



樂唯初注射劑100毫克/毫升

Beyfortus 100mg/mL solution for injection

衛部菌疫輸字第 001266 號

限由醫師使用

版本日期 2024-10-14

1 性狀

1.1 有效成分及含量

Nirsevimab為一種呼吸道融合病毒F蛋白的融合抑制劑，它是一種以DNA重組技術在中國倉鼠卵巢 (CHO) 細胞製造而得的人類球蛋白G1 kappa (IgG1κ) 單株抗體。分子量約為146.3 kDa。BEYFORTUS (Nirsevimab) 注射劑是一種無菌、不含防腐劑、透明至乳白色、無色至黃色的肌肉注射溶液。本品以單劑量充填於矽化魯爾接頭 (Luer lock) 第I類玻璃的預填注射器內並附上 FluroTec塗層柱塞。每支注射器內含50 mg Nirsevimab 或 100 mg Nirsevimab。

1.2 賦形劑

每0.5 mL內含50 mg Nirsevimab、arginine hydrochloride (8 mg)、histidine (1.1 mg)、L-histidine hydrochloride monohydrate (1.6 mg)、polysorbate 80 (0.1 mg)、蔗糖 (21 mg) 及注射用水 (USP)。pH值為 6.0。

每1 mL內含100 mg Nirsevimab、arginine hydrochloride (17 mg)、histidine (2.2 mg)、L-histidine hydrochloride monohydrate (3.3 mg)、polysorbate 80 (0.2 mg)、蔗糖 (41 mg) 及注射用水 (USP)。pH值為 6.0。

1.3 劑型

BEYFORTUS 供應方式如下：

- 注射劑：50 mg/0.5 mL 充填於單劑量預填注射器。
- 注射劑：100 mg/mL 充填於單劑量預填注射器。

1.4 藥品外觀

BEYFORTUS 為透明至乳白色、無色至黃色溶液。

2 適應症

預防呼吸道融合病毒 (RSV) 引起的下呼吸道疾病，適用於：

- 一歲以下兒童。
- 具有易感染嚴重RSV疾病的風險因子，包括支氣管肺發育不全(BPD)或患有血液動力學上顯著之先天性心臟病(CHD)之一歲以上至未滿兩歲兒童。

3 用法及用量

3.1 用法用量

3.1.1 建議劑量

一歲以下兒童

出生於第一個RSV流行季，或正要進入第一個RSV流行季的一歲以下兒童，可接受單次 BEYFORTUS注射。[見臨床藥理學 (10.2)]。

建議劑量為依體重計算，並以肌肉注射施打一劑(見表1)。

表 1 一歲以下兒童之BEYFORTUS建議劑量

給藥時的體重	建議劑量
小於5 kg	50 mg · 肌肉注射
等於或大於5 kg	100 mg · 肌肉注射

具有易感染嚴重RSV疾病的風險因子，包括支氣管肺發育不全(BPD)或患有血液動力學上顯著之先天性心臟病(CHD)之一歲以上至未滿兩歲兒童BEYFORTUS建議劑量為每次200 mg (肌肉注射2劑100 mg)。

建議與前一劑BEYFORTUS間隔6個月以上。

使用心肺體外循環進行心臟手術的兒童

對於使用心肺體外循環進行心臟手術的兒童，建議在兒童術後穩定時，盡快額外施打一劑BEYFORTUS，以確保達到適當的Nirsevimab血清濃度。BEYFORTUS 的建議途徑為肌肉注射。

一歲以下：

- 若手術在BEYFORTUS 給藥後90天內進行，額外劑量為依據給藥當下的體重決定。依據體重的給藥劑量，請參閱表1。
- 若手術在BEYFORTUS 給藥後超過90天才進行，則不論體多重寡，額外劑量應給予50 mg。

一歲以上未滿兩歲：

- 若手術在BEYFORTUS 給藥後90天內進行，則不論體多重寡，額外劑量應給予200 mg。
- 若手術在BEYFORTUS 給藥後超過90天才進行，則不論體多重寡，額外劑量應給予100 mg。

3.1.2 給藥說明

BEYFORTUS必須由醫療照護人員給藥。

在溶液及容器許可的情況下，給藥前應先以肉眼檢查注射藥物是否含有顆粒及變色。

BEYFORTUS為透明至乳白色、無色至黃色的溶液。若BEYFORTUS液體呈現混濁、變色，或含有大顆粒或異物，則請勿注射。

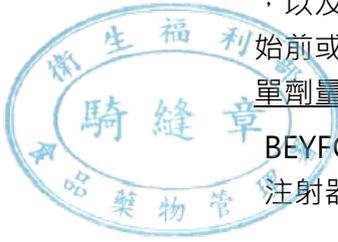
若BEYFORTUS預填注射器掉落或損壞、外盒的安全封條破損，或已超過有效日期，則請勿使用。

BEYFORTUS有50 mg及100 mg 兩種預填注射器。請確認BEYFORTUS 外盒及預填注射器上的標籤，以確保使用正確的50 mg或100 mg藥物。

與兒童疫苗及免疫球蛋白藥物同時使用

BEYFORTUS 可與兒童疫苗同時注射 [見 藥物動力學 (11)]。當同時接種注射型疫苗時，應使用不同注射器，且應注射於不同部位。BEYFORTUS請勿與任何疫苗或藥物混合於同一支(個)注射器或小瓶內。

