

Bamlanivimab 和 Etesevimab 為根據台灣藥事法 48-2 條專案核准輸入藥品，此份文件為美國 EUA 核定之醫療照護人員用藥說明的中文翻譯，僅供醫療人員參考。

醫療照護人員用藥說明

BAMLANIVIMAB 和 ETESEVIMAB 的緊急使用授權(EUA)

授權使用

美國食品藥物管理局(FDA)已經發布緊急使用授權(EUA)，允許緊急使用未核准產品 bamlanivimab 和 etesevimab 併用於治療輕度至中度 2019 冠狀病毒疾病(COVID-19)的成人與兒童病人(12 歲以上且體重至少 40 kg)，病人的直接急性呼吸道症候群冠狀病毒 2 型(新型冠狀病毒，SARS-CoV-2)病毒檢測結果陽性，且有高風險惡化至嚴重 COVID-19 和/或住院。

最近主要變更

• <u>疾病惡化高風險定義(方框及 2.1)</u> -定義擴展到其他醫療狀況或因素。	05/2021 更新
• <u>用法用量，劑量(2.2)</u> -刪除授權劑量選項，因為第 3 期數據已確認授權劑量。	05/2021 更新
• <u>整體安全性摘要，臨床試驗經驗(6.1)</u> -更新整合性臨床試驗安全性分析，著重不良反應和最常見治療中出現的不良事件。	05/2021 更新
• <u>抗病毒抗藥性(方框和 15)</u> -增加關於 SARS-CoV-2 變異株對 bamlanivimab 和 etesevimab 敏感性資訊(表 3 和表 4)。	05/2021、 03/2021 更新
• <u>臨床試驗結果和 EUA 支持資料，輕度至中度 COVID-19 (BLAZE-1) (18.1)</u> -增加授權劑量的第 3 期數據。	05/2021 更新

授權使用限制

- Bamlanivimab 和 etesevimab 未授權用於下列病人：
 - 因 COVID-19 住院，或
 - 因 COVID-19 需要氧氣治療，或
 - 因原有非 COVID-19 相關共病症長期接受氧氣治療，但因 COVID-19 而需要調升基準期氧氣流速。
- Bamlanivimab 和 etesevimab 治療並未在住院患者中進行研究。Bamlanivimab 和 etesevimab 等單株抗體，用於需要高流速氧氣或機械通氣的 COVID-19 住院病人時，可能有較差的臨床結果。

Bamlanivimab 和 etesevimab 已被美國 FDA 授權用於上述緊急用途。

Bamlanivimab 和 etesevimab 未經美國 FDA 核准用於上述用途。

Bamlanivimab 併用 etesevimab 僅在根據 21 U.S.C. (美國法典) § 360bbb-3(b)(1)法條第 564(b)(1)節表明有情況可合理授權緊急使用 bamlanivimab 和 etesevimab 的聲明期間被授權使用，除非授權遭到終止或撤銷。

美國 FDA 之 EUA 允許未核准產品 bamlanivimab 和 etesevimab 併用於治療輕度至中度 COVID-19 的成人與兒童病人(12 歲以上且體重至少 40 kg)，病人的直接 SARS-CoV-2 病毒檢測結果陽性，且有高風險惡化至嚴重 COVID-19 和/或住院 [參閱授權使用限制]。

下列醫療狀況或其他因素可能使成人和兒童病人(年齡 12 - 17 歲且體重至少 40 kg)有較高的風險惡化至嚴重 COVID-19：

- 高齡(例如：年齡≥ 65 歲)
- 肥胖或體重過重(例如：BMI > 25 kg/m²的成人；若年齡為 12 - 17 歲，根據美國疾病管制局 (CDC)生長表[https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm] BMI ≥ 其年齡和性別的 85%)
- 懷孕
- 慢性腎病
- 糖尿病
- 影響免疫功能之疾病或接受免疫抑制劑治療
- 心血管疾病(包括先天性心臟病)或高血壓
- 慢性肺病(例如：慢性阻塞性肺病、氣喘[中度至嚴重]、間質性肺病、囊腫性纖維化及肺高壓)
- 鐮刀型紅血球疾病
- 神經發育性疾患(例如：腦性麻痺)或其他會帶來醫療複雜性的病況(例如：基因或代謝症候群及嚴重先天性異常)
- 依賴醫療相關技術(例如：氣管造口、胃造口，或正壓通氣[與 COVID-19 無關])

其他醫療狀況或因素(例如：人種或族裔)可能使個別病人處於惡化至嚴重 COVID-19 的高風險，美國 FDA 之 EUA 對 bamlanivimab 和 etesevimab 的授權不限於上述醫療狀況或因素。關於有較高風險惡化至嚴重 COVID-19 的醫療狀況和因素的更多資訊，請參閱美國 CDC 網站：
<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people->

[with-medical-conditions.html](#)。醫療照護人員應考量個別病人的效益-風險。

循環中的 SARS-CoV-2 病毒變異株可能與其對單株抗體的抗藥性有關。醫療照護人員應詳閱本用藥說明第 15 節抗病毒藥物抗藥性資訊，了解特定變異株和抗藥性的相關信息，並參閱美國 CDC 網站

(<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/variant-proportions.html>)

及州政府和當地衛生主管機關針對該地區重要病毒變異株報告資訊，作為治療決策之指引。

根據美國 FDA 之 EUA，bamlanivimab 和 etesevimab 稀釋後需以靜脈(IV)輸注方式一起給藥。

Bamlanivimab 和 etesevimab 僅能在醫療照護人員可以立即取得治療嚴重輸注反應(例如全身性過敏)藥物，且在必要時能夠啟動緊急醫療系統(EMS)的環境下給藥。

醫療照護人員必須通報所有可能與 bamlanivimab 和 etesevimab 有關的用藥疏失及**所有嚴重不良事件**。請參閱完整 EUA 處方資訊的第 8 和第 9 節獲得以下的通報指示。

- 授權劑量為單次靜脈(IV)輸注一起給予 700 mg bamlanivimab 和 1,400 mg etesevimab，在 SARS-CoV-2 病毒檢測結果陽性且在症狀發作的十天內儘快以給藥[請參閱用法用量(2.2)及臨床試驗結果和 EUA 支持資料(18.1)]。
- Bamlanivimab 和 etesevimab 均為單獨小瓶溶液劑，必須在給藥前稀釋及混和。
- 為了製備劑量，您需要 1 瓶 bamlanivimab 和 2 瓶 etesevimab。
- 將 bamlanivimab 和 etesevimab 一起以單次靜脈(IV)輸注的方式利用幫浦或重力給予(請參閱表 1 和表 2)。
- 給藥期間對病人進行臨床監測，並在輸注完成後觀察病人至少 1 小時。
- 接受 bamlanivimab 和 etesevimab 併用治療的病人，應根據美國 CDC 指引繼續自我隔離並採取感染控制措施(例如：戴口罩、隔離、保持社交距離、避免共用個人用品、清潔並消毒「常碰觸」的表面，以及經常洗手)。

隨著臨床試驗取得的額外資料，授權劑量有可能更新。

有關測試 bamlanivimab 和 etesevimab 用於 COVID-19 的臨床試驗相關資訊，請參閱 www.clinicaltrials.gov。

禁忌症

無。

給藥

BAMLANIVIMAB 和 ETESEVIMAB 稀釋後需以靜脈(IV)輸注方式一起給藥。

篩選病人及開始治療

本節提供未核准產品 bamlanivimab 和 etesevimab 併用於治療輕度至中度 COVID-19 的成人與兒童病人(12 歲以上且體重至少 40 kg)的基本資訊，病人的直接 SARS-CoV-2 病毒檢測結果陽性，且有高風險惡化至嚴重 COVID-19 和/或住院[參閱授權使用限制]。

下列醫療狀況或其他因素可能使成人和兒童病人(年齡為 12 - 17 歲且體重至少為 40 kg)有較高的風險惡化至嚴重 COVID-19：

- 高齡(例如：年齡≥ 65 歲)
- 肥胖或體重過重(例如：BMI > 25 kg/m² 的成人；若年齡為 12 - 17 歲，根據美國疾病管制局(CDC)生長表[https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm] BMI ≥ 其年齡和性別的 85%)
- 懷孕
- 慢性腎病
- 糖尿病
- 影響免疫功能之疾病或接受免疫抑制劑治療
- 心血管疾病(包括先天性心臟病)或高血壓
- 慢性肺病(例如：慢性阻塞性肺病、氣喘[中度至嚴重]、間質性肺病、囊腫性纖維化及肺高壓)
- 鐮刀型紅血球疾病
- 神經發育性疾患(例如：腦性麻痺)或其他會帶來醫療複雜性的病況(例如：基因或代謝症候群及嚴重先天性異常)
- 依賴醫療相關技術 (例如：氣管造口、胃造口，或正壓通氣[與 COVID-19 無關])

其他醫療狀況或因素(例如：人種或族裔)可能使個別病人處於惡化至嚴重 COVID-19 的高風險，美國 FDA 之 EUA 對 bamlanivimab 和 etesevimab 的授權不限於上述醫療狀況或因素。關於有較高風險惡化至嚴重 COVID-19 的醫療狀況和因素的更多資訊，請參閱美國 CDC 網站：

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>。醫療照護人員應考量個別病人的效益-風險。

劑量

Bamlanivimab 和 etesevimab 用於治療輕度至中度 COVID-19 的成人和兒童病人(年滿 12 歲且體重至少 40 kg)的劑量為[參閱臨床試驗結果和 EUA 支持資料(18.1)]：

