieme negli studi clinici in pazienti ambulatoriali (non ospedalizzati) ai dosaggi di bamlanivimab 700 mg ed etesevimab 1 400 mg o dosaggi più alti. Più di 3 900 soggetti hanno ricevuto bamlanivimab (da solo o con

etesevimab) a dosaggi compresi tra 700 mg e 7 000 mg. Bamlanivimab ed etesevimab ai dosaggi di 700 mg e 1 400 mg sono stati somministrati insieme a circa 770 soggetti.

La sicurezza di bamlanivimab ed etesevimab somministrati insieme è basata sui dati provenienti dallo studio di Fase 2/3 BLAZE-1 in soggetti ambulatoriali con COVID-19. La dose è bamlanivimab 700 mg ed etesevimab 1 400 mg somministrati insieme.
BLAZE-1 è uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, in setting ambulatoriale in soggetti adulti con sintomi di COVID-19 da lieve a moderato, la cui raccolta del campione per la determinazione della prima positività dell'infezione virale da SARS-CoV-2 era avvenuta entro i 3 giorni precedenti l'inizio dell'infusione.

*Dati di Fase 2 da BLAZE-1*
Cinquecentosettantasette (577) soggetti sono stati trattati con una singola infusione di bamlanivimab 2 800 mg ed etesevimab 2 800 mg (N=112), bamlanivimab da solo ai dosaggi di 700 mg (N=101), 2 800 mg (N=107), 7 000 mg (N=101) o placebo (N=156).

Sulla base dei dati di Fase 2 di BLAZE-1 dei soggetti seguiti per almeno 28 giorni dopo il trattamento, eventi avversi si sono verificati nel 18% dei soggetti trattati con bamlanivimab ed etesevimab e nel 28% dei soggetti trattati con placebo.

L'evento avverso più comunemente segnalato è stato la nausea, riferita dal 4% dei soggetti trattati con bamlanivimab ed etesevimab in associazione e dal 4% dei soggetti trattati con placebo. Prurito e febbre sono stati segnalati più frequentemente dai soggetti trattati con bamlanivimab ed etesevimab (2% e 1%) rispetto al placebo (rispettivamente 1% e 0%).

*Dati di Fase 3 da BLAZE-1*
Cinquecentodiciotto (518) soggetti sono stati trattati con una singola infusione di bamlanivimab 2 800 mg ed etesevimab 2 800 mg in associazione, mentre 517 soggetti sono stati trattati con una singola infusione di placebo rispettivamente nei bracci 7 e 8, dello studio di Fase 3 BLAZE-1. Eventi avversi si sono verificati nel 13% dei soggetti che avevano ricevuto 2 800 mg di bamlanivimab e 2 800 mg di etesevimab in associazione e nel 12% dei soggetti trattati con placebo. Gli eventi avversi più comuni sono stati nausea, capogiro ed eruzione cutanea. Ognuno di questi eventi si è verificato nell'1% dei soggetti trattati con bamlanivimab ed etesevimab e nell'1% dei soggetti trattati con placebo.

*Ipersensibilità, incluse anafilassi e reazioni correlate all'infusione*
Negli studi clinici in cieco attualmente in corso, con l'infusione di bamlanivimab con o senza etesevimab, sono stati segnalati un caso di anafilassi e altri casi di gravi reazioni correlate all'infusione. In questi casi le infusioni sono state interrotte. Tutte le reazioni hanno richiesto un trattamento, un caso ha richiesto adrenalina. Tutti gli eventi si sono risolti.

Eventi di ipersensibilità immediata non gravi sono stati osservati nel 2% dei soggetti trattati con bamlanivimab ed etesevimab e nell'1% dei soggetti trattati con placebo nella porzione di fase 2 dello studio BLAZE-1. Gli eventi segnalati di prurito, arrossamento e ipersensibilità sono stati lievi; un caso di tumefazione del viso è stato moderato.

Nella porzione di fase 3 dello studio BLAZE-1, l'1% dei soggetti trattati con bamlanivimab ed etesevimab ha riportato eventi di ipersensibilità immediata, incluse 2 reazioni correlate all'infusione (di severità moderata), 2 casi di eruzione cutanea (1 lieve, 1 moderato), 1 caso di eruzione cutanea al sito di infusione (lieve), e 1 caso lieve di prurito.

