

# REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Beyfortus 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Beyfortus 100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Beyfortus 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține nirsevimab 50 mg în 0,5 ml (100 mg/ml).

Beyfortus 100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conține nirsevimab 100 mg în 1 ml (100 mg/ml).

Nirsevimab este un anticorp monoclonal uman de tip imunoglobulină G1 kappa (IgG1κ) produs pe celule ovariene de hamster chinezesc (COH) prin tehnologia ADN recombinant.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține 0,1 mg de polisorbitat 80 (E433) per fiecare doză a 50 mg (0,5 ml) și 0,2 mg de polisorbitat 80 (E433) per fiecare doză a 100 mg (1 ml) (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la galbenă, cu pH 6,0.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Beyfortus este indicat pentru prevenirea bolilor tractului respirator inferior determinate de virusul sincițial respirator (VSR) la:

- i. Nou-născuți și sugari în timpul primului sezon de infecție cu VSR al acestora.
- ii. Copii cu vârsta de până la 24 de luni care rămân vulnerabili la boala determinată de VSR severă până la al doilea lor sezon cu VSR (vezi pct. 5.1).

Beyfortus trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

### 4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Sugari în timpul primului sezon VSR

Doza recomandată este o doză unică de 50 mg administrată intramuscular la sugarii cu o greutate corporală <5 kg și o doză unică de 100 mg administrată intramuscular la sugarii cu o greutate corporală ≥5 kg.

Beyfortus trebuie administrat de la naștere la sugarii născuți în timpul sezonului în care este prezentă infecția cu VSR. Pentru ceilalți, născuți în afara sezonului, Beyfortus trebuie administrat în mod ideal înainte de sezonul VSR.

Dozele la sugarii cu greutate corporală cuprinsă între 1,0 kg și <1,6 kg se bazează pe extrapolare. Nu sunt disponibile date clinice. Se anticipează că expunerea la sugarii cu greutatea <1 kg va produce expuneri mai mari decât la cei cu greutate corporală mai mare. Beneficiile și riscurile utilizării nirsevimab la sugarii cu greutatea <1 kg trebuie luate în considerare cu atenție.

Există date limitate disponibile la sugarii născuți foarte prematur (vârsta gestațională [VG] <29 de săptămâni) cu vârsta mai mică de 8 săptămâni. Nu există date clinice disponibile la sugarii născuți la o vârstă postmenstruală (vârsta gestațională la naștere plus vârsta cronologică) de mai puțin de 32 săptămâni (vezi pct. 5.1).

### Copii care rămân vulnerabili la boala VSR severă în timpul celui de-al doilea sezon VSR

Doza recomandată este o doză unică de 200 mg administrată sub forma a două injecții intramusculare (2 x 100 mg). Beyfortus trebuie administrat în mod ideal înainte de începerea celui de-al doilea sezon VSR.

La persoanele la care se efectuează intervenție chirurgicală cardiacă cu bypass cardio-pulmonar, se poate administra o doză suplimentară, imediat ce persoana este stabilizată după intervenția chirurgicală, pentru a asigura concentrațiile plasmatiche adecvate de nirsevimab. Dacă nu au trecut mai mult de 90 de zile de la administrarea primei doze de Beyfortus, doza suplimentară în timpul primului sezon VSR trebuie să fie de 50 mg sau 100 mg, în funcție de greutatea corporală sau de 200 mg în timpul celui de-al doilea sezon VSR. Dacă au trecut mai mult de 90 de zile de la prima doză, doza suplimentară trebuie să fie de 50 mg administrată ca doză unică, indiferent de greutatea corporală, în timpul primului sezon VSR sau de 100 mg în timpul celui de-al doilea sezon VSR, pentru a acoperi restul sezonului în care este prezentă infecția cu VSR.

Siguranța și eficacitatea nirsevimab la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

### Mod de administrare

Beyfortus se administrează numai prin injecție intramusculară.

Se administrează intramuscular, de preferință în regiunea anterolaterală a coapsei. Mușchiul gluteal nu trebuie utilizat în mod obișnuit ca loc de injecție, din cauza riscului de afectare a nervului sciatic. Dacă sunt necesare două injecții, trebuie utilizate locuri de injecție diferite.

Pentru instrucțiuni privind cerințele speciale de manipulare, vezi secțiunea 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

#### Hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie

Reacții grave de hipersensibilitate au fost raportate după administrarea Beyfortus. Anafilaxia a fost observată în cazul anticorpilor monoclonali de tip imunoglobulină umană G1 (IgG1). Dacă apar semne și simptome de anafilaxie sau altă reacție de hipersensibilitate semnificativă din punct de vedere clinic, se întrerupe imediat administrarea și se inițiază tratament medicamentos adecvat și/sau terapie de susținere.

#### Tulburări hemoragice semnificative clinic

Ca în cazul oricăror alte injecții intramusculare, nirsevimab trebuie administrat cu prudență la persoanele cu trombocitopenie sau orice tulburare de coagulare.

#### Copii imunocompromiși

La unii copii imunocompromiși cu afecțiuni cu pierdere de proteine, un clearance ridicat al nirsevimabului a fost observat în studiile clinice (vezi pct. 5.2) și este posibil ca nirsevimabul să nu ofere același nivel de protecție la aceste persoane.

#### Polisorbat 80 (E433)

Acest medicament conține 0,1 mg de polisorbat 80 (E433) per fiecare doză a 50 mg (0,5 ml) și 0,2 mg de polisorbat 80 (E433) per fiecare doză a 100 mg (1 ml). Polisorbații pot determina reacții alergice.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu au fost efectuate studii de interacțiune. Anticorpilor monoclonali nu au, de obicei, potențial semnificativ de interacțiune, deoarece nu afectează direct enzimele citocromului P450 și nu sunt substraturi ale transportorilor hepatici sau renali. Efectele indirecte asupra enzimelor citocromului P450 sunt puțin probabile, deoarece ținta nirsevimabului este un virus exogen.

Nirsevimab nu interferează cu reacția în lanț a reverstranscriptazei polimerazei (RT-PCR) sau cu testele de diagnosticare a VSR cu detecție rapidă a antigenului care utilizează anticorpi disponibili comercial ce vizează situsul antigenic I, II sau IV pe proteina de fuziune (F) a VSR.

#### Administrarea concomitentă cu vaccinuri

Deoarece nirsevimab este un anticorp monoclonal, imunizarea pasivă specifică pentru VSR nu este de așteptat să interfereze cu răspunsul imun activ la vaccinurile administrate concomitent.

