

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Beyfortus 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Beyfortus 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Beyfortus 50 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera 50 mg nirsewimabu w 0,5 ml (100 mg/ml).

Beyfortus 100 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera 100 mg nirsewimabu w 1 ml (100 mg/ml).

Nirsewimab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1 κ), wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese hamster ovary, CHO) w technologii rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera 0,1 mg polisorbatu 80 (E433) w każdej dawce 50 mg (0,5 ml) oraz 0,2 mg w każdej dawce 100 mg (1 ml) (patrz punkt 4.4)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).

Roztwór jest przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do żółtego, o pH 6,0.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Beyfortus jest wskazany w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (ang. respiratory syncytial virus, RSV) u:

- Noworodków i niemowląt w pierwszym dla nich sezonie występowania zakażeń RSV.
- Dzieci do ukończenia 24. miesiąca życia, które pozostają narażone na ciężką chorobę wywołaną przez RSV w drugim dla nich sezonie występowania zakażeń RSV (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Beyfortus należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Niemowlęta w pierwszym dla nich sezonie występowania zakażeń RSV

Zalecana dawka to pojedyncza dawka 50 mg dla niemowląt o masie ciała <5 kg i pojedyncza dawka 100 mg dla niemowląt o masie ciała \geq 5 kg, podawane domięśniowo.

Produkt leczniczy Beyfortus należy podać od urodzenia niemowlętom urodzonym podczas sezonu występowania zakażeń RSV. U niemowląt urodzonych poza sezonem, produkt leczniczy Beyfortus należy podać najlepiej przed rozpoczęciem sezonu występowania zakażeń RSV.

Dawkowanie u niemowląt o masie ciała od 1,0 kg do <1,6 kg oparte jest na ekstrapolacji, dane kliniczne nie są dostępne. Przewiduje się, że ekspozycja niemowląt o masie ciała <1 kg spowoduje większe narażenie niż u dzieci ważących więcej. Należy dokładnie rozważyć korzyści i zagrożenia związane ze stosowaniem nirsewimabu u niemowląt o masie ciała <1 kg.

Dane dotyczące skrajnych wcześniaków (wiek ciążowy [ang. gestational age, GA] <29 tygodni) w wieku poniżej 8 tygodni są ograniczone. Dane kliniczne dotyczące niemowląt w wieku poniżej 32 tygodni, liczonym od daty ostatniej miesiączki (wiek ciążowy w momencie urodzenia plus wiek chronologiczny) nie są dostępne (patrz punkt 5.1).

Dzieci, które pozostają narażone na ciężką chorobę spowodowaną RSV w drugim dla nich sezonie występowania zakażeń RSV

Zalecana dawka to pojedyncza dawka 200 mg podawana w dwóch wstrzyknięciach domięśniowych (2 x 100 mg). Produkt leczniczy Beyfortus należy podawać najlepiej przed rozpoczęciem drugiego sezonu występowania zakażeń RSV.

U dzieci poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym w krążeniu pozaustrojowym można podać dodatkową dawkę jak najszybciej po ustabilizowaniu się stanu dziecka po zabiegu, w celu zapewnienia odpowiedniego stężenia nirsewimabu w surowicy. Jeśli zabieg jest przeprowadzany w ciągu 90 dni po otrzymaniu pierwszej dawki produktu leczniczego Beyfortus, dodatkowa dawka w trakcie pierwszego sezonu występowania zakażeń RSV powinna wynosić 50 mg lub 100 mg w zależności od masy ciała lub 200 mg podczas drugiego sezonu występowania zakażeń RSV. Jeśli upłynęło więcej niż 90 dni od podania pierwszej dawki, można podać dodatkowo pojedynczą dawkę 50 mg, niezależnie od masy ciała podczas pierwszego sezonu występowania zakażeń RSV lub 100 mg podczas drugiego sezonu występowania zakażeń RSV, aby zabezpieczyć pacjenta na resztę sezonu występowania zakażeń RSV.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności nirsewimabu u dzieci w wieku od 2 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Beyfortus jest podawany wyłącznie we wstrzyknięciu domięśniowym.

Produkt leczniczy podaje się domięśniowo, najlepiej w przednio-boczną część uda. Nie należy rutynowo wybierać mięśnia pośladkowego jako miejsca wstrzyknięcia ze względu na ryzyko uszkodzenia nerwu kulszowego. Jeżeli wymagane są dwa wstrzyknięcia, należy wykonać je w różne miejsca wstrzyknięcia.

Instrukcja dotycząca specjalnych środków ostrożności dotyczących przygotowania do stosowania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość, w tym anafilaksja

Po podaniu produktu leczniczego Beyfortus zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości. Po podaniu przeciwciał monoklonalnych ludzkiej immunoglobuliny G1 (IgG1) obserwowano anafilaksję. W przypadku wystąpienia anafilaksji lub innych przedmiotowych i podmiotowych objawów klinicznie istotnej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać podawanie nirsewimabu i rozpocząć stosowanie odpowiednich produktów leczniczych i (lub) terapię podtrzymującą.

Klinicznie istotne zaburzenia krzepnięcia

Podobnie jak w przypadku innych wstrzyknięć domięśniowych, należy zachować ostrożność podając nirsewimab dzieciom z małopłytkowością lub zaburzeniem krzepnięcia.

Dzieci z obniżoną odpornością

W badaniach klinicznych u niektórych dzieci z obniżoną odpornością i stwierdzoną utratą białek zaobserwowano wysoki klirens nirsewimabu (patrz punkt 5.2), a nirsewimab może nie zapewniać takiego samego poziomu ochrony u tych dzieci.

Polisorbat 80 (E433)

Ten produkt leczniczy zawiera 0,1 mg polisorbatu 80 w każdej dawce 50 mg (0,5 ml) oraz 0,2 mg w każdej dawce 100 mg (1 ml). Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji. Przeciwciała monoklonalne zazwyczaj nie mają znaczącego potencjału do wchodzenia w interakcje, ponieważ nie oddziałują bezpośrednio na enzymy cytochromu P450 i nie są substratami transporterów wątrobowych lub nerkowych. Pośredni wpływ na enzymy cytochromu P450 jest mało prawdopodobny, ponieważ nirsewimab jest skierowany przeciwko egzogennemu wirusowi.

Nirsewimab nie wpływa na wyniki testów reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkryptazą (RT-PCR) ani szybkich testów diagnostycznych wykrywających antygen RSV, które wykorzystują dostępne na rynku przeciwciała ukierunkowane na miejsce antygenowe I, II lub IV białka fuzyjnego F RSV.

Jednoczesne podawanie szczepionek

Ponieważ nirsewimab jest przeciwciałem monoklonalnym, więc bierną immunizacją swoistą dla RSV, nie oczekuje się wpływu produktu leczniczego na aktywną odpowiedź immunologiczną organizmu na jednocześnie podawane szczepionki.