**Segnalazione delle reazioni avverse sospette**
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione: https://www.vigifarmaco.it

### 4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici sono state somministrate dosi fino a 7 000 mg di bamlanivimab (10 volte la dose raccomandata) o 7 000 mg di etesevimab (5 volte la dose raccomandata) senza tossicità dose-limitante. In caso di sovradosaggio, avviare una terapia di supporto.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Meccanismo d'azione
Etesevimab è un anticorpo monoclonale ricombinante umano IgG1κ neutralizzante la proteina spike del SARS-CoV-2, con sostituzioni amminoacidiche nella regione Fc (L234A, L235A) per ridurre la funzione effettrice. Etesevimab lega la proteina spike con constante di dissociazione KD = 6,45 nM e blocca il legame della proteina spike al recettore umano ACE2 con un valore IC50 di 0,32 nM (0,046 µg/mL).

Bamlanivimab è un anticorpo monoclonale umano IgG1κ neutralizzante la proteina spike del SARS-CoV-2, immodificato nella regione Fc. Bamlanivimab ed etesevimab legano epitopi differenti ma sovrapposti nel dominio legante il recettore (RBD) della proteina-S. Si prevede che l'uso di entrambi gli anticorpi insieme riduca il rischio di resistenza virale.

Attività neutralizzante *in vitro*
La potenza in vitro di bamlanivimab su SARS-CoV-2 è stata misurata rilevando la neutralizzazione del virus infettivo in un modello dose-risposta utilizzando colture di cellule Vero E6. Bamlanivimab ha dimostrato di inibire la replicazione del virus con una $IC_{50}$ stimata = 0,03 µg/mL e una $IC_{90}$ stimata = 0,09 µg/mL.

Resistenza antivirale
Esiste un potenziale rischio di fallimento del trattamento dovuto all'emergere di varianti virali resistenti a bamlanivimab ed etesevimab.

Studi in vitro sulla resistenza agli anticorpi monoclonali hanno identificato sei sostituzioni di amminoacidi in 3 posizioni (K417N, D420N e N460K/S/T/Y) nel dominio di legame del recettore spike che avevano un fenotipo resistente a etesevimab e sei sostituzioni di amminoacidi in 4 posizioni (E484D/K/Q, F490S, Q493R e S494P) che avevano un fenotipo resistente a bamlanivimab, come determinato utilizzando test di neutralizzazione con SARS-CoV-2 neutralizzazione di pseudovirus o test di binding. Non sono state identificate varianti quando bamlanivimab ed etesevimab sono stati testati insieme utilizzando le stesse metodiche. Tutte le varianti resistenti a bamlanivimab ed etesevimab identificate hanno mantenuto suscettibilità a bamlanivimab ed etesevimab insieme, eccetto per le sostituzioni E848K, E484Q e Q493R, per cui è risultato un cambio di suscettibilità utilizzando un test di neutralizzazione di pseudovirus.

Gli studi su pseudovirus con sostituzioni concomitanti nella proteina spike presenti nella linea della variante B.1.351 di origine sudafricana (K417N + E484K + N501Y) e nella linea variante P.1 di origine brasiliana (K417T + E484K + N501Y) hanno mostrato una suscettibilità significativamente ridotta a etesevimab da solo, bamlanivimab da solo e bamlanivimab ed etesevimab insieme. Bamlanivimab ha mantenuto l'attività contro lo pseudovirus che esprime le sostituzioni nella proteina spike del69-70 + N501Y trovata nella variante B.1.1.7 (di origine inglese).

Sono in corso test genotipici e fenotipici per monitorare le potenziali variazioni della proteina spike associate alla resistenza a bamlanivimab ed etesevimab negli studi clinici. Ad oggi, varianti note resistenti a etesevimab e/o bamlanivimab al basale sono state osservate raramente. La frequenza di rilevamento era più bassa nel gruppo di trattamento con bamlanivimab ed etesevimab insieme rispetto al gruppo di trattamento con bamlanivimab in monoterapia. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota.

Attenuazione della risposta immunitaria

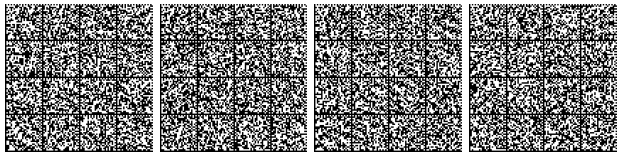
Esiste il rischio teorico che la somministrazione di anticorpi possa attenuare la risposta immunitaria endogena a SARS-CoV-2 e rendere i pazienti più suscettibili alla reinfezione.