Există o experiență limitată în ceea ce privește administrarea concomitentă cu vaccinuri. În studiile clinice, atunci când nirsevimab a fost administrat concomitent cu vaccinurile utilizate de rutină în perioada copilăriei, profilul de siguranță și reactogenitate al schemei de administrare concomitentă a fost similar cu cel al vaccinurilor pentru copii administrate singure. Nirsevimab poate fi administrat concomitent cu vaccinurile utilizate în perioada copilăriei.

Nirsevimab nu trebuie amestecat cu niciun vaccin în aceeași seringă sau flacon (vezi pct. 6.2). Atunci când se administrează concomitent cu vaccinuri injectabile, acestea trebuie administrate cu seringi separate și în locuri de injecție diferite.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu este cazul.

## 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu este cazul.

## 4.8 Reacții adverse

### Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai frecventă reacție adversă a fost erupția cutanată tranzitorie (0,7%), care a apărut în decurs de 14 zile după administrarea dozei. Majoritatea cazurilor au fost de intensitate ușoară până la moderată. În plus, au fost raportate febră și reacții la locul de injectare, cu o rată de 0,5% și, respectiv, 0,3% în decurs de 7 zile după administrarea dozei. Reacțiile la locul de injectare nu au fost grave.

### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse raportate la 2 966 sugari născuți la termen și la cei prematuri (VG  $\geq$  29 săptămâni) cărora li s-a administrat nirsevimab în studii clinice, precum și după punerea pe piață (vezi pct. 4.4).

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice controlate sunt prezentate conform sistemului MedDRA de clasificare pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei clase, termenii preferați sunt enumerați în ordinea descrescătoare a frecvenței și apoi în ordinea descrescătoare a severității. Frecvența de apariție a reacțiilor adverse este definită astfel: foarte frecvente ( $\geq$  1/10); frecvente ( $\geq$  1/100 și  $<$  1/10); mai puțin frecvente ( $\geq$  1/1 000 și  $<$  1/100); rare ( $\geq$  1/10 000 și  $<$  1/1 000); foarte rare ( $<$  1/10 000) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

**Tabelul 1: Reacții adverse**

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Termen preferat MedDRA	Frecvență
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate <sup>a</sup>	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie <sup>b</sup>	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacție la locul de injectare <sup>c</sup>	Mai puțin frecvente
	Febră	Mai puțin frecvente

<sup>a</sup> Reacție adversă din raportarea spontană.

<sup>b</sup> Erupția cutanată a fost definită prin următorii termeni preferați grupați: erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată maculară.

<sup>c</sup> Reacția la locul de injectare a fost definită prin următorii termeni preferați grupați: reacție la locul de injectare, durere la locul de injectare, indurație la locul de injectare, edem la locul de injectare, tumefiere la locul de injectare.

### Sugari cu risc mai mare de boală severă cauzată de VSR în primul sezon

Siguranța a fost evaluată în cadrul studiului MEDLEY la 918 sugari cu risc mai mare de boală severă cauzată de VSR, inclusiv 196 sugari născuți foarte prematur (vârsta gestațională  $<$  29 săptămâni) și 306 sugari cu boală pulmonară cronică din cauza prematurității sau cu boală cardiacă congenitală semnificativă din punct de vedere hemodinamic care intrau în primul sezon în care este prezentă infecția cu VSR, cărora li s-a administrat nirsevimab (n=614) sau palivizumab (n=304). Profilul de siguranță al nirsevimab la sugarii cărora li s-a administrat nirsevimab în primul lor sezon VSR a fost comparabil cu cel al comparatorului palivizumab și în concordanță cu profilul de siguranță al nirsevimab la sugarii născuți la termen și la cei prematuri cu vârsta gestațională  $\geq$  29 săptămâni (D5290C00003 și MELODY).

Sugari care rămân vulnerabili la boala VSR severă în al doilea sezon

Siguranța a fost evaluată în studiul MEDLEY la 220 de copii cu boală pulmonară cronică de prematuritate sau boală cardiacă congenitală semnificativă din punct de vedere hemodinamic, cărora li s-a administrat nirsevimab sau palivizumab în primul sezon VSR și în continuare li s-a administrat nirsevimab în al doilea sezon VSR (la 180 de subiecți s-a administrat nirsevimab în ambele sezoane 1 și 2, la 40 s-a administrat palivizumab în sezonul 1 și nirsevimab în sezonul 2). Profilul de siguranță al nirsevimab la copiii cărora li s-a administrat nirsevimab în al doilea lor sezon VSR a fost în concordanță cu profilul de siguranță al nirsevimab la sugarii născuți la termen și la cei născuți prematur cu vârsta gestațională  $\geq$  29 săptămâni (D5290C00003 și MELODY).

Siguranța a fost evaluată, de asemenea, în cadrul studiului MUSIC, un studiu clinic deschis, necontrolat, cu doză unică, la 100 de sugari și copii  $\leq$  24 luni imunocompromiși, cărora li s-a administrat nirsevimab în primul sau al doilea sezon VSR. Acesta a inclus subiecți cu cel puțin una dintre următoarele afecțiuni: imunodeficiență (combinată, de anticorp sau de altă etiologie) (n=33); terapie sistemică cu corticosteroizi în doze mari (n=29); transplant de organ sau măduvă osoasă (n=16); celor care li se administrează chimioterapie imunosupresoare (n=20); alte terapii imunosupresoare (n=15) și celor cu infecție cu HIV (n=8). Profilul de siguranță al nirsevimab a fost în concordanță cu cel așteptat pentru o populație de copii imunocompromiși și cu profilul de siguranță al nirsevimab la sugarii născuți la termen și la cei prematuri cu vârsta gestațională  $\geq$  29 săptămâni (D5290C00003 și MELODY).

Profilul de siguranță al nirsevimab la copii în timpul celui de-al doilea sezon VSR a fost în concordanță cu profilul de siguranță al nirsevimab observat în timpul primului sezon VSR.

## Sugari născuți la termen și prematuri care intră în primul sezon VSR

Siguranța nirsevimab a fost evaluată, de asemenea, în cadrul studiului HARMONIE, un studiu clinic multicentric deschis, randomizat, efectuat la 8 034 de sugari născuți la termen și sugari prematuri (VG  $\geq$  29 săptămâni) care intrau în primul sezon VSR (neeligibili pentru palivizumab), cărora li s-a administrat nirsevimab (n=4 016) sau fără nicio intervenție (n=4 018) pentru prevenirea spitalizării determinate de infecțiile tractului respirator inferior (RSV LRTI), cauzate de VSR. Profilul de siguranță al nirsevimab, administrat în primul sezon în care este prezentă infecția cu VSR, a fost în concordanță cu profilul de siguranță al nirsevimab din studiile clinice controlate cu placebo (studiul D5290C00003 și studiul MELODY).

