

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Beyfortus 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Beyfortus 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Beyfortus 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 50 mg нирсевимаб (nirsevimab) в 0,5 ml (100 mg/ml).

Beyfortus 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 100 mg нирсевимаб (nirsevimab) в 1 ml (100 mg/ml).

Нирсевимаб е човешко имуноглобулин G1 капа (IgG1κ) моноклонално антитяло, произведено в клетки от яйчник на китайски хамстер (СНО) чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 0,1 mg полисорбат 80 (E433) във всяка доза от 50 mg (0,5 ml) и 0,2 mg във всяка доза от 100 mg (1 ml) (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър до опалесцентен, безцветен до жълт разтвор с pH 6,0.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Beyfortus е показан за превенция на заболяване с респираторно-синцитиален вирус (РСВ) на долните дихателни пътища при:

- Новородени и кърмачета по време на първия си сезон на РСВ.
- Деца на възраст до 24 месеца, които остават уязвими за тежко заболяване с РСВ по време на втория си РСВ сезон (вж. точка 5.1).

Beyfortus трябва да се използва в съответствие с наличните официални препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Кърмачета по време на първия си сезон на РСВ:

Препоръчителната доза е единична доза 50 mg, приложена интрамускулно, за деца с телесно тегло <5 kg и единична доза 100 mg, приложена интрамускулно, за деца с телесно тегло ≥ 5 kg.

Beufortus трябва да се прилага от раждането за деца, родени по време на сезона на РСВ. При други деца, родени извън сезона, Beufortus трябва да се прилага в идеалния случай преди сезона на РСВ.

Дозирането при деца с телесно тегло от 1,0 kg до <1,6 kg се базира на екстраполация, липсват клинични данни. Очаква се експозицията при деца <1 kg да доведе до по-високи експозиции, отколкото при тези с по-голямо тегло. Ползите и рисковете от употребата на нирсевимаб при деца <1 kg трябва внимателно да се обмислят.

Налични са ограничени данни при екстремно недоносени деца (гестационна възраст (ГВ) <29 седмици) на възраст под 8 седмици. Липсват клинични данни при деца с постменструална възраст (гестационна възраст при раждане плюс хронологична възраст) по-малко от 32 седмици (вж. точка 5.1).

Деца, които остават уязвими за тежко заболяване с РСВ по време на втория си РСВ сезон

Препоръчителната доза е единична доза от 200 mg, приложена като две интрамускулни инжекции (2 x 100 mg). Beufortus трябва да се приложи в идеалния случай преди началото на втория сезон на РСВ.

За лица, подложени на сърдечна операция с кардиопулмонален байпас, може да се приложи допълнителна доза веднага щом лицето се стабилизира след операцията, за да се осигурят адекватни серумни нива на нирсевимаб. Ако е в рамките на 90 дни след получаване на първата доза Beufortus, допълнителната доза по време на първия сезон на РСВ трябва да е 50 mg или 100 mg според телесното тегло или 200 mg по време на втория РСВ сезон. Ако от приема на първата доза са изминали повече от 90 дни, допълнителната доза може да бъде единична доза 50 mg независимо от телесното тегло по време на първия сезон на РСВ или 100 mg по време на втория РСВ сезон, за да се покрие останалата част от сезона на РСВ.

Безопасността и ефикасността на нирсевимаб при деца на възраст от 2 до 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Beufortus е само за интрамускулно приложение.

Прилага се интрамускулно, за предпочитане в антеролатералната част на бедрото. Седалищният мускул не трябва да се използва рутинно като място за инжектиране, поради риск от увреждане на седалищния нерв. Ако са необходими две инжекции, следва да се използват различни места на инжектиране.

За указания относно предпазните мерки, които трябва да бъдат взети преди работа с лекарствения продукт, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Свръхчувствителност, включително анафилаксия

Съобщавани са сериозни реакции на свръхчувствителност след приложение на Beyfortus. Анафилаксия е била наблюдавана при човешки имуноглобулин G1 моноклонални антитела (IgG1). Ако се появят признаци и симптоми на анафилаксия или друга клинично значима реакция на свръхчувствителност, незабавно прекратете приложението и започнете прилагане на подходящи лекарствени продукти и/или поддържаща терапия.