Doświadczenie dotyczące jednoczesnego podawania szczepionek jest ograniczone. W badaniach klinicznych, gdy nirsewimab podawano z rutynowymi szczepionkami stosowanymi u dzieci, profil

bezpieczeństwa i reaktogenności jednocześnie stosowanego schematu szczepień był podobny jak w przypadku szczepień wieku dziecięcego podawanych bez nirsewimabu. Nirsewimab można podawać jednocześnie ze szczepionkami wieku dziecięcego.

Nirsewimabu nie należy mieszać z innymi szczepionkami w tej samej strzykawce lub fiolce (patrz punkt 6.2). Gdy nirsewimab jest podawany jednocześnie ze szczepionkami we wstrzyknięciach, preparaty należy podawać w oddzielnych strzykawkach i w różne miejsca.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie dotyczy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszym działaniem niepożądanym była wysypka (0,7%) występująca w ciągu 14 dni po podaniu dawki. Większość przypadków miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Ponadto, zgłaszano gorączkę i reakcje w miejscu wstrzyknięcia, występujące z częstością odpowiednio 0,5% i 0,3% w ciągu 7 dni po podaniu dawki. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia nie były ciężkie.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane zgłoszone u 2 966 niemowląt urodzonych o czasie i wcześniaków (GA \geq 29 tygodni), które otrzymały nirsewimab w badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych z grupą kontrolną zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej grupy układów i narządów preferowane określenia przedstawiono według malejącej częstości występowania i zmniejszającej się ciężkości. Częstość występowania działań niepożądanych określono w następujący sposób: bardzo często (\geq 1/10); często (\geq 1/100 do $<$ 1/10); niezbyt często (\geq 1/1 000 do $<$ 1/100); rzadko (\geq 1/10 000 do $<$ 1/1 000); bardzo rzadko ($<$ 1/10 000) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów według MedDRA	Preferowane określenie słownikowe według MedDRA	Częstość
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość ^a	Częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ^b	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia ^c	Niezbyt często
	Gorączka	Niezbyt często

^a Działanie niepożądane zgłaszane spontanicznie.

^b Wysypkę zdefiniowano według następujących grup określeń preferowanych: wysypka, wysypka grudkowo-plamista, wysypka plamkowa.

^c Reakcję w miejscu wstrzyknięcia zdefiniowano według następujących grup określeń preferowanych: reakcja w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu

wstrzyknięcia, opuchnięcie w miejscu wstrzyknięcia.

Niemowlęta z grupy zwiększonego ryzyka ciężkiej postaci zakażenia RSV w pierwszym dla nich sezonie występowania zakażeń RSV

Bezpieczeństwo stosowania oceniano w badaniu klinicznym MEDLEY u 918 niemowląt z grupy zwiększonego ryzyka ciężkiej postaci zakażenia RSV, w tym u 196 skrajnych wcześniaków (GA <29 tygodni) i 306 niemowląt z przewlekłą chorobą płuc wcześniaków lub hemodynamicznie istotną wrodzoną chorobą serca, które rozpoczęły swój pierwszy sezon występowania zakażeń RSV i otrzymały nirsewimab (n=614) lub paliwizumab (n=304). Profil bezpieczeństwa nirsewimabu u niemowląt, które otrzymały nirsewimab w pierwszym dla nich sezonie występowania zakażeń RSV był porównywalny z substancją porównawczą paliwizumabem i spójny z profilem bezpieczeństwa nirsewimabu obserwowanym u niemowląt urodzonych w terminie i u wcześniaków z GA \geq 29 tygodni (badania D5290C00003 i MELODY).

Dzieci, które pozostają narażone na ciężką postać zakażenia RSV w drugim dla nich sezonie występowania zakażeń RSV

Bezpieczeństwo stosowania oceniano w badaniu klinicznym MEDLEY u 220 dzieci z przewlekłą chorobą płuc wcześniaków lub hemodynamicznie istotną wrodzoną chorobą serca, które otrzymały nirsewimab lub paliwizumab w pierwszym dla nich sezonie występowania zakażeń RSV i kontynuowały leczenie nirsewimabem w drugim dla nich sezonie występowania zakażeń RSV (180 uczestników otrzymało nirsewimab zarówno w 1., jak i w 2. sezonie, 40 otrzymało paliwizumab w 1. sezonie i nirsewimab w 2. sezonie). Profil bezpieczeństwa nirsewimabu u dzieci, które otrzymały nirsewimab w drugim dla nich sezonie występowania zakażeń RSV był zgodny z profilem bezpieczeństwa nirsewimabu u niemowląt urodzonych w terminie oraz u wcześniaków z GA \geq 29 tygodni (badania D5290C00003 i MELODY).

Bezpieczeństwo stosowania oceniano również w badaniu klinicznym MUSIC, otwartym, niekontrolowanym badaniu z zastosowaniem pojedynczej dawki u 100 niemowląt i dzieci w wieku \leq 24 miesięcy z obniżoną odpornością, które otrzymały nirsewimab w pierwszym lub drugim dla nich sezonie występowania zakażeń RSV. Dotyczyło to dzieci, u których wystąpił co najmniej jeden z następujących stanów: niedobór odporności (złożony, związany z przeciwciałami lub o innej etiologii) (n=33); ogólnoustrojowe leczenie kortykosteroidami w dużych dawkach (n=29); przeszczep narządu lub szpiku kostnego (n=16); przyjmowanie chemioterapii immunosupresyjnej (n=20); inne leczenie immunosupresyjne (n=15) i zakażenie HIV (n=8). Profil bezpieczeństwa nirsewimabu był zgodny z profilem bezpieczeństwa oczekiwanym dla populacji dzieci z obniżoną odpornością i z profilem bezpieczeństwa nirsewimabu u niemowląt urodzonych w terminie oraz u wcześniaków z GA \geq 29 tygodni (badania D5290C00003 i MELODY).

Profil bezpieczeństwa nirsewimabu u dzieci w drugim dla nich sezonie występowania zakażeń RSV był zgodny z profilem bezpieczeństwa nirsewimabu obserwowanym podczas pierwszego dla nich sezonu występowania zakażeń RSV.