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Nu există un tratament specific pentru supradozajul cu nirsevimab. În cazul unui supradozaj, persoana trebuie monitorizată pentru apariția reacțiilor adverse și trebuie asigurat un tratament simptomatic, după caz.

# **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

## **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: imunoseruri și imunoglobuline, anticorpi monoclonali antivirali, codul ATC: J06BD08

### Mecanism de acțiune

Nirsevimab este un anticorp monoclonal uman recombinant neutralizant de tip IgG1 $\kappa$ , cu acțiune prelungită față de conformația pre-fuziune a proteinei F a VSR, modificat printr-o substituție triplă de aminoacizi (YTE) în regiunea Fc pentru a prelungi timpul de înjumătățire plasmatică. Nirsevimab se leagă de un epitop foarte bine conservat în situsul antigenic  $\emptyset$  de pe proteina pre-fuziune cu constante de disociere  $K_D = 0,12$  nM și  $K_D = 1,22$  nM pentru tulpinile VSR subtip A și, respectiv, B. Nirsevimab inhibă etapa esențială de fuziune membranară în procesul de intrare a virusului, neutralizând virusul și blocând fuziunea celulă-celulă.

### Efecte farmacodinamice

#### Activitate antivirală

Activitatea de neutralizare a nirsevimab împotriva VSR a fost măsurată într-un model de răspuns în funcție de doză folosind culturi de celule Hep-2. Nirsevimab a neutralizat tulpinile izolate VSR A și VSR B cu valori medii  $EC_{50}$  de 3,2 ng/ml (interval 0,48-15 ng/ml) și, respectiv, 2,9 ng/ml (interval 0,3-59,7 ng/ml). Tulpinile clinice izolate de VSR (70 VSR A și 49 VSR B) au fost colectate în perioada 2003 - 2017 de la subiecți din Statele Unite, Australia, Olanda, Italia, China și Israel și au codificat cele mai frecvente polimorfisme de secvență F ale VSR în rândul tulpinilor circulante.

Nirsevimab a demonstrat *in vitro* legarea la Fc $\gamma$ Rs umani imobilizați (Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RIIA, Fc $\gamma$ RIIB și Fc $\gamma$ RIII) și o activitate neutralizantă echivalentă cu anticorpii monoclonali parentali, IG7 și IG7-TM (regiunea Fc a fost modificată pentru a reduce legarea FcR și funcția efectoare). Într-un model de infecție cu VSR la șobolanii de bumbac, IG7 și IG7-TM au prezentat o reducere comparabilă, dependentă de doză, a replicării VSR în plămâni și în cornețele nazale, ceea ce sugerează ferm că protecția împotriva infecției cu VSR depinde mai degrabă de activitatea de neutralizare a nirsevimab, decât de funcția efectoare mediată de Fc.

#### Rezistență antivirală

##### *În culturi celulare*

Variantele de evitare au fost selectate după trei pasaje în culturi celulare ale tulpinilor VSR A2 și B9320 în prezența nirsevimab. Variantele recombinante ale VSR A care au prezentat o sensibilitate redusă la nirsevimab le-au inclus pe cele cu substituțiile identificate N67I+N208Y (de 103 ori comparativ cu referința). Variantele recombinante ale VSR B care au prezentat o sensibilitate redusă la nirsevimab le-au inclus pe cele cu substituțiile identificate N208D (>90000 de ori), N208S (>24000 de ori), K68N+N201S (>13000 de ori) sau K68N+N208S (>90000 de ori). Toate substituțiile asociate rezistenței identificate în rândul variantelor de evitare a neutralizării au fost localizate în situsul de legare a nirsevimab (aminoacizii 62-69 și 196-212) și s-a demonstrat că reduc afinitatea de legare la proteina F a VSR.

##### *În studii clinice*

În studiile MELODY, MEDLEY și MUSIC la niciun subiect cu infecție a tractului respirator inferior determinată de VSR la care s-a asigurat asistență medicală nu a fost izolat VSR care să prezinte substituții asociate rezistenței la nirsevimab, în niciun grup de tratament.

În studiul D5290C00003 (subiecți cărora li s-a administrat o doză unică de nirsevimab 50 mg, indiferent de greutatea corporală la momentul administrării), la 2 din 40 de subiecți din grupul cu administrare de nirsevimab, cu infecție a tractului respirator inferior determinată de VSR, cărora li s-a asigurat asistență medicală, a fost izolat VSR care prezenta substituții asociate rezistenței la nirsevimab. La niciun subiect din grupul la care s-a administrat placebo nu s-a izolat VSR care să prezinte o substituție

asociată rezistenței la nirsevimab. Variantele recombinante ale VSR B care prezintă variațiile identificate ale secvenței proteice F I64T+K68E+I206M+Q209R (>447,1 ori) sau N208S (>386,6 ori) la nivelul situsului de legare a nirsevimab au conferit o sensibilitate redusă la neutralizarea cu nirsevimab.

Nirsevimab și-a păstrat activitatea împotriva VSR recombinant care prezintă substituții asociate rezistenței la palivizumab identificate în studiile de epidemiologie moleculară și în variantele de evitare a neutralizării cu palivizumab. Este posibil ca variantele rezistente la nirsevimab să fi prezentat rezistență încrucișată la alți anticorpi monoclonali care vizează proteina F a VSR.

### Imunogenitate

Anticorpi anti-medicament (AAM) au fost detectați în mod frecvent.

Testul de imunogenitate utilizat are limitări în detectarea AAM la debut precoce (înainte de ziua 361) în prezența unor concentrații mari de medicament, prin urmare, incidența AAM ar putea să nu fi fost determinată în mod concludent. Impactul asupra clearance-ului nirsevimabului este incert. Subiecții care au fost AAM pozitivi la ziua 361 au avut concentrații reduse de nirsevimab la ziua 361, comparativ cu subiecții cărora li s-a administrat nirsevimab și au fost AAM negativi.

Impactul AAM asupra eficacității nirsevimabului nu a fost determinat. Nu a fost observată nicio dovadă a impactului AAM asupra siguranței.