- bamlanivimab 700 mg
- etesevimab 1,400 mg

當 SARS-CoV-2 病毒檢測結果陽性，且在症狀發作的 10 天內盡快併用 bamlanivimab 和 etesevimab。

根據美國 FDA 之 EUA，bamlanivimab 和 etesevimab 必須先稀釋，再以單次靜脈輸注的方式一起給藥。

特殊族群的劑量調整

不建議根據年齡、性別、人種、體重、腎臟或輕度肝臟功能不全、懷孕期間或哺乳期間，或疾病嚴重度或發炎而調整劑量[參閱完整 EUA 處方資訊，用於特殊族群(11)]。

配製與給藥

配製

Bamlanivimab 和 etesevimab 輸注液，應由合格的專業醫療照護人員以無菌技術配製：

- 準備配製材料：
 - 聚氯乙烯(polyvinyl chloride, PVC)或聚乙烯(polyethylene, PE)內襯 PVC 無菌預充填輸液袋。選擇以下任一尺寸：
 - 裝有 0.9%氯化鈉注射液的預充填 50 mL、100 mL、150 mL 或 250 mL 輸液袋(參閱表 1 和表 2)。
 - 1 瓶 bamlanivimab (700 mg/20 mL)和 2 瓶 etesevimab (700 mg/20 mL)。
- Bamlanivimab 和 etesevimab 為單獨劑量藥瓶，但使用單一輸液袋一起給藥。
- 從冷藏儲存裝置中取出 1 瓶 bamlanivimab 和 2 瓶 etesevimab，配製前使其回到室溫約 20 分鐘。請勿暴露於直接熱源。請勿搖晃藥瓶。
- 目視檢查 bamlanivimab 和 etesevimab 藥瓶有無顆粒及變色。
 - Bamlanivimab 和 etesevimab 為透明至乳白色、無色至淺黃色至淺褐色溶液。
- 從 1 瓶 bamlanivimab 抽取 20 mL、從 2 瓶 etesevimab 小瓶抽取 40 mL，並將 60 mL 全部注射至裝有 0.9%氯化鈉的預充填輸液袋(參閱表 1 或表 2)。
- 丟棄藥瓶中剩餘的任何藥品。
- 用手輕輕翻轉輸液袋約 10 次使其混合。不可搖晃。

- 這些藥品不含防腐劑，稀釋後的輸注液應立即給藥。
- 如果無法立即給藥，請保存稀釋後的輸注液，冷藏溫度下(2°C 到 8°C [36°F 到 46°F])最多保存 24 小時，室溫下(20°C 到 25°C [68°F 到 77°F])最多保存 7 小時(含輸注時間)。如果冷藏，請讓輸注液在給藥前約 20 分鐘回到室溫。

給藥

Bamlanivimab 和 etesevimab 輸注液應由合格的專業醫療照護人員給藥。

- 準備輸注材料：
 - 聚氯乙烯(PVC)或聚乙烯(PE)內襯 PVC 輸液套組。
 - 強烈建議使用管路內或外加的 0.2/0.22 微米聚醚磺(polyethersulfone, PES)過濾器。
- 將輸液套組接上靜脈輸注袋。
- 灌注輸液套組。
- 依使用的輸液袋尺寸，透過幫浦或利用重力將輸注液完整注入袋中(體重 \geq 50 kg 的病人請見表 1，體重 $<$ 50 kg 的病人請見表 2)。由於預充填生理食鹽水袋可能充填過度，輸液袋內的輸注液應完整給予以避免劑量不足。
- 製備好的輸注液不應與任何其他藥物同時給予。Bamlanivimab 和 etesevimab 注射液和 0.9%氯化鈉注射液以外的靜脈輸注液和藥物的相容性，仍屬未知。
- 輸注完成後，以 0.9%氯化鈉沖洗管路以確保給予所需劑量。
- 給藥期間對病人進行臨床監測，並在輸注完成後觀察病人至少 1 小時。
- 如果因為輸注反應而必須停止輸注，請丟棄任何未使用的藥品。
- 密閉系統藥物輸送裝置(CSTD)、彈性體幫浦及氣動運輸搭配 bamlanivimab 的使用，尚未進行研究。

表 1：Bamlanivimab 和 Etesevimab 靜脈輸注^a用於體重 50 kg 以上病人的建議稀釋和給藥說明

藥品 ^a ：將 20 mL 的 bamlanivimab (1 瓶)和 40 mL 的 etesevimab (2 瓶)共 60 mL 加入預充填輸液袋內，並依下列指示給藥		
預充填 0.9%氯化鈉輸液袋的尺寸	最大輸注速率	最短輸注時間
50 mL	310 mL/hr	21 分鐘
100 mL	310 mL/hr	31 分鐘
150 mL	310 mL/hr	41 分鐘
250 mL	310 mL/hr	60 分鐘

^a 將 bamlanivimab 700 mg 和 etesevimab 1,400 mg 加入同一個輸液袋，並以單次靜脈輸注的方式一起給藥。

表 2 : Bamlanivimab 和 Etesevimab 靜脈輸注^a用於體重 < 50 kg 病人的建議稀釋和給藥說明

藥品 ^a : 將 20 mL 的 bamlanivimab (1 瓶)和 40 mL 的 etesevimab (2 瓶)共 60 mL 加入輸液袋內，並依下列指示給藥		
預充填 0.9%氯化鈉輸液袋的尺寸	最大輸注速率	最短輸注時間
50 mL	310 mL/hr	21 分鐘
100 mL	310 mL/hr	31 分鐘
150 mL	310 mL/hr	41 分鐘
250 mL ^b	266 mL/hr	70 分鐘

^a 將 bamlanivimab 700 mg 和 etesevimab 1,400 mg 加入同一個輸液袋，並以單次靜脈輸注的方式一起給藥。

^b 體重 < 50 kg 且利用 250 mL 預充填 0.9%氯化鈉輸液袋一起給予 bamlanivimab 和 etesevimab 的病人，最短輸注時間必須延長到至少 70 分鐘以確保安全使用(內毒素負荷)。

儲存

將未開封的藥瓶冷藏於 2°C 到 8°C (36°F 到 46°F)，置於原藥盒中以避光。請勿冷凍、搖晃或直接暴露於光線下。

警語

Bamlanivimab 和 etesevimab 現有的臨床資料有限。併用 bamlanivimab 和 etesevimab 可能發生先前未曾通報的嚴重和非預期不良事件。

過敏，包括全身性過敏和輸注相關反應

給予 bamlanivimab(不論是否併用 etesevimab)曾觀察到嚴重過敏反應，包括全身性過敏。如果出現具臨床意義的過敏反應或全身性過敏的徵候和症狀，請立即停止給藥，並開始適當的藥物和/或支持性治療。

併用 bamlanivimab 和 etesevimab 曾觀察到輸注相關反應。這些反應可能很嚴重或危及性命。

輸注相關反應的徵候與症狀可能包括：

- 發燒、呼吸困難、血氧飽和度下降、發冷、疲累、心律不整(例如：心房顫動、竇性心搏過速、心搏過緩)、胸部疼痛或不適、虛弱、心智狀態改變、噁心、頭痛、支氣管痙攣、低血壓、高血壓、血管性水腫、喉嚨刺激、紅疹(包括蕁麻疹)、搔癢、肌痛、頭暈和出汗。

如果發生輸注相關反應，考慮調降輸注速率或停止輸注，並給予適當的藥物和/或支持性照護。

給予 Bamlanivimab 後臨床惡化

曾有給予 bamlanivimab 後發生 COVID-19 臨床惡化的案例，可能包括發燒、缺氧或呼吸困難加劇、心律不整(例如：心房顫動、竇性心搏過速、心搏過緩)、疲累和精神狀態改變的徵候或症狀。有些事件需要住院。目前並不清楚這些事件是否與使用 bamlanivimab 有關，或是 COVID-19 惡化引起的。

重度 COVID-19 病人的效益限制及潛在風險

Bamlanivimab 和 etesevimab 治療並未在住院患者中進行研究。Bamlanivimab 和 etesevimab 等單株抗體，用於需要高流速氧氣或機械通氣的 COVID-19 住院病人時，可能有較差的臨床結果。因此，bamlanivimab 和 etesevimab 並未授權用於下列病人[參閱授權使用限制]：

- 因 COVID-19 住院，或
- 因 COVID-19 需要氧氣治療，或
- 因原有非 COVID-19 相關共病症長期接受氧氣治療，但因 COVID-19 而需要調升基準期氧氣流速。

副作用

曾有使用 bamlanivimab 和 etesevimab 的不良事件通報[參閱完整 EUA 處方資訊、整體安全性摘要(6.1)]。

與 bamlanivimab 和 etesevimab 相關的其他不良事件(有些可能很嚴重)，可能會在更廣泛的使用後出現。

針對醫療照護人員的說明

身為醫療照護人員，您必須在病人接受 bamlanivimab 和 etesevimab 之前，向您的病人或家長/照護者(視年齡而定)提供與「病人、家長和照護者用藥說明」相符的資訊(並提供一份用藥說明)，包括：

- 美國 FDA 已授權緊急使用 bamlanivimab 和 etesevimab 併用於治療輕度至中度 COVID-19 的成人與兒童病人(12 歲以上且體重至少 40 kg)，病人的直接 SARS-CoV-2 病毒檢測結果陽性，且有高風險惡化至嚴重 COVID-19 和/或住院[參閱授權使用限制]。
- 病人或家長/照護者可選擇接受或拒絕使用 bamlanivimab 和 etesevimab。
- Bamlanivimab 和 etesevimab 顯著已知及潛在風險和效益，以及這些潛在風險和效益的程度仍屬未知。
- 現有替代治療(含臨床試驗)及其風險和效益的資訊。