Niemowlęta urodzone w terminie i wcześniaki rozpoczynające swój pierwszy sezon występowania zakażeń RSV

Bezpieczeństwo stosowania nirsewimabu oceniano również w badaniu klinicznym HARMONIE, randomizowanym, otwartym, wielośrodkowym badaniu z udziałem 8 034 niemowląt urodzonych w terminie i wcześniaków (GA \geq 29 tygodni) rozpoczynających swój pierwszy sezon występowania zakażeń RSV (niekwalifikujących się do podania paliwizumabu), które otrzymały nirsewimab (n=4 016) lub nie otrzymały żadnej interwencji (n=4 018) w celu zapobiegania hospitalizacji z powodu zakażenia dolnych dróg oddechowych wywołanego przez RSV (RSV LRTI). Profil bezpieczeństwa nirsewimabu podawanego w pierwszym sezonie występowania zakażeń RSV był zgodny z profilem bezpieczeństwa nirsewimabu w badaniach kontrolowanych placebo (D5290C00003 i MELODY).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181 C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Brak swoistego leczenia w przypadku przedawkowania nirsewimabu. W razie przedawkowania, pacjenta należy monitorować pod kątem wystąpienia działań niepożądanych i zastosować odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: surowice odpornościowe i immunoglobuliny, przeciwciała monoklonalne o działaniu przeciwwirusowym, kod ATC: J06BD08

Mechanizm działania

Nirsewimab jest rekombinowanym, neutralizującym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 κ o długim czasie działania, skierowanym przeciwko konformacji przedfuzyjnej białka F RSV, które zmodyfikowano poprzez potrójną substytucję aminokwasów (YTE) w rejonie Fc, aby wydłużyć okres półtrwania w surowicy. Nirsewimab wiąże się z wysoce konserwatywnym epitopem w antygenowym miejscu \emptyset białka przedfuzyjnego przy stałych dysocjacji wynoszących $K_D = 0,12$ nM i $K_D = 1,22$ nM odpowiednio dla szczepów A i B będących podtypami RSV. Nirsewimab hamuje kluczowy etap fuzji cząsteczek wirusa z błoną komórkową gospodarza w procesie wnikania wirusa do organizmu, neutralizując wirusa i blokując fuzję komórek.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie przeciwwirusowe

Neutralizujące działanie nirsewimabu w hodowlach komórkowych, skierowane przeciwko RSV mierzono w modelu zależności odpowiedzi od dawki, z wykorzystaniem hodowli komórek Hep-2. Nirsewimab neutralizował izolaty A i B wirusa RS przy medianie wartości EC_{50} wynoszącej odpowiednio 3,2 ng/ml (zakres: 0,48 do 15 ng/ml) i 2,9 ng/ml (zakres 0,3 do 59,7 ng/ml). Izolaty kliniczne RSV (70 RSV A i 49 RSV B) pobrano w latach 2003 – 2017 od pacjentów ze Stanów Zjednoczonych, Australii, Holandii, Włoch, Chin i Izraela, a następnie zakodowano najczęstsze polimorfizmy sekwencji białka F RSV wykryte w krążących szczepach.

W warunkach *in vitro* nirsewimab wykazywał wiązanie z immobilizowanymi ludzkimi receptorami Fc γ R (Fc γ RI, Fc γ RIIA, Fc γ RIIB i Fc γ RIII) i działanie neutralizujące, które było równoważne z działaniem ich macierzystych przeciwciał monoklonalnych, IG7 i IG7-TM (rejon Fc został zmodyfikowany, aby zmniejszyć wiązanie FcR i funkcję efektorową). W modelu zakażenia RSV u

bawełniaka szczeciniastego, IG7 i IG7-TM wykazywały porównywalne zmniejszenie replikacji RSV zależne od dawki w płucach i małżowinach nosowych, zdecydowanie sugerując, że ochrona przed zakażeniem RSV zależy w większym stopniu od neutralizującego działania nirsewimabu niż od funkcji efektorowej zależnej od Fc.

Oporność przeciwwirusowa

W hodowlach komórkowych

Warianty unikające odpowiedzi immunologicznej zostały wyselekcjonowane po trzykrotnym pasażowaniu w hodowlach komórkowych szczepów RSV A2 i B9320 w obecności nirsewimabu. Rekombinowane warianty RSV A, które wykazywały zmniejszoną wrażliwość na nirsewimab obejmowały warianty ze zidentyfikowanymi substytucjami N67I+N208Y (103-krotnie w porównaniu do produktu referencyjnego). Rekombinowane warianty RSV B, które wykazywały zmniejszoną wrażliwość na nirsewimab obejmowały warianty ze zidentyfikowanymi substytucjami N208D (>90 000-krotnie), N208S (>24 000-krotnie), K68N+N201S (>13 000-krotnie) lub K68N+N208S (>90 000-krotnie). Wszystkie substytucje związane z występowaniem oporności i zidentyfikowane wśród neutralizujących wariantów unikających odpowiedzi immunologicznej były zlokalizowane w miejscu wiązania nirsewimabu (aminokwasy 62-69 i 196-212) i wykazano, że zmniejszają one zdolność wiązania z białkiem F RSV.

W badaniach klinicznych

W badaniach klinicznych MELODY, MEDLEY i MUSIC u żadnego uczestnika z leczonym zakażeniem dolnych dróg oddechowych wywołanym przez RSV (ang. medically attended RSV lower respiratory tract infection, MA RSV LRTI) nie stwierdzono izolatu RSV zawierającego substytucje związane z opornością na nirsewimab w żadnej z grup terapeutycznych.

W badaniu D5290C00003 (pacjenci, którzy otrzymali pojedynczą dawkę 50 mg nirsewimabu niezależnie od masy ciała w chwili podania produktu leczniczego), u 2 z 40 uczestników z grupy leczonej nirsewimabem z MA RSV LRTI występował izolat RSV zawierający substytucje związane z opornością na nirsewimab. U żadnego uczestnika z grupy placebo nie występował izolat RSV zawierający substytucję związaną z opornością na nirsewimab. Rekombinowane warianty RSV B zawierające zidentyfikowane warianty sekwencji białka F I64T+K68E+I206M+Q209R (>447,1-krotnie) lub N208S (>386,6-krotnie) w miejscu wiązania nirsewimabu przekazywały zmniejszoną wrażliwość na neutralizację nirsewimabu.

Nirsewimab zachowywał aktywność przeciwko rekombinowanemu RSV zawierającemu substytucje związane z opornością na paliwizumab, zidentyfikowane w molekularnych badaniach epidemiologicznych i w wariantach unikających odpowiedzi immunologicznej neutralizujących paliwizumab. Możliwe jest, że warianty odporne na nirsewimab mogły wykazywać oporność krzyżową na inne przeciwciała monoklonalne ukierunkowane na białko F RSV.

Immunogenność

Przeciwciała przeciwekowe (ang. anti-drug antibodies, ADA) były powszechnie wykrywane.

Zastosowany test immunogenności ma ograniczenia w wykrywaniu ADA we wczesnym stadium (przed dniem 361.) w obecności produktu leczniczego w dużych stężeniach, dlatego częstość występowania ADA mogła nie zostać jednoznacznie określona. Wpływu na klirens nirsewimabu nie można dokładnie przewidzieć. U uczestników z dodatnim wynikiem testu na obecność ADA w dniu 361., stężenie nirsewimabu było zmniejszone w dniu 361. w porównaniu z uczestnikami, którzy otrzymywali nirsewimab i u których stwierdzono ujemny wynik na obecność ADA.