目前尚無BEYFORTUS與其他免疫球蛋白藥物同時給藥之資料。已接受BEYFORTUS治療的嬰兒，在同一季節不得再給予palivizumab。一旦在RSV流行季開始時給予palivizumab預防性治療後，尚無以BEYFORTUS取代palivizumab之相關資料。對於仍容易感染嚴重RSV疾病

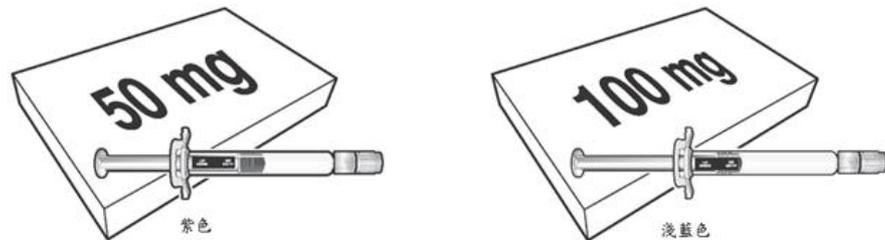


，以及在第一個RSV流行季接受palivizumab治療的兩歲以下兒童，可在第二個RSV流行季開始前或流行期間注射BEYFORTUS [見不良反應 /副作用 (8) 及臨床試驗 (12)]。

單劑量預填注射器的給藥說明

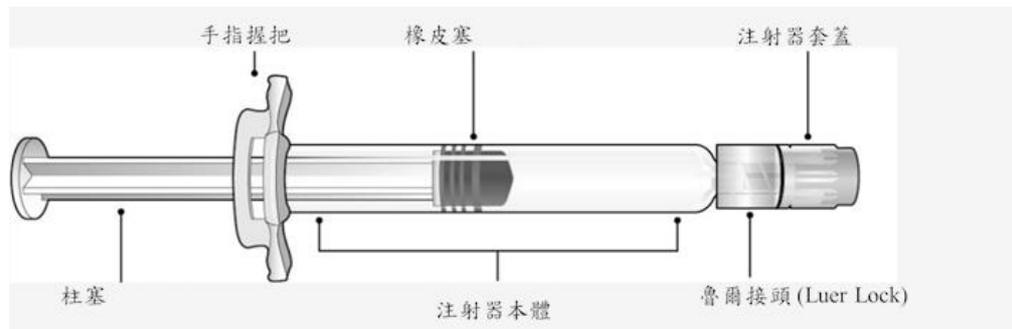
BEYFORTUS 50 mg (50 mg/0.5 mL) 預填注射器為紫色柱塞。

BEYFORTUS 100 mg (100 mg/mL) 預填注射器為淺藍色柱塞。



預填注射器的組件，請參閱圖1。

圖 1 可換針頭型微量注射器 (Luer Lock Syringe) 的組件



步驟1：以一手握住魯爾接頭 (Luer lock) (避免握在柱塞或注射器本體處)，另一隻手以逆時針方向旋開注射器套蓋。

步驟2：以順時針方向輕輕地將魯爾接頭注射針 (Luer lock needle) 接上預填注射器，直到感覺有些微阻力為止。

步驟3：以一手握住注射器本體，並使用另一隻手小心地將針蓋直直拉出。取下針蓋時，請勿握在柱塞處，否則可能導致橡皮塞移動。請勿碰觸針頭或使針頭接觸到任何表面。請勿套回針蓋或將針頭從注射器上取下。

步驟4：以肌肉注射方式施打BEYFORTUS 預填注射器的所有內容物，最好注射在大腿的前外側。因為有坐骨神經損傷的風險，不應以臀肌作為注射部位。

步驟5：將注射器丟入尖銳物品收集盒。

若一次需要注射2劑，請在不同注射部位重覆步驟1-5。

4 禁忌

BEYFORTUS 禁用於對Nirsevimab或任何賦形劑有嚴重過敏史(包括全身性過敏反應 [anaphylaxis])的嬰兒及兒童 [見 警語 /注意事項(5.1) 及性狀 (1)]。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 過敏反應 (包括立即型嚴重過敏反應(Anaphylaxis))

在使用其他人類免疫球蛋白G1 (IgG1) 單株抗體時曾觀察到嚴重過敏反應 (包括立即型嚴重過敏反應)。這些過敏反應包括蕁麻疹、呼吸喘、發紺及/或低張力(hypotonia)。若臨床上出現明顯的過敏反應徵象及症狀，或出現立即型嚴重過敏反應，應立即停止注射，並給予適當的藥物及/或支持性治療。

5.1.2 臨床上有重大出血疾病的個體之使用

如同任何其他肌肉注射一樣，患有血小板減少症、任何凝血疾病，或正在接受抗凝血治療的個體使用BEYFORTUS時應小心。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

BEYFORTUS 不適用於具生育能力的婦女。

6.2 哺乳

BEYFORTUS不適用於具生育能力的婦女。

6.4 小兒

對於出生於第一個RSV流行季，或正要進入第一個RSV流行季的一歲以下兒童，以及具有易感染嚴重RSV疾病的風險因子，包括支氣管肺發育不全或患有血液動力學上顯著之先天性心臟病之一歲以上至未滿兩歲兒童在出生後將經歷第二個RSV流行季時，使用BEYFORTUS預防RSV引起的下呼吸道疾病的安全性和療效已建立。BEYFORTUS 使用於此適應症及族群的安全性及療效在仿單中皆有說明。

