處方資訊重點

這些重點並不包括所有安全有效地使用 BEYFORTUS™ 所需的資訊。請參閱BEYFORTUS的完整處方資訊。

BEYFORTUS™(nirsevimab-alip)注射劑，這項肌肉注射首次於 2023 年獲得美國核准使用。

近期主要變更

警告和注意事項 (5.1) 02/2024

適應症和用法

BEYFORTUS是一種呼吸道融合病毒 (RSV) F蛋白導向的融合抑制劑，適用於以下群體，預防因感染RSV所引起的下呼吸道疾病：

- 正值或進入第一個RSV季節時出生的新生兒和嬰兒。(1)
- 在第二個RSV季節仍易患嚴重RSV疾病的24個月以下兒童。(1)

劑量和用藥方法

採用肌肉注射方式給藥。(2.1)

建議劑量：

在正值或進入第一個 RSV 季節時出生的新生兒和嬰兒：

- 如果體重小於5公斤，給藥50毫克。 (2.1)
- 如果體重大於或等於5公斤，給藥100毫克。 (2.1)

在第二個RSV季節仍然容易患病的兒童：

- 200毫克 (2x100毫克注射劑)。 (2.1)

定性及定量組成

注射劑：

- 採用單劑量預充填注射器，每支50毫克/0.5毫升。(3)
- 採用單劑量預充填注射器，每支 100毫克/毫升。(3)

禁忌症

對nirsevimab-alip或其賦形劑有嚴重過敏或全身性過敏反應史的嬰兒和兒童禁用BEYFORTUS。(4)

警告和注意事項

- 包括全身性過敏的過敏反應：BEYFORTUS使用後曾通報過出現嚴重過敏反應。這些反應包括蕁麻疹、呼吸困難、發紺和/或肌肉張力低下。並觀察到與人類免疫球蛋白G1 (IgG1) 單株抗體相關的全身性過敏。如果出現全身性過敏或其他臨床上顯著過敏反應的徵兆和症狀，請立即採取適當的治療。(5.1)

不良反應

最常見的不良反應包括皮疹 (0.9%) 和注射部位不良反應 (0.3%)。 (6.1)

如需通報可疑的不良反應，請致電 1-855-239-3678 聯絡 Sanofi，或致電1-800-FDA-1088 聯絡 FDA，或瀏覽網站 www.fda.gov/medwatch.

在特定族群的使用

BEYFORTUS在24個月以上兒童中的安全性和有效性尚未確定。 (8.4)

患者諮詢資訊和美國食品藥物管理局 (FDA) 核准的患者標籤見 17

修訂日期：2024年2月

完整的處方資訊：內容*

1 適應症和用法
2 劑量和用藥方法
2.1 建議劑量
2.2 給藥說明
3 定性及定量組成
4 禁忌症
5 警告和注意事項
5.1 包括全身性過敏的過敏反應
5.2 用於患有顯著的臨床出血性疾病患者
6 不良反應
6.1 臨床試驗經驗
6.2 上市後經驗
7 藥物相互作用
7.1 對RT-PCR或快速抗原檢測 RSV 診斷試驗的干擾
8 在特定族群中使用
8.1 懷孕
8.2 哺乳期
8.4 兒童用藥
10 用藥過量
11 簡介
12 臨床藥理學
12.1 藥物的作用機制
12.2 藥效學
12.3 藥物動力學
12.4 微生物學
12.6 免疫誘發性
13 非臨床毒理學
13.1 致癌性，致突變性，生殖能力損害
14 臨床研究
14.1 臨床試驗簡介
14.2 預防出生時胎齡 ≥29 週且 ＜35 週的嬰兒發生 MA RSV LRTI (試驗 03)
14.3 預防出生時胎齡 ≥35 週的嬰兒發生 MA RSV LRTI (試驗 04)。
14.4 預防出生時胎齡＜35 週的嬰兒和患有早產兒慢性肺部疾病 (CLD) 或血液動力學上顯著之先天性心臟疾病 (CHD) 的嬰兒發生 MA RSV LRTI (試驗 05)
16 如何供應/儲存與管理
17 患者諮詢資訊

*未列出完整處方資訊中省略的部分或小節。

完整的處方資訊

1 適應症和用法

BEYFORTUS 適用於以下群體中預防因感染RSV而導致的下呼吸道疾病：

- 正值或進入第一個RSV季節時出生的新生兒和嬰兒。
- 在第二個RSV好發季節仍易罹患嚴重 RSV疾病的24個月以下兒童。

2 劑量和用藥方法

2.1 建議劑量

<u>新生兒和嬰兒：第一個RSV季節</u>

正值或進入第一個RSV好發季節時出生的新生兒和嬰兒，自出生時起開始注射BEYFORTUS。對於在RSV好發季節之外出生的嬰兒，因考慮BEYFORTUS可提供的保護力持續時間，建議在RSV季節開始之前給嬰兒注射一次BEYFORTUS*[見臨床藥理學 (12.2)]*。

對於正值或進入第一個RSV季節時出生的新生兒和嬰兒，BEYFORTUS的建議劑量參照體重 (見表 1)，以單劑量肌肉注射(IM)的方式給藥。

表 1 對於正值或進入第一個RSV季節時出生的新生兒和嬰兒，BEYFORTUS的建議劑量

用藥時的體重	建議劑量
低於 5 公斤	50 毫克，肌肉注射
5 公斤及以上	100 毫克，肌肉注射

<u>仍有高風險罹患嚴重RSV疾病的兒童：第二個RSV季節</u>

對於在第二個RSV好發季節仍有高風險罹患嚴重RSV疾病的24個月以下兒童，BEYFORTUS的建議劑量為單劑量200毫克，以肌肉注射 (2x100毫克) 的方式分兩次給藥。

<u>接受心肺體外循環進行心臟手術的兒童</u>

對於接受心肺體外循環進行心臟手術的兒童，建議在術後兒童情況穩定時盡快給予額外的BEYFORTUS劑量，以確保有足夠的nirsevimab-alip血清濃度。按照建議劑量，肌肉注射BEYFORTUS。

在第一個RSV好發季節：

- 如果手術是在接受BEYFORTUS後的90天內進行，額外劑量應根據接受額外劑量時的體重來決定。按體重給藥請參考表 1。
- 如果接受BEYFORTUS後超過90天，無論體重如何，額外劑量應為50毫克。