Nie określono wpływu ADA na skuteczność nirsewimabu. Nie zaobserwowano dowodów na wpływ ADA na bezpieczeństwo.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nirsewimabu oceniano w dwóch randomizowanych, wielośrodkowych badaniach kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (D5290C00003 [Faza IIb] i MELODY [Faza III]) w zapobieganiu MA RSV LRTI u niemowląt urodzonych w terminie i u wcześniaków (GA ≥ 29 tygodni), które rozpoczęły swój pierwszy sezon występowania zakażeń RSV. Bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetykę nirsewimabu oceniano także w randomizowanym, wielośrodkowym badaniu kontrolowanym paliwizumabem, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby (MEDLEY [Faza II/III]) u niemowląt z GA < 35 tygodni, ze zwiększonym ryzykiem ciężkiego przebiegu zakażenia RSV, w tym u skrajnych wcześniaków (GA < 29 tygodni) oraz u niemowląt z przewlekłą chorobą płuc wcześniaków lub hemodynamicznie istotną wrodzoną chorobą serca, rozpoczynających swój pierwszy sezon występowania RSV i u dzieci z przewlekłą chorobą płuc wcześniaków lub hemodynamicznie istotną wrodzoną chorobą serca, rozpoczynających drugi dla nich sezon występowania zakażeń RSV. Bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetykę nirsewimabu oceniano również w otwartym, niekontrolowanym, wielośrodkowym badaniu klinicznym z zastosowaniem pojedynczej dawki (MUSIC [Faza II]) z udziałem niemowląt i dzieci w wieku ≤ 24 miesięcy z obniżoną odpornością.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nirsewimabu oceniano również w jednym randomizowanym, otwartym, wielośrodkowym badaniu klinicznym (HARMONIE, Faza IIIb), w porównaniu z brakiem interwencji, w celu zapobiegania hospitalizacji z powodu RSV LRTI u niemowląt urodzonych w terminie i wcześniaków (GA ≥ 29 tygodni) urodzonych podczas sezonu występowania zakażeń RSV lub rozpoczynających swój pierwszy sezon występowania zakażeń RSV (niekwalifikujących się do podania paliwizumabu).

Skuteczność wobec MA RSV LRTI, hospitalizacji z powodu MA RSV LRTI i MA RSV LRTI o bardzo ciężkim przebiegu u niemowląt urodzonych w terminie i u wcześniaków (D5290C00003 i MELODY)

W badaniu D5290C00003 łącznie 1 453 umiarkowanych wcześniaków i dzieci urodzonych znacznie przed terminem (GA ≥ 29 do < 35 tygodni) rozpoczynających swój pierwszy w życiu sezon występowania zakażeń RSV zostało losowo przydzielonych (w stosunku 2:1) do otrzymania domięśniowo pojedynczej dawki 50 mg nirsewimabu lub placebo. W chwili randomizacji 20,3% pacjentów było w wieku GA ≥ 29 do < 32 tygodni; 79,7% było w wieku GA ≥ 32 do < 35 tygodni; 52,4% pacjentów stanowili chłopcy; 72,2% było rasy białej; 17,6% było pochodzenia afrykańskiego; 1,0% miało pochodzenie azjatyckie; 59,5% pacjentów ważyło < 5 kg (17,0% $< 2,5$ kg); 17,3% niemowląt było w wieku $\leq 1,0$ miesiąc, 35,9% było w wieku $> 1,0$ do $\leq 3,0$ miesięcy, 32,6% było w wieku $> 3,0$ do $\leq 6,0$ miesięcy, a 14,2% było w wieku $> 6,0$ miesięcy.

W badaniu MELODY (kohorta podstawowa) łącznie 1 490 niemowląt urodzonych w terminie i późnych wcześniaków (GA ≥ 35 tygodni) rozpoczynających swój pierwszy sezon występowania zakażeń RSV zostało losowo przydzielonych (w stosunku 2:1) do otrzymania domięśniowo pojedynczej dawki nirsewimabu (50 mg nirsewimabu, jeśli masa ciała wynosiła < 5 kg lub 100 mg nirsewimabu, jeśli masa ciała wynosiła ≥ 5 kg w chwili podania leku) lub placebo. W chwili randomizacji 14,0% pacjentów było w wieku GA ≥ 35 do < 37 tygodni; 86,0% było w wieku GA ≥ 37 tygodni; 51,6% pacjentów stanowili chłopcy; 53,5% było rasy białej; 28,4% było pochodzenia afrykańskiego; 3,6% miało pochodzenie azjatyckie; 40,0% pacjentów ważyło < 5 kg (2,5% $< 2,5$ kg); 24,5% niemowląt było w wieku $\leq 1,0$ miesiąca, 33,4% było w wieku od $> 1,0$ do $\leq 3,0$ miesięcy, 32,1% było w wieku $> 3,0$ do $\leq 6,0$ miesięcy, a 10,0% było w wieku $> 6,0$ miesięcy.

Z badań wyłączono niemowlęta z przewlekłą chorobą płuc wcześniaków/dysplazją oskrzelowo-płucną lub hemodynamicznie istotną wrodzoną chorobą serca w wywiadzie (z wyjątkiem niemowląt z wrodzoną chorobą serca bez powikłań). W obu badaniach dane demograficzne i charakterystyka początkowa były porównywalne pomiędzy grupą otrzymującą nirsewimab a grupą placebo.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniach D5290C00003 i MELODY (kohorta podstawowa) była częstość występowania leczonego zakażenia dolnych dróg oddechowych (z

uwzględnieniem hospitalizacji), spowodowanego zakażeniem RSV potwierdzonym w badaniu RT-PCR (ang. medically attended lower respiratory tract infection caused by RSV, MA RSV LRTI), scharakteryzowanego głównie jako zapalenie oskrzelików lub zapalenie płuc w okresie do 150 dni włącznie od podania dawki. Objawy LRTI zdefiniowano na podstawie występowania jednego z wymienionych objawów w badaniu przedmiotowym, wskazującego na zajęcie dolnych dróg oddechowych (np. furczenia, rżenia, trzeszczenia lub świsty); i co najmniej jednego objawu przedmiotowego świadczącego o nasileniu klinicznym (zwiększona częstość oddechów, zmniejszone utlenowanie krwi tętniczej, ostra hipoksemiczna lub wentylacyjna niewydolność oddechowa, nowo rozpoznany bezdech, rozszerzenie nozdrzy przy każdym wdechu, zaciągania przestrzeni międzyżebrowych, chrząkanie lub odwodnienie spowodowane niewydolnością oddechową). Drugorzędowym punktem końcowym była częstość hospitalizacji u niemowląt z MA RSV LRTI. Hospitalizację z powodu zakażenia RSV zdefiniowano jako hospitalizację z powodu LRTI z dodatnim wynikiem testu na obecność RSV lub pogorszenie czynności oddechowej i dodatni wynik testu na obecność RSV u już hospitalizowanego pacjenta. Ocenie poddano także bardzo ciężką postać MA RSV LRTI, którą zdefiniowano jako MA RSV LRTI z hospitalizacją i koniecznością tlenoterapii uzupełniającej lub dożylnego podania płynów.