Клинично значими нарушения на кръвосъсирването

Както при всички други интрамускулни инжекции, нирсевимаб трябва да се прилага с повишено внимание при лица с тромбоцитопения или някакво коагулационно нарушение.

Полисорбат 80 (E433)

Този лекарствен продукт съдържа 0,1 mg полисорбат 80 във всяка доза 50 mg (0,5 ml) и 0,2 mg във всяка доза 100 mg (1 ml). Полисорбатите могат да предизвикат алергични реакции.

Имунокомпрометирани деца

При някои имунокомпрометирани деца със заболявания, свързани със загуба на протеини, е наблюдаван висок клирънс на нирсевимаб в клинични изпитвания (вж. точка 5.2) и нирсевимаб може да не осигури същото ниво на защита при тези лица.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Моноклоналните антитела обикновено не притежават значим потенциал за взаимодействие, тъй като те не влияят пряко върху цитохром Р450 ензимите и не са субстрати на чернодробните или бъбречните транспортери. Косвени ефекти върху цитохром Р450 ензимите са малко вероятни, тъй като таргетът на нирсевимаб е екзогенен вирус.

Нирсевимаб не повлиява на обратно транскриптазна полимеразна верижна реакция (RT-PCR) или диагностични тестове за бързо установяване на РСВ, които използват налични на пазара антитела, таргетиращи антигенни участъци I, II или IV върху фузионния (F) протеин на РСВ.

Едновременно приложение с ваксини

Тъй като нирсевимаб е моноклонално антитяло – пасивна имунизация, специфична за РСВ, не се очаква той да се намеси в активния имунен отговор към едновременно прилагани ваксини.

Има ограничен опит с едновременно приложение на ваксини. В клинични изпитвания когато нирсевимаб е прилаган заедно с рутинните детски ваксини, профилът на безопасност и реактогенност при схемата за едновременно прилагане е подобен на профила на детските ваксини, прилагани самостоятелно. Нирсевимаб може да се прилага едновременно с детски ваксини.

Нирсевимаб не трябва да се смесва с друга ваксина в една спринцовка или флакон (вж. точка 6.2). При едновременно приложение с инжекционни ваксини, те трябва да се прилагат с отделни спринцовки и на различни места на инжектиране.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Неприложимо

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Неприложимо

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честата нежелана реакция е обрив (0,7%), появяващ се в рамките на 14 дни след приложение на дозата. По-голямата част от случаите са леки до умерени по сила. Освен това се съобщава за пирексия и реакции на мястото на инжектиране с честота съответно 0,5% и 0,3% в рамките на 7 дни след приложението на дозата. Реакциите на мястото на инжектиране не са сериозни.

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

В Таблица 1 са представени нежеланите реакции, съобщени при 2 966 деца, родени на и преди термина (ГВ ≥ 29 седмици), получавали нирсевимаб в клинични изпитвания, както и в условията след пускане на пазара (вж. точка 4.4).

Нежеланите реакции, съобщени от контролирани клинични изпитвания, са класифицирани по системо-органен клас по MedDRA. Във всеки системо-органен клас предпочитаните термини са подредени в низходящ ред по отношение на честотата и след това в низходящ ред по отношение на сериозността. По честота на поява нежеланите реакции се определят като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани лекарствени реакции

Системо-органен клас по MedDRA	Предпочитан термин по MedDRA	Честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност ^a	С неизвестна честота
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив ^b	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакция на мястото на инжектиране ^b	Нечести
	Пирексия	Нечести

^a Нежелана реакция от спонтанно съобщаване.

^b Обрив се определя от следните групирани предпочитани термини: обрив, макулопапулозен обрив, макулозен обрив.

^b Реакция на мястото на инжектиране се определя от следните групирани предпочитани термини: реакция на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране, индурация на мястото на инжектиране, оток на мястото на инжектиране, подуване на мястото на инжектиране.