第二個RSV好發季節：

- 如果手術是在接受BEYFORTUS後的90天內進行，無論體重如何，額外劑量應為200毫克。
- 如果接受BEYFORTUS 後超過90天，無論體重如何，額外劑量應為100毫克。

2.2 給藥說明

BEYFORTUS必須由醫療人員給藥。

在溶液和容器允許的情況下，給藥前應目視檢查注射藥物是否有顆粒物質和變色。BEYFORTUS是一種透明至乳白色、無色至黃色的溶液。 如果液體混濁、變色，或含有大顆粒或外來顆粒物，請勿注射。

如果BEYFORTUS預充填注射器掉落或損壞，藥品外盒的安全封條已損壞，或過了有效期，請勿使用。

本產品分為 50 毫克和 100 毫克預充填注射器。檢查 BEYFORTUS 藥品外盒和預充填注射器上的標籤，確保使用正確的 50 毫克或 100 毫克產品

同時注射兒童疫苗和免疫球蛋白產品

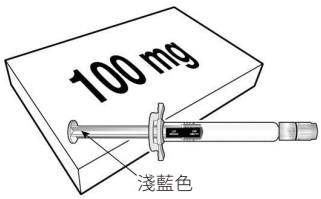
本產品可與兒童疫苗同時注射*[見臨床藥理學(12.3)]*。當與疫苗同時注射時，應使用不同的注射器注射在不同的部位。請勿將本產品與任何疫苗或藥物混合在同一注射器或小瓶中。

目前尚無本產品與其他免疫球蛋白產品同時使用的相關資訊。在同一季節已經接受過本產品的嬰兒不應使用Palivizumab。一旦使用Palivizumb進行預防治療後，該如何使用本產品替代Palivizumb，目前尚無相關資料。本產品可以在第二個RSV好發季節之前或期間給予24個月以下，仍易感染嚴重RSV疾病且在第一個RSV好發季節接受過Palivizumab 的兒童使用*[見不良反應 (6.1) 及臨床研究 (14.3)]*。

單劑量預充填注射器的給藥說明

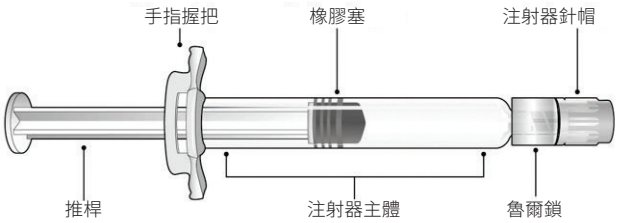
預充填BEYFORTUS 50 毫克（50 毫克/0.5 毫升）帶有紫色推桿的注射器。

預充填BEYFORTUS 100 毫克（100毫克/毫升）帶有淺藍色推桿的注射器。



參考圖 1，預充填注射器組件。

圖 1 Luer Lock射器組件



步驟 1：用一隻手握住 Luer Lock（避免握住推桿或注射器主體），用另一隻手逆時針擰開注射器針帽。

步驟 2：將 Luer Lock 針頭連接到預充注射器上，將針頭順時針輕輕擰到預充注射器上，直到感覺到有輕微的阻力。

步驟 3：用一隻手握住注射器主體，另一隻手小心地將針帽直接拉開。拆卸針帽時，請勿握住推桿，否則橡膠塞可能會移動。請勿觸摸針頭或讓針頭接觸到任何表面。請勿重複裝針頭或將其從注射器中拔出來。

步驟 4：將 BEYFORTUS 預充填注射器中的全部內容物透過肌肉注射法注入到體內，注射部位最好在大腿的前外側。臀部肌肉不應作為注射部位，因為有損傷坐骨神經的風險。

步驟 5：將注射器丟入針具回收桶中。

如果需要分兩次注射，請在不同的注射部位重複步驟 1-5。

3　定性及定量組成

BEYFORTUS是一種透明至乳白色，無色至黃色的溶液，有以下兩種規格：

- **注射劑：**採用單劑量預充填注射器，每支 50毫克/0.5毫升。
- 注射劑：採用單劑量預充填注射器，每支100毫克/毫升。

4　禁忌症

對nirsevimab-alip或其賦形劑有嚴重過敏或全身性過敏反應史的嬰兒和兒童禁用BEYFORTUS*[見警告和注意事項 (5.1) 以及簡介 (11)]*。

5　警告和注意事項

5.1　**包括全身性過敏的過敏反應**

BEYFORTUS使用後曾通報過出現嚴重過敏反應。這些反應包括蕁麻疹、呼吸困難、發紺和/或肌肉張力低下。並觀察到與人類免疫球蛋白G1（IgG1）單株抗體相關的全身性過敏。如果出現全身性過敏或其他臨床上顯著過敏反應的徵兆和症狀，請立即採取適當的治療。

5.2　**用於患有顯著的臨床出血性疾病患者**

與任何其他肌肉注射劑一樣，對於患有血小板減少症、凝血功能障礙或正在接受抗凝血藥物治療的嬰兒和兒童，應謹慎使用BEYFORTUS。

6　不良反應

6.1　**臨床試驗經驗**

由於臨床試驗是在各種不同的條件下進行的，在一種藥物的臨床試驗中觀察到的不良反應率並不能直接與另一種藥物的臨床試驗中的不良反應率進行比較，也可能無法反映實際狀況中觀察到的不良反應率。

在2期和3期臨床試驗（試驗03、04和05）中，共有3,224例兒科受試者按建議劑量接受了BEYFORTUS，包括2,119例出生時胎齡在35週或以上的嬰兒，以及1,105例出生時胎齡不足35週的嬰兒。在試驗05中，共有247例患有早產兒慢性肺部疾病(CLD)或血液動力學上顯著之先天性心臟疾病 (CHD) 的任何胎齡的嬰兒按照建議劑量接種BEYFORTUS。

進入第一個RSV好發季節的新生兒和嬰兒（試驗 03和試驗04）

試驗03是一項在胎齡大於或等於29週且小於35週的早產嬰兒中進行的隨機、雙盲、安慰劑對照試驗。受試者以2:1的比例，透過肌肉注射，隨機接受BEYFORTUS (N=968)或安慰劑 (N=479)。所有隨機接受 BEYFORTUS 的受試者，無論體重如何，都接受一次單劑量 50 毫克肌肉注射。試驗 03 中的安全資料僅針對接受建議劑量的 BEYFORTUS 組的嬰兒[體重小於 5 公斤並接受單劑量 50 毫克 BEYFORTUS 肌肉注射 (N=572)或安慰劑 (N=288) 的嬰兒]。