Skuteczność nirsewimabu u niemowląt urodzonych w terminie i u wcześniaków ($GA \geq 29$ tygodni) rozpoczynających swój pierwszy sezon występowania zakażeń RSV, wobec MA RSV LRTI, MA RSV LRTI z hospitalizacją i MA RSV LRTI o bardzo ciężkim przebiegu przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2: Skuteczność u niemowląt urodzonych w terminie i u wcześniaków, wobec MA RSV LRTI, MA RSV LRTI z hospitalizacją i MA RSV LRTI o bardzo ciężkim przebiegu, do 150 dni włącznie po podaniu dawki produktu, w badaniach D5290C00003 i MELODY (kohorta podstawowa)

Grupa	Leczenie	N	Częstość występowania % (nN)	Skuteczność ^a (95% CI)
Skuteczność wobec MA RSV LRTI u niemowląt do 150 dni włącznie po podaniu dawki produktu				
Wcześniaki urodzone znacznie i umiarkowanie przed terminem, GA ≥ 29 do < 35 tygodni (D5290C00003) ^b	Nirsewimab	969	2,6 (25)	70,1% (52,3; 81,2) ^c
	Placebo	484	9,5 (46)	
Dzieci urodzone w terminie i późne wcześniaki, GA ≥ 35 tygodni (MELODY kohorta podstawowa)	Nirsewimab	994	1,2 (12)	74,5% (49,6; 87,1) ^c
	Placebo	496	5,0 (25)	
Skuteczność wobec MA RSV LRTI z hospitalizacją u niemowląt do 150 dni włącznie po podaniu dawki produktu				
Wcześniaki urodzone znacznie i umiarkowanie przed terminem, GA ≥ 29 do < 35 tygodni (D5290C00003) ^b	Nirsewimab	969	0,8 (8)	78,4% (51,9; 90,3) ^c
	Placebo	484	4,1 (20)	
Dzieci urodzone w terminie i późne wcześniaki, GA ≥ 35 tygodni (MELODY kohorta podstawowa)	Nirsewimab	994	0,6 (6)	62,1% (-8,6; 86,8)
	Placebo	496	1,6 (8)	
Skuteczność wobec MA RSV LRTI o bardzo ciężkim przebiegu u niemowląt do 150 dni włącznie po podaniu dawki produktu				
Wcześniaki urodzone znacznie i umiarkowanie przed terminem, GA ≥ 29 do < 35 tygodni (D5290C00003) ^b	Nirsewimab	969	0,4 (4)	87,5% (62,9; 95,8) ^d
	Placebo	484	3,3 (16)	
Dzieci urodzone w terminie i późne wcześniaki, GA ≥ 35 tygodni (MELODY kohorta podstawowa)	Nirsewimab	994	0,5 (5)	64,2% (-12,1; 88,6) ^d
	Placebo	496	1,4 (7)	

^a Na podstawie względnego zmniejszenia ryzyka w porównaniu z placebo.

^b Wszyscy pacjenci, którzy otrzymali 50 mg niezależnie od masy ciała w momencie podawania.

^d Z kontrolą dla określonej *a priori* wielokrotności porównań; wartość $p = < 0,001$.

^c Bez kontroli dla wielokrotności porównań.

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego oceny skuteczności w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek ciążowy, płeć, rasę i region wykazała, że uzyskane wyniki były spójne z wynikami otrzymanymi w całej populacji.

Oceniano ciężkość przypadków przełamujących u pacjentów hospitalizowanych z powodu MA RSV LRTI. Odsetek pacjentów wymagających tlenoterapii wynosił 44,4% (4/9) w porównaniu z 81,0% (17/21), odsetek pacjentów wymagających stałego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (ang. continuous positive airway pressure, CPAP) /wysokoprzepływowego kaniuli nosowej (ang. high flow nasal cannula, HFNC) wynosił 11,1% (1/9) w porównaniu z 23,8% (5/21), a

0% (0/9) w porównaniu z 28,6% (6/21) pacjentów zostało przyjętych na oddział intensywnej terapii, odpowiednio dla nirsewimabu w porównaniu z placebo.

Po analizie pierwotnej kontynuowano włączanie niemowląt do badania MELODY. Ogółem 3 012 niemowląt zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej produkt leczniczy Beyfortus (n=2 009) lub grupy otrzymującej placebo (n=1 003). Skuteczność nirsewimabu wobec MA RSV LRTI, MA RSV LRTI z hospitalizacją i MA RSV LRTI o bardzo ciężkim przebiegu przez 150 dni po podaniu dawki została określona jako względne zmniejszenie ryzyka odpowiednio o 76,4% (95% CI 62,3; 85,2), 76,8% (95% CI 49,4; 89,4) i 78,6% (95% CI 48,8; 91,0).

Częstość występowania zdarzeń MA RSV LRTI w drugim sezonie (od 361. do 510. dnia po podaniu dawki) była podobna w obu grupach leczenia [19 (1,0%) osób otrzymujących nirsewimab i 10 (1,0%) osób otrzymujących placebo].

Skuteczność wobec MA RSV LRTI u niemowląt ze zwiększonym ryzykiem i dzieci, które pozostają narażone na ciężką chorobę spowodowaną zakażeniem RSV w drugim dla nich sezonie występowania zakażeń RSV (MEDLEY i MUSIC)

W badaniu MEDLEY randomizacji poddano łącznie 925 niemowląt ze zwiększonym ryzykiem ciężkiej choroby spowodowanej zakażeniem RSV, w tym niemowlęta z przewlekłą chorobą płuc wcześniaków lub hemodynamicznie istotną wrodzoną chorobą serca i wcześniaki z GA <35 tygodni, rozpoczynające swój pierwszy sezon występowania zakażeń RSV. Niemowlęta otrzymały pojedynczą domięśniową dawkę (2:1) nirsewimabu (50 mg nirsewimabu, jeśli ich masa ciała wynosiła <5 kg lub 100 mg nirsewimabu, jeśli ich masa ciała wynosiła ≥5 kg w momencie podania leku), a następnie 4 dawki domięśniowe placebo podawane raz w miesiącu lub 5 dawek domięśniowych paliwizumabu podawanych raz w miesiącu wynoszących 15 mg/kg mc. W momencie randomizacji wiek ciążowy (GA) u 21,6% niemowląt wynosił <29 tygodni; u 21,5% GA wynosił ≥29 do <32 tygodni; u 41,9% GA wynosił od ≥32 do <35 tygodni; u 14,9% GA wynosił ≥35 tygodni. Wśród tych niemowląt u 23,5% występowała przewlekła choroba płuc wcześniaków; u 11,2% - hemodynamicznie istotna wrodzona choroba serca; 53,5% stanowili chłopcy; 79,2% było rasy białej; 9,5% było pochodzenia afrykańskiego; 5,4% było pochodzenia azjatyckiego; 56,5% niemowląt ważyło <5 kg (9,7% ważyło <2,5 kg); 11,4% pacjentów było w wieku ≤1,0 miesiąc, 33,8% miało od >1,0 do ≤3,0 miesiące, 33,6% miało od >3,0 miesiące do ≤6,0 miesiące, a 21,2% było w wieku >6,0 miesiące.