- 接受 bamlanivimab 和 etesevimab 併用治療的病人，應根據美國 CDC 指引繼續自我隔離並採取感染控制措施(例如：戴口罩、隔離、保持社交距離、避免共用個人用品、清潔並消毒「常碰觸」的表面，以及經常洗手)。

關於測試 bamlanivimab 和 etesevimab 併用於 COVID-19 的臨床試驗資訊，請參見 www.clinicaltrials.gov。

緊急使用授權給予 BAMLANIVIMAB 和 ETESEVIMAB 之必要規定：

為了降低使用這些未核准藥品的風險，並最大化美國 FDA 之 EUA 中 bamlanivimab 和 etesevimab 的潛在效益，已規定下列事項。在美國 FDA 之 EUA 下 bamlanivimab 和 etesevimab 的使用僅限於 (必須符合所有規定)：

1. 治療輕度至中度 COVID-19 的成人與兒童病人(12 歲以上且體重至少 40 kg)，病人的直接 SARS-CoV-2 病毒檢測結果陽性，且有高風險惡化至嚴重 COVID-19 和/或住院[參閱授權使用限制]。
2. 身為醫療照護人員，在病人接受 bamlanivimab 和 etesevimab 之前，向您的病人或家長/照護者(視年齡而定)提供與「病人、家長和照護者用藥說明」相符的資訊。醫療照護人員(在緊急狀況條件許可範圍內)必須在病人的病歷中記載病人/照護者已經：
 - a. 收到「病人、家長和照護者用藥說明」、
 - b. 被告知接受授權 bamlanivimab 和 etesevimab 之替代治療，及
 - c. 被告知 bamlanivimab 和 etesevimab 是在此緊急使用授權下，取得使用授權的未核准藥物。
3. 已知對 bamlanivimab 或 etesevimab 任何成份過敏的病人，不可接受 bamlanivimab 和 etesevimab。
4. 處方的醫療照護人員和/或醫療照護人員的指定人員有責任在事件發生後 7 個日曆天內必須通報所有可能與 bamlanivimab 和 etesevimab 治療有關的用藥疏失及嚴重不良事件*。應在報告的說明段落加上特殊識別資訊及「bamlanivimab 和 etesevimab 依緊急使用授權 (EUA)用於 COVID-19」的文字。

*嚴重不良事件定義為：

- 死亡；
- 危及性命的不良事件；
- 住院或既有住院延長；
- 持續或嚴重失能，或執行正常生活機能的能力受到大幅度干擾；
- 先天性異常/出生缺陷；

- 用於預防死亡、危及性命之事件、住院、失能或先天性異常的醫療或外科介入。
5. 處方的醫療照護人員和/或醫療照護人員的指定人員，必要回覆美國 FDA 針對接受 bamlanivimab 和 etesevimab 後發生的不良事件及用藥疏失而索取資訊的請求。

核准的可用替代治療

對於 bamlanivimab 和 etesevimab 併用於治療輕度至中度 2019 冠狀病毒疾病(COVID-19)的成人與兒童病人(12 歲以上且體重至少 40 kg)，病人的直接 SARS-CoV-2 病毒檢測結果陽性，且有高風險惡化至嚴重 COVID-19 和/或住院，並無合適、已核准且可用的替代治療。

有關 COVID-19 治療的更多資訊，可參閱

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>。醫療照護人員應上

<https://clinicaltrials.gov/>確定病人是否有資格參加臨床試驗。

EUA 發布權限

美國衛生及公共服務部(HHS)部長已宣布公共衛生緊急狀況，允許在 COVID-19 疫情期間合理緊急使用藥物和生物製劑。應禮來公司申請，美國 FDA 發布此 EUA，允許核准未核准產品 bamlanivimab 和 etesevimab 併用於治療輕度至中度 COVID-19 的成人與兒童病人(12 歲以上且體重至少 40 kg)，病人的直接 SARS-CoV-2 病毒檢測結果陽性，且有高風險惡化至嚴重 COVID-19 和/或住院。¹ 身為醫療照護人員，您必須遵守 EUA 的必要規定(見前文)。

儘管現有的科學資訊有限，但根據現有的整體科學證據可合理相信本用藥說明中併用 bamlanivimab 和 etesevimab 能有效治療輕度至中度 COVID-19 的特定高風險病人。可能會有人聯繫您並請您提供資訊，以協助評估本產品在此緊急情況期間的使用情況。

Bamlanivimab 和 etesevimab 的 EUA 效力可以由美國 FDA 決定終止，或在本產品核准狀態變更後不再需要 EUA 時終止效力。

聯絡資料

如需額外資訊請上

www.BAMandETE.com

短版用藥說明於此結束

長版由下一頁開始

¹ 醫療照護人員應上 clinicaltrials.gov 以確定是否有將本產品用於此疾病/病況之進行中臨床試驗，以及將病人納入臨床試驗是否比在美國 FDA 之 EUA 授權下使用本產品更合適。

完整EUA處方資訊

完整EUA處方資訊：目錄*

1	授權使用	11.2	哺乳
2	用法用量	11.3	兒童用藥
2.1	篩選病人	11.4	老年人用藥
2.2	劑量	11.5	腎功能不全
2.3	特殊族群的劑量調整	11.6	肝功能不全
2.4	配製劑量與給藥	11.7	其他特殊族群
3	劑型與含量	12	過量
4	禁忌症	13	說明
5	警語和注意事項	14	臨床藥理學
5.1	過敏，包括全身性過敏和輸注相關反應	14.1	作用機轉
5.2	給予bamlanivimab後臨床惡化	14.2	藥物效力學
5.3	重度COVID-19病人的效益限制及潛在風險	14.3	藥物動力學
6	整體安全性摘要	15	微生物學/抗藥性資訊
6.1	臨床試驗經驗	16	臨床前毒理學
7	病人監測建議	17	動物藥理學和療效資料
8	不良反應和用藥疏失通報規定和指示	18	臨床試驗結果和EUA支持資料
9	其他通報規定	18.1	輕度至中度COVID-19 (BLAZE-1)
10	藥物交互作用	19	包裝/儲存與處理
11	特殊族群用藥	20	病人衛教資訊
11.1	懷孕	21	聯絡資料

*未列出完整處方資訊中省略的段落或子段落。

1 授權使用

美國食品藥物管理局(FDA)已經發布緊急使用授權(EUA)，允許緊急使用未核准產品 bamlanivimab和etesevimab併用於治療輕度至中度2019年冠狀病毒疾病(COVID-19)的成人與兒童病人(12歲以上且體重至少40 kg)，病人的直接急性呼吸道症候群冠狀病毒2型(新型冠狀病毒，SARS-CoV-2)病毒檢測結果陽性，且有高風險惡化至嚴重COVID-19和/或住院。

授權使用限制

- Bamlanivimab 和 etesevimab 未授權用於下列病人：
- 因 COVID-19 住院，或
- 因 COVID-19 需要氧氣治療，或
- 因原有非 COVID-19 相關共病症長期接受氧氣治療，但因 COVID-19 而需要調升基準期氧氣流速。

- Bamlanivimab 和 etesevimab 治療並未在住院患者中進行研究。Bamlanivimab 和 etesevimab 等單株抗體，用於需要高流速氧氣或機械通氣的 COVID-19 住院病人時，可能有較差的臨床結果[參閱警語和注意事項(5.3)]。

2 用法用量

2.1 篩選病人

應在 SARS-CoV-2 病毒檢測結果陽性，且在症狀發作的 10 天內儘快給予 bamlanivimab 和 etesevimab 於有高風險惡化至嚴重 COVID-19 和/或住院的成人與兒童病人(年滿 12 歲且體重至少為 40 kg)。

下列醫療狀況或其他因素，可能使成人和兒童病人(年齡為 12 - 17 歲且體重至少為 40 kg)有較高的風險惡化至嚴重 COVID-19：

- 高齡(例如：年齡 ≥ 65 歲)
- 肥胖或體重過重(例如：BMI > 25 kg/m² 的成人；若年齡為 12 - 17 歲，根據美國疾病管制局(CDC)生長表[https://www.cdc.gov/growthcharts/clinical_charts.htm] BMI ≥ 其年齡和性別的 85%)
- 懷孕
- 慢性腎病
- 糖尿病
- 影響免疫功能之疾病或接受免疫抑制劑治療
- 心血管疾病(包括先天性心臟病)或高血壓
- 慢性肺病(例如：慢性阻塞性肺病、氣喘[中度至重度]、間質性肺病、囊腫性纖維化及肺高壓)
- 鐮刀型紅血球疾病
- 神經發育性疾患(例如：腦性麻痺)或其他會帶來醫療複雜性的狀況(例如：基因或代謝症候群及嚴重先天性異常)
- 依賴醫療相關技術(例如：氣管造口、胃造口，或使用正壓通氣[與 COVID-19 無關])

其他醫療狀況或因素(例如：人種或族裔)可能使個別病人處於惡化至嚴重 COVID-19 的高風險，美國 FDA 之 EUA 對 bamlanivimab 和 etesevimab 的授權不限於上述醫療狀況或因素。關於有較高風險惡化至嚴重 COVID-19 的醫療狀況和因素的更多資訊，請參閱美國 CDC 網站：<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>。醫療照護人員應考量個別病人的效益-風險。

2.2 劑量

Bamlanivimab和etesevimab用於治療輕度至中度COVID-19的成人和兒童病人(年滿12歲且體重至少40 kg)之劑量為[參閱臨床試驗結果和EUA支持資料(18.1)]:

- bamlanivimab 700 mg
- etesevimab 1,400 mg。

當 SARS-CoV-2 病毒檢測結果陽性，且在症狀發作的 10 天內盡快併用 bamlanivimab 和 etesevimab。

根據美國 FDA 之 EUA，bamlanivimab 和 etesevimab 必須先稀釋，再以單次靜脈輸注的方式一起給藥。

2.3 特殊族群的劑量調整

懷孕或授乳

懷孕或授乳的女性不建議調整劑量[參閱特殊族群用藥(11.1, 11.2)]。

兒童用藥

體重至少40 kg且年齡12歲以上的兒童病人不建議調整劑量。Bamlanivimab和etesevimab未授權用於體重低於40 kg或未滿12歲的病人[參閱特殊族群用藥(11.3)]。

老年人用藥

老年病人不建議調整劑量[參閱特殊族群用藥(11.4)]。

腎功能不全

腎功能不全病人不建議調整劑量[參閱特殊族群用藥(11.5)]。

肝功能不全

輕微肝功能不全病人不建議調整劑量。Bamlanivimab和etesevimab未曾在中度或嚴重肝功能不全病人中進行研究[參閱特殊族群用藥(11.6)]。

2.4 配製劑量與給藥

配製

Bamlanivimab和etesevimab輸注液，應由合格的專業醫療照護人員以無菌技術配製：

- 準備配製材料：
- 聚氯乙烯(polyvinyl chloride, PVC)或聚乙烯(polyethylene, PE)內襯 PVC 無菌輸液袋。選擇以下任一尺寸：
 - 裝有0.9%氯化鈉注射液的預充填50 mL、100 mL、150 mL或250 mL輸液袋(參閱表1和表2)。
- 1 瓶 bamlanivimab (700 mg/20 mL)和 2 瓶 etesevimab (700 mg/20 mL)。
- Bamlanivimab 和 etesevimab 為單獨劑量藥瓶，但使用單一輸液袋一起給藥。
- 從冷藏儲存裝置中取出 1 瓶 bamlanivimab 和 2 瓶 etesevimab，配製前使其回到室溫約 20 分鐘。請勿暴露於直接熱源。請勿搖晃藥瓶。
- 目視檢查 bamlanivimab 和 etesevimab 藥瓶有無顆粒及變色。
- Bamlanivimab 和 etesevimab 為透明至乳白色、無色至淺黃色至淺褐色溶液。
- 從 1 瓶 bamlanivimab 抽取 20 mL、從 2 瓶 etesevimab 抽取 40 mL，並將 60 mL 全部注射至裝有 0.9%氯化鈉的預充填輸液袋(參閱表 1 或表 2)。
- 丟棄藥瓶中剩餘的任何藥品。
- 用手輕輕翻轉輸液袋約 10 次使其混合。不可搖晃。
- 這些藥品不含防腐劑，稀釋後的輸注液應立即給藥。
- 如果無法立即給藥，請保存稀釋後的輸注液，冷藏溫度下(2°C 到 8°C [36°F 到 46°F])最多保存 24 小時，室溫下(20°C 到 25°C [68°F 到 77°F])最多保存 7 小時(含輸注時間)。如果冷藏，請讓輸注液在給藥前約 20 分鐘回到室溫。

給藥

Bamlanivimab和etesevimab輸注液應由合格的專業醫療照護人員給藥。

- 準備輸注材料：
 - 聚氯乙烯(PVC)或聚乙烯(PE)內襯 PVC 輸液套組
 - 強烈建議使用管路內或外加的 0.2/0.22 微米聚醚砜(polyethersulfone,PES)過濾器。
- 將輸液套組接上靜脈輸注袋。
- 灌注輸液套組。
- 依使用的輸液袋尺寸，透過幫浦或利用重力將輸注液完整注入袋中(體重≥ 50 kg 的病人請見表 1，體重 < 50 kg 的病人請見表 2)。由於預充填生理食鹽水袋可能充填過度，輸液袋內的輸注液應完整給予以避免劑量不足。
- 製備好的輸注液不應與任何其他藥物同時給藥。Bamlanivimab 和 etesevimab 注射液和 0.9%氯化鈉注射液以外的 IV 輸注液和藥物的相容性，仍屬未知。
- 輸注完成後，以 0.9%氯化鈉沖洗管路以確保給予所需劑量。

- 給藥期間對病人進行臨床監測，並在輸注完成後觀察病人至少 1 小時。
- 如果因為輸注反應而必須停止輸注，請丟棄任何未使用的藥品。

密閉系統藥物輸送裝置(CSTD)、彈性體幫浦及氣動運輸搭配bamlanivimab的使用，尚未進行研究。

表 1 : Bamlanivimab和Etesevimab 靜脈輸注^a用於體重50 kg以上病人的建議稀釋和給藥說明

藥品 ^a ：將 20 mL 的 bamlanivimab (1 瓶)和 40 mL 的 etesevimab (2 瓶) 共 60 mL 加入預充填輸液袋內，並依下列指示給藥		
預充填 0.9%氯化鈉輸液袋的尺寸	最大輸注速率	最短輸注時間
50 mL	310 mL/hr	21 分鐘
100 mL	310 mL/hr	31 分鐘
150 mL	310 mL/hr	41 分鐘
250 mL	310 mL/hr	60 分鐘

^a 將 bamlanivimab 700 mg 和 etesevimab 1,400 mg 加入同一個輸液袋，並以單次靜脈輸注的方式一起給藥。

表 2 : Bamlanivimab 和 Etesevimab 靜脈輸注^a用於體重 < 50 kg 病人的建議稀釋和給藥說明

藥品 ^a ：將 20 mL 的 bamlanivimab (1 瓶)和 40 mL 的 etesevimab (2 瓶)共 60 mL 加入預充填輸液袋內，並依下列指示給藥		
預充填 0.9%氯化鈉輸液袋的尺寸	最大輸注速率	最短輸注時間
50 mL	310 mL/hr	21 分鐘
100 mL	310 mL/hr	31 分鐘
150 mL	310 mL/hr	41 分鐘
250 mL ^b	266 mL/hr	70 分鐘

^a 將 bamlanivimab 700 mg 和 etesevimab 1,400 mg 加入同一個輸液袋，並以單次靜脈輸注的方式一起給藥。

^b 體重 < 50 kg 且利用 250 mL 預充填 0.9%氯化鈉輸液袋一起給予 bamlanivimab 和 etesevimab 的病人，最短輸注時間必須延長到至少 70 分鐘以確保安全使用(內毒素負荷)。

儲存

本藥品不含防腐劑，稀釋後的輸注液應立即給藥。如果無法立即給藥，請保存稀釋後的輸注液，冷藏溫度下(2°C到8°C [36°F到46°F])最多保存24小時，室溫下(20°C到25°C [68°F到77°F])最多保存7小時(含運輸和輸注時間)。如果冷藏，請讓輸注液在給藥前約20分鐘回到室溫。

3 劑型與含量

Bamlanivimab為無菌、不含防腐劑、透明至乳白色及無色至淺黃色至淺棕色溶液：

- 注射劑：700 mg/20 mL (35 mg/mL)單劑量藥瓶。

Etesevimab為無菌、不含防腐劑、透明至乳白色及無色至淺黃色至淺棕色溶液：

- 注射劑：700 mg/20 mL (35 mg/mL)單劑量藥瓶。

4 禁忌症

無。

5 警語和注意事項

Bamlanivimab和etesevimab現有的臨床資料有限。併用bamlanivimab和etesevimab可能發生先前未曾通報的嚴重和非預期不良事件。

5.1 過敏，包括全身性過敏和輸注相關反應

給予bamlanivimab(不論是否併用etesevimab)曾觀察到嚴重過敏反應，包括全身性過敏。如果出現具臨床意義的過敏反應或全身性過敏的徵候和症狀，請立即停止給藥，並開始適當的藥物和/或支持性照護。

併用bamlanivimab和etesevimab曾觀察到輸注相關反應。這些反應可能很嚴重或危及性命。

輸注相關反應的徵候和症狀可能包括[參閱整體安全性摘要(6.1)]：

- 發燒、呼吸困難、血氧飽和度下降、發冷、疲倦、心律不整(例如：心房顫動、竇性心搏過速、心搏過緩)、胸部疼痛或不適、虛弱、心智狀態改變、噁心、頭痛、支氣管痙攣、低血壓、高血壓、血管性水腫、喉嚨刺激、紅疹(包括蕁麻疹)、搔癢、肌痛、頭暈和出汗。

如果發生輸注相關反應，考慮調降輸注速率或停止輸注，並給藥適當的藥物和/或支持性照護。

5.2 給予bamlanivimab後臨床惡化

曾有給予bamlanivimab後發生COVID-19臨床惡化的案例，可能包括發燒、缺氧或呼吸困難加劇、心律不整(例如：心房顫動、竇性心搏過速、心搏過緩)、疲倦和精神狀態改變的徵候或症狀。有些事件需要住院。目前並不清楚這些事件是否與使用bamlanivimab有關，或是COVID-19惡化引起的。

5.3 重度COVID-19病人的效益限制及潛在風險

Bamlanivimab 和 etesevimab 治療並未在住院患者中進行研究。Bamlanivimab 和 etesevimab 等單株抗體，用於需要高流速氧氣或機械通氣的 COVID-19 住院病人時，可能有較差的臨床結果。因此，bamlanivimab 和 etesevimab 並未授權用於下列病人[參閱授權使用限制]：