### Eficacitate clinică

Eficacitatea și siguranța nirsevimab au fost evaluate în două studii multicentrice randomizate, cu protocol dublu-orb, controlate cu placebo (D5290C00003 [fază IIb] și MELODY [fază III]) pentru prevenirea infecțiilor tractului respirator inferior determinate de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală la sugarii născuți la termen și la cei prematuri (vârsta gestațională  $\geq 29$  săptămâni) care intrau în primul sezon în care este prezentă infecția cu VSR. Siguranța și farmacocinetica nirsevimab au fost, de asemenea, evaluate într-un studiu multicentric randomizat, dublu-orb, controlat cu palivizumab (MEDLEY [fază II/III]) la sugari cu vârsta gestațională  $< 35$  săptămâni cu risc mai mare de boală severă cauzată de VSR, inclusiv sugari născuți foarte prematur (vârsta gestațională  $< 29$  săptămâni) și sugari cu boală pulmonară cronică din cauza prematurității sau cu boală cardiacă congenitală semnificativă din punct de vedere hemodinamic, care intrau în primul sezon în care este prezentă infecția cu VSR și copiii cu boală pulmonară cronică de prematuritate sau boală cardiacă congenitală semnificativă din punct de vedere hemodinamic care intră în al doilea sezon VSR. Siguranța și farmacocinetica nirsevimabului au fost, de asemenea, evaluate într-un studiu multicentric deschis, necontrolat, cu doză unică (MUSIC [fază III]) la sugari imunocompromiși și copii cu vârsta  $\leq 24$  luni.

Eficacitatea și siguranța nirsevimab au fost, de asemenea, evaluate într-un studiu clinic multicentric deschis, randomizat (studiul HARMONIE, fază IIIb), comparativ cu grupul fără nicio intervenție, pentru prevenirea spitalizării determinate de infecțiile tractului respirator inferior (RSV LRTI), cauzate de VSR, la sugarii născuți la termen și la cei prematuri (VG  $\geq 29$  săptămâni) născuți în timpul sau la intrarea în primul sezon în care este prezentă infecția cu VSR (neeligibili pentru palivizumab).

*Eficacitatea împotriva infecției tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală, a spitalizării din cauza infecției tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală și a infecției foarte severe a tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală, la sugari născuți la termen și la cei prematuri (D5290C00003 și MELODY)*

În studiul D5290C00003 au fost randomizați în total 1 453 sugari născuți prematur, cu vârsta gestațională moderat scăzută și foarte scăzută (VG  $\geq 29$  până la  $< 35$  săptămâni) care intrau în primul sezon în care este prezentă infecția cu VSR (2:1) pentru a li se administra intramuscular o doză unică de nirsevimab 50 mg sau placebo. La randomizare, 20,3% aveau vârsta gestațională  $\geq 29$  până la  $< 32$  săptămâni; 79,7 % aveau vârsta gestațională  $\geq 32$  până la  $< 35$  săptămâni; 52,4% erau de sex masculin; 72,2% erau caucazieni; 17,6% erau de origine africană; 1,0% erau asiatici; 59,5% aveau greutatea corporală  $< 5$  kg (17,0%  $< 2,5$  kg); 17,3% dintre sugari aveau vârsta  $\leq 1,0$  lună, 35,9% aveau vârsta cuprinsă între  $> 1,0$  și  $\leq 3,0$  luni, 32,6% aveau vârsta cuprinsă între  $> 3,0$  și  $\leq 6,0$  luni și 14,2% aveau vârsta  $> 6,0$  luni.

Studiul MELODY (cohortă primară) a randomizat în total 1 490 de sugari născuți la termen sau prematuri, dar aproape de termen (vârsta gestațională  $\geq 35$  săptămâni), care intrau în primul sezon în care este prezentă infecția cu VSR (2:1) pentru a li se administra intramuscular o doză unică de nirsevimab (50 mg dacă greutatea corporală era  $< 5$  kg sau 100 mg dacă greutatea corporală era  $\geq 5$  kg la momentul administrării) sau placebo. La randomizare, 14,0% aveau vârsta gestațională  $\geq 35$  până la  $< 37$  săptămâni; 86,0% aveau vârsta gestațională  $\geq 37$  săptămâni; 51,6% erau de sex masculin; 53,5% erau caucazieni; 28,4% erau de origine africană; 3,6% erau asiatici; 40,0% aveau greutatea corporală  $< 5$  kg (2,5%  $< 2,5$  kg); 24,5% dintre sugari aveau vârsta  $\leq 1,0$  lună, 33,4% aveau vârsta cuprinsă între  $> 1,0$  și  $\leq 3,0$  luni, 32,1% aveau vârsta cuprinsă între  $> 3,0$  și  $\leq 6,0$  luni și 10,0% aveau vârsta  $> 6,0$  luni.

Studiile au exclus sugarii cu antecedente de boală pulmonară cronică de prematuritate/displazie bronhopulmonară sau boală cardiacă congenitală semnificativă din punct de vedere hemodinamic (cu excepția sugariilor cu boală cardiacă congenitală fără complicații). În ambele studii, caracteristicile demografice și clinice inițiale au fost comparabile între grupul cu administrare de nirsevimab și grupul cu administrare de placebo.

Obiectivul primar în studiile D5290C00003 și MELODY (cohortă primară) a fost incidența infecției tractului respirator inferior pentru care s-a asigurat asistență medicală (inclusiv spitalizare) din cauza infecției cu VSR, confirmată prin test RT PCR (infecție a tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală), caracterizată predominant ca bronșiolită sau pneumonie, pe o perioadă de până la 150 de zile de la administrare. Semnele infecției tractului respirator inferior au fost definite prin prezența uneia dintre următoarele constatări la examenul fizic, sugestive pentru implicarea tractului respirator inferior (de exemplu, raluri ronflante, alte raluri pulmonare, raluri crepitante sau wheezing); și cel puțin un semn de severitate clinică (frecvență respiratorie crescută, hipoxemie, insuficiență hipoxică sau ventilatorie acută, apnee nou apărută, creștere a amplitudinii mișcărilor nărilor în timpul respirației, retracții costale, respirație zgomotoasă sau deshidratare din cauza detresei respiratorii). Obiectivul secundar a fost incidența spitalizării la sugarii cu infecție a tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală. Spitalizarea din cauza infecției cu VSR a fost definită ca spitalizare pentru infecție a tractului respirator inferior, cu un test pozitiv pentru infecția cu VSR sau agravare a statusului respirator și un test pozitiv pentru infecția cu VSR la un pacient deja spitalizat. A fost evaluată, de asemenea, infecția foarte severă a tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală, definită ca infecție a tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală, cu spitalizare și necesitatea suplimentării cu oxigen sau administrare intravenoasă de lichide.