Dzieci ze zwiększonym ryzykiem ciężkiej choroby spowodowanej zakażeniem RSV z przewlekłą chorobą płuc wcześniaków lub hemodynamicznie istotną wrodzoną chorobą serca w wieku ≤24 miesiące, które pozostają narażone na zakażenie, kontynuowały badanie w drugim sezonie występowania zakażeń RSV. Uczestnicy, którzy otrzymywali nirsewimab w pierwszym dla nich sezonie występowania zakażeń RSV, rozpoczynając swój drugi sezon występowania zakażeń RSV otrzymywali drugą pojedynczą dawkę 200 mg nirsewimabu (n=180), a następnie 4 dawki domięśniowe placebo podawane raz w miesiącu. Uczestnicy, którzy otrzymywali paliwizumab w pierwszym dla nich sezonie występowania zakażeń RSV, zostali ponownie zrandomizowani w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej nirsewimab lub grupy otrzymującej paliwizumab, która rozpoczęła drugi dla nich sezon występowania zakażeń RSV. Uczestnicy w grupie nirsewimabu (n=40) otrzymywali pojedynczą stałą dawkę 200 mg, a następnie 4 dawki domięśniowe placebo podawane raz w miesiącu. Uczestnicy w grupie paliwizumabu (n=42) otrzymywali 5 dawek domięśniowych paliwizumabu wynoszących 15 mg/kg, podawanych raz w miesiącu. Spośród tych dzieci u 72,1% występowała przewlekła choroba płuc wcześniaków, 30,9% miało hemodynamicznie istotną wrodzoną chorobę serca; 57,6% stanowili chłopcy; 85,9% było rasy białej; 4,6% było pochodzenia afrykańskiego; 5,7% było pochodzenia azjatyckiego; a 2,3% ważyło <7 kg. Charakterystyka demograficzna i początkowa były porównywalne pomiędzy grupami otrzymującymi nirsewimab/nirsewimab, paliwizumab/nirsewimab i paliwizumab/paliwizumab.

Skuteczność nirsewimabu u niemowląt ze zwiększonym ryzykiem ciężkiej choroby spowodowanej zakażeniem RSV, w tym u skrajnych wcześniaków (GA<29 tygodni) rozpoczynających pierwszy dla nich sezon zakażeń RSV i dzieci z przewlekłą chorobą płuc wcześniaków lub hemodynamicznie istotną wrodzoną chorobą serca w wieku ≤24 miesiące rozpoczynających pierwszy dla nich sezon

zakażeń RSV, ustalono na podstawie ekstrapolacji skuteczności nirsewimabu w badaniach D5290C00003 i MELODY (kohorta podstawowa) na podstawie ekspozycji farmakokinetycznej (patrz punkt 5.2). W badaniu MEDLEY częstość występowania MA RSV LRTI przez 150 dni włącznie po podaniu dawki wyniosła 0,6% (4/616) w grupie leczonej nirsewimabem i 1,0% (3/309) w grupie otrzymującej paliwizumab w pierwszym dla nich sezonie występowania zakażeń RSV. W drugim sezonie występowania zakażeń RSV nie było przypadków MA RSV LRTI przez 150 dni włącznie po podaniu dawki.

W badaniu MUSIC skuteczność u 100 niemowląt i dzieci w wieku ≤ 24 miesięcy z obniżoną odpornością, które otrzymały zalecaną dawkę nirsewimabu, ustalono na podstawie ekstrapolacji skuteczności nirsewimabu w badaniach D5290C00003 i MELODY (kohorta podstawowa) na podstawie ekspozycji farmakokinetycznej (patrz punkt 5.2). Nie było przypadków MA RSV LRTI przez 150 dni włącznie po podaniu dawki.

Skuteczność w zapobieganiu hospitalizacji z powodu RSV LRTI u niemowląt urodzonych w terminie i wcześniaków (HARMONIE)

W badaniu HARMONIE randomizacją objęto łącznie 8 058 niemowląt urodzonych w terminie i wcześniaków (GA ≥ 29 tygodni) urodzonych podczas sezonu występowania zakażeń RSV lub rozpoczynających swój pierwszy sezon występowania zakażeń RSV, przydzielając do grupy otrzymującej domięśniowo pojedynczą dawkę nirsewimabu (50 mg, jeśli ich masa ciała wynosiła < 5 kg lub 100 mg, jeśli ich masa ciała wynosiła ≥ 5 kg w momencie podania) lub do grupy nieotrzymującej nirsewimabu. W momencie randomizacji mediana wieku wynosiła 4 miesiące (zakres: 0 do 12 miesięcy). 48,6% niemowląt było w wieku ≤ 3 miesięcy; 23,7% było w wieku od > 3 do ≤ 6 miesięcy; a 27,7% było w wieku > 6 miesięcy. Spośród tych niemowląt 52,1% było płci męskiej, a 47,9% płci żeńskiej. Połowa niemowląt urodziła się podczas sezonu występowania zakażeń RSV. Większość uczestników stanowiły niemowlęta urodzone w terminie, z wiekiem ciążowym przy urodzeniu wynoszącym ≥ 37 tygodni (85,2%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania HARMONIE była ogólna częstość hospitalizacji z powodu RSV LRTI w sezonie występowania zakażeń RSV u niemowląt urodzonych w terminie i wcześniaków, spowodowana potwierdzonym zakażeniem RSV. Skuteczność nirsewimabu w zapobieganiu hospitalizacji z powodu RSV LRTI w porównaniu z nieotrzymaniem nirsewimabu oszacowano, uwzględniając czas obserwacji w celu odwzorowania stosowania w warunkach rzeczywistych. Mediana czasu obserwacji uczestników wynosiła 2,3 miesiąca (zakres: 0 do 7,0 miesięcy) w grupie otrzymującej nirsewimab i 2,0 miesiące (zakres: 0 do 6,8 miesięcy) w grupie bez interwencji.