- 因 COVID-19 住院，或
- 因 COVID-19 需要氧氣治療，或
- 因原有非 COVID-19 相關共病症長期接受氧氣治療，但因 COVID-19 而需要調升基準期氧氣流速。

6 整體安全性摘要

6.1 臨床試驗經驗

Bamlanivimab與etesevimab併用的安全性，主要依據是BLAZE-1和BLAZE-4中約1400名能走動的受試者(非住院)接受建議劑量或較高劑量的bamlanivimab併用etesevimab的暴露經驗。BLAZE-1是一項進行中的第2/3期、隨機分配、雙盲、安慰劑對照臨床試驗，研究併用bamlanivimab和etesevimab治療輕度至中度COVID-19受試者。在此試驗的第3期階段，納入的受試者有至少一項成為嚴重COVID-19疾病的風險因子。BLAZE-4是一項進行中的第2期、隨機分配、雙盲、安慰劑對照臨床試驗，研究bamlanivimab和etesevimab治療輕度至中度COVID-19受試者。排除納入年齡≥ 65歲或BMI ≥ 35的受試者。臨床試驗中，約有4,000名受試者接受劑量範圍700到7,000 mg的bamlanivimab (單用或併用etesevimab)。臨床試驗中，約有800名受試者使用 bamlanivimab和etesevimab的授權劑量700 mg和1,400 mg [參閱臨床藥理學(14.2)]。

接受bamlanivimab併用etesevimab授權劑量或更高劑量的病人中，已觀察到下列不良反應(評估為有因果關係的不良事件) [參閱警語和注意事項(5.1)]：

- 全身性過敏(n = 1 · 0.07%)
- 輸注相關反應(n = 16 · 1.1%)

若發生全身性過敏和嚴重輸注相關反應，停止所有輸注並進行治療。有一個案例需要腎上腺素。所有事件都獲得緩解。

BLAZE-1和BLAZE-4的bamlanivimab和etesevimab治療組中，最常見治療中出現的不良事件(treatment-emergent adverse event)包括噁心、頭暈和搔癢。少於1%的受試者發生治療中出現的不良事件，而治療組與安慰劑組的發生率相當。

7 病人監測建議

給藥期間對病人進行臨床監測，並在輸注完成後觀察病人至少 1 小時[參閱警語和注意事項(5.1)以及整體安全性摘要(6.1)]。

8 不良反應和用藥疏失的通報規定和指示

評估bamlanivimab和etesevimab安全性的臨床試驗仍在進行中[參閱整體安全性摘要(6)]。

通報在bamlanivimab和etesevimab使用期間發生，且被認定與bamlanivimab和etesevimab相關的所有用藥疏失和嚴重不良事件*，必須由處方的醫療照護人員和/或醫療照護人員的指定人員執行。這些不良事件必須在事件發生後的7個日曆天內通報：

*嚴重不良事件定義為：

- 死亡；
- 危及生命的不良事件；
- 住院或既有住院延長；
- 持續或嚴重失能，或執行正常生活機能的能力受到大幅度干擾；
- 先天性異常/出生缺陷；
- 用於預防死亡、危及生命之事件、住院、失能或先天性異常的醫療或外科介入。

如果發生嚴重且非預期的不良事件，且該事件與依美國FDA之EUA使用bamlanivimab和etesevimab有關，則處方的醫療照護人員和/或醫療照護人員的指定人員應進行通報。

重要事項：通報不良事件或用藥疏失時，請以詳細資訊填妥整份表單。向美國 FDA 通報的資訊，請務必詳實完整。應包含的資訊：

- 病人基本資料(例如：病人姓名縮寫、出生日期)
- 相關病史
- 不良事件和病程的相關細節
- 併用藥物
- 與 bamlanivimab 和 etesevimab 給藥相關的不良事件發生時間
- 相關的實驗室和病毒學資訊
- 事件結果及在通告時可取得任何額外追蹤資訊。後續追蹤資訊通報，應在可取得額外細節時完成。

9. 其他通報規定

- 醫療機構和醫療照護人員必須依照美國衛生及公共服務部指示，透過 HHS Protect、Teletracking 或美國國家醫療保健安全網(NHSN)，通報治療資訊及使用數據。

10 藥物交互作用

Bamlanivimab 和 etesevimab 並非經腎臟排出亦非由細胞色素(cytochrome)P450 酵素代謝；因此，不太可能與經腎臟排出或屬細胞色素 P450 酵素受質、誘導劑或抑制劑的併用藥物產生交互作用。

11 特殊族群用藥

11.1 懷孕

風險摘要

現有資料不足以評估藥物引起重大出生缺陷、流產或不良母體或胎兒結果的風險。只有在對母親和胎兒的潛在效益大於潛在風險時，才能在懷孕期間使用bamlanivimab和etesevimab。

未曾以 bamlanivimab 或 etesevimab 進行非臨床生殖毒性的研究。在使用人類胎兒組織進行的組織交叉反應性研究中，etesevimab 或 bamlanivimab 並未偵測到臨床上相關的結合。已知人類免疫球蛋白 G1 (IgG1)抗體可穿過胎盤障壁，因此，bamlanivimab 和 etesevimab 可能從母體進入發育中胎兒。目前並不清楚 bamlanivimab 或 etesevimab 可能進入胎兒對發育中胎兒是否帶來任何治療效益或風險。

有關特定族群重大出生缺陷和流產的預估背景風險尚不清楚。所有懷孕都有出生缺陷、流產或其他不良結果的背景風險。美國一般大眾人口中，臨床上認定的懷孕中重大出生後缺陷及流產的預估背景風險分別為2至4%及15至20%。

11.2 哺乳

風險摘要

目前沒有bamlanivimab或etesevimab是否會分泌於人類或動物乳汁中、對於哺乳嬰兒之作用或影響乳汁分泌之資料。已知母體IgG存在於人類乳汁中。考量哺乳對於發育與健康之益處時，也應顧及母親對bamlanivimab和etesevimab的臨床需求，及bamlanivimab和etesevimab或潛在母體狀況對哺乳嬰兒的任何可能不良影響。哺餵母乳的COVID-19病人應遵循臨床指引中

的做法，以避免嬰兒暴露於COVID-19。

11.3 兒童用藥

Bamlanivimab 和 etesevimab 未授權用於未滿 12 歲或體重低於 40 kg 的兒童病人。Bamlanivimab和etesevimab併用的安全性和有效性，在進行中的臨床試驗針對青少年病人進行評估。Bamlanivimab 700 mg和etesevimab 1,400 mg的藥物動力學(PK)，曾在12歲以上且體重至少40 kg的兒童病人進行評估。資料顯示在授權劑量下，這10名病人的血漿暴露量與先前在成人病人觀察到的結果相當。Bamlanivimab和etesevimab的PK，尚未在年齡 < 12歲且體重 < 40 kg的兒童病人進行評估。

11.4 老年人用藥

BLAZE-1中接受bamlanivimab和etesevimab的1141名病人中，30%為65歲以上而10%為75歲以上。根據族群PK分析，bamlanivimab或etesevimab在老年人的PK與較年輕的病人並無差異 [參閱臨床試驗結果和EUA支持資料(18.1)]。

11.5 腎功能不全

Bamlanivimab和etesevimab並非以原始型態在尿中排除，因此不預期腎功能不全會影響bamlanivimab或etesevimab的暴露量。

11.6 肝功能不全

根據族群 PK 分析，bamlanivimab 或 etesevimab 在輕度肝功能不全病人的 PK，與肝功能正常病人並無差異。Bamlanivimab 和 etesevimab 未曾在中度或嚴重肝功能不全病人中進行研究。

11.7 其他特殊族群

根據族群PK分析，bamlanivimab和etesevimab的PK不受性別、人種或疾病嚴重度影響。體重範圍為41 kg到173 kg時，體重對成人COVID-19病人的bamlanivimab和etesevimab PK沒有臨床相關的影響。

12 過量

曾在臨床試驗中給予最高7,000 mg的bamlanivimab (bamlanivimab授權劑量的10倍)或7,000 mg的etesevimab (etesevimab授權劑量的5倍)，沒有出現劑量限制毒性。Bamlanivimab

和etesevimab過量的治療應包含監測生命徵象和觀察病人臨床狀態的一般支持性措施。Bamlanivimab或etesevimab過量並無專用解毒劑。

13 說明

Bamlanivimab

Bamlanivimab是一種人類免疫球蛋白G-1 (IgG1變體)單株抗體，由2個相同的輕鏈多肽(各由214個胺基酸組成)和2個相同的重鏈多肽(由455個胺基酸組成)構成，並由中國倉鼠卵巢(CHO)細胞株產生，分子量為146 kDa。

Bamlanivimab注射劑是無菌、不含防腐劑、透明至乳白色及無色至淺黃色至淺褐色溶液，單劑量藥瓶，稀釋後供靜脈輸注。

每 mL 含 35 mg bamlanivimab，L-histidine(0.4 mg)、L-histidine hydrochloride monohydrate(0.6 mg)、氯化鈉(2.9 mg)、蔗糖(60 mg)、polysorbate 80 (0.5 mg)及注射用水。Bamlanivimab溶液的pH值介於5.5-6.5。

Etesevimab

Etesevimab 是一種人類 IgG1 變體單株抗體(mAb)，由 2 個相同的輕鏈多肽(各由 216 個胺基酸組成)和 2 個相同的重鏈多肽(由 449 個胺基酸組成)構成，並由中國倉鼠卵巢(CHO)細胞株產生，分子量為 145 kDa。