Dati degli studi clinici a supporto dell'indicazione

I dati clinici a supporto dell'uso di bamlanivimab insieme ad etesevimab si basano sulle analisi dei dati dello studio clinico di Fase 2/3 BLAZE-1 (NCT04427501) e sullo studio di Fase 2 BLAZE-4 (NCT04634409). Entrambi gli studi valutano la sicurezza e l'efficacia di bamlanivimab ed etesevimab in associazione per il trattamento di soggetti con COVID-19 da lieve a moderata. BLAZE-1 fornisce dati sull'efficacia clinica in soggetti che ricevono bamlanivimab 2 800 mg ed etesevimab 2 800 mg insieme. I dati clinici disponibili dimostrano che una dose di bamlanivimab 700 mg ed etesevimab 1 400 mg somministrati insieme ha effetti clinici simili al dosaggio di bamlanivimab 2 800 mg ed etesevimab 2 800 mg somministrati insieme, che è anche supportata da dati in vitro e da modelli di farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD).

BLAZE-1 è uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo che studia bamlanivimab ed etesevimab per il trattamento dei soggetti affetti da COVID-19 da lieve a moderata (soggetti con sintomi da COVID-19 non ospedalizzati). BLAZE-1 ha arruolato pazienti non ospedalizzati che presentavano almeno uno o più sintomi di COVID-19 con severità almeno di grado lieve. Il





trattamento veniva avviato entro 3 giorni dall'effettuazione del test per la determinazione della prima positività per infezione da SARS-CoV-2.

Nella porzione di Fase 2 dello studio, i soggetti erano trattati con una singola infusione endovenosa di bamlanivimab 2 800 mg ed etesevimab 2 800 mg (N=112), bamlanivimab da solo (ai dosaggi di 700 mg [N=101], 2 800 mg [N=107] o 7 000 mg [N=101]), o placebo (N=156). I dati provengono da un'analisi ad interim effettuata dopo che tutti i soggetti arruolati avevano completato almeno il giorno 29 dello studio.

La durata media dei sintomi era di 5 giorni. La carica virale media al basale secondo *cycle threshold* (CT) era di 24.

Nonostante la carica virale sia stata utilizzata per definire l'endpoint primario in questo studio di Fase 2 (Figura 1), indicazioni che bamlanivimab ed etesevimab in associazione possano essere un trattamento efficace sono emerse dall'endpoint secondario prespecificato degli eventi di ospedalizzazione, accessi al pronto soccorso o morte correlati a COVID-19 entro 28 giorni dopo il trattamento. Una percentuale inferiore di soggetti trattati con bamlanivimab ed etesevimab è andata incontro a ospedalizzazione o accessi al pronto soccorso correlati a COVID-19 rispetto ai soggetti trattati con placebo (Tabella 3). Non si sono verificati decessi in nessun braccio di trattamento.

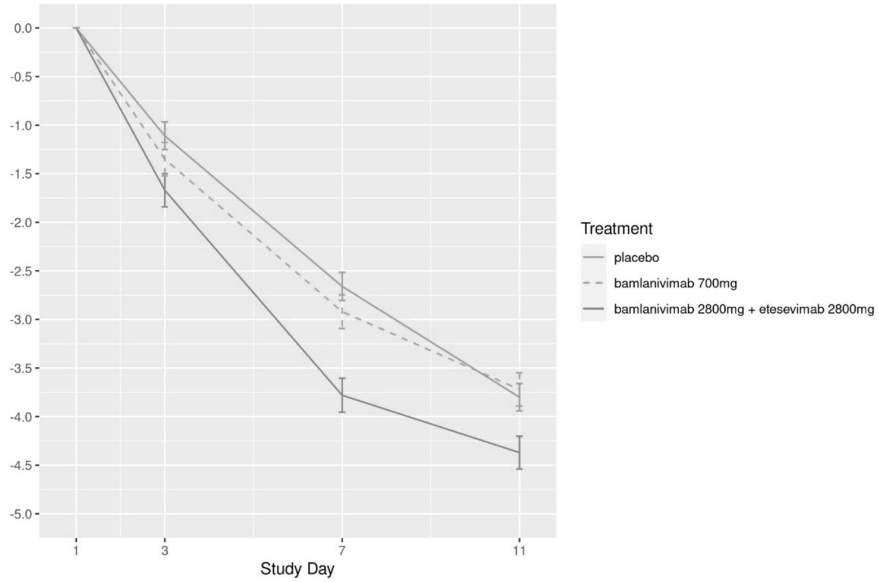



**Figura 1. Cambiamento della carica virale di SARS-CoV2 dal basale per visita nella porzione di Fase 2 dello studio BLAZE-1**