試驗 04 是一項在出生時胎齡大於或等於 35 週的晚期早產兒和足月兒中進行的 3 期、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗。試驗 04 將受試者按順序分為兩個組：主要組用於主要藥效分析*[見臨床研究 (14.3)]*和安全性評估，而安全組主要用於安全性評估。試驗 04 的兩個組中的所有受試者都被納入安全性分析（BEYFORTUS N=1,998，安慰劑 N=996）。試驗 04 中體重小於 5 公斤的受試者接受單劑量 50 毫克的 BEYFORTUS 肌肉注射，體重大於或等於 5 公斤的嬰兒接受單劑量 100 毫克肌肉注射。

在試驗 03 中接受了建議劑量的嬰兒和試驗 04 中的嬰兒被納入BEYFORTUS (N=2,570) 與安慰劑 (N=1,284) 對比的安全性評估。在隨機分組時，此安全性評估的族群中有22% 的嬰兒出生時胎齡不足 35 週，10% 的嬰兒出生時胎齡大於或等於 35 週且小於 37 週。68% 的受試者胎齡大於或等於 37 週；52% 為男性；57% 為白種人；15% 為黑種人；4% 為美國印第安人/阿拉斯加原住民；4% 為亞洲人；1% 為太平洋島民；19% 為其他或混合種族；30% 為西班牙裔或拉丁裔；73% 來自北半球；53% 體重低於 5 公斤。年齡中位數為 2 個月；65% 小於或等於 3 個月；28% 大於 3 個月至小於或等於 6 個月，7% 大於 6 個月。（關於試驗 03 和 04 中有效族群的簡介，請參考第 14.2 和 14.3 節，臨床研究）。

在這兩項試驗中，嬰兒在研究第 1 天接受了單劑量 BEYFORTUS 或安慰劑肌肉注射，並在給藥後觀察至少 60 分鐘。受試者在給藥後接受了為期 360 天的追蹤以評估安全性。在接受 BEYFORTUS 的受試者中，有 1.2%通 報不良反應；大多數（97%）不良反應為輕度到中度。

表 2 總結了在試驗 03 和試驗 04（安全族群）中，接受 BEYFORTUS 建議劑量的受試者發生的不良反應。

表 2 安全族群*中通報的不良反應發生率高於安慰劑（試驗 03 和 04）

不良反應	BEYFORTUS N=2,570 %	安慰劑 N=1,284 %
皮疹 † （給藥後 14 天內發生）	0.9	0.6
注射部位不良反應 ‡ 給藥後 7 天內發生）	0.3	0

* 安全族群包括所有在試驗03和04中接受了BEYFORTUS建議劑量的受試者：試驗 04 的主要組和安全組；體重小於5公斤，並在試驗 03 中接受了BEYFORTUS 建議劑量（單劑量 50 毫克肌肉注射）的嬰兒。

† 皮疹由以下分組編碼用辭定義：皮疹、斑疹、斑狀丘疹、丘疹。

‡ 注射部位不良反應由以下分組編碼用辭定義：注射部位不良反應、注射部位疼痛、注射部位變硬、注射部位水腫、注射部位腫脹。

出生時胎齡小於35 週的嬰兒和患有早產兒 CLD 或血液動力學上顯著之 CHD 的嬰兒和兒童（試驗 05）

第一個RSV好發季節

試驗05評估BEYFORTUS的安全性，這是一項在嚴重RSV疾病高風險嬰兒中進行的隨機、雙盲、Palivizumab對照多中心試驗。這些受試者按照2:1的比例隨機接受BEYFORTUS (N=614) 或 Palivizumab (N=304) 肌肉注射。接受 BEYFORTUS的614例嬰兒包括 128 例出生時胎齡小於 29 週的早產兒，390 例出生時胎齡為 29 週或以上且小於 35 週的早產兒，以及 96 例出生時胎齡為 35 週或以上的晚期早產兒和足月嬰兒。在第一個 RSV 好發季節進入試驗的嬰兒中，無論胎齡，患有早產兒 CLD 或血液動力學上顯著之 CHD 的嬰兒數量分別為 214 和 103。其中，12 例嬰兒同時患有 CLD 和 CHD。

試驗 05 中體重小於 5 公斤的受試者接受單劑量 50 毫克的 BEYFORTUS 肌肉注射，體重大於或等於 5 公斤的嬰兒接受單劑量 100 毫克肌肉注射。BEYFORTUS 在研究第 1 天給藥一次，接下來每月肌肉注射安慰劑；Palivizumab則為每月肌肉注射一次，持續 5 個月。所有受試者在給藥後觀察至少60分鐘。受試者在給藥後接受了為期360天的追蹤以評估安全性。

在第一個RSV好發季節接受了BEYFORTUS的試驗05受試者所通報的不良反應與在試驗03和04中接受了BEYFORTUS的受試者所通報的不良反應相似。

第二個 RSV 好發季節（患有早產兒 CLD 和血液動力學上顯著之 CHD 的受試者）

患有早產兒CLD或血液動力學上顯著之CHD的受試者可以繼續參加試驗05，並在第二個RSV好發季節之前接受BEYFORTUS或Palivizumab。所有在第一個RSV好發季節接受了BEYFORTUS的受試者在第二個RSV好發季節也接受了BEYFORTUS(N=180)。在第一個RSV好發季節接受了Palivizumab的受試者，在第二個RSV好發季節再次隨機接受了BEYFORTUS(N=40)或Palivizumab(N=42)。在第二個RSV好發季節接受了BEYFRTUS(N=220)或Palivizumab(N=42)的CLD或CHD患兒在用藥後150天內的安全資

料。在這些兒童的第二個RSV好發季節，BEYFORTUS的安全性與他們在第一個RSV好發季節觀察到的 BEYFORTUS 的安全性一致。

6.2 上市後經驗

在Beyfortus核准使用後發現以下不良反應。由於這些不良反應是從一個規模不確定的族群中自發性報告得知的，因此難以估計出可信的發生頻率或建立其與藥物暴露之間的因果關係。