Etesevimab注射劑是無菌、不含防腐劑、透明至乳白色及無色至淺黃色至淺褐色溶液，單劑量藥瓶，稀釋後供靜脈輸注。

每 mL 含 35 mg etesevimab，L-histidine(1.55 mg)、L-histidine hydrochloride monohydrate(2.10 mg)、蔗糖(80.4 mg)、polysorbate 80(0.5 mg)及注射用水。Etesevimab溶液的 pH 值介於 5.5-6.5。

14 臨床藥理學

14.1 作用機轉

Bamlanivimab是SARS-CoV-2棘蛋白重組型中和人類IgG1k單株抗體(mAb)，Fc區域並未修改。Bamlanivimab與棘蛋白結合的解離常數 $K_D = 0.071 \text{ nM}$ ，並且可阻斷棘蛋白與人類血管收

縮素轉化酶2 (ACE2)受體的結合， IC_{50} 值為0.17 nM (0.025 μ g/mL)。

Etesevimab是SARS-CoV-2棘蛋白重組型中和人類IgG1 κ mAb，Fc區域胺基酸發生取代(L234A、L235A)以降低其作用功能。Eteseviab與棘蛋白結合的解離常數 $K_D = 6.45$ nM，並且可阻斷棘蛋白與人類ACE2受體的結合，其 IC_{50} 值為0.32 nM (0.046 μ g/mL)。

Bamlanivimab和etesevimab與S-蛋白受體結合結構域(RBD)上不同但重疊的表位結合。併用這兩種抗體，預期可降低病毒抗藥性的風險。

14.2 藥物效力學

根據臨床資料及藥物動力學/藥物效力學模型，在700 mg bamlanivimab與1,400 mg etesevimab至2,800 mg bamlanivimab與2,800 mg etesevimab的劑量範圍內(分別為授權劑量的4倍和2倍)，發現bamlanivimab併用etesevimab的療效為平坦的暴露-反應關係。

14.3 藥物動力學

單次靜脈輸注給藥後，bamlanivimab和etesevimab的藥物動力學曲線在700 mg與7000 mg之間呈線性且有劑量比例性。住院的嚴重/中度受試者與能走動的輕度/中度受試者的bamlanivimab PK沒有差異。能走動的輕度/中度受試者與健康受試者的etesevimab PK沒有差異。Bamlanivimab或etesevimab單用或併用時的PK並無變化，顯示兩種抗體之間沒有交互作用。

吸收

靜脈輸注700 mg約1小時，700 mg bamlanivimab的平均最大濃度(C_{max})為196 μ g/mL (90%信賴區間[CI]：102到378 μ g/mL)。

靜脈輸注約1小時，1400 mg etesevimab的平均最大濃度(C_{max})為504 μ g/mL (90% CI：262到974 μ g/mL)。

分布

Bamlanivimab的平均分布體積(V)，在中央和周邊腔室分別為2.87 L和2.71 L。受試者間的變異性為23.2% CV。

Etesevimab 的平均分布體積(V) · 在中央和周邊腔室分別為 2.38 L 和 1.98 L · 受試者間的變異性為 27.8% CV 。

代謝

Bamlanivimab和etesevimab預期會和其他內因性IgG抗體一樣 · 透過相同的分解代謝途徑降解為小分子胜肽及胺基酸組成 。

排除

Bamlanivimab的清除率(CL)是0.27 L/日(受試者間的變異性為22.3% CV) · 平均擬末端排除半衰期為17.6天(受試者間的變異性為15.8% CV) · 靜脈輸注單劑700 mg後 · bamlanivimab可定量至少29天 · 第29天時的平均濃度為22 µg/mL (90% CI : 10.7到41.6 µg/mL) 。

Etesevimab的清除率(CL)是0.128 L/日(受試者間的變異性為33.8% CV) · 平均擬末端排除半衰期為25.1天(受試者間的變異性為29.2% CV) · 靜脈輸注單劑1,400 mg後 · etesevimab可定量至少29天 · 第29天時的平均濃度為111 µg/mL (90% CI : 57.4到199 µg/mL) 。

特殊族群：

根據一項族群PK分析 · bamlanivimab和etesevimab的PK參數不受年齡、性別、人種或疾病嚴重度影響 · 體重範圍為41 kg到173 kg時 · 體重對成人COVID-19病人的bamlanivimab或etesevimab PK沒有臨床相關影響 [參閱特殊族群用藥(11.4、11.7)] 。

兒童族群

授權劑量bamlanivimab和etesevimab的PK · 曾在10名12歲以上且體重至少40 kg的兒童病人進行評估 · 資料顯示這些病人的血漿暴露量與先前在成人病人中所觀察到的結果相當 · Bamlanivimab和etesevimab的PK · 尚未在年齡 < 12歲且體重 < 40 kg的兒童病人進行評估 。

腎功能不全的病人

Bamlanivimab 和 etesevimab 並非以原始型態在尿中排除 · 不預期腎功能不全會影響 bamlanivimab 和 etesevimab 的 PK · 因為已知分子量 > 69 kDa 的單株抗體不經腎臟排除 · 同樣的 · 不預期透析會影響 bamlanivimab 和 etesevimab 的 PK [參閱特殊族群用藥(11.5)] 。

肝功能不全的病人

根據族群PK分析 · bamlanivimab或etesevimab在輕度肝功能不全病人的PK · 與肝功能正常的

病人並無顯著差異。Bamlanivimab和etesevimab未曾在中度或嚴重肝功能不全病人中進行過研究[參閱特殊族群用藥(11.6)]。

藥物交互作用：

Bamlanivimab 和 etesevimab 並非經腎臟排出亦非由細胞色素 P450 酵素代謝；因此，不太可能與經腎臟排出或屬細胞色素 P450 酵素受質、誘導劑或抑制劑的併用藥物產生交互作用。

15 微生物學/抗藥性資訊

抗病毒活性

曾在利用培養 Vero E6 細胞定量菌斑減少程度的劑量-反應模型測量 bamlanivimab 和 etesevimab 對抗 SARS-CoV-2 的細胞培養中和活性。Bamlanivimab、etesevimab 和以 1:1 (重量/重量) 比例混合的 bamlanivimab 和 etesevimab 中和 SARS-CoV-2 的 USA/WA/1/2020 分離株，估計 EC₅₀ 值分別為 0.14 nM (0.02 µg/mL)、0.97 nM (0.14 µg/mL) 和 0.14 nM (0.02 µg/mL)。

與表現棘蛋白的標靶細胞結合後，bamlanivimab 對表現 FcγRIIIa 的通報者 Jurkat 細胞表現出抗體依賴性細胞調節的細胞毒性。Bamlanivimab 並未在細胞為主的測定中，誘發補體依賴性細胞毒性活性。

Etesevimab 並未對表現 FcγRIIIa 的 Jurkat 通報者細胞表現出可測得的抗體依賴性細胞調節的細胞毒性。Etesevimab 並未在細胞為主的測定中，誘發補體依賴性細胞毒性活性。

感染的抗體依賴性強化(ADE)

Bamlanivimab 和 etesevimab 可調節免疫細胞病毒吸收和複製作用之風險，曾在 THP-1 和 Raji 細胞株及初級人類巨噬細胞中進行研究。整體而言，以 bamlanivimab、etesevimab 及 bamlanivimab 併用 etesevimab 進行的實驗，在低至各自 EC₅₀ 值至少 100 倍的單株抗體濃度下，並未顯示暴露於 SARS-CoV-2 的免疫細胞中發生有效的病毒感染。

抗病毒抗藥性

出現對 bamlanivimab 和/或 etesevimab 有抗藥性的病毒變異株有治療失敗的潛在風險(表3)。在考量治療選項時，處方的醫療照護人員應考量 SARS-CoV-2 變異株在當地的盛行率(資料可取得的情況)。

bamlanivimab或etesevimab單獨存在的情況下，在SARS-CoV-2的細胞培養物中，利用棘蛋白方向性演化和連續傳代的方式找出抗藥性變異株。以相同方法同時測試bamlanivimab與etesevimab，未發現抗藥性變異株。這些研究中鑑別出對bamlanivimab敏感性降低的病毒變異株，包括棘蛋白胺基酸取代E484D/K/Q、F490S、Q493R和S494P，對etesevimab敏感性降低的變異株包括K417N、D420N和N460K/S/T/Y取代。利用SARS-CoV-2、假型水皰性口炎病毒(VSV)類病毒顆粒(VLP)進行的中和測定，或假型VLP建構不成功(E484D)時的結合評估，證實病毒對篩選抗體的敏感性下降。曾觀察到對其他抗體單用的敏感性仍維持的現象，但Q493R取代除外。所有變異株都保持對bamlanivimab與etesevimab併用的敏感性，但E484K、E484Q和Q493R取代的變異株除外，於假型VLP測定的敏感性分別降低17倍、22倍和>100倍。

針對接受 bamlanivimab 和 etesevimab 治療的受試者，正在透過全球監測找出變異株的敏感性評估。對於全球監測中發現的胺基酸取代在假型 VLP 評估後顯示，V483A 取代使其對 bamlanivimab 的敏感性降低 48 倍，但維持對 etesevimab 及併用 bamlanivimab 與 etesevimab 的活性。N501Y 和 N501T 取代使其對 etesevimab 的敏感性分別降低約 5 倍和 20 倍。N501Y 或 N501T 取代的變異株的活性，在單用 bamlanivimab 和併用 bamlanivimab 與 etesevimab 時得以維持。