Eficacitatea nirsevimab la sugarii născuți la termen și la cei prematuri (vârsta gestațională  $\geq 29$  săptămâni) la începutul primului sezon în care este prezentă infecția cu VSR împotriva infecției tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală, infecției tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală cu spitalizare și infecției foarte severe a tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală este prezentată în Tabelul 2.

**Tabelul 2: Eficacitatea la sugari născuți la termen și la cei prematuri împotriva infecției tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală, infecției tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală cu spitalizare și infecției tractului respirator inferior foarte severă determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală, până la 150 de zile după administrarea dozei, în studiile D5290C00003 și MELODY (cohortă primară)**

Grup	Tratament	N	Incidență % (n)	Eficacitate <sup>a</sup> (IÎ 95%)
<b>Eficacitatea la sugari împotriva infecției tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală, până la 150 de zile după administrarea dozei</b>				
Prematuri cu vârsta gestațională moderat redusă și foarte redusă, $\geq 29$ până la $< 35$ de săptămâni (D5290C00003) <sup>b</sup>	Nirsevimab	969	2,6 (25)	70,1% (52,3, 81,2) <sup>c</sup>
	Placebo	484	9,5 (46)	
Sugari născuți la termen și cei prematuri dar foarte aproape de termen, cu vârsta gestațională $\geq 35$ de săptămâni (MELODY cohortă primară)	Nirsevimab	994	1,2 (12)	74,5% (49,6, 87,1) <sup>c</sup>
	Placebo	496	5,0 (25)	
<b>Eficacitatea la sugari împotriva infecției tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală cu spitalizare, până la 150 de zile după administrarea dozei</b>				
Prematuri cu vârsta gestațională moderat redusă și foarte redusă, $\geq 29$ până la $< 35$ de săptămâni (D5290C00003) <sup>b</sup>	Nirsevimab	969	0,8 (8)	78,4% (51,9, 90,3) <sup>c</sup>
	Placebo	484	4,1 (20)	
Sugari născuți la termen și prematuri, dar foarte aproape de termen, cu vârsta gestațională $\geq 35$ de săptămâni (MELODY cohortă primară)	Nirsevimab	994	0,6 (6)	62,1% (-8,6, 86,8)
	Placebo	496	1,6 (8)	
<b>Eficacitatea la sugari împotriva infecției tractului respirator inferior foarte severă determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală, până la 150 de zile după administrarea dozei</b>				
Prematuri cu vârsta gestațională moderat redusă și foarte redusă, $\geq 29$ până la $< 35$ de săptămâni (D5290C00003) <sup>b</sup>	Nirsevimab	969	0,4 (4)	87,5% (62,9, 95,8) <sup>d</sup>
	Placebo	484	3,3 (16)	
Sugari născuți la termen și prematuri, dar foarte aproape de termen, cu vârsta gestațională $\geq 35$ de săptămâni (MELODY cohortă primară)	Nirsevimab	994	0,5 (5)	64,2% (-12,1, 88,6) <sup>d</sup>
	Placebo	496	1,4 (7)	

<sup>a</sup> Pe baza reducerii riscului relativ comparativ cu placebo.

<sup>b</sup> La toți subiecții s-a administrat doza de 50 mg, indiferent de greutatea în momentul administrării.

<sup>c</sup> Control de multiplicitate prespecificat; valoare  $p \leq 0,001$ .

<sup>d</sup> Nu a fost controlat prin teste de multiplicitate.

Analizele de subgrup ale obiectivului primar de eficacitate în funcție de vârsta gestațională, sex, rasă și regiune au arătat că rezultatele au fost în concordanță cu cele din populația generală.

A fost evaluată severitatea cazurilor de îmbolnăvire la pacienții spitalizați din cauza infecției tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală. În grupul de tratament cu nirsevimab comparativ cu grupul cu administrare de placebo, procentul de subiecți la care a fost necesară administrarea suplimentară de oxigen a fost de 44,4% (4/9), comparativ cu 81,0% (17/21), procentul de subiecți la care a fost necesară utilizarea procedurii care implică presiune pozitivă respiratorie continuă [CPAP]/canulă nazală cu flux crescut [HFNC] a fost de 11,1% (1/9), comparativ cu 23,8% (5/21) și procentul de subiecți care au fost spitalizați în unitatea de terapie intensivă a fost de 0% (0/9), comparativ cu 28,6% (6/21).

MELODY a continuat înrolarea sugarilor după analiza primară și, per ansamblu, 3 012 sugari au fost randomizați pentru a li se administra Beyfortus ( $n=2 009$ ) sau placebo ( $n=1 003$ ). Eficacitatea nirsevimab împotriva infecției tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală, a spitalizării

din cauza infecției tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală și a infecției foarte severe a tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală până la 150 de zile după administrarea dozei a fost o reducere a riscului relativ de 76,4% (ÎI 95% 62,3, 85,2), 76,8% (ÎI 95% 49,4, 89,4) și respectiv de 78,6% (ÎI 95% 48,8, 91,0).

Ratele evenimentelor de infecție a tractului respirator inferior determinată de VSR (MA RSV LRTI) în al doilea sezon (de la ziua 361 până la ziua 510 după administrarea dozei) au fost similare în ambele grupuri de tratament [19 (1,0%) subiecți cărora li s-a administrat nirsevimab și 10 (1,0%) subiecți cărora li s-a administrat placebo].

Eficacitatea împotriva infecției tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală la sugarii cu risc crescut și la copiii care rămân vulnerabili la boala severă cauzată de VSR în al doilea sezon VSR (studiul MEDLEY și studiul MUSIC)

În cadrul studiului MEDLEY au fost randomizați în total 925 sugari cu risc crescut de boală severă cauzată de infecția cu VSR, inclusiv sugari cu boli pulmonare cronice de prematuritate sau boli cardiace congenitale semnificative din punct de vedere hemodinamic și sugari născuți prematur cu vârsta gestațională <35 de săptămâni, care au intrat în primul sezon în care este prezentă infecția cu VSR. Sugarilor li s-a administrat intramuscular o doză unică (2:1) de nirsevimab (50 mg nirsevimab dacă greutatea corporală era <5 kg sau 100 mg nirsevimab dacă greutatea corporală era ≥5 kg la momentul administrării), urmate de 4 doze de placebo administrate intramuscular o dată pe lună sau 5 doze de palivizumab 15 mg/kg administrate intramuscular o dată pe lună. La randomizare, 21,6% aveau vârsta gestațională <29 săptămâni; 21,5% aveau vârsta gestațională ≥29 până la <32 săptămâni; 41,9% aveau vârsta gestațională ≥32 până la <35 săptămâni; 14,9% aveau vârsta gestațională ≥35 săptămâni. Dintre acești sugari, 23,5% aveau boli pulmonare cronice de prematuritate; 11,2% aveau boli cardiace congenitale semnificative din punct de vedere hemodinamic; 53,5% erau de sex masculin; 79,2% erau caucazieni; 9,5% erau de origine africană; 5,4% erau asiatici; 56,5% aveau greutatea corporală <5 kg (9,7% aveau greutatea corporală <2,5 kg); 11,4% dintre sugari aveau vârsta ≤1,0 luni, 33,8% aveau vârsta cuprinsă între >1,0 și ≤3,0 luni, 33,6% aveau vârsta cuprinsă între >3,0 și ≤6,0 luni, iar 21,2% aveau vârsta >6,0 luni.