Hospitalizacje z powodu RSV LRTI wystąpiły u 11 z 4 037 niemowląt w grupie otrzymującej nirsewimab (wskaźnik zapadalności = 0,001) i u 60 z 4 021 niemowląt w grupie, która nie otrzymała nirsewimabu (wskaźnik zapadalności = 0,006), co odpowiadało skuteczności na poziomie 83,2% (95% CI, 67,8 do 92,0) w zapobieganiu hospitalizacji z powodu RSV LRTI w sezonie występowania zakażeń RSV, a skuteczność utrzymywała się przez 180 dni po podaniu dawki/randomizacji (82,7%; 95% CI, 67,8 do 91,5).

Czas trwania ochrony

Dane kliniczne i farmakokinetyczne wskazują, że czas trwania ochrony zapewnianej przez nirsewimab wynosi co najmniej 5 do 6 miesięcy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne nirsewimabu opierają się na danych pochodzących z poszczególnych badań oraz na analizach farmakokinetyki populacyjnej. Farmakokinetyka nirsewimabu była

proporcjonalna do dawki u dzieci i osób dorosłych po domięśniowym podaniu klinicznie istotnych dawek w zakresie dawek od 25 mg do 300 mg.

Wchłanianie

Po podaniu domięśniowym stężenie maksymalne było osiągane w ciągu 6 dni (zakres: 1 do 28 dni), a szacunkowa bezwzględna dostępność biologiczna wyniosła 84%.

Dystrybucja

Szacunkowa objętość dystrybucji nirsewimabu w kompartmentcie centralnym i obwodowym wynosiła odpowiednio 216 ml i 261 ml dla niemowlęcia o masie ciała 5 kg. Objętość dystrybucji wzrasta wraz ze zwiększeniem się masy ciała.

Metabolizm

Nirsewimab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1κ, rozkładanym przez enzymy proteolityczne obecne w całym organizmie i nie jest on metabolizowany przez enzymy wątrobowe.

Eliminacja

Jako typowe przeciwciało monoklonalne nirsewimab jest eliminowany w mechanizmie katabolizmu wewnątrzkomórkowego i brak dowodów na szlak klirensu zależny od receptorów docelowych po podaniu dawek badanych klinicznie.

Szacunkowy klirens nirsewimabu wyniósł 3,42 ml/dobę dla niemowlęcia o masie ciała 5 kg, a okres półtrwania w fazie końcowej wyniósł około 71 dni. Klirens nirsewimabu wzrasta wraz ze zwiększaniem się masy ciała.

Specjalne populacje pacjentów

Rasa

Nie obserwowano klinicznie istotnego wpływu rasy pacjenta.

Zaburzenia czynności nerek

Jako typowe przeciwciało monoklonalne klasy IgG nirsewimab nie jest usuwany przez nerki ze względu na swoją dużą masę cząsteczkową, nie należy spodziewać się, by zmiana czynności nerek miała wpływ na klirens nirsewimabu. Jednakże u jednego pacjenta z zespołem nerczycowym zaobserwowano zwiększony klirens nirsewimabu w badaniach klinicznych.

Zaburzenia czynności wątroby

Przeciwciała monoklonalne klasy IgG nie są usuwane głównie w drodze metabolizmu wątrobowego. Jednakże u niektórych osób z przewlekłą chorobą wątroby, która może być związana z utratą białka, w badaniach klinicznych obserwowano zwiększony klirens nirsewimabu.

Niemowlęta ze zwiększonym ryzykiem i dzieci, które pozostają narażone na ciężką chorobę spowodowaną zakażeniem RSV w drugim dla nich sezonie występowania zakażeń RSV

Nie obserwowano istotnego wpływu przewlekłej choroby płuc wcześniaków lub hemodynamicznie istotnej wrodzonej choroby serca na farmakokinetykę nirsewimabu. Stężenia w surowicy w dniu 151. w badaniu MEDLEY były porównywalne ze stężeniami w badaniu MELODY.

U dzieci z przewlekłą chorobą płuc wcześniaków lub hemodynamicznie istotną wrodzoną chorobą serca (badanie MEDLEY) i dzieci z obniżoną odpornością (badanie MUSIC), otrzymujących domięśniowo nirsewimab w dawce 200 mg w drugim dla nich sezonie występowania zakażeń RSV, ekspozycje na nirsewimab w surowicy były nieznacznie większe i w znacznym stopniu się pokrywały w porównaniu z ekspozycją w badaniu MELODY (patrz Tabela 3).

Tabela 3: Ekspozycja na dawki domięśniowe nirsewimabu, średnia (odchylenie standardowe) [zakres], uzyskana na podstawie parametrów farmakokinetycznych poszczególnych populacji

Badanie/Sezon	N (AUC)	AUC ₀₋₃₆₅ mg*doza/ml	AUC _{początkowe CL} mg*doza/ml	N (stężenie w surowicy w 151. dniu)	Stężenie w surowicy w 151. dniu µg/ml
MELODY (kohorta podstawowa)	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]

AUC₀₋₃₆₅ = pole powierzchni pod krzywą stężenia od czasu w okresie 0-365 dni po podaniu dawki, AUC_{początkowe CL} = pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w surowicy od czasu obliczone na podstawie klirensu post hoc przy dawkowaniu, dzień wizyty 151. ± 14 dni.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

W badaniach D5290C00003 i MELODY (kohorta podstawowa) zaobserwowano dodatnią korelację między wartością AUC (ang. area under the curve, pole powierzchni pod krzywą) w surowicy, na podstawie klirensu początkowego, przekraczającą 12,8 mg x doba/ml a mniejszą częstością występowania MA RSV LRTI. Na podstawie tych wyników ustalono zalecany schemat dawkowania polegający na domięśniowym podaniu dawki 50 mg lub 100 mg u niemowląt rozpoczynających swój pierwszy sezon występowania zakażeń RSV lub dawki 200 mg podawanej domięśniowo u dzieci rozpoczynających drugi dla nich sezon występowania zakażeń RSV.

W badaniu MEDLEY ponad 80% niemowląt ze zwiększonym ryzykiem ciężkiej choroby spowodowanej zakażeniem RSV, w tym niemowląt urodzonych skrajnie przedwcześnie (GA <29 tygodni) rozpoczynających swój pierwszy sezon występowania zakażeń RSV i niemowląt/dzieci z przewlekłą chorobą płuc wcześniaków lub hemodynamicznie istotną wrodzoną chorobą serca, osiągnęło ekspozycję na nirsewimab związaną z ochroną przed zakażeniem RSV (AUC w surowicy powyżej 12,8 mg x doba/ml) po podaniu pojedynczej dawki (patrz punkt 5.1).