BEYFORTUS 使用於此適應症的支持性資料來自以出生至一歲的兒童為對象所進行的、適當且控制良好之試驗，以及未滿2歲兒童的額外藥物動力學和安全性資料之試驗證據 [見不良反應 /副作用 (8)、藥物動力學 (11)及 臨床試驗 (12)]。

體重為1.0公斤至未滿1.6公斤之兒童的建議劑量是藉由模型計算外推，並無實際臨床數據支持；目前的建議劑量在未滿1.0公斤兒童的暴露量預期較其他體重較重的兒童高，因此BEYFORTUS使用於未滿1.0公斤兒童時，應謹慎考量臨床效益。極度早產兒(妊娠週數低於29週)出生後小於8週週齡的臨床試驗資料有限。目前沒有校正年齡(出生時妊娠週數加上實足年齡)低於32週的兒童使用BEYFORTUS的臨床數據。

兩歲以上的兒童使用BEYFORTUS的安全性和療效尚未建立。

7 交互作用

7.1 對反轉錄聚合酶連鎖反應 (RT-PCR) 或快速抗原偵測RSV診斷檢測之干擾

Nirsevimab不會干擾市售針對RSV融合 (F) 蛋白抗原位置I、II或IV進行測定的反轉錄聚合酶連鎖反應 (RT-PCR) 或快速抗原偵測RSV診斷檢測。對於免疫檢測結果為陰性，但臨床上的觀察符合RSV感染時，建議使用RT-PCR檢測進行確認。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

見 8.2 節

8.2 臨床試驗經驗

因為臨床試驗執行的條件差異極大，因此一種藥物在臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率無法與另一種藥物在臨床試驗中的不良反應發生率直接作比較，且可能無法反映現實狀況的發生率。總共有3,224名兒童受試者在第2期和第3期臨床試驗（試驗03、04及05）中接受BEYFORTUS建議劑量，包括2,119名出生時妊娠年齡（GA）大於或等於35週的嬰兒，以及1,105名妊娠年齡小於35週的嬰兒。在試驗05中，共有247名患有早產兒慢性肺疾病（CLD of prematurity）或血液動力學上顯著的先天性心臟病（CHD）的任何妊娠年齡嬰兒接受BEYFORTUS建議劑量。

新生兒及嬰兒進入出生後的第一個RSV季節（試驗03及試驗04）

試驗03是一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，試驗對象為妊娠年齡大於或等於29週且小於35週的早產兒。受試者以2:1比例隨機以肌肉注射途徑接受BEYFORTUS（968名）或安慰劑（479名）。所有隨機分配至接受BEYFORTUS的受試者，不論體重多寡皆給予肌肉注射一劑50 mg。試驗03的安全性資料僅呈現BEYFORTUS組接受建議劑量的嬰兒 [嬰兒體重小於5 kg 且以肌肉注射途徑接受一劑BEYFORTUS 50 mg（572名）或安慰劑（288名）]。

試驗04是一項第3期、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗，試驗對象為妊娠年齡大於或等於35週的晚期早產兒或足月嬰兒。試驗04的受試者劑入試驗後依序納入以下2組：主要組別，用於進行主要療效分析 [見 臨床試驗（12）] 及安全性評估：安全性組別，主要用於安全性評估。兩組的所有受試者皆被納入安全性分析（BEYFORTUS 組1,998名及安慰劑組 996名）。試驗04中，體重小於 5 kg的受試者以肌肉注射途徑接受一劑BEYFORTUS 50 mg，體重大於或等於5 kg的受試者則以肌肉注射途徑接受一劑 BEYFORTUS 100 mg。

彙整試驗03及試驗04中接受建議劑量的嬰兒，以評估BEYFORTUS（2,570名）相較於安慰劑（1,284名）的安全性。隨機分配時，試驗03及試驗04組別的匯整安全性族群有22%嬰兒出生時的妊娠年齡（GA）小於35週，10%嬰兒的妊娠年齡大於或等於35週且小於37週；68%嬰兒的妊娠年齡大於或等於37週；52%為男性；57%為白人；15%為黑人；4%為美裔印地安人/阿拉斯加原住民；4%為亞洲人；1%為太平洋島民，以及19%為其他種族或混合種族；30%為西班牙裔或拉丁裔；73%來自北半球；以及53% 體重小於5 kg。年齡中位數為2個月；65% 嬰兒年齡小於或等於3個月；28% 年齡大於3個月且小於或等於6個月，以及7% 年齡大於6個月（有關試驗03和試驗04療效族群之描述，請參閱12.2節和12.3節，臨床試驗）。這兩項試驗中，嬰兒於試驗第1天以肌肉注射途徑接受一劑BEYFORTUS或安慰劑，且在給藥後至少監測60分鐘。受試者在給藥後予以追蹤360天，以評估安全性。接受BEYFORTUS的受試者有1.2%通報出現不良反應；大多數（97%）不良反應的嚴重度為輕度至中度。