Кърмачета с повишен риск от тежко РСВ заболяване по време на първия си сезон

Безопасността е оценена в проучването MEDLEY при 918 кърмачета с повишен риск от тежко РСВ заболяване, включително 196 екстремно недоносени деца (ГВ <29 седмици) и 306 деца с хронично белодробно заболяване при недоносеност, или хемодинамично значимо вродено сърдечно заболяване, влизащи в първия си сезон на РСВ, които са получили нирсевимаб (n=614) или паливизумаб (n=304). Профилът на безопасност на нирсевимаб при кърмачета, получили нирсевимаб по време на първия си сезон на РСВ е сравним с профила на компаратора паливизумаб и съответства на профила на безопасност на нирсевимаб при деца, родени на и преди термина с ГВ ≥ 29 седмици (D5290C00003 и MELODY).

Кърмачета, които остават уязвими за тежко заболяване с РСВ по време на втория си сезон Безопасността е оценена в проучване MEDLEY при 220 деца с хронично белодробно заболяване при недоносеност или хемодинамично значимо вродено сърдечно заболяване, които са получили нирсевимаб или паливизумаб през първия си РСВ сезон и са продължили да получават нирсевимаб през втория си сезон на РСВ (180 участници са получили нирсевимаб през първия и втория сезон, 40 са получили паливизумаб през първия сезон и нирсевимаб през втория сезон). Профилът на безопасност на нирсевимаб при деца, които са получили нирсевимаб през втория си сезон на РСВ, съответства на профила на безопасност на нирсевимаб при доносени и недоносени деца ГВ ≥ 29 седмици (проучвания D5290C00003 и MELODY).

Безопасността също така е оценена в проучването MUSIC – открито, неконтролирано изпитване с една доза при 100 имунокомпрометирани кърмачета и деца на възраст ≤ 24 месеца, които са получили нирсевимаб през първия или втория си сезон на РСВ. То включва участници, отговарящи на поне едно от следните условия: имунна недостатъчност (комбинирана, на антитела или с друга етиология) (n=33); системна високодозова терапия с кортикостероиди (n=29); трансплантация на орган или костен мозък (n=16); получаващи имуносупресивна химиотерапия (n=20); друго имуносупресивно лечение (n=15) и инфекция с HIV (n=8). Профилът на безопасност на нирсевимаб съответства с този, очакван при популация от имунокомпрометирани деца и с профила на безопасност на нирсевимаб при доносени и недоносени деца (ГВ ≥ 29 седмици) (проучвания D5290C00003 и MELODY).

Профилът на безопасност на нирсевимаб при деца по време на втория си сезон на РСВ съответства на профила на безопасност на нирсевимаб, наблюдаван по време на първия си сезон на РСВ.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Липсва специфично лечение при предозиране на нирсевимаб. В случай на предозиране пациентът трябва да се наблюдава за поява на нежелани реакции и да му се осигури съответното симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имунни серуми и имуноглобулини, противовирусни моноклонални антитела, АТС код: J06BD08

Механизъм на действие

Нирсевимаб е рекомбинантно неутрализиращо човешко IgG1k моноклонално антитяло с дълго действие, насочено към префузионната конформация на протеин F на РСВ, което е модифицирано с тройна аминокиселинна субституция (YTE) в Fc-края за удължаване на серумния полуживот. Нирсевимаб се свързва със силно консервиран епитоп в антигенно място Ø на префузионния протеин с дисоциационни константи $K_D = 0,12 \text{ nm}$ и $K_D = 1,22 \text{ nm}$ съответно за подтип А и В щамове на РСВ. Нирсевимаб инхибира най-важния етап на мембранна фузия в процеса на проникване на вируса, неутрализира вируса и блокира клетъчното сливане.

Фармакодинамични ефекти

Антивирусна активност

Неутрализиращата активност на клетъчна култура на нирсевимаб срещу РСВ е измерена в модел доза-отговор с помощта на култивирани Нер-2 клетки. Нирсевимаб неутрализира изолати на РСВ А и РСВ В с медиана на стойностите на EC_{50} съответно 3,2 ng/ml (диапазон 0,48 до 15 ng/ml) и 2,9 ng/ml (диапазон 0,3 до 59,7 ng/ml). Клиничните изолати на РСВ (70 РСВ А и 49 РСВ В) са събрани в периода между 2003 и 2017 г. от участници в САЩ, Австралия, Нидерландия, Италия, Китай и Израел и са кодирани най-често срещаните секвенционни полиморфизми на РСВ F, открити в циркулиращите щамове.