Copiii cu un risc mai mare de boală severă cauzată de infecția cu VSR, cu boală pulmonară cronică de prematuritate sau boală cardiacă congenitală semnificativă din punct de vedere hemodinamic, cu vârsta ≤24 de luni, care rămân vulnerabili, au continuat studiul pentru un al doilea sezon VSR. Subiecților cărora li s-a administrat nirsevimab în timpul primului sezon VSR, li s-a administrat o a doua doză unică de 200 mg nirsevimab la începutul celui de-al doilea sezon de VSR (n=180), urmată de 4 doze de placebo administrate intramuscular o dată pe lună. Subiecții cărora li s-a administrat palivizumab în timpul primului sezon VSR, au fost re-randomizați 1:1 fie în grupul nirsevimab, fie în grupul palivizumab la începutul celui de-al doilea sezon de VSR. Subiecților din grupul nirsevimab (n=40) li s-a administrat o doză unică fixă de 200 mg, urmată de 4 doze de placebo administrate intramuscular o dată pe lună. Subiecților din grupul palivizumab (n=42) li s-au administrat intramuscular o dată pe lună 5 doze de 15 mg/kg palivizumab. Dintre acești copii, 72,1% au avut boală pulmonară cronică de prematuritate, 30,9% au avut boli cardiace congenitale semnificative hemodinamic; 57,6% erau de sex masculin; 85,9% erau caucazieni; 4,6% erau de origine africană; 5,7% erau asiatici; iar 2,3% cântăreau <7 kg. Caracteristicile demografice și de bază au fost comparabile între grupurile cu nirsevimab/nirsevimab, palivizumab/nirsevimab și palivizumab/palivizumab.

Eficacitatea nirsevimab la sugarii cu risc crescut de boală severă cauzată de infecția cu VSR, inclusiv sugari extrem de prematuri (vârsta gestațională <29 săptămâni) care intră în primul sezon VSR și copii cu boală pulmonară cronică de prematuritate sau boală cardiacă congenitală semnificativă hemodinamic cu vârsta ≤24 de luni care intră în primul sau al doilea sezon RSV, se stabilește prin extrapolare pe baza eficacității nirsevimab în studiile D5290C00003 și MELODY (cohortă primară), pe baza expunerii farmacocinetice (vezi pct. 5.2). În cadrul studiului MEDLEY, incidența infecției tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală, până la 150 de zile după administrarea dozei, a fost de 0,6% (4/616) în grupul de tratament cu nirsevimab și de 1,0% (3/309) în grupul de tratament cu palivizumab în primul sezon VSR. Nu au existat cazuri de infecție a tractului respirator inferior determinată de VSR (MA RSV LRTI) la 150 de zile după administrarea dozei în al doilea sezon VSR.

În studiul MUSIC, eficacitatea la 100 de sugari și copii imunocompromiși cu vârsta ≤24 luni cărora li s-a administrat doza recomandată de nirsevimab este stabilită prin extrapolare din eficacitatea nirsevimab din studiile D5290C00003 și MELODY (cohorta primară) pe baza expunerii farmacocinetice (vezi pct. 5.2). Nu au existat cazuri de infecție a tractului respirator inferior determinată de VSR (MA RSV LRTI) la 150 de zile după administrarea dozei.

Eficacitatea împotriva spitalizării pentru infecția tractului respirator inferior determinată de VSR la sugarii născuți la termen și la cei prematuri (studiul HARMONIE)

În cadrul studiului HARMONIE, în total 8 058 sugari născuți la termen și sugari născuți prematur (VG ≥29 săptămâni), născuți în timpul sau care intră în primul sezon VSR, au fost randomizați în grupul cu administrare intramusculară a unei doze unice de nirsevimab (50 mg dacă greutatea <5 kg sau 100 mg dacă greutatea ≥5 kg la momentul administrării) sau în grupul cu nicio intervenție. La randomizare, vârsta mediană a fost de 4 luni (interval: 0 până la 12 luni). 48,6% dintre sugari aveau vârsta ≤3 luni; 23,7% aveau vârsta >3 până la ≤6 luni; și 27,7% aveau vârsta >6 luni. Dintre acești sugari, 52,1% au fost de sex masculin și 47,9% de sex feminin. Jumătate dintre sugari s-au născut în timpul sezonului VSR. Majoritatea participanților au fost sugari născuți la termen, cu o vârstă gestațională la naștere de ≥37 săptămâni (85,2%).

Obiectivul primar pentru studiul HARMONIE a fost incidența per ansamblu a spitalizării determinate de infecțiile tractului respirator inferior, cauzate de virusul sincițial respirator (VSR), pe parcursul sezonului VSR, la sugarii născuți la termen și la cei prematuri, infecția cu VSR fiind confirmată. Eficacitatea nirsevimab în prevenirea spitalizării determinate de infecțiile tractului respirator inferior (RSV LRTI) cauzate de VSR, comparativ cu grupul fără nicio intervenție, a fost estimată luând în considerare perioada de urmărire, pentru a imita utilizarea în condițiile lumii reale. Perioada mediană de urmărire a participanților a fost de 2,3 luni (interval: 0 până la 7,0 luni) în grupul de tratament cu nirsevimab și de 2,0 luni (interval: 0 până la 6,8 luni) în grupul fără nicio intervenție.

Spitalizările pentru infecțiile tractului respirator inferior determinate de VSR au avut loc la 11 din 4 037 de sugari din grupul tratat cu nirsevimab (rata de incidență = 0,001) și la 60 din 4 021 de sugari din grupul fără nicio intervenție (rata de incidență = 0,006), corespunzând unei eficacități de 83,2% (ÎI 95%, 67,8 până la 92,0) în prevenirea spitalizărilor determinate de infecțiile tractului respirator inferior cauzate de VSR, pe parcursul sezonului VSR, iar eficacitatea s-a menținut timp de 180 de zile după administrare/randomizare (82,7%; ÎI 95%, 67,8 până la 91,5).