表2 彙整試驗03和試驗04（安全性族群）接受BEYFORTUS建議劑量之受試者所出現的不良反應。

表2 安全性族群中通報之發生率高於安慰劑的不良反應*（試驗03和試驗04）

不良反應	BEYFORTUS 2,570名 %	安慰劑 1,284名 %
皮疹 [†] （發生在給藥後14天內）	0.9	0.6
注射部位反應 [‡] （發生在給藥後7天內）	0.3	0

* 安全性族群包括在試驗03和試驗04中接受BEYFORTUS 建議劑量的所有受試者：試驗04的主要組別和安全性組別；試驗03中體重小於5 kg並接受BEYFORTUS建議劑量（肌肉注射單一劑量50 mg）的嬰兒。

[†] 皮疹依照偏好術語之分組定義：皮疹、斑疹、斑丘疹、丘疹。

[‡] 注射部位反應依照偏好術語之分組定義：注射部位反應、注射部位疼痛、注射部位硬結、注射部位水腫、注射部位腫脹。

出生時妊娠年齡 (GA) <35週的嬰兒，以及患有早產兒的慢性肺疾病 (CLD of prematurity) 或血液動力學上顯著的先天性心臟病 (CHD) 的嬰兒和兒童 (試驗05)

第一個RSV季節

BEYFORTUS的安全性亦在試驗05中進行評估，試驗05為針對有嚴重RSV疾病高風險的嬰兒所進行的一項隨機分配、雙盲、palivizumab對照之多中心試驗。這些受試者以2:1比例隨機接受BEYFORTUS (614名) 或 palivizumab (304名) 的肌肉注射。614名接受BEYFORTUS的嬰兒中包括128名妊娠年齡小於29週的早產兒、390名妊娠年齡大於或等於29週且小於35週的早產兒，以及96名妊娠年齡大於或等於35週的晚期早產兒或足月嬰兒。在出生後第一個RSV季節納入試驗的嬰兒中，不論妊娠年齡為何，患有早產兒的慢性肺疾病或血液動力學上顯著先天性心臟病的嬰兒人數分別為214名及103名。這些嬰兒當中有12名同時患有CLD及CHD。

試驗05中的受試者中，體重小於5 kg者以肌肉注射途徑接受一劑BEYFORTUS 50 mg，體重大於或等於5 kg的受試者以肌肉注射途徑接受一劑100 mg。BEYFORTUS在試驗的第1天注射一次，接著每個月以肌肉注射途徑給予一劑安慰劑，共持續4個月；palivizumab則為每個月以肌肉注射途徑注射一次，共持續給藥5個月。所有受試者在給藥後至少監測60分鐘。受試者在給藥後會追蹤360天，以評估其安全性。

試驗05的受試者在出生後第一個RSV季節接受BEYFORTUS治療所通報的不良反應與試驗03和試驗04接受BEYFORTUS治療之受試者通報的不良反應類似。

第二個 RSV季節 (患有早產兒慢性肺疾病及血液動力學上顯著的先天性心臟病的受試者)

患有早產兒的慢性肺疾病或血液動力學上顯著的先天性心臟病的受試者可持續留在試驗 05 中，並且在第二個 RSV季節之前接受 BEYFORTUS 或 palivizumab 治療。在第一個 RSV季節接受 BEYFORTUS 治療的所有受試者，於第二個 RSV 季節時也應接受 BEYFORTUS 治療 (180名)。在第一個 RSV季節接受 palivizumab 治療的受試者，於第二個 RSV 季節時會重新隨機分配接受 BEYFORTUS (40名) 或 palivizumab (42名) 治療。患有早產兒的慢性肺疾病或血液動力學上顯著的先天性心臟病的兒童在第二個 RSV 季節接受 BEYFORTUS (220名) 或 palivizumab (42名) 後，可提供給藥後150天的安全性資料。這些兒童在第二個RSV季節的 BEYFORTUS 安全性概況與其在第一個RSV季節期間所觀察到的BEYFORTUS 安全性概況一致。

9 過量

BEYFORTUS 用藥過量的經驗有限。

BEYFORTUS 藥物過量並無特定的治療方式，當發生藥物過量時，應監測個體是否出現不良反應，並於適當時提供症狀治療。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

BEYFORTUS是一種有抗-RSV活性的單株抗體 [見微生物學 (10.2.2)]。

10.2 藥效藥理特性

10.2.1 藥物藥效學

血清Nirsevimab AUC (依據基期的清除率) 高於12.8 mg*day/mL與較低的RSV下呼吸道感染就醫 (medically attended RSV LRTI)發生率呈正相關。成人以肌肉注射途徑接受Nirsevimab注射後，給藥後8小時的RSV血清中和抗體濃度大約高出基期4倍，且成人接受Nirsevimab 肌肉注射後第6天會達到最高濃度。成人使用BEYFORTUS的安全性和療效尚未建立。



保護期間

根據臨床資料，BEYFORTUS單一劑量提供的保護期間可達5個月。

10.2.2 微生物學

作用機轉

Nirsevimab 是一種重組的人類IgG1 κ 單株抗體，它會藉由標靶在 RSV F-蛋白的融合前蛋白質結構(prefusion conformation) 進而提供被動免疫。Nirsevimab由於在Fc區域有3個胺基酸取代 (YTE)，故而增加對新生兒Fc受體的鍵結力，因而延長血清半衰期並達到長效作用。Nirsevimab會鍵結於融合前蛋白質 (prefusion protein) 之抗原點位 \emptyset 的保守抗原決定區 (conserved epitope)，對於RSV的A亞型和B亞型病毒株之解離常數分別為 $K_D = 0.12 \text{ nM}$ 及 $K_D = 1.22 \text{ nM}$ ；Nirsevimab藉由抑制病毒和細胞膜融合以及病毒進入所需的F蛋白結構變化，從而中和RSV。