**Tabella 3. Percentuale di soggetti con eventi di ospedalizzazione o accessi al pronto soccorso entro 28 giorni dopo il trattamento**

| Trattamento | N[a] | Eventi | Percentuale di soggetti % |
|---|---|---|---|
| Placebo | 156 | 9 | 5,8% |
| Bamlanivimab ed etesevimab[b] | 112 | 1 | 0,9% |
| Bamlanivimab[c] 700 mg | 101 | 1 | 1,0% |

[a] Abbreviazioni: N = numero di pazienti trattati inclusi nell'analisi

[b] I dosaggi per bamlanivimab ed etesevimab erano bamlanivimab 2 800 mg ed etesevimab 2 800 mg

[c] I risultati per gli altri dosaggi di bamlanivimab suggerivano una relazione dose-risposta lineare per questo endpoint

La riduzione del rischio assoluto per i soggetti trattati con bamlanivimab ed etesevimab in associazione rispetto a placebo è maggiore nei soggetti ad alto rischio di ospedalizzazione secondo i criteri di alto rischio (Tabella 4). Questi dati sono stati generati da una analisi post-hoc.

**Tabella 4. Percentuale di soggetti con eventi di ospedalizzazione o accesso al pronto soccorso per i soggetti ad alto rischio di ospedalizzazione**

| Trattamento | N[b] | Eventi | Percentuale di soggetti % |
|---|---|---|---|
| Placebo | 68 | 7 | 10,3% |
| Bamlanivimab ed etesevimab[b] | 38 | 1 | 2,6% |
| Bamlanivimab[c] 700 mg | 46 | 1 | 2,2% |

[a] Questi dati sono stati generati da una analisi post-hoc non prespecificata nel protocollo dello studio

[b] N= numero dei pazienti trattati inclusi nell'analisi

[c] I dosaggi per bamlanivimab ed etesevimab erano bamlanivimab 2 800 mg ed etesevimab 2 800 mg

[d] I risultati per gli altri dosaggi di bamlanivimab suggerivano una relazione dose-risposta lineare per questo endpoint

Il tempo mediano al miglioramento dei sintomi, come registrato nel diario dei sintomi specifico dello studio, è stato di 6 giorni per i soggetti trattati con bamlanivimab ed etesevimab rispetto a 8 giorni per i soggetti trattati con placebo. I sintomi valutati erano tosse, respiro affannoso, sensazione di febbre, stanchezza, indolenzimento e dolori muscolari, mal di gola, brividi e cefalea. Il miglioramento dei sintomi era definito come sintomi con punteggi moderati o severi al basale che venivano valutati come lievi o assenti, e sintomi con punteggi lievi o assenti al basale che venivano valutati come assenti.

Nella porzione di Fase 3 dello studio, i soggetti erano trattati con una singola infusione di bamlanivimab 2 800 mg ed etesevimab 2 800 mg (N=518), o placebo (N=517). Tutti i pazienti arruolati in questi bracci di dosaggio soddisfacevano i criteri di alto rischio.

La durata media dei sintomi era di 4 giorni. La carica virale media secondo CT era 24 al basale.
L'endpoint primario era la percentuale di soggetti con ospedalizzazione (definita come ≥24 ore di assistenza acuta) correlata a COVID-19 o morte per qualsiasi causa entro il giorno 29. Si sono verificati eventi in 36 soggetti trattati con placebo (7%) rispetto a 11 eventi nei soggetti trattati con bamlanivimab 2 800 mg ed etesevimab 2 800 mg insieme (2%) [p<0 001; non controllato per la molteplicità dei test tra i bracci di trattamento], una riduzione del rischio relativo del 70% o una riduzione del rischio assoluto del 5%. Si sono verificati 10 decessi nei soggetti trattati con placebo mentre non si è verificato alcun decesso nei soggetti trattati con bamlanivimab 2 800 mg ed etesevimab 2 800 mg insieme.
Gli endpoint secondari includono il cambiamento medio nella carica virale dal basale al giorno 3, 5 e 7 (Figura 2).