過敏反應*[請參閱警告和注意事項(5.1)]*

7 藥物相互作用

7.1 對 RT-PCR 或快速抗原檢測 RSV 診斷試驗的干擾

Nirsevimab-alip不會干擾反轉錄酶聚合酶鏈反應(RT-PCR)或快速抗原探測RSV診斷檢測，這些檢測採用市售抗體標靶向RSV融合(F)蛋白上的抗原位點I、II或IV。當臨床觀察結果與RSV感染一致時，如果免疫學檢測結果為陰性，建議使用基於RT-PCR的檢測方法進行確認。

8 在特定族群中使用

8.1. 懷孕

BEYFORTUS不適用於有懷孕計劃的女性。

8.2 哺乳期

BEYFORTUS不適用於有懷孕計劃的女性。

8.4 兒童用藥

BEYFORTUS的安全性和有效性已被驗證，可用於預防在第一個RSV好發季節或進入該季節時出生的新生兒和嬰兒以及在第二個RSV好發季節仍易患嚴重RSV疾病的24個月以下兒童出現RSV下呼吸道疾病。 BEYFORTUS對該適應症和族群的安全性和藥效在整張標籤中都有討論。

BEYFORTUS用於該適應症有充分和良好的對照研究作證據支援，這些研究針對出生至12個月的新生兒和嬰兒，以及24個月以下兒童開展額外藥物代謝動力學和安全性資料研究*[見不良反應 (6.1)、臨床藥理學 (12.3) 和臨床研究 (14)]*。

BEYFORTUS 的安全性和有效性尚未在24個月以上的兒童中得到驗證。

10 用藥過量

BEYFORTUS用藥過量的經驗有限。

對於BEYFORTUS用藥過量，尚無具體的治療方法。如果出現用藥過量，應監測個人是否出現不良反應，並斟酌給予症狀治療。

11 簡介

Nirsevimab-alip是一種呼吸道融合病毒F蛋白導向的融合抑制劑，是透過重組DNA技術在中國倉鼠卵巢(CHO) 細胞中生產的人類免疫球蛋白 G1 kappa (IgG1κ) 單株抗體。分子量約為 146.3 kDa。

BEYFORTUS(nirsevimab-alip)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劑。藥品以帶有FluroTec 塗層柱塞的矽化Luer Lock I 型玻璃單劑量預充填注射器提供。

每 0.5 毫升含有 50 毫克 nirsevimab-alip、精胺酸鹽酸鹽 (8 毫克)、組胺酸 (1.1 毫克)，L-組胺酸鹽酸鹽 (1.6 毫克)、聚山梨醇酯 80 (0.1 毫克)、蔗糖 (21 毫克) 和注射用水 (《美國藥典》)。pH 值為 6.0。

每1毫升含有100毫克 nirsevimab-alip、精胺酸鹽酸鹽 (17毫克)、組胺酸 (2.2 毫克)、L-組胺酸鹽酸鹽 (3.3 毫克)、聚山梨醇酯 80 (0.2 毫克)、蔗糖 (41 毫克) 和注射用水 (《美國藥典》)。pH 值為 6.0。

12 臨床藥理學

12.1 藥物的作用機制

BEYFORTUS 是一種具有抗RSV活性的單株抗體*[見微生物學 (12.4)]*。

12.2 藥效學

血清nirsevimab-alip AUC (基於基準線時的清除率) 高於 12.8 毫克*天/毫升與 MA RSV LRTI 的較低發生率呈正相關。成人在肌肉注射nirsevimab-alip後8小時，血清中 RSV 中和抗體值約為基準線的4倍，並在第6天達到最高值。BEYFORTUS的安全性和有效性尚未在成人中得到驗證。

保護力持續時間

根據臨床資料，單劑量BEYFORTUS提供的保護力持續時間可延長至 5 個月。

12.3 藥物動力學

在兒科受試者中，單次肌肉注射給藥的劑量從25毫克 (最低核准建議劑量的0.5倍) 到200毫克不等，nirsevimab-alip的PK與劑量成正比。按照建議劑量，在第一個RSV好發季節或進入第一個 RSV 好發季節時出生新生兒和嬰兒 (試驗 03 和04)，以及在第一個RSV好發季節出生的胎齡小於 35 週 (包括胎齡小於 29 週) 的新生兒和嬰兒 (試驗 05)，以及在第一個和第二個 RSV 好發季節患有 CLD 或 CHD 的 24 月齡以下的兒科受試者(試驗 05)，nirsevimab-alip的血清暴露量是相似的。

吸收

nirsevimab-alip的絕對生物可用率預計為84%，達到最大濃度的中位時間 (範圍) 為6 (1, 28) 天。

分佈

對於體重5公斤的嬰兒，nirsevimab-alip的總分佈容積預計為477毫升。

排除

對於體重5公斤的嬰兒，nirsevimab-alip的末端排除半衰期約為71天，清除率預計為3.42 毫升/天。

代謝

Nirsevimab-alip透過異化作用代謝分解為小分子胜肽。

特殊族群

根據對種族或嚴重RSV疾病的易感性 (即CLD、CHD、胎齡＜29週或免疫功能處於低下狀態) 的觀察，nirsevimab-alip的藥物動力學沒有臨床顯著差異。預計腎臟或肝臟損傷對nirsevimab-alip藥物動力學的影響不大。

藥物交互作用研究

尚未對BEYFORTUS進行正式的藥物交互作用研究。根據對單株抗體作用機制的理解，預測nirsevimab-alip不會成為細胞色素 P450 酶或轉運系統的基質、抑制劑或誘導劑。

臨床研究

疫苗：BEYFORTUS與疫苗同時接種的經驗有限。在臨床試驗中，當BEYFORTUS與例行性兒童疫苗同時接種時，其安全性和反應原性與單獨接種兒童疫苗的結果相似。

12.4 微生物學

藥物作用機制

Nirsevimab-alip是一種重組人類 IgG1κ 單株抗體，透過標靶向RSV F融合前的蛋白結構提供被動免疫。 Nirsevimab-alip具有長效性，因為它在Fc區有三個胺基酸置換(YTE)，增加了與新生兒 Fc 受體的結合，從而延長了血清半衰期。Nirsevimab-alip 與前融合蛋白上抗原位點Ø的一個保守表位結合，RSV 亞型 A 和 B 株的解離常數分別為 K_D = 0.12 nM 和 K_D= 1.22 nM。Nirsevimab-alip 透過抑制病毒和細胞膜融合以及病毒進入所需的 F 蛋白的構象變化來中和 RSV。