抗病毒活性

Nirsevimab對抗RSV的細胞培養中和活性乃使用培養的Hep-2細胞，在濃度-反應模型中進行測量。Nirsevimab 能中和從2003年至2017年間從全球各地收集而得的RSV臨床分離株，其對RSV A型的半數有效濃度 (EC_{50}) 中位數為 21 pM (3.2 ng/mL) (70名；範圍介於 3 pM [0.48 ng/mL] 至 100 pM [15 ng/mL]) 以及對RSV B型的 EC_{50} 中位數為 19 pM (2.9 ng/mL) (49名；範圍介於 2 pM [0.3 ng/mL] 至 398 pM [59.7 ng/mL])。

抗病毒抗性

在細胞培養中

在Nirsevimab存在的情況下，RSV A2型及B9320型病毒株的細胞培養在經過3代後，選出逃逸變異株 (escape variants)。相較於對照病毒株，重組的RSV A型變異株對於Nirsevimab 的感受性 (susceptibility)降低，這其中包括N67I+N208Y變異的變異株 (降低103倍)。重組的RSV B型變異株對於Nirsevimab 的感受性降低，包括N208D變異 (變化 $>90,000$ 倍)、N208S變異 (變化 $>24,000$ 倍)、K68N+N201S變異 (變化 $>13,000$ 倍) 以及K68N+N208S 變異 (變化 $>90,000$ 倍) 的變異株。在中和逃逸變異株 (neutralization escape variants) 中確認的所有抗性相關變異皆位於Nirsevimab 的結合區(胺基酸62-69 及196-212) 且顯示其會降低與 RSV F-蛋白結合的親和力。

在監視試驗中

從1956年至2014年收集的分離株中，基因多形性導致對Nirsevimab的感受性 (susceptibility) 大幅下降未見於RSV A型且罕見於RSV B型 ($<1\%$)，這包括K65Q+K68N (1,239倍變化)、K65Q+S211N (36倍變化) 以及L203I (3,005倍變化) 變異。在前瞻性、觀察性、全球分子流行病學研究 (OUTSMART-RSV及INFORM-RSV) 中，RSV F-蛋白序列的基因多樣性仍然很低 (RSV A型及RSV B型 $>99\%$ 之大多數胺基酸皆保留)。變異株帶有已知為Nirsevimab抗性相關變異很罕見($<1\%$)，這包括RSV B型N201T變異 (變化 >406 倍) 及 N201T+I206M+Q209R變異 (變化 >418 倍)。觀察到感受性降低的變異株包括RSV A型K68E (13倍變化) 及S275F (6倍變化) 變異，以及RSV B型K68N (30倍變化)、K68Q+I206M+Q209R (46倍變化) 及N201S (127倍變化) 變異。這些感受性下降的臨床意義尚不清楚。從2015年至2021年間，RSV A型的所有位置和 RSV B型25個位置中的22個位置，Nirsevimab結合點位的大多數胺基酸殘基皆高度保留 ($>99\%$)。從2017年開始，Nirsevimab結合點位同時有I206M+Q209R變異變得很普遍且並未降低對Nirsevimab的感受性 (<5 倍變化)。S211N變異已普遍增加，但仍保留對Nirsevimab的感受性，無論是僅有S211N變異或與I206M+Q209R同時變異。



在臨床試驗中

在試驗04和試驗05中，任何時間點採集的檢體其已知抗性相關變異的發生率皆未在25%以上。新型變異的表型測試正在進行中。

在試驗03中（接受一劑BEYFORTUS 50 mg），40名感染RSV的受試者中有2名符合帶有Nirsevimab抗性相關變異之變異株的個案定義。這2名受試者接受的Nirsevimab劑量低於建議劑量，且帶有I64T+K68E+I206M+Q209R同時變異或N208S變異的RSV B型變異株。I64T、K68E及N208S個別變異皆會降低對Nirsevimab的感受性（倍數變化：分別為>496倍、>283倍及>387倍）。

在試驗04中，有一名受試者接受BEYFORTUS治療至第150天時，偵測到其帶有發生率≥25%，鍵結部位有L204S變異（無表型資料）同時伴隨I206M+Q209R+S211N變異（<5倍變化）的RSV B型變異株。有一名受試者接受BEYFORTUS治療至第150天時，偵測到其帶有發生率<25%，I64T+K68E變異（>280倍變化）的RSV B型變異株。

交叉抗性

根據有限的資料顯示，變異株對Nirsevimab的抗性可能會對palivizumab產生交叉抗性。在試驗03和試驗04中，palivizumab對於已確認有抗性相關變異的病毒株仍保持完整的中和效力。對於在分子流行病學研究中以及palivizumab的中和逃脫變異株中發現帶有palivizumab抗性相關變異的重組RSV，Nirsevimab對其仍保有活性；S275F變異導致感受性降低了6倍。