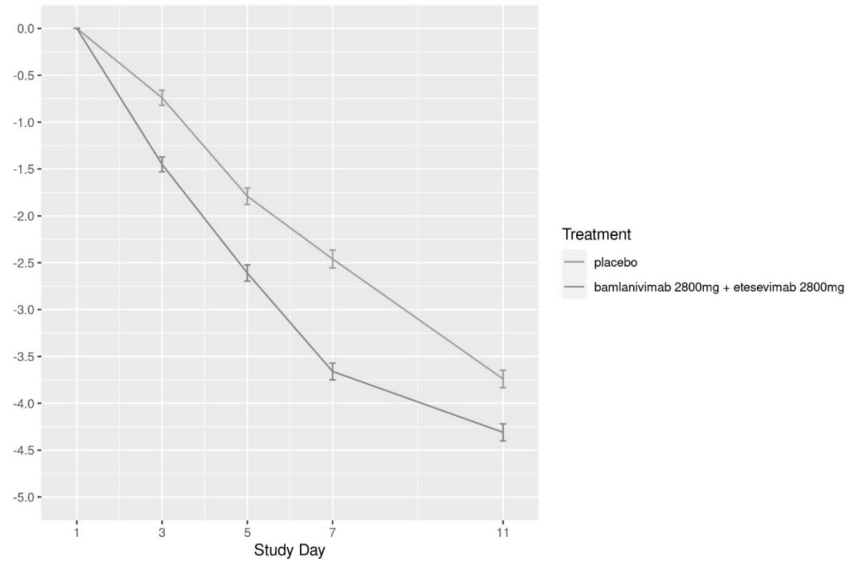



**Figura 2: cambiamento nella carica virale SARS-CoV-2 dal basale per visita nella porzione di Fase 3 dello studio BLAZE-1**

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

La soluzione di bamlanivimab contiene:
- L-istidina
- L-istidina cloridrato monoidrato
- sodio cloruro
- saccarosio
- polisorbato 80
- acqua per preparazioni iniettabili

La soluzione di etesevimab contiene:
- L-istidina
- L-istidina cloridrato monoidrato

- saccarosio
- polisorbato 80
- acqua per preparazioni iniettabili

**6.2 Incompatibilità**

Non note

**6.3 Periodo di validità**

La validità è di 12 mesi quando i flaconcini di bamlanivimab ed etesevimab sono conservati a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Medicinale

- I flaconcini di bamlanivimab ed etesevimab non aperti devono essere conservati in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C fino al momento dell'uso.
- Conservare i flaconcini di bamlanivimab ed etesevimab ognuno nella propria confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- NON CONGELARE e NON AGITARE.

Manipolazione della soluzione preparata per la somministrazione della dose

- Questi medicinali sono privi di conservanti e pertanto la soluzione preparata per la somministrazione deve essere utilizzata immediatamente.
- Se non è utilizzata immediatamente, conservare la soluzione diluita fino a 24 ore in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C e fino a 7 ore a temperatura ambiente (inferiore a 30°C) supponendo che la diluizione sia avvenuta utilizzando tecniche asettiche accettabili.
- Se refrigerata, lasciare che la soluzione per la somministrazione raggiunga la temperatura ambiente prima della somministrazione.
- I tempi di conservazione includono la durata dell'infusione.
- NON CONGELARE e NON AGITARE la soluzione per infusione di bamlanivimab ed etesevimab.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Bamlanivimab ed etesevimab sono due farmaci diversi, con diversi confezionamenti.

Bamlanivimab 700 mg concentrato per soluzione per infusione:
20 mL di soluzione in un flaconcino (vetro Tipo I) con un tappo in clorobutile, un sigillo in alluminio e un cappuccio in polipropilene.

Etesevimab 700 mg concentrato per soluzione per infusione:
20 mL di soluzione in un flaconcino (vetro Tipo I) con un tappo in clorobutile, un sigillo in alluminio e un cappuccio in polipropilene.





### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le istruzioni per la diluizione sono fornite nel paragrafo 4.2.
Non ci sono precauzioni particolari per lo smaltimento.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALLA DISTRIBUZIONE E PRODUTTORE

**Titolare dell'autorizzazione alla distribuzione:**
Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI) - Italia

**Produttore:**
Bamlanivimab 700 mg concentrato per soluzione per infusione:

Lilly Corporate Centre, Indianapolis, IN 46285, Stati Uniti

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

Lilly France Fegersheim, Zone industrielle, 2 rue du Colonel Lilly 67640 Fegersheim, Francia

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

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

Etesevimab 700 mg concentrato per soluzione per infusione:

Lilly Corporate Centre, Indianapolis, IN 46285, Stati Uniti

Lilly France Fegersheim, Zone industrielle, 2 rue du Colonel Lilly 67640 Fegersheim, Francia

ALLEGATO *3*

**INFORMAZIONI PER IL PAZIENTE**

Medicinali sottoposti a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questi medicinali. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Questi medicinali non sono stati ancora completamente studiati e non hanno ricevuto l'approvazione dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA). In Italia ne è stata autorizzata la temporanea distribuzione per il trattamento di COVID-19 con Decreto del Ministro della salute del 6 febbraio 2021 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale dell'8 febbraio 2021, n. 32

**Bamlanivimab 700 mg concentrato per soluzione per infusione**
**Etesevimab 700 mg concentrato per soluzione per infusione**

**Legga attentamente questo foglio prima che le siano somministrati questi medicinali perché contiene importanti informazioni per lei.**
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio**

1. Cosa sono bamlanivimab ed etesevimab e a cosa servono
2. Cosa deve sapere prima che le siano somministrati bamlanivimab ed etesevimab
3. Come sono somministrati bamlanivimab ed etesevimab
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare bamlanivimab ed etesevimab
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

## 1. Cosa sono bamlanivimab ed etesevimab e a cosa servono

Bamlanivimab ed etesevimab sono medicinali in fase di studio per il trattamento della malattia da coronavirus 2019 (COVID-19) lieve o moderata, negli adulti e adolescenti di età pari o superiore a 12 anni che non necessitano di ossigenoterapia supplementare per COVID-19 e che sono ad alto rischio di progressione a COVID-19 severa.
Bamlanivimab ed etesevimab contribuiscono a ridurre la quantità di virus presente nell'organismo; questo può aiutarla a stare meglio più velocemente. Il trattamento con bamlanivimab ed etesevimab

ha ridotto il numero di persone che sono state ricoverate in ospedale o che si sono recate al pronto soccorso per motivi legati a COVID-19. Le informazioni sulla sicurezza o l'efficacia (quanto bene funzionano bamlanivimab ed etesevimab) dell'uso di bamlanivimab ed etesevimab in associazione per il trattamento di COVID-19 sono limitate.

## 2. Cosa deve sapere prima che le siano somministrati bamlanivimab ed etesevimab

**Non le devono essere somministrati bamlanivimab ed etesevimab**
Non le saranno somministrati bamlanivimab ed etesevimab:

- se è allergico a bamlanivimab o etesevimab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questi medicinali (elencati al paragrafo 6).

➔ **Parli con il medico o l'infermiere il prima possibile, se questo è il suo caso**

**Avvertenze e precauzioni**
Bamlanivimab ed etesevimab possono causare reazioni allergiche o reazioni durante o dopo l'infusione (vedere paragrafo 4).

**Bambini e adolescenti**
Bamlanivimab ed etesevimab non devono essere somministrati ai bambini di età inferiore a 12 anni.

**Altri medicinali e bamlanivimab ed etesevimab**
Può continuare a prendere le sue solite medicine. Informi il medico o l'infermiere in caso di dubbi.

**Contraccezione, gravidanza e allattamento**
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno informi il medico o l'infermiere. Bamlanivimab ed etesevimab non sono stati studiati in donne in gravidanza o in allattamento. Per la madre e il nascituro, il beneficio di ricevere bamlanivimab ed etesevimab può essere maggiore del rischio derivante dal trattamento.

**Guida di veicoli, andare in bicicletta e utilizzo di macchinari**
Non si prevede che bamlanivimab ed etesevimab abbiano alcun effetto sulla capacità di guidare, andare in bicicletta o usare macchinari.

## 3. Come sono somministrati bamlanivimab ed etesevimab

Bamlanivimab ed etesevimab sono somministrati insieme per infusione endovenosa (EV) in un tempo che può variare da 21 a 70 minuti. Sarà il medico a stabilire la durata dell'infusione.

Riceverà una dose di 700 mg di bamlanivimab e una dose di 1 400 mg di etesevimab, somministrati insieme.