抗病毒活性

利用培養的 Hep-2 細胞，在濃度反應模型中測定了 nirsevimab-alip 對 RSV 的細胞培養中和活性。Nirsevimab-alip 中和了 2003 年至 2017 年間從全球各地收集的臨床 RSV 分離株，對 RSV A 的中位 EC_{50} 值為 21 pM (3.2 ng/mL) (n=70；範圍為 3 pM[0.48 ng/mL]至 100 pM[15 ng/mL])，對 RSV B 的 EC_{50} 值為 19 pM (2.9 ng/mL) (n=49；範圍為 2 pM [0.3 ng/mL] 至 398 pM[59.7 ng/mL])。

抗病毒性

在細胞*培養*中

在有 nirsevimab-alip 存在的情況下，在 RSV A2 和 B9320 株的細胞培養中進行三次傳代後選擇了逃逸變異株。與參考菌株相比，重組 RSV A 變異株對 nirsevimab-alip 的敏感性降低，其中包括攜帶替代物 N67I+N208Y (降低 103 倍) 的重組 RSV A 變異株。對 nirsevimab-alip 敏感性降低的重組 RSV B 變異株包括攜帶替代物 N208D (＞90,000 倍變化)、N208S (＞24,000 倍變化)、K68N+N201S (＞13,000 倍變化) 和 K68N+N208S (＞90,000 倍變化) 的變異株。在中和逃逸變異株中發現的所有耐藥性相關的替代物都位於 nirsevimab-alip 結合位點 (62-69 和 196-212 個氨基酸)，並顯示降低了與 RSV F 蛋白的結合親和力。

在監視試驗中

在1956-2014 年收集的分離株中，沒有觀察到 RSV A 對 nirsevimab-alip 的敏感性出現大幅降低的多態性，RSV B 也很少 (<1%) 觀察到降低，包括 K65Q+K68N (1,239 倍變化)、K65Q+S211N (36 倍變化) 和 L203I (3005 倍變化) 等替代物。在前瞻性、觀察性的全球分子流行病學研究 (OUTSMART-RSV 和 INFORM-RSV) 中，RSV F 蛋白序列的遺傳多樣性仍然很低 (RSV A 和 RSV B 的大多數氨基酸＞99%，表現保守)。攜帶已知的 nirsevimab-alip 耐藥性相關替代物的變異株一直很罕見 (<1%)，包括 RSV B 的替代物 N201T (>406 倍變化) 和 N201T+I206M+Q209R (>418 倍變化)。 觀察到的易感性降低的變異株包括 RSV A 的替代物 K68E (13 倍變化) 和 S275F (6 倍變化)，以及 RSV B 的替代物 K68N (30 倍變化)、K68Q+I206M+Q209R (46 倍變化) 和 N201S (127 倍變化)。易感性降低的臨床意義尚不清楚。2015年到2021年間，在RSV A的所有位點和RSV B 25個位點中的2個位點上，nirsevimab-alip結合位點的大多數胺基酸殘基都高度保守 (＞99%)。自2017年以來，在 RSV B中普遍存在的 nirsevimab-alip 結合位點的共存替代物 I206M+Q209R 並未降低對nirsevimab-alip的敏感性 (＜5 倍變化)。使患病率增加的替代物 S211N (無論是單獨存在還是與 I206M+Q209R 共同存在) 也保留了對 nirsevimab-alip 的敏感性。

在臨床試驗中

在試驗04和試驗05中，在任何採樣時間點均未發現頻率 ≥25% 的已知耐藥性相關的替代物。新的替代表型測試正在進行。

在試驗 03 (接受單劑量 50 毫克 BEYFORTUS 的受試者) 中，與任何病例定義相對應的 40 例 RSV 感染受試者中有 2 例攜帶含 nirsevimab-alip 耐藥性相關替代物的變異株。這兩例受試者接受的 nirsevimab-alip 低於建議劑量，並且攜帶含共存替代物 I64T + K68E +I206M + Q209R 或替代物 N208S 的 RSV B 變異株。替代物 I64T、K68E 和 N208S 均降低了對 nirsevimab-alip 的敏感性 (倍數變化分別為 >496、>283 和 >387)。

在試驗 04中，在一例接受 BEYFORTUS 治療至第 150 天的受試者中，檢測到一種攜帶結合位點替代物 L204S (無表型資料，頻率≥25%) 的 RSV B 變異株，同時還存在替代物 I206M+Q209R+S211N (<5 倍變化)。在一例接受 BEYFORTUS 治療到第 150 天的受試者中，觀察到頻率 <25% 的含替代物 I64T+K68E 的 RSV B 變異株 (>280 倍變化)。

交叉耐藥性

有限的資料顯示，對nirsevimab-alip耐藥的變異株可能對Palivizumab具有交叉耐藥性。Palivizumab對試驗03和試驗04中發現的耐藥性相關替代物保有完全中和的效力。在分子流行病學研究中發現，nirsevimab-alip對帶有Palivizumab耐藥性相關替代物的重組RSV保持活性，而在Palivizumab的中和逃逸變異株中，替代物S275F使敏感性降低了6倍。

12.6 免疫誘發性

觀察到的抗藥抗體(ADA)的發生率高度依賴於測定的敏感度和特異性。測定方法的差異使得下文所述研究中ADA的發生率與其他研究中ADA的發生率無法進行有意義的比較，包括 nirsevimab-alip 或其他nirsevimab產品的研究。

在試驗 0 3中接受pnirsevimab-alip建議劑量的 572 例受試者中，3.3% (16/492) 的受試者在第 361 天出現 ADA 陽性。在這16例ADA陽性受試者中，94% (15/16) 有針對 YTE 的 ADA，抗 nirsevimab-alip 中和抗體檢測無受試者呈陽性。
在試驗 04 中，7% (55/830) 的受試者在第 361 天出現 ADA 陽性，其中 22% (12/55) 有中和抗體，96% (53/55) 有抗 YTE 的 ADA。
在試驗 05 中，在第一個 RSV 好發季節進入試驗的受試者中，在第 361 天時，6% (32/534) 的受試者出現 ADA 陽性。在 32 例 ADA 陽性受試者中，6% (2/32) 有抗 nirsevimab-alip 中和抗體，97% (31/32) 有抗 YTE 替代物的抗體。
在試驗 03、04 和 05 中，直到第 151 天，仍無法確定 ADA 對 nirsevimab-alip 血清濃度的影響。在第 361 天時，對於接受了BEYFORTUS並產生了抗 nirsevimab-alip 抗體的受試者，抗體的受試者相比，降低 50% 至 60%)。由於臨床試驗中 ADA 和 MA RSV LRTI 的發生率較低，因此 ADA 對 BEYFORTUS 有效性的影響尚不清楚。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性，致突變性，生殖能力損害