Нирсевимаб показва *in vitro* свързване към имобилизирани човешки FcγRs (FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB и FcγRIII) и еквивалентна неутрализираща активност в сравнение с основните моноклонални антитела, IG7 и IG7-TM (Fc-край модифициран за намаляване на свързването с FcR и на ефекторната функция). При модел на РСВ-инфекция на памуков плъх, IG7 и IG7-TM показват сравнима доза-зависима редукция на репликацията на РСВ в белите дробове и носните конхи, което убедително предполага, че защитата от РСВ-инфекция зависи по-скоро от неутрализиращата активност на нирсевимаб, отколкото от Fc-медираната ефекторна функция.

Антивирусна резистентност

В клетъчна култура

Избягващи варианти са избрани след три пасажа в клетъчна култура на щамове РСВ A2 и B9320 в присъствието на нирсевимаб. Рекомбинантните варианти на РСВ А, показващи намалена чувствителност към нирсевимаб, включват вариантите с установени замествания на N67I+N208Y (103-кратно в сравнение с референтния). Рекомбинантните варианти на РСВ В, показващи намалена чувствителност към нирсевимаб, включват вариантите с установени замествания на N208D (>90 000-кратно), N208S (>24 000-кратно), K68N+N201S (>13 000-кратно) или K68N+N208S (>90 000-кратно). Всички замествания, свързани с резистентност, идентифицирани сред вариантите, избягващи неутрализацията, са разположени в мястото на свързване на нирсевимаб (аминокиселини 62-69 и 196-212) и е показано, че намаляват афинитета на свързване към РСВ F протеина.

В клинични изпитвания

В MELODY, MEDLEY и MUSIC нито един участник с лекувана РСВ-инфекция на долните дихателни пътища (MA RSV LRTI, medically attended RSV lower respiratory tract infection) не е имал РСВ-изолат, който съдържа замествания, свързани с резистентност към нирсевимаб, във всички групи на лечение.

В D5290C00003 (участници, получили единична доза 50 mg нирсевимаб, независимо от теглото към момента на прилагане на дозата) 2 от 40 участници в групата с MA RSV LRTI на нирсевимаб, са имали РСВ-изолат, който съдържа замествания, свързани с резистентност към нирсевимаб. Нито един участник в групата на плацебо, не е имал РСВ-изолат, който съдържа заместване, свързано с резистентност към нирсевимаб. Рекомбинантните варианти на РСВ В, съдържащи идентифицираните I64T+K68E+I206M+Q209R (>447,1-кратно) или N208S (>386,6-кратно) секвенциални вариации на F протеина в мястото на свързване на нирсевимаб, придават намалена чувствителност към неутрализация от нирсевимаб.

Нирсевимаб запазва активност срещу рекомбинантен РСВ, съдържащ замествания, свързани с резистентност към паливизумаб, идентифицирани в молекулярно-епидемиологични проучвания и при вариантите, избягващи неутрализацията от паливизумаб. Възможно е варианти, резистентни към нирсевимаб, да имат кръстосана резистентност към други моноклонални антитела, насочени към F протеина на РСВ.

Имуногенност

Често се откриват антилекарствени антитела (anti-drug antibodies, ADA).

Използваният тест за имуногенност има ограничения при откриването на ADA в ранна фаза (преди 361 ден) при наличие на високи концентрации на лекарственото вещество, поради което честотата на ADA може да не е била окончателно определена. Влиянието върху клирънса на нирсевимаб не е уточнено. Лица, които са били ADA-положителни на 361 ден са имали намалени нива на концентрация на нирсевимаб на 361 ден, в сравнение с ADA-отрицателни лица, получили нирсевимаб.

Влиянието на ADA върху ефикасността на нирсевимаб не е определено. Не са наблюдавани доказателства за въздействие на ADA върху безопасността.