10.2.3 免疫原性

所觀察到的抗藥物抗體（ADA）發生率乃與檢測方法的敏感度和專一性高度相關。檢測方法的不同，導致以下試驗的ADA發生率與其他試驗（包括Nirsevimab或其他nirsevimab藥物之ADA發生率）的ADA發生率之比較變得不具意義。

在試驗03中接受Nirsevimab建議劑量的572名受試者，於第361天有3.3%（16/492）受試者呈現ADA陽性。16名ADA呈陽性的受試者中，94%（15/16）有對抗YTE的ADA且無受試者被測出Nirsevimab的中和性抗體呈陽性。

在試驗04中，有7%（55/830）受試者在第361天時ADA呈陽性，22%（12/55）受試者有中和性抗體及96%（53/55）有對抗YTE的ADA。

在試驗05中，出生後第一個RSV季節納入試驗的受試者於第361天時，有6%（32/534）受試者呈現ADA陽性。32名ADA陽性的受試者中，6%（2/32）受試者有Nirsevimab的中和性抗體及97%（31/32）受試者有對抗YTE變異之抗體。

在試驗03、試驗04及試驗05中，ADA對於Nirsevimab血清濃度的影響至第151天仍無法確定。接受BEYFORTUS治療且出現的Nirsevimab抗體的受試者在第361天有較低的Nirsevimab濃度（比接受BEYFORTUS治療但未出現的Nirsevimab抗體的受試者低了50%-60%）。因為在臨床試驗中ADA及RSV下呼吸道感染就醫（MA RSV LRTI）的發生率低，因此ADA對於BEYFORTUS療效的影響尚不清楚。

10.3 臨床前安全性資料

非臨床毒性 致癌性、突變性、生育力受損

BEYFORTUS 不曾做過致癌性、突變性及生殖毒性之研究。

11 藥物動力學特性

兒童受試者以肌肉注射途徑給予一劑Nirsevimab劑量範圍介於25 mg（最低核准建議劑量的0.5倍）至200 mg，其藥物動力學（PK）與劑量成正比。在給予建議劑量後，不論是第一個RSV季節期間或正要進入第一個RSV季節出生的新生兒及嬰兒（試驗03和試驗04）、第一個RSV季節出生時妊娠年齡小於

35週 (包括妊娠年齡小於29週) 的新生兒及嬰兒 (試驗05) · 或在第一個RSV季節和第二個RSV季節患有CLD或CHD的24個月以下兒童受試者 (試驗05) · 其Nirsevimab血清曝藥濃度相近。

吸收

Nirsevimab預估的絕對生體可用率為84% · 達到最高血中濃度的中位時間(範圍) 為6 (1, 28) 天。

分布

對於體重5 kg的嬰兒 · Nirsevimab預估的總分布體積為477 mL。

代謝

Nirsevimab會經由分解代謝途徑 (catabolic pathways) 降解為小肽。

排泄

對於體重5 kg的嬰兒 · Nirsevimab 最終半衰期大約為71 天及預估的清除率為3.42 mL/day。

特定族群

Nirsevimab 的藥物動力學並未因種族或因容易感染嚴重RSV疾病 (意即 · CLD、CHD、GA < 29週或免疫功能低下狀態) 而有臨床顯著差異。腎或肝功能不全預期不會對Nirsevimab藥物動力學造成影響。

藥物交互作用試驗

BEYFORTUS不曾執行過正式的藥物交互作用試驗。根據對單株抗體之作用機轉的了解 · Nirsevimab 預期不會是細胞色素P450酵素或轉運蛋白系統的受質、抑制劑或誘導劑。

臨床試驗

疫苗：BEYFORTUS 與疫苗同時注射的經驗有限。在臨床試驗中，當BEYFORTUS與兒童常規疫苗同時給予時，兒童疫苗的安全性及反應原性於同時給藥與單獨接種時的情況相近。

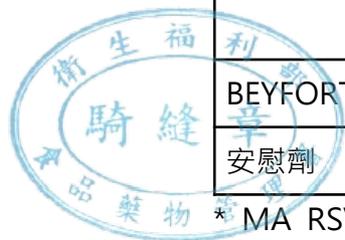
12 臨床試驗資料

12.1 臨床試驗之描述

足月嬰兒及早產兒在試驗中使用BEYFORTUS的療效和安全性彙整於表3。

表3 預防RSV下呼吸道感染就醫(MA RSV LRTI)所進行的臨床試驗

試驗	族群	試驗組
D5290C00003 (試驗03) NCT02878330	出生於正要進入第一個RSV季節且GA介於 ≥ 29 週至 <35 週的嬰兒	BEYFORTUS (969名)* 安慰劑 (484名)
D5290C00004 (試驗 04) NCT03979313	出生於正要進入第一個RSV季節且GA ≥ 35 週的嬰兒	主要組別 [†] : BEYFORTUS (994名) 安慰劑 (496名) 安全性組別 ^{††} : BEYFORTUS (1,015名) 安慰劑 (507名)
D5290C00	出生於正要進入第一個RSV季節且GA < 35週的嬰兒和出生	第一個RSV季



	總人數	發生率 % (人數)	療效* (95% CI)
BEYFORTUS	969	2.6% (25)	70.1% (52.3, 81.2) ^{†‡}
安慰劑	484	9.5% (46)	