尚未對BEYFORTUS進行致癌性、致突變性和生殖力毒性研究。

14 臨床研究

14.1 臨床試驗簡介

表 3 總結BEYFORTUS 使用在足月兒和早產兒中的有效性和安全性評估。

表 3使用 BEYFORTUS預防 MA RSV LRTI 的試驗

試驗	族群	研究組
D5290C00003 (試驗 03) NCT02878330	進入第一個 RSV 季節時，出生胎齡 ≥29 週且 <35 週的嬰兒	BEYFORTUS (N=969)* 安慰劑 (N=484)
D5290C00004 (試驗 04) NCT03979313	進入第一個 RSV 季節時，出生胎齡 ≥35 週的嬰兒	**主要組**†: BEYFORTUS (N=994) 安慰劑 (N=496) **安全組**‡: BEYFORTUS (N=1,015) 安慰劑 (N=507)
D5290C00005 (試驗 05) NCT03959488	進入第一個 RSV 季節時，出生胎齡 <35 週的嬰兒和出生時患有 CLD 或 CHD 的嬰兒 進入第二個 RSV 季節時，僅患有 CLD 或 CHD 的嬰兒	**第一個RSV季節**: BEYFORTUS (N=616) Palivizumab (N=304) **第二個RSV季節**: BEYFORTUS (N=220) Palivizumab (N=42)

GA 胎齡；CLD 慢性肺部疾病；CHD血液動力學上顯著之先天性心臟疾病

* 試驗 03 中的所有受試者均被納入療效分析。試驗 03 中的所有受試者，無論體重，均接受50 毫克的 BEYFORTUS 肌肉注射。正值或進入第一個 RSV 好發季節時出生的新生兒和嬰兒，按照體重 <5 公斤和 ≥5 公斤，BEYFORTUS 的建議劑量分別為單次肌肉注射 50 毫克和 100 毫克*[見劑量和用藥方法 (2.1)]*。
† 試驗 04 依據主要組的受試者進行主要療效分析。關於試驗 04 的安全族群*[見不良反應 (6.1)]*。
‡ 試驗 04 的安全性分析包括主要組和安全組*[見不良反應 (6.1)]*。

14.2 預防出生時胎齡 ≥29 週且 <35 週的嬰兒發生 MA RSV LRTI (試驗03)

試驗03是一項在胎齡大於或等於29週且小於35週的早產兒中進行的隨機、雙盲、安慰劑對照的多中心試驗，用於預防 MA RSV LRTI。這些受試者以 2:1 的比例，透過肌肉注射，隨機接受BEYFORTUS(N=969或安慰劑(N=484)。所有BEYFORTUS組的受試者，無論體重如何，均透過肌肉注射接受 50 毫克的 BEYFORTUS。新生兒和出生在或出生時進入第一個 RSV 季節的嬰兒，按照體重小於 5 公斤和≥5 公斤，BEYFORTUS的建議劑量分別為肌肉注射 50 毫克或 100 毫克*[見用法和給藥途徑 (2.1)]*。
隨機分組時，20% 的受試者胎齡大於/等於 29 週且小於 32 週；80% 的胎齡大於或等於32週並小於35週；52%為男性；72%為白種人；18%為黑種人；1%為 亞洲人；1%為太平洋島民，8%為其他或混合種族；22%為西班牙裔或拉丁裔；68%來自北半球。年齡中位數為 2.8 個月 (範圍：0.1 至 11.9個月)；53% 小於或等於 3 個月；33% 大於 3 個月至小於/等於 6 個月，14% 大於 6 個月。
主要療效指標為經RT-PCR 確認為RSV所引起的MA RSV LRTI的發生率，在給藥後150天內主要表現為支氣管炎或肺炎醫療服務(MA)包括所有醫療照護提供者訪視，如醫生辦公室、緊急護理、急診室就診和住院。LRTI引發的症狀包括鼾聲、囉音、劈啪聲或哮鳴；並且包括以下至少一種臨床嚴重惡化的徵兆：呼吸頻率增加、低氧血症、急性缺氧或呼吸衰竭、新發呼吸暫停、鼻翼搧動、胸部凹陷、呻吟聲或因呼吸窘迫而脫水。需要住院治療的RSV LRTI的發生率是預先指定的次要療效指標。 因RSV住院的定義為因LRTI住院且RSV 檢測呈陽性。
表4顯示試驗03的主要療效結果。

表 4 出生時≥29 週至＜35 週的嬰兒在給藥後 150天 內 MA RSV LRTI 的發生率 (試驗 03)

	N	發生率 % (n)	療效* (95% CI)
BEYFORTUS	969	2.6 % (25)	70.1 % (52.3, 81.2) †‡
安慰劑	484	9.5 % (46)	

* 對MA RSV LRTI的療效為對照安慰劑時相對風險降低，並根據隨機分組時的年齡及測試區域 (南北半球) 校正
† P 值=<0.001。
‡ 在對試驗 03 中基準線時體重 <5 公斤且接受了BEYFORTUS建議劑量的所有隨機分組嬰兒進行事後分析，與安慰劑相比，對MA RSV LRTI的療效為相對風險降低 86.2% (95% CI 68.0, 94.0)；與安慰劑相比，對 RSV LRTI 住院治療的療效為相對風險降低 86.5% (95% CI 53.5, 96.1)。
在試驗03中，出生時胎齡大於/等於29週且小於35週的嬰兒，在接受單劑量50毫克BEYFORTUS給藥後的 150 天內，BEYFORTUS對 MA RSV LRTI 住院治療為相對風險降低 78.4% (95% CI 51.9, 90.3; p=0.0002)。