Bamlanivimab 單用以及併用 bamlanivimab 與 etesevimab 對 SARS-CoV-2 B.1.1.7 族系(英國起源)病毒及 B.1.1.7 變異株中發現表現出 del69-70 + N501Y 的相關假型 VLP，仍有活性。表現出 B.1.351 族系(南非起源)的棘蛋白或該族系發現之 K417N + E484K + N501Y 取代的假型 VLP，分別對 bamlanivimab 與 etesevimab 併用之敏感性降低 215 倍或 > 45 倍，而表現出 P.1 族系(巴西起源)的棘蛋白或 P.1 族系中發現之 K417T + E484K + N501Y 的假型 VLP，分別對 bamlanivimab 與 etesevimab 併用之敏感性降低 >46 倍或 >511 倍。表現出 B.1.427/B.1.429 族系(加州起源)的棘蛋白或該族系中發現之 L452R 取代的假型 VLP，仍維持對 etesevimab 的活性，但對 bamlanivimab 與 etesevimab 併用的敏感性分別降低 9 倍或 15 倍(表 3)。

表 3 : Bamlanivimab 與 Etesevimab 併用時(莫耳比為 1:2) , SARS-CoV-2 變異株取代的假型類病毒顆粒中和資料

棘蛋白取代的族系	關鍵取代測試 ^a	敏感性下降倍數
B.1.1.7 (英國起源)	N501Y	不改變 ^b
B.1.351 (南非起源)	K417N + E484K + N501Y	215 ^c
P.1 (巴西起源)	K417T + E484K + N501Y	> 46 ^c
B.1.427/B.1.429 (加州起源)	L452R	9 ^d
B.1.526 (紐約起源) ^e	E484K	31

- ^a 如果變異株有不只一個值得關注的取代，僅列出對活性影響最大的取代。針對B.1.351、P.1和B.1.427/B.1.429，測試反映族系共識序列的棘蛋白變體。
- ^b 不改變：敏感性降至< 5倍。
- ^c Bamlanivimab與etesevimab併用不太可能有對抗此族系變異株的活性。針對P.1變體，在測試的最高濃度下未觀察到活性。
- ^d Etesevimab保有對抗此變異株的活性。
- ^e B.1.526 族系的分離株帶有多種棘蛋白胺基酸取代，並非所有分離株都包含 E484K 取代(截至 2021 年 2 月)。此測定僅利用帶有 E484K 取代的假型 VLP 進行。

表 4 : Bamlanivimab 和 Etesevimab 併用(莫耳比為 1:2)的真實^a SARS-CoV-2 中和資料

棘蛋白取代的族系	關鍵取代測試 ^b	敏感性下降倍數
B.1.1.7 (英國起源)	N501Y	不改變 ^c
B.1.526 (紐約起源) ^d	E484K	10.5

- ^a B.1.1.7變異株是以細胞培養擴增病毒評估；B.1.526/E484K取代則是以重組型SARS-CoV-2 (USA/WA/1/2020分離株)評估。
- ^b 如果變異株有不只一個值得關注的取代，僅列出對活性影響最大的取代。
- ^c 不改變：敏感性降至< 5倍。
- ^d B.1.526族系的分離株帶有多種棘蛋白胺基酸取代，並非所有分離株都包含E484K取代(截至2021年2月)。此測定僅利用帶有E484K取代的重組型SARS-CoV-2進行。

由於 bamlanivimab 與 etesevimab 對抗 B.1.351 (南非起源)和 P.1 (巴西起源)取代都缺乏假型 VLP 中和活性，因此 bamlanivimab 與 etesevimab 併用不太可能有對抗這些變異株的活性。目前並不清楚在真實或重組型 SARS-CoV-2 或假型 VLP 測定觀察到的 bamlanivimab 和 etesevimab 敏感性小幅降低與臨床結果的相關性。Bamlanivimab 單用並未保留對抗 E484K 變異株的活性。改造的 SARS-CoV-2(USA/WA/1/2020 分離株)表現 B.1.526 族系(紐約起源)E484K 取代，保留對 etesevimab 單用的活性，但對 bamlanivimab 與 etesevimab 併用的敏感性降低 10 倍(表 4)。現有的非臨床和臨床 PK 資料顯示，授權劑量下的 etesevimab 在臨床上保留對抗 B.1.526 變異株的活性，雖然目前臨床試驗中被此變異株感染的病人資料非常有限。

初步臨床證據顯示，併用 bamlanivimab 與 etesevimab 在感染 L452R 變異株(加州起源)的受試者造成的病毒負荷量下降，與感染 bamlanivimab 敏感性病毒株的受試者中觀察到的情況相似。BLAZE-1 第 3 期階段基準期時感染 L452R 變異株的 134 名受試者中，50 名接受安慰劑的人有 3 人(6%)住院，84 名接受 bamlanivimab 700 mg 與 etesevimab 1,400 mg 的受試者則有 1 人(1%)住院($p = 0.15$)。

基因型和表型檢測仍在進行，以監測臨床試驗中有無潛在與 bamlanivimab 和 etesevimab 抗藥性相關的棘蛋白變異。基準期檢體分析顯示，9.8% (163/1662)的臨床試驗病人感染了根據假型 VLP 中和測定預測對 bamlanivimab 或 etesevimab 敏感性降低相關位置含單胺基酸取代的病毒變異株。只有 1 名病人感染預測對 bamlanivimab 和 etesevimab 敏感性都降低的變異株 (E484G)。

也分析病人檢體有無治療中產生的病毒變異株，其定義是在 $\geq 15\%$ 的對偶基因上，對 bamlanivimab或etesevimab敏感性降低的位置上帶有單胺基酸取代的變異株。

- 在 BLAZE-1 的第 3 期階段，接受 bamlanivimab 2,800 mg 和 etesevimab 2,800 mg 併用療法的病人有 7.1% (30/425)觀察到治療中產生的變異株，接受 bamlanivimab 700 mg 和 etesevimab 1,400 mg 併用療法的病人中有 11.5% (6/52)，而接受安慰劑的病人中有 3.7% (17/462)。
- 接受 bamlanivimab 和 etesevimab 併用療法的病人中，曾在一或多名病人偵測到的取代包括只對 bamlanivimab 敏感性降低(≥ 5 倍)：L452R、E484K、G485V 和 S494P；只對 etesevimab 敏感性降低：D405G/Y、K417N、D420N、N460T 和 N501I/T。雖然這些變異株在假型 VSV VLP 測定中對 bamlanivimab 或 etesevimab 的敏感性比野生型低，但這些變異株對併用療法中的另一種抗體保有敏感性。
- 在總共 579 名接受 bamlanivimab 與 etesevimab 合併療法的病人中，曾觀察到同時對 bamlanivimab 與 etesevimab 敏感性降低(≥ 5 倍)的變異株：F490L ($n = 3$ ；降低 13 倍)和 Q493K/R ($n = 2$ ；降低 > 34 倍[Q493K]及降低 > 100 倍[Q493R])。
- 接受 bamlanivimab 與 etesevimab 合併療法病人的其他治療緊急取代，沒有表型資料，包括 D405del、D420Y、N460I、G485D 和 S494L。這些取代造成的影響目前仍屬未知。

Bamlanivimab 和 etesevimab 抗藥性相關變異株，可能對其他以 SARS-CoV-2 受體結合結構為作用標的單株抗體，具有交叉抗藥性。臨床上的影響仍屬未知。

免疫反應削弱

給予抗體理論上可能削弱對 SARS-CoV-2 的內生性免疫反應，導致病人更容易再被感染。

16 臨床前毒理學

未曾對bamlanivimab或etesevimab進行致癌、致突變及生殖毒理學研究。

在毒理學研究中，分別以靜脈方式給予大鼠和猴子，bamlanivimab和etesevimab並未造成不良反應。接受bamlanivimab的大鼠曾觀察到非不良的嗜中性白血球增加。

使用人類成人和胎兒組織進行的組織交叉反應研究，針對 bamlanivimab 或 etesevimab 未曾偵測到任何臨床上值得關注的結合作用。

17 動物藥理學和療效資料

體內抗病毒活性

和對照組動物相比，預防性給予雌性恆河猴(每組n = 3或4) bamlanivimab導致支氣管肺泡灌洗檢體的病毒基因體RNA和病毒複製(亞基因體RNA)降低1到4 log₁₀，但對接種SARS-CoV-2後喉嚨和鼻腔拭子內的病毒RNA影響較少。

和對照組動物相比，預防性或治療性給予雄性恆河猴(每組n = 3) etesevimab導致感染後第4天口咽拭子內的病毒基因體RNA平均降低約4或3 log₁₀。

上述發現對預防或治療情境的適用性仍屬未知。

18 臨床試驗結果和EUA支持資料

支持美國FDA之EUA的主要依據是第2/3期BLAZE-1試驗(NCT04427501)的資料分析。該試驗提供第3期安慰劑對照臨床療效資料，資料來自併用700 mg bamlanivimab和1,400 mg etesevimab的受試者及併用2,800 mg bamlanivimab和2,800 mg etesevimab的受試者。

18.1 輕度至中度COVID-19 (BLAZE-1)

BLAZE-1是一項進行中、隨機分配、雙盲、安慰劑對照臨床試驗，研究併用bamlanivimab和etesevimab治療輕度至中度COVID-19的受試者(有COVID-19症狀且未住院的受試者)。BLAZE-1納入未住院且至少有1項或多項嚴重度至少為輕度COVID-19症狀的成人受試者。在取得臨床檢體第一次判定為陽性SARS-CoV-2病毒感染3天內開始治療。試驗第3期階段的受試者

符合高風險標準(如第2節所定義)。

BLAZE-1的第3期資料(bamlanivimab 700 mg和etesevimab 1,400 mg)