W badaniu MUSIC 75% (72/96) niemowląt i dzieci z obniżoną odpornością, które rozpoczynały swój pierwszy lub drugi sezon występowania zakażeń RSV, uzyskało ekspozycję na nirsewimab związaną z ochroną przed zakażeniem RSV. W przypadku wykluczenia 14 dzieci ze zwiększonym klirensiem nirsewimabu, 87% (71/82) osiągnęło ekspozycję na nirsewimab związaną z ochroną przed zakażeniem RSV.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i badań reaktywności krzyżowej tkanek nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek
L-argininy chlorowodorek
Sacharoza
Polisorbat 80 (E433)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

4 lata

Produkt leczniczy Beyfortus można przechowywać w temperaturze pokojowej (20°C - 25°C) o ile jest chroniony przed działaniem światła, maksymalnie przez 48 godzin. Po tym czasie strzykawkę należy wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Nie wstrząsać ani nie narażać na bezpośrednie działanie wysokiej temperatury.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w tekturowym pudełku w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułko-strzykawka typu Luer lock z silikonowanego szkła typu I, wyposażona w tłok z uszczelką pokrytą powłoką FluroTec.

Każda ampułko-strzykawka zawiera 0,5 ml lub 1 ml roztworu.

Wielkości opakowań:

- 1 ampułko-strzykawka lub 5 ampułko-strzykawk bez igieł.
- 1 ampułko-strzykawka pakowana z dwiema oddzielnymi igłami o różnych rozmiarach.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ten produkt leczniczy powinien być podawany przez przeszkoloną osobę z fachowego personelu medycznego z zachowaniem zasad aseptyki, aby zapewnić sterylność.

Przed podaniem należy obejrzeć produkt leczniczy, czy nie zawiera cząstek i przebarwień. Ten produkt leczniczy jest przezroczystym do opalizującego, bezbarwnym do żółtego roztworem. Nie wstrzykiwać, jeśli płyn jest mętny, przebarwiony lub zawiera duże cząstki lub ciała obce.

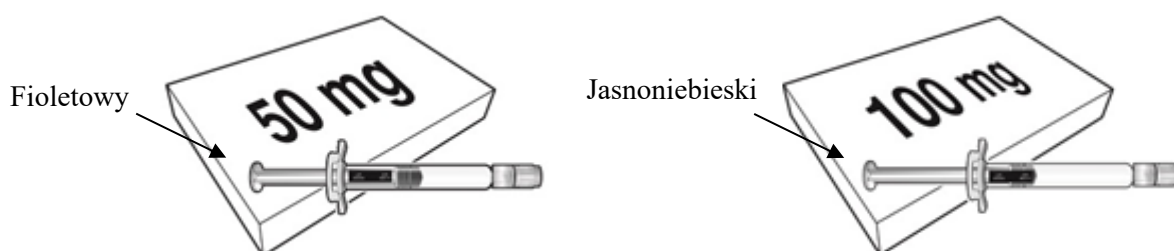
Nie używać, jeśli ampułko-strzykawka została upuszczona lub uszkodzona, lub jeśli plomba zabezpieczająca na pudełku jest przerwana.

Instrukcja podania

Produkt leczniczy Beyfortus jest dostępny w ampułko-strzykawkach zawierających dawkę 50 mg i 100 mg. Należy sprawdzić etykietę na pudełku tekturowym i na ampułko-strzykawce, aby upewnić się, że wybrano prawidłową dawkę 50 mg lub 100 mg.

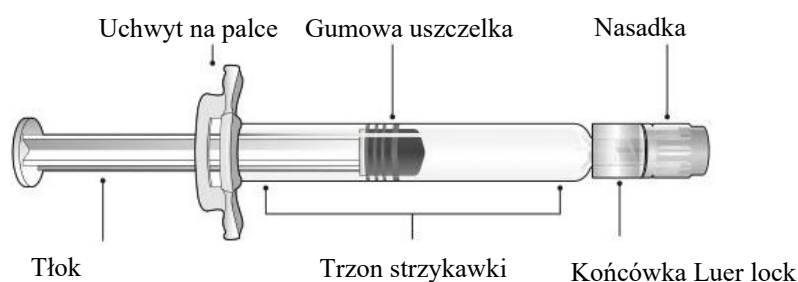
Beyfortus 50 mg (50 mg/0,5 ml) w ampułko-strzykawce z fioletowym tłokiem.

Beyfortus 100 mg (100 mg/1 ml) w ampułko-strzykawce z jasnoniebieskim tłokiem.



Elementy ampułko-strzykawki, patrz Rycina 1.

Rycina 1: Elementy strzykawki z końcówką Luer lock



Krok 1: Trzymając końcówkę Luer lock jedną ręką (należy unikać chwytania za tłok lub trzon strzykawki), zdjąć nasadkę strzykawki, odkręcając ją drugą ręką w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.

Krok 2: Połączyć igłę ze złączem typu Luer lock z ampułko-strzykawką delikatnie przekręcając igłę w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara do ampułko-strzykawki, do momentu wycucia lekkiego oporu.

Krok 3: Trzymać trzon strzykawki jedną ręką, a drugą ręką ostrożnie zdjąć osłonę z igły. Podczas zdejmowania osłony nie należy chwycić za tłok, ponieważ może to spowodować przemieszczenie się gumowej uszczelki. Nie dotykać igły i uważać, by igła nie dotykała żadnej powierzchni. Nie nakładać ponownie osłony na igłę ani nie odłączać jej od strzykawki.

Krok 4: Podać całą zawartość ampułko-strzykawki we wstrzyknięciu domięśniowym, najlepiej w przednio-boczną część uda. Nie należy rutynowo wybierać mięśnia pośladkowego jako miejsca wstrzyknięcia ze względu na ryzyko uszkodzenia nerwu kulszowego.

Krok 5: Zużyta strzykawkę wraz z igłą należy natychmiast wyrzucić do odpowiedniego pojemnika na ostre odpady lub usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Jeżeli wymagane są dwa wstrzyknięcia, należy powtórzyć kroki 1-5 w innym miejscu wstrzyknięcia.

Usuwanie

Każda ampułko-strzykawka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1689/001	50 mg, 1 ampułko-strzykawka do jednorazowego użycia
EU/1/22/1689/002	50 mg, 1 ampułko-strzykawka do jednorazowego użycia z igłami
EU/1/22/1689/003	50 mg, 5 ampułko-strzykawk do jednorazowego użycia
EU/1/22/1689/004	100 mg, 1 ampułko-strzykawka do jednorazowego użycia
EU/1/22/1689/005	100 mg, 1 ampułko-strzykawka do jednorazowego użycia z igłami
EU/1/22/1689/006	100 mg, 5 ampułko-strzykawk do jednorazowego użycia

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 października 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03/2026

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>