14.3 預防出生時胎齡 ≥35 週的嬰兒發生 MA RSV LRTI (試驗 04)。

在一項3期隨機、雙盲、安慰劑對照的多中心試驗 (試驗04) 中，對BEYFORTUS用於預防進入第一個RSV好發季節時出生的足月兒和胎齡大於或等於35週的晚期早產兒發生 MA RSV LRTI 的情況進行了評估。
主要分析族群 (主要組) 包括 1,490 例足月和晚期早產兒 (胎齡大於或等於 35 週)。受試者以 2:1 的比例隨機接受單劑量肌肉注射 BEYFORTUS (N=994) (如果用藥時體重小於 5 公斤，則注射50 毫克；如果用藥時體重大於或等於 5 公斤，則注射 100 毫克)，或安慰劑 (N=496)。隨機分組時，14% 的受試者胎齡大於/等於 35 週且小於 37 週；86% 的受試者胎齡大於或等於 37 週；52% 為男性；53% 為白種人；28% 為黑種人；6% 為美國印第安人/阿拉斯加原住民；4% 為亞洲人；1% 為太平洋島民；8% 為其他或混合種族；10% 為西班牙裔或拉丁裔；69% 來自北半球；40% 體重低於 5 公斤。年齡中位數為 2.6 個月 (範圍：0.03 至 11.10個月)；58% 小於或等於 3 個月；32% 大於 3 個月至小於/等於 6 個月，10% 大於 6 個月。
在試驗 04 中，主要療效指標為經由RT-PCR確認為RSV所導致的MA RSV LRTI的發生率，如試驗03所定義。 需要住院治療的RSV LRTI的發生率是預先指定的次要療效指標。 因RSV 住院的定義為因 LRTI 住院且 RSV 檢測呈陽性。
表 5 顯示了試驗 04 的主要療效結果。

表 5 出生時≥35 週的嬰兒在給藥後 150天內MA RSV LRTI 的發生率 (試驗 04) *

	N	發生率 % (n)	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 依據主要組的受試者進行主要療效分析。MA RSV LRTI的療效為對照安慰劑時相對風險降低，並根據隨機分組時的年齡校正。
† p 值=<0.001。
‡ 在試驗 04 中，出生時胎齡大於/等於 35 週、體重小於 5 公斤和大於/等於 5 公斤的嬰兒)，在分別接受單劑量肌肉注射50毫克或 100 毫克 BEYFORTUS 後的150 天內，該藥物對 MA RSV LRTI住院治療為相對風險降低 60.2% (95% CI-14.6, 86.2; p=0.09)。

14.4 預防出生時胎齡＜35 週的嬰兒和患有早產兒慢性肺部疾病 (CLD) 或血液動力學上顯著之先天性心臟疾病 (CHD) 的嬰兒發生 MA RSV LRTI (試驗 05)

在一項針對出生時胎齡小於35週的兒科受試者，以及患有早產兒CLD或血液動力學上顯著之CHD的嬰兒進行的 2/3 期隨機、雙盲、Palivizumab對照的多中心試驗 (試驗 05) 中，對 BEYFORTUS 的安全性和 PK 進行了評估。該試驗不考慮藥效，但藥效作為次要療效指標進行了評估。BEYFORTUS 對於在第一個 RSV 好發季節的早產兒 (胎齡小於 35 週) 和對於在第一個和第二個 RSV 好發季節24 個月以下並患有 CLD 或 CHD 的兒科受試者的療效，是基於與試驗 04 和 05 中的受試者接受的相似的 nirsevimab-alip 暴露量，透過將 BEYFORTUS 在試驗 03 和試驗 04 中的療效外推到試驗 05 的受試者身上來確定的。*[見臨床藥理學 (12.3)]*。
<u>試驗 05：第一個 RSV 季節</u>
試驗 05 在進入第一個 RSV 好發季節，將有嚴重 RSV 疾病高風險的嬰兒分為兩組：早產兒 (胎齡小於 35 週) 和患有早產兒 CLD 或有血液動力學上顯著之 CHD 的嬰兒。在早產兒 (n=615) 和 CLD/CHD (n=310) 兩組中，共有 925 名嬰兒以 2:1 的比例隨機接受 BEYFORTUS 或 Palivizumab。嬰兒接受單劑量肌肉注射 BEYFORTUS (如果用藥時體重小於 5 公斤，則注射 50 毫克；如果用藥時體重大於 5 公斤，則注射 100 毫克)，然後分別接受安慰劑肌肉注射，每月一次，共 4 次；或Palivizumab 肌肉注射，劑量為15 毫克/公斤，每月一次，共 5 次。在隨機分組時，在早產兒組中，77 例 (13%) 嬰兒的 胎齡 小於 29 週；499 例 (81%) 的 胎齡 大於/等於 29 且小於 35 週。在 CLD/CHD 組中，70% 有早產兒 CLD；34% 患有血液動力學上顯著之 CHD；123 例 (40%) 嬰兒的 胎齡 小於29 週，28% 的胎齡大於/等於 29 週且小於 35 週；32% 的 胎齡 大於或等於 35 週。在兩組中，54% 是男性；79% 為白種人；10% 為黑種人；5% 為亞洲人；2% 為美國印第安人/阿拉斯加原住民；15% 為西班牙裔或拉丁裔；57% 體重低於 5 公斤。年齡中位數為3.5 個月 (範圍：0.07 至 12.3 個月)；45% 小於或等於 3 個月；34% 大於 3 個月至小於/等於 6 個月，21% 大於 6 個月。
在試驗 05 的第一個 RSV 季節，BEYFORTUS 組在給藥後 150 天內的 MA RSV LRTI 的發生率為 0.6% (4/616)，Palivizumab組為 1.0% (3/309)。

試驗 05：第二個 RSV 季節

患有早產兒CLD或24個月以下且患有血液動力學上顯著之CHD的兒科受試者在第二個 RSV 好發季節繼續參加試驗 (n=262)。在第一個 RSV 好發季節接受了 BEYFORTUS 的受試者在進入第二個RSV好發季節時也接受了單劑量200毫克BEYFORTUS，然後接受安慰劑肌肉注射(n=180)，每月一次，共4次。在第一個 RSV 季節接受Palivizumab的受試者以1:1的比例重新隨機分組，在進入第二個 RSV 季節時接受 BEYFORTUS 或Palivizumab。在第一個 RSV 好發季節接受了 Palivizumab 的四十例受試者，在第二個 RSV 好發季節接受了單劑量 BEYFORTUS 肌肉注射，然後接受安慰劑肌肉注射，每月一次，共 4 次；42 例受試者在第一個和第二個 RSV 好發季節接受了Palivizumab（Palivizumab 肌肉注射，劑量為15 毫克/公斤，每月一次，共 5 次）。