在此試驗階段，受試者單次輸注bamlanivimab 700 mg和etesevimab 1,400 mg (N = 511)或安慰劑(N = 258)。大多數(99.2%)納入這些劑量組的病人符合高風險成人(≥ 18 歲)的標準且包括至少以下一項：年齡 ≥ 65 歲、BMI ≥ 35 、慢性腎病、糖尿病、影響免疫功能之疾病、接受免疫抑制劑治療，或年齡 ≥ 55 歲且患有心血管疾病、高血壓、慢性肺病或其他慢性呼吸疾病。12 - 17歲受試者也納入該試驗(10人[2.0%]接受bamlanivimab與etesevimab，13人[1.7%]接受安慰劑)，並且符合試驗計畫書中定義的高風險標準。

在基準期時，年齡中位數為 56 歲(30%的受試者為 65 歲以上)；53%的受試者為女性、87%為白人、27%為西班牙裔或拉丁裔，而有 8%為黑人或非裔美國人。受試者有輕度(76%)至中度(24%) COVID-19；症狀平均持續時間為 4 天；以週期閾值(CT)區分的平均病毒量在基準期時為 24.33。各治療組間基準期時的人口基本資料與疾病特徵均勻分布。

主要指標是到第29天為止，發生COVID-19相關住院(定義為 ≥ 24 小時的急性照護)或因任何原因死亡的受試者比例。15名接受安慰劑治療的受試者(6%)發生事件，而接受bamlanivimab 700 mg與etesevimab 1,400 mg併用療法的受試者有4個事件(0.8%) [$p < 0.0001$]，相當於減少 87%。接受安慰劑治療的受試者中有4個死亡案例，而接受bamlanivimab 700 mg與etesevimab 1,400 mg併用療法的受試者無死亡案例($p = 0.01$)。

次要指標包括基準期到第 3、5、7 天的病毒量平均變化(圖 1)。

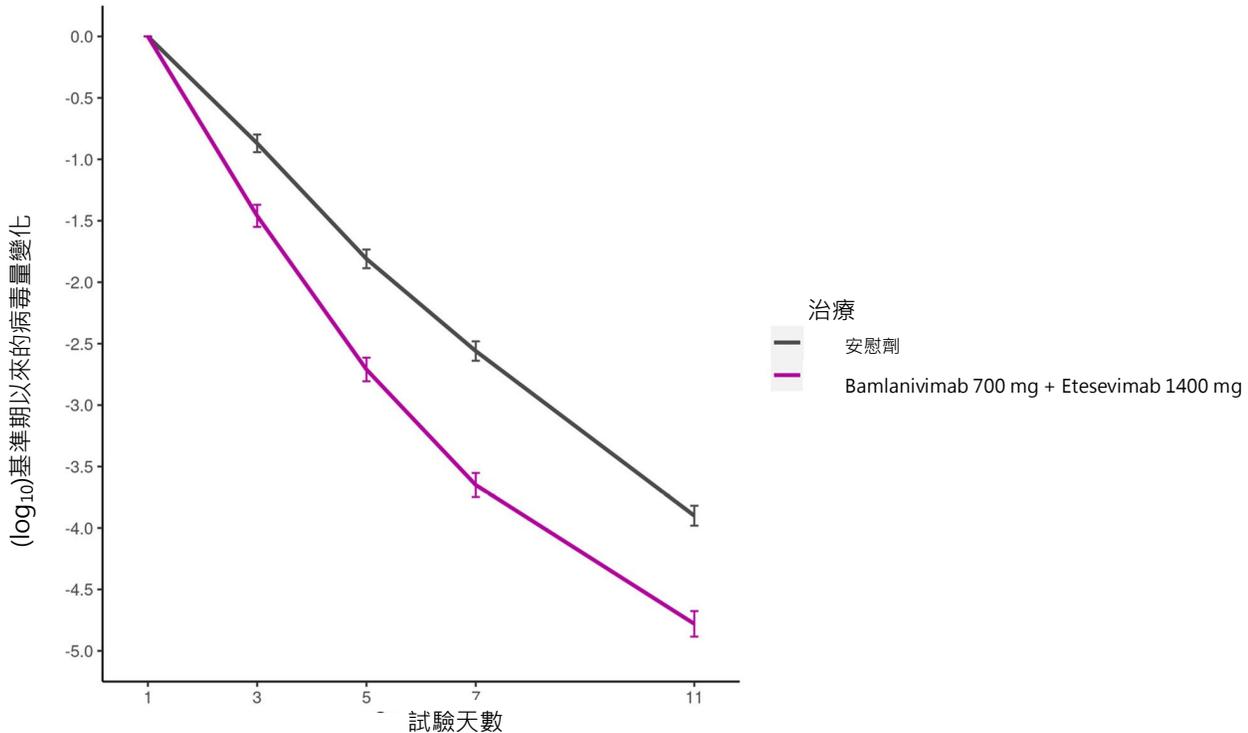


圖1：BLAZE-1第3期階段(700 mg bamlanivimab與1,400 mg etesevimab)回診時，從基準期以來SARS-CoV-2病毒量變化(平均值±標準誤[SE])。

在試驗專屬每日症狀日誌中記錄的持續症狀緩解的時間中位數，在接受bamlanivimab 700 mg 與etesevimab 1,400 mg合併療法的受試者為8天，而接受安慰劑治療的受試者為10天(p = 0.009)。評估的症狀是咳嗽、呼吸急促、感覺發燒、疲倦、身體痠痛和疼痛、喉嚨痛、發冷及頭痛。持續症狀緩解的定義是連續兩次評估都沒有前述任何症狀，除了輕度疲倦和咳嗽。

BLAZE-1的第3期資料(bamlanivimab 2,800 mg和etesevimab 2,800 mg)

受試者單次輸注bamlanivimab 2,800 mg與etesevimab 2,800 mg (N = 518)或安慰劑(N = 517)。所有納入這劑量組的病人都符合高風險成人(≥ 18歲)的標準且包括至少以下一項：年齡≥ 65歲、BMI ≥ 35、慢性腎病、糖尿病、影響免疫功能之疾病、接受免疫抑制劑治療，或年齡≥ 55歲且患有心血管疾病、高血壓、慢性肺病或其他慢性呼吸疾病。12 - 17歲受試者也納入該試驗(4人[0.8%]接受bamlanivimab與etesevimab，7人[1.4%]接受安慰劑)，並且符合試驗計畫書定義的高風險標準。

Bamlanivimab 2,800 mg 與 etesevimab 2,800 mg 並非美國 FDA 之 EUA 的授權劑量。各治療組間基準期時的人口基本資料與疾病特徵均勻分布。

主要指標是到第 29 天為止，發生 COVID-19 相關住院(定義為≥ 24 小時的急性照護)或因任何原因死亡的受試者比例。36 名接受安慰劑治療的受試者(7%)發生事件，而接受 bamlanivimab 2,800 mg 與 etesevimab 2,800 mg 併用療法的受試者有 11 個事件(2%) p < 0.001]，相當於減少 70%。接受安慰劑治療的受試者有 10 個死亡案例，而接受 bamlanivimab 2,800 mg 與 etesevimab 2,800 mg 併用療法的受試者無死亡案例(p < 0.001)。

19 包裝/儲存與處理

包裝

根據美國FDA之EUA，BAMLANIVIMAB與ETESEVIMAB必須併用。

Bamlanivimab

Bamlanivimab注射劑是無菌、不含防腐劑、透明至乳白色及無色至淺黃色至淺褐色溶液，單劑量藥瓶。

Etesevimab

Etesevimab注射劑是無菌、不含防腐劑、透明至乳白色及無色至淺黃色至淺褐色溶液，單劑量藥瓶。

Bamlanivimab 與 etesevimab 的包裝為：

抗體	濃度	包裝規格	NDC
Bamlanivimab	700 mg/20 mL (35 mg/mL)	每盒一瓶	0002-7910-01
Etesevimab	700 mg/20 mL (35 mg/mL)	每盒一瓶	0002-7950-01

儲存及處理

Bamlanivimab不含防腐劑。丟棄未使用之部分。

Etesevimab不含防腐劑。丟棄未使用之部分。

將未開封的藥瓶儲存於冰箱中2°C到8°C (36°F到46°F)，並置於原藥盒中以避免光照。

請勿冷凍、搖晃或受到光線直射。

藥瓶中的溶液在給藥前需要稀釋。配製完成的輸注液應立即使用。如果無法立即給藥，稀釋後的輸注液請儲存於2°C到8°C (36°F到46°F)冰箱，最多保存24小時，室溫下(20°C到25°C [68°F到77°F])最多保存7小時(含輸注時間)。如果冷藏，請讓輸注液在給藥前回到室溫。

20 病人衛教資訊

接受 bamlanivimab 和 etesevimab 治療的病人，應根據美國 CDC 指引繼續自我隔離並採取感染控制措施(例如：戴口罩、隔離、保持社交距離、避免共用個人用品、清潔並消毒「常碰觸」的表面，以及經常洗手)。也請參閱病人、家長和照護者的用藥說明。

21 聯絡資料

如需額外資訊請上：

www.BAMandETE.com

如果您有藥物相關問題，請聯絡：Lilly_MedInfo@lilly.com

如果您要通報不良反應，請聯絡：inbox_twmail-safety@lilly.com

如果您要通報產品申訴，請聯絡：medical_qa_taiwan@lilly.com

版本日期：2021年5月14日

Eli Lilly and Company · Indianapolis, IN 46285, USA
Copyright © 2021, Eli Lilly and Company. All rights reserved.

ETE-0003-EUA HCP-20210514

VV-MED-109789