### Durata protecției

Pe baza datelor clinice și farmacocinetice, durata protecției oferite de nirsevimab este de cel puțin 5 până la 6 luni.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Proprietățile farmacocinetice ale nirsevimab se bazează pe date din studii individuale și analize de farmacocinetică populațională. Farmacocinetica nirsevimab a fost proporțională cu doza la copii și adulți după administrarea intramusculară a unor doze relevante clinic cu valori cuprinse într-un interval de la 25 mg la 300 mg.

### Absorbție

În urma administrării intramusculare, concentrația plasmatică maximă a fost atinsă în decurs de 6 zile (interval de la 1 la 28 de zile), iar biodisponibilitatea absolută estimată a fost de 84%.

### Distribuție

Volumul estimat de distribuție centrală și periferică al nirsevimab a fost de 216 ml și, respectiv, 261 ml, pentru un copil cu greutatea de 5 kg. Volumul de distribuție crește odată cu creșterea greutății corporale.

### Metabolizare

Nirsevimab este un anticorp monoclonal uman IgG1k care este degradat de enzimele proteolitice larg răspândite în organism și care nu este metabolizat de enzimele hepatice.

### Eliminare

Ca un anticorp monoclonal tipic, nirsevimab este eliminat prin catabolism intracelular și nu există dovezi de clearance mediat de țintă la dozele testate clinic.

Clearance-ul estimat al nirsevimab a fost 3,42 ml/zi pentru un copil cu greutatea corporală de 5 kg, iar timpul de înjumătățire terminal a fost de aproximativ 71 de zile. Clearance-ul nirsevimab crește odată cu creșterea greutății corporale.

### Grupe speciale de pacienți

#### Rasă

Nu a existat niciun efect relevant clinic în funcție de rasă.

#### Insuficiență renală

Fiind un anticorp monoclonal IgG tipic, nirsevimab nu este eliminat pe cale renală, din cauza greutății sale moleculare mari și nu este de așteptat ca modificarea funcției renale să influențeze clearance-ul nirsevimab. Cu toate acestea, la o persoană cu sindrom nefrotic, a fost observat un clearance crescut al nirsevimabului în studiile clinice.

#### Insuficiență hepatică

Anticorpii monoclonali IgG nu sunt eliminați în principal pe cale hepatică. Cu toate acestea, la unele persoane cu afecțiune hepatică cronică care poate fi asociată cu pierderea de proteine, a fost observat un clearance crescut al nirsevimabului în studiile clinice.

#### Sugari cu risc crescut și copii care rămân vulnerabili la boala severă cauzată de infecția cu VSR în al doilea sezon

Nu a existat nicio influență semnificativă a bolii pulmonare cronice de prematuritate sau a bolii cardiace congenitale semnificative din punct de vedere hemodinamic asupra farmacocineticii nirsevimab. Concentrațiile serice la ziua 151 în studiul MEDLEY au fost comparabile cu cele din studiul MELODY.

La copiii cu boală pulmonară cronică de prematuritate sau boală cardiacă congenitală semnificativă hemodinamic (studiul MEDLEY) și la cei imunocompromiși (studiul MUSIC), cărora li s-a administrat o doză intramusculară de 200 mg de nirsevimab în al doilea sezon, expunerile serice la nirsevimab au fost ușor mai mari, cu o suprapunere substanțială, comparativ cu cei din studiul MELODY (vezi tabelul 3).

**Tabelul 3: Expuneri la doze intramusculare de nirsevimab, medie (abatere standard) [interval], derivate pe baza parametrilor farmacocinetici ai populației individuale**

Studiu/Sezon	N (ASC)	ASC <sub>0-365</sub> mg*zi/ml	ASC <sub>CL inițial</sub> mg*zi/ml	N (Ziua 151 conc. serică)	Ziua 151 conc. serică μg/ml
MELODY (Cohorta primară)	954	12,2 (3,5) [3,3-24,9]	21,3 (6,5) [5,2-48,7]	636	26,6 (11,1) [2,1-76,6]
MEDLEY/Sezon 1	591	12,3 (3,3) [4,1-23,4]	22,6 (6,2) [7-43,8]	457	27,8 (11,1) [2,1-66,2]
MEDLEY/Sezon 2	189	21,5 (5,5) [7,5-41,9]	23,6 (7,8) [8,2-56,4]	163	55,6 (22,8) [11,2-189,3]
MUSIC/Sezon 1	46	11,2 (4,3) [1,2-24,6]	16,7 (7,3) [3,1-43,4]	37	25,6 (13,4) [5,1-67,4]
MUSIC/Sezon 2	50	16 (6,3) [2,2-25,5]	21 (8,4) [5,6-35,5]	42	33,2 (19,3) [0,9-68,5]

$ASC_{0-365}$  = aria de sub curba concentrație-timp de la 0-365 zile după administrarea dozei,  $ASC_{CL\text{ initial}}$  = aria de sub curba concentrație serică-timp derivată din valorile clearance-ului după administrarea dozei, Conc. serică la ziua 151 = concentrația la ziua 151, ziua vizitei  $151 \pm 14$  zile.

#### Relație(i) farmacocinetică(e)/farmacodinamică(e)

În studiile D5290C00003 și MELODY (cohortă primară) a fost observată o corelație pozitivă între ASC (aria de sub curbă) concentrațiilor serice, pe baza clearance-ului la momentul inițial, peste  $12,8^* \text{mg zi/ml}$  și incidență mai mică a infecției tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală. Schema de administrare recomandată, constând într-o doză de 50 mg sau 100 mg administrată intramuscular la sugarii aflați în primul sezon în care este prezentă infecția cu VSR și o doză de 200 mg administrată intramuscular pentru copiii care intră în al doilea sezon VSR, a fost selectată pe baza acestor rezultate.

În studiul MEDLEY, >80% dintre sugarii cu risc crescut de boală severă cauzată de VSR, inclusiv cei născuți foarte prematur (vârsta gestațională <29 săptămâni) ce intră în primul lor sezon VSR și sugarii/copiii cu afecțiuni pulmonare cronice sau cu afecțiuni cardiace congenitale semnificative hemodinamice care intră în primul sau al doilea sezon VSR, au obținut expuneri la nirsevimab asociate cu protecție împotriva infecției cu VSR (ASC serică peste  $12,8^* \text{mg zi/ml}$ ) după administrarea unei doze unice (vezi pct. 5.1).