* MA RSV LRTI 的療效乃依據相較於安慰劑之相對風險降低評估而得，並按照隨機分組時的年齡和來自哪一個半球作調整。

† p值 = <0.001。

‡ 針對試驗03基期體重<5 kg且接受BEYFORTUS建議劑量的所有隨機分組嬰兒所作的事後分析，依據相較於安慰劑之相對風險降低的MA RSV LRTI療效為86.2% (95% CI 68.0, 94.0)；依據相較於安慰劑之相對風險降低的MA RSV LRTI 伴隨住院的療效為86.5% (95% CI 53.5, 96.1)。

在試驗03中，出生時妊娠年齡大於或等於29週且小於35週並且接受一劑BEYFORTUS 50 mg治療的嬰兒，依據相對風險之降低，BEYFORTUS給藥後150天內對於MA RSV LRTI 伴隨住院的療效為78.4% (95% CI 51.9, 90.3; p=0.0002)。

12.3 出生時妊娠年齡≥35週的嬰兒，預防其發生RSV下呼吸道感染而就醫 (試驗 04)

在一項第3期、隨機分配、雙盲、安慰劑對照、多中心試驗 (試驗04) 中，對BEYFORTUS預防發生MA RSV LRTI 進行評估。該試驗是以進入第一個RSV季節之妊娠年齡 (GA) 大於或等於35週的足月嬰兒及晚期早產兒為對象。

主要分析族群 (主要組別) 包括1,490名足月嬰兒及晚期早產兒 (GA大於或等於35週)。受試者以2:1比例隨機分配以肌肉注射途徑接受BEYFORTUS 單一劑量 (994名) (給藥時，若體重小於5 kg，劑量為50 mg，或若體重大於或等於5 kg，劑量為100 mg) 或安慰劑 (496名)。隨機分組時，14%受試者的妊娠年齡大於或等於35週且小於37週；86% 受試者的妊娠年齡大於或等於37週；52% 為男性；53% 為白人；28%為黑人；6%為美裔印地安人/阿拉斯加原住民；4%為亞洲人；1%為太平洋島民，以及8%為其他種族或混合種族；10%為西班牙裔或拉丁裔；69%來自北半球；以及40% 體重小於5 kg。年齡中位數為2.6個月 (範圍介於0.03-11.10個月)；58% 年齡小於或等於3個月；32% 年齡大於3個月且小於或等於6個月，以及10% 年齡大於6個月。

在試驗04中，主要評估指標為RT-PCR證實之RSV所導致的MA RSV LRTI發生率，其定義與試驗03相同。RSV LRTI伴隨住院的發生率為事前設定的次要評估指標。RSV住院定義為，因LRTI住院且RSV檢測呈陽性。

表 5 為試驗04的主要療效結果。

表 5 妊娠年齡 ≥35 週出生的嬰兒於給藥後150天內的MA RSV LRTI 發生率 (試驗04) *

	總人數	發生率 % (人數)	療效 [†] (95% CI)
BEYFORTUS	994	1.2% (12)	74.9% (50.6, 87.3) [†]
安慰劑	496	5.0% (25)	

* 試驗04的主要療效分析是以主要組別的受試者為對象。

† MA RSV LRTI 的療效乃依據相較於安慰劑之相對風險降低評估而得，並按照隨機分組時的年齡作調整。

‡ p-值 = <0.001。

在試驗04中，出生時妊娠年齡大於或等於35週且接受BEYFORTUS 50 mg (體重小於 5 kg)或100 mg (體重大於或等於5 kg)肌肉注射一劑的嬰兒，依據相對風險之降低，BEYFORTUS給藥後150天內對於MA RSV LRTI 伴隨住院的療效為 60.2% (95% CI -14.6, 86.2; p=0.09)。

12.4 試驗05

出生時妊娠年齡 <35週的嬰兒及患有早產兒的慢性肺疾病 (CLD of prematurity) 或血液動力學上顯著的先天性心臟病 (CHD) 的嬰兒，預防其發生RSV下呼吸道感染而就醫

BEYFORTUS的安全性及藥物動力學在一項第2/3期、隨機分配、雙盲、palivizumab對照、多中心試驗 (試驗05) 中進行評估，試驗對象為妊娠年齡小於35週的兒童受試者及患有早產兒的慢性肺疾病或血液動力學上顯著之先天性心臟病的嬰兒。本試驗並未有足夠的療效檢定力，但將療效做為次要指標進行評估。BEYFORTUS 對於早產兒 (GA小於35週) 在第一個RSV季節期間的療效，以及患有CLD或CHD的24個月以下兒童受試者在第一個RSV季節和第二個RSV季節期間的療效，乃依據試驗04和試驗05納入的受試者有類似的 Nirsevimab 曝藥量，故而可將試驗03和試驗04的療效外推至試驗05納入的族群 [見 藥物動力學 (11)]。