Клинична ефикасност

Ефикасността и безопасността на нирсевимаб са оценени в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани многоцентрови изпитвания (D5290C00003 [Фаза IIb] и MELODY [Фаза III]) за превенция на MA РСВ-инфекция на долните дихателни пътища (ДДП) при деца, родени на и преди термина (ГВ ≥ 29 седмици), влизащи в първия си сезон на РСВ. Безопасността и фармакокинетиката на нирсевимаб също са оценени в рандомизирано, двойносляпо, контролирано с паливизумаб многоцентрово изпитване (MEDLEY [Фаза II/III]) при деца с ГВ <35 седмици с повишен риск за тежко РСВ заболяване, включително екстремно недоносени деца (ГВ <29 седмици) и деца с хронично белодробно заболяване при недоносеност, или хемодинамично значимо вродено сърдечно заболяване, влизащи в първия си сезон на РСВ и деца с хронично белодробно заболяване при недоносеност или хемодинамично значимо вродено сърдечно заболяване, влизащи във втория си сезон на РСВ. Безопасността и фармакокинетиката на нирсевимаб са също така оценени в отворено, неконтролирано, многоцентрово проучване с една доза (MUSIC [Фаза II]) при имунокомпрометирани кърмачета и деца на възраст ≤ 24 месеца.

Ефикасност срещу МА RSV LRTI, хоспитализация по повод МА RSV LRTI и много тежка МА RSV LRTI при деца, родени на и преди термина (D5290C00003 и MELODY)

D5290C00003 рандомизира общо 1 453 деца с висока и умерена степен на недоносеност (ГВ ≥ 29 до < 35 седмици), влизащи в първия си сезон на РСВ, (2:1) да получат единична интрамускулна доза 50 mg нирсевимаб или плацебо. Към момента на рандомизация 20,3% са с ГВ ≥ 29 до < 32 седмици; 79,7% са с ГВ ≥ 32 до < 35 седмици; 52,4% са момчета; 72,2% са бели; 17,6% са от африкански произход; 1,0% са азиатци; 59,5% са с тегло < 5 kg (17,0% $< 2,5$ kg); 17,3% от децата са на възраст $\leq 1,0$ месец, 35,9% са на възраст $> 1,0$ до $\leq 3,0$ месеца, 32,6% са на възраст $> 3,0$ до $\leq 6,0$ месеца и 14,2% са на възраст $> 6,0$ месеца.

MELODY (Първична кохорта) рандомизира общо 1 490 доносени и късно недоносени деца (ГВ ≥ 35 седмици), влизащи в първия си сезон на РСВ, (2:1) да получат единична интрамускулна доза нирсевимаб (50 mg нирсевимаб, ако са с тегло < 5 kg или 100 mg нирсевимаб, ако са с тегло ≥ 5 kg към момента на прилагане на дозата) или плацебо. Към момента на рандомизация, 14,0% са с ГВ ≥ 35 до < 37 седмици; 86,0% са с ГВ ≥ 37 седмици; 51,6% са момчета; 53,5% са бели; 28,4% са от африкански произход; 3,6% са азиатци; 40,0% са с тегло < 5 kg (2,5% $< 2,5$ kg); 24,5% от децата са на възраст $\leq 1,0$ месец, 33,4% са на възраст $> 1,0$ до $\leq 3,0$ месеца, 32,1% са на възраст $> 3,0$ до $\leq 6,0$ месеца и 10,0% са на възраст $> 6,0$ месеца.

Изпитванията изключват децата с анамнеза за хронично белодробно заболяване при недоносеност/бронхопулмонална дисплазия или хемодинамично значимо вродено сърдечно заболяване (с изключение на децата с неусложнено вродено сърдечно заболяване). Демографските и изходните характеристики са сравними между групата, получаваща нирсевимаб, и групата, получаваща плацебо, в двете изпитвания.

Първичната крайна точка в D5290C00003 и MELODY (Първична кохорта) е честотата на лекувана инфекция на долните дихателни пътища (включително хоспитализация), причинена от РСВ (МА RSV LRTI), потвърдена с RT-PCR тест, охарактеризирана предимно като бронхиолит или пневмония, в продължение на 150