Durante la somministrazione sarà tenuto in osservazione da un medico qualificato per almeno 1 ora dopo la fine dell'infusione.





## 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questi medicinali possono causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Bamlanivimab ed etesevimab sono stati somministrati a un numero limitato di persone, per cui la frequenza degli effetti indesiderati è ancora non nota. Possono verificarsi effetti indesiderati gravi e inaspettati. L'effetto indesiderato segnalato con maggiore frequenza è stato la nausea.

**Reazioni durante o dopo l'infusione**
Bamlanivimab ed etesevimab possono causare reazioni allergiche o reazioni durante o dopo l'infusione. I sintomi possono includere:
- modifiche alla pressione sanguigna o alla frequenza cardiaca
- febbre
- mancanza di respiro, respiro sibilante
- gonfiore del viso, delle labbra, della lingua o della gola (angioedema)
- eruzione cutanea
- sensazione di malessere (nausea)
- vomito
- sudorazione
- brividi
- prurito
- diarrea
- mal di testa
- dolori muscolari

Gli effetti indesiderati della somministrazione di qualsiasi medicinale in vena possono includere breve dolore al sito di iniezione, sanguinamento, lividi della pelle, indolenzimento, gonfiore e possibile infezione nel sito di infusione.

**Segnalazione degli effetti indesiderati**
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: https://www.vigifarmaco.it/. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questi medicinali.

## 5. Come conservare bamlanivimab ed etesevimab

Prima dell'uso, bamlanivimab ed etesevimab saranno conservati in frigorifero.

Una volta diluiti, bamlanivimab ed etesevimab devono essere utilizzati immediatamente. Se necessario, le sacche di soluzione diluita possono essere conservate fino a 7 ore a temperatura ambiente (inferiore a 30 °C) o fino a 24 ore in frigorifero.





## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

**Cosa contiene bamlanivimab**
Bamlanivimab 700 mg concentrato per soluzione per infusione:
Il principio attivo è bamlanivimab. Ogni flaconcino da 20 mL contiene 700 mg.
Gli eccipienti sono: L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, sodio cloruro, saccarosio, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

**Cosa contiene etesevimab**
Etesevimab 700 mg concentrato per soluzione per infusione:
Il principio attivo è etesevimab. Ogni flaconcino da 20 mL contiene 700 mg.
Gli eccipienti sono: L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, saccarosio, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

**Descrizione dell'aspetto di bamlanivimab e contenuto della confezione**
Bamlanivimab 700 mg concentrato per soluzione per infusione:
Bamlanivimab concentrato per soluzione per infusione è una soluzione acquosa concentrata da limpida a leggermente opalescente e da incolore a leggermente gialla o leggermente marrone, da diluire in una soluzione di cloruro di sodio prima della somministrazione per infusione endovenosa. È fornito in un flaconcino di vetro trasparente monouso con un tappo in clorobutile, un sigillo in alluminio e un cappuccio in polipropilene.

Bamlanivimab è disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino.

**Descrizione dell'aspetto di etesevimab e contenuto della confezione**
Etesevimab 700 mg concentrato per soluzione per infusione:
Etesevimab concentrato per soluzione per infusione è una soluzione acquosa concentrata da limpida a leggermente opalescente e da incolore a leggermente gialla o leggermente marrone, da diluire in una soluzione di cloruro di sodio prima della somministrazione per infusione endovenosa. È fornito in un flaconcino di vetro trasparente monouso con un tappo in clorobutile, un sigillo in alluminio e un cappuccio in polipropilene.

Etesevimab è disponibile in confezioni contenenti 1 flaconcino.

**Titolare dell'autorizzazione alla distribuzione e produttore**

**Titolare dell'autorizzazione alla distribuzione:**
Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI) - Italia

**Produttore:**
Bamlanivimab 700 mg concentrato per soluzione per infusione:

Lilly Corporate Centre, Indianapolis, IN 46285, Stati Uniti

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

Lilly France Fegersheim, Zone industrielle, 2 rue du Colonel Lilly 67640 Fegersheim, Francia

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

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

Etesevimab 700 mg concentrato per soluzione per infusione:

Lilly Corporate Centre, Indianapolis, IN 46285, Stati Uniti

Lilly France Fegersheim, Zone industrielle, 2 rue du Colonel Lilly 67640 Fegersheim, Francia

**21A01719**