試驗05：第一個RSV 季節

試驗05納入在進入第一個RSV季節時有嚴重RSV疾病高風險的嬰兒並將其分配至兩組中的其中一組：早產兒 (GA小於35週) 組，以及患有早產兒的慢性肺疾病(CLD)或血液動力學上顯著的先天性心臟病(CHD)的嬰兒組。總共有925名嬰兒以2:1比例隨機分配至早產兒組 (615名) 及CLD/CHD 組 (310名) 接受BEYFORTUS 或 palivizumab 治療。嬰兒分別以肌肉注射途徑給予BEYFORTUS單一劑量 (給藥時，若體重小於 5 kg，劑量為 50 mg，或若體重大於或等於 5 kg，劑量為100 mg)，接著每個月以肌肉注射給予一劑安慰劑，共持續4個月，或每個月給予palivizumab 15 mg/kg肌肉注射一劑，共持續給藥5個月。隨機分組時，早產兒組有77名 (13%) 嬰兒的妊娠年齡小於29週；以及499名 (81%) 妊娠年齡大於或等於29週且小於35週。CLD/CHD組有70% 受試者患有早產兒的慢性肺疾病；34% 受試者患有血液動力學上顯著之先天性心臟病。123 名 (40%) 嬰兒的妊娠年齡小於29週，28% 嬰兒的妊娠年齡大於或等於29週且小於35週，以及32% 嬰兒的妊娠年齡大於或等於35週。兩組合併有54%為男性；79% 為白人；10%為黑人；5%為亞洲人；2%為美裔印地安人/阿拉斯加原住民；15%為西班牙裔或拉丁裔；以及57% 體重小於5 kg。年齡中位數為3.5個月 (範圍介於0.07-12.3個月)；45% 年齡小於或等於3個月；34% 年齡大於3個月且小於或等於6個月，以及21% 年齡大於6個月。

在試驗05的第一個RSV季節中，給藥後150天內的MA RSV LRTI發生率於BEYFORTUS組為0.6% (4/616) 及palivizumab組為1.0% (3/309)。

試驗05：第二個RSV 季節

患有早產兒的慢性肺病或血液動力學上顯著的先天性心臟病的24個月以下兒童受試者在第二個RSV季節時可繼續參與試驗(262名)。第一個RSV季節接受BEYFORTUS的受試者在進入第二個RSV季節時再接受一劑BEYFORTUS 200 mg，接著每個月以肌肉注射途徑注射一劑安慰劑，共持續4個月 (180名)。第一個RSV季節接受palivizumab的受試者在進入第二個RSV季節時，以1:1比例再次隨機分配後，分別接受BEYFORTUS或 palivizumab治療。40名在第一個RSV季節接受palivizumab的受試者於第二個RSV季節接受一劑BEYFORTUS IM，接著每個月以肌肉注射給予一劑安慰劑，共持續4個月；42名受試者在第一個和第二個RSV季節都接受palivizumab (palivizumab 15 mg/kg 每個月以肌肉注射途徑注射一劑，共持續5個月) 治療。

在試驗05的第二個RSV季節中，接受BEYFORTUS 或 palivizumab的受試者在給藥後150天內並未發生MA RSV LRTI的個案。

13.1 包裝

BEYFORTUS 注射劑是一種無菌、不含防腐劑、透明至乳白色、無色至黃色的肌肉注射溶液，供應的包裝如下：

- 50 mg/0.5 mL單劑量預填注射器，每盒1支裝
- 50 mg/0.5 mL單劑量預填注射器，每盒5支裝
- 100 mg/mL單劑量預填注射器，每盒1支裝
- 100 mg/mL單劑量預填注射器，每盒5支裝

每支BEYFORTUS 預填注射器僅限單次使用。

13.2 效期

有效期限請見產品外包裝標示。

13.3 儲存條件

儲存和處理

冷藏保存於2°C- 8°C (36°F-46°F)。BEYFORTUS 可存放在室溫20°C-25°C (68°F-77°F)至多8小時。從冰箱取出後，BEYFORTUS必須在8小時內使用，否則請丟棄。

13.4 儲存注意事項

BEYFORTUS應保存在原有包裝盒內，以避免光照直到使用為止。

請勿冷凍。請勿搖晃。請勿暴露在熱源下。

14 病人使用須知

告知兒童的照護者，請其閱讀衛生福利部食品藥物管理署核准的病人說明書 (病人資訊)。

過敏反應(包括立即型嚴重過敏反應(Anaphylaxis))

將潛在過敏反應的徵象和症狀告知兒童的照護者，並建議照護者如果孩子對BEYFORTUS出現過敏反應，應立即就醫[見 警語/注意事項(5.1)]。

用法用量

告知兒童的照護者，醫療照護人員將為其孩童IM注射一劑BEYFORTUS。若該兒童仍有感染RSV的高風險，則第二個RSV季節可能會接受第二劑注射 [見用法用量 (3.1)]。

15 其他

Jul 2023 USPI

製造廠

AstraZeneca Pharmaceuticals LP (原料藥製造廠)	Frederick Manufacturing Center 633 Research Court Frederick, MD 21703, USA
Sharp Packaging Services, LLC (二級包裝廠)	7451 Keebler Way , Allentown , Pennsylvania 18106 , USA
Packaging Coordinators, LLC (二 級包裝廠)	3001 Red lion Road Philadelphia, PA 19114, USA
裕利股份有限公司 (二級包裝廠)	桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

113.10.14

Patheon Manufacturing Services

LLC (成品製造廠)

5900 Martin Luther King Jr. Highway Greenville, NC 27834, USA

Sanofi Pasteur Inc. (二級包裝廠)

1 Discovery Drive, Swiftwater, PA 18370, USA

藥商

賽諾菲股份有限公司

11010台北市信義區松仁路3號7樓