În studiul MUSIC, 75% (72/96) dintre sugarii/copiii imunocompromiși care intră în primul sau al doilea sezon VSR au obținut expuneri la nirsevimab asociate cu protecția împotriva infecției cu VSR. După excluderea a 14 copii cu un clearance crescut al nirsevimabului, 87% (71/82) au realizat expuneri la nirsevimab asociate cu protecția împotriva infecției cu VSR.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate sau studiilor de reactivitate tisulară încrucișată.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

L-histidină

Clorhidrat de L-histidină

Clorhidrat de L-arginină

Sucroză

Polisorbat 80 (E433)

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

Beyfortus poate fi păstrat la temperatura camerei ( $20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$ ), protejat de lumină, pentru o perioadă de maximum 8 ore. După această perioadă, seringă trebuie aruncată.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ).

A nu se congela.

A nu se agita sau expune la surse directe de căldură.

A se păstra seringă preumplută în ambalajul secundar pentru a fi protejată de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Seringă preumplută de sticlă tip I, cu sigiliu siliconat de tip Luer, cu opritorul pistonului acoperit cu FluroTec.

Fiecare seringă preumplută conține 0,5 ml sau 1 ml de soluție.

Mărimi de ambalaj:

- 1 seringă sau 5 seringi preumplute, fără ace.
- 1 seringă preumplută ambalată cu două ace separate, de dimensiuni diferite.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Acest medicament trebuie administrat de către un profesionist calificat din domeniul sănătății, folosind tehnici aseptice pentru a asigura sterilitatea.

Inspectați vizual medicamentul pentru detectarea particulelor și a modificărilor de culoare înainte de administrare. Medicamentul este o soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la galbenă. Nu injectați dacă lichidul este tulbure, prezintă modificări de culoare sau dacă conține particule de dimensiuni mari sau particule străine.

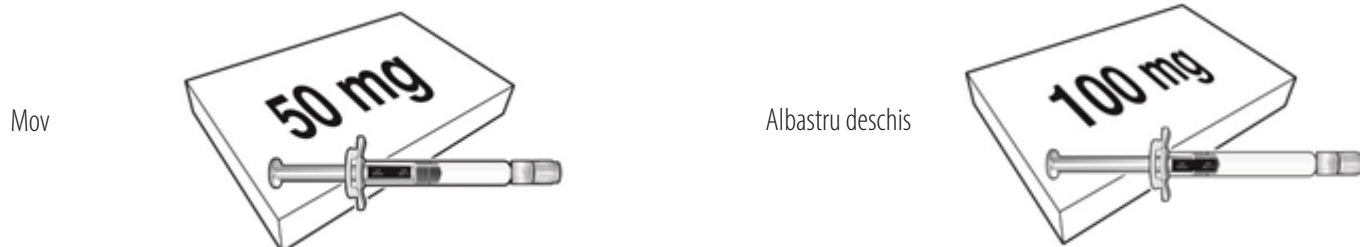
Nu utilizați dacă seringă preumplută a fost scăpată pe jos sau deteriorată sau dacă sigiliul de securitate de pe cutie a fost rupt.

### Instrucțiuni pentru administrare

Beyfortus este disponibil în seringă preumplută de 50 mg și de 100 mg. Verificați etichetele de pe cutie și de pe seringă preumplută pentru a vă asigura că ați selectat prezentarea corectă de 50 mg sau 100 mg, după caz.

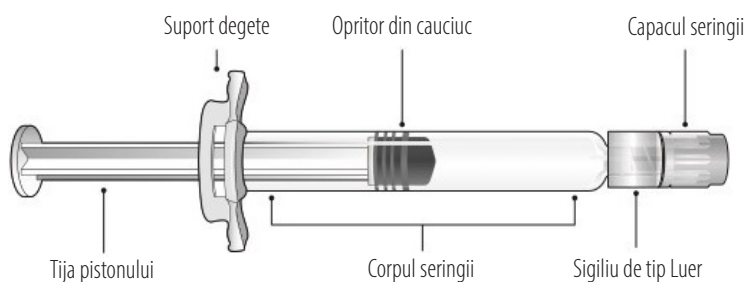
Beyfortus 50 mg (50 mg/0,5 ml) seringă preumplută cu piston cu tijă mov.

Beyfortus 100 mg (100 mg/1 ml) seringă preumplută cu piston cu tijă albastru deschis.



Consultați figura 1 pentru componentele seringii preumplute.

**Figura 1:** componentele seringii cu sigiliu de tip Luer



**Pasul 1:** Ținând sigiliul de tip Luer într-o mână (evitați să țineți de tija pistonului sau de corpul seringii), deșurubați capacul seringii răsucindu-l cu cealaltă mână, în sens invers acelor de ceasornic.

**Pasul 2:** Atașați un ac Luer lock la seringă preumplută prin răsucirea ușoară a acului în sensul acelor de ceasornic pe seringă preumplută, până când se simte o ușoară rezistență.

**Pasul 3:** Țineți corpul seringii cu o mână și trageți cu atenție capacul acului direct cu cealaltă mână. Nu țineți de tija pistonului în timp ce scoateți capacul acului, deoarece opritorul de cauciuc se poate mișca. Nu atingeți acul și nu îl lăsați să atingă nicio suprafață. Nu așezați la loc capacul acului și nu îl detașați de seringă.

**Pasul 4:** Administrați întregul conținut al seringii preumplute sub formă de injecție intramusculară, de preferință în regiunea anterolaterală a coapsei. Mușchiul gluteal nu trebuie utilizat în mod obișnuit ca loc de injectare, din cauza riscului de afectare a nervului sciatic.

**Pasul 5:** Aruncați imediat seringă folosită, împreună cu acul, într-un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite sau în conformitate cu cerințele locale.

Dacă sunt necesare două injecții, repetați pașii 1-5 într-un loc de injectare diferit.

### Eliminare

Fiecare seringă preumplută este pentru o singură utilizare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## 7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Franța

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/22/1689/001 50 mg, 1 seringă preumplută pentru o singură utilizare  
EU/1/22/1689/002 50 mg, 1 seringă preumplută pentru o singură utilizare, cu ace  
EU/1/22/1689/003 50 mg, 5 seringi preumplute pentru o singură utilizare  
EU/1/22/1689/004 100 mg, 1 seringă preumplută pentru o singură utilizare  
EU/1/22/1689/005 100 mg, 1 seringă preumplută pentru o singură utilizare, cu ace  
EU/1/22/1689/006 100 mg, 5 seringi preumplute pentru o singură utilizare

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 31 octombrie 2022

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2025

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