在試驗05的第二個RSV好發季節，接受了BEYFORTUS或Palivizumab的受試者在給藥後的第150天內皆未出現MA RSV LRTI病例。

16 如何供應/儲存與管理

包裝方式

BEYFORTUS注射劑是一種無菌的、不含防腐劑的、透明至乳白色、無色至黃色的溶液，包裝方式如下：

- 一盒 1 支 50 毫克/0.5 毫升單劑量預充填注射器：NDC 49281-575-00
- 一盒 5 支 50 毫克/0.5 毫升單劑量預充填注射器：NDC 49281-575-15
- 一盒 1 支 100 毫克/毫升單劑量預充填注射器：NDC 49281-574-88
- 一盒 5 支 100 毫克/毫升單劑量預充填注射器：NDC 49281-574-15

每個BEYFORTUS預充填注射器僅供使用一次。

儲存與處理

在 36°F 至 46°F（2°C 至 8°C）之間冷藏儲存。本產品可在 68°F 至 77°F（20°C 至 25°C）室溫下儲存最多 8 小時。從冰箱中取出後，本產品必須在 8 小時內使用，否則將被丟棄。在使用前，請將本產品儲存在原包裝盒內，避免光照。

請勿冷凍。請勿搖晃。請勿暴露在高溫下。

17 患者諮詢資訊

建議兒童照護者閱讀FDA核准的患者標籤（患者資訊）。

包括全身性過敏的過敏反應

告知照顧者潛在過敏反應的徵兆和症狀，並建議照顧者若發現孩子對BEYFORTUS產生過敏反應，應立即就醫 *[請參閱警告與注意事項（5.1）]*。

劑量和用藥方法

告知照護者，醫療人員將透過肌肉注射的方式為兒童注射一劑BEYFORTUS。如果兒童仍然處於RSV的高風險狀態，可以在第二個RSV季節接受第二劑*[見劑量和用藥方法(2.1)]*。

生產商：AstraZeneca AB, Södertälje, Sweden SE-15185

美國執照號：2059

經銷商: Sanofi Pasteur, Inc., Swiftwater, PA 18370 USA

BEYFORTUS 是Sanofi集團公司的商標。

©AstraZeneca 2024

患者資訊
BEYFORTUS™（Bay for tus）
(nirsevimab-alip)
注射劑，用於肌肉注射

什麼是 BEYFORTUS？
BEYFORTUS 為處方藥物，用於幫助以下群體預防因感染呼吸道融合病毒(RSV)而導致的嚴重肺部疾病:
- 正值或進入第一個RSV好發季節時出生的新生兒或未滿1歲的嬰兒。
- 在第二個RSV好發季節仍有高風險罹患嚴重RSV疾病的24個月以下兒童。

BEYFORTUS是一種含有nirsevimab-alip的抗體，用於幫助預防RSV 疾病，保護力持續時間為5個月。
BEYFORTUS對24個月以上兒童的安全性和有效性仍不清楚。

若您的孩子對nirsevimab-alip或BEYFORTUS 的任何成分有嚴重的過敏反應史，**請勿接種BEYFORTUS**。欲瞭解BEYFORTUS完整成分清單，請參見本患者資訊頁末。

在您的孩子接種BEYFORTUS之前，請將孩子的所有醫療狀況告知您的醫療保健人員，包括如果孩子：
- 曾對BEYFORTUS出現反應。
- 曾發生出血或瘀青問題。若您的孩子有容易出血或瘀青的問題，可能因注射導致傷害。

請告知醫療保健人員關於孩子的所有用藥情況，包括處方和非處方藥物，維他命以及草本保健品。如果嬰兒在同一個RSV好發季節已經接種BEYFORTUS，請勿再使用Palivizumab藥物。

BEYFORTUS 如何給藥？
- BEYFORTUS是一種注射劑，通常由醫療保健人員注射於大腿肌肉。
- **您的孩子應該在RSV好發季節之前或期間接受BEYFORTUS。**

RSV季節是一年中RSV感染最普遍的時期，通常發生在秋季至春季。您可以詢問醫療保健人員您所在地區何時開始進入RSV好發季節。
- **您的孩子在注射BEYFORTUS後仍有可能感染RSV疾病。**

請和孩子的醫療保健人員討論該注意哪些可能出現的症狀。
- 如果您的孩子接受心臟手術，孩子的醫療保健人員可能需要在術後盡快幫孩子注射額外的BEYFORTUS注射劑。

BEYFORTUS 可能有哪些副作用？
- 使用BEYFORTUS藥物曾發生過**嚴重的過敏反應。**
- 若您的孩子有以下嚴重過敏反應的徵兆或症狀，請立即尋求醫療協助：

o 臉部、口腔或舌頭腫脹
o 皮膚、嘴唇或指甲內的顏色呈藍色
o 吞嚥或呼吸困難
o 肌肉無力
o 無意識
o 嚴重紅疹、蕁麻疹或瘙癢

BEYFORTU最常見的副作用為紅疹與注射部位疼痛、腫脹或出現硬塊。但BEYFORTUS仍可能引發其他副作用。關於副作用，請致電醫生尋求醫療建議。您可以透過1-800-FDA-1088向FDA通報副作用。

關於安全有效使用BEYFORTUS的一般資訊
藥品有時會被使用於患者資訊手冊中所列之外的醫療用途。您可以向您的藥師或醫療保健人員詢問有關BEYFORTUS的資訊，這些資訊是為醫療專業人員所編寫的。

BEYFORTUS的成分有哪些？
活性成分：nirsevimab-alip
非活性成分：精胺酸鹽酸鹽、組胺酸、L-組胺酸鹽酸鹽、聚山梨醇酯 80、蔗糖和注射用水。

生產商：AstraZeneca AB, Södertälje, Sweden SE-15185
美國執照號：2059
經銷商：Sanofi Pasteur, Inc., Swiftwater, PA 18370 USA。
BEYFORTUS 是 Sanofi 集團公司的商標。
©AstraZeneca 2024
欲瞭解更多資訊，請瀏覽 https://www.Beyfortus.com/cn，或致電 1-855-239-3678 (1-855-BEYFORTUS)。

本患者資訊已獲美國食品和藥物管理局核准。
發佈日期：2024年 2 月

MAT-US-2305877-v2.0-03/2024

僅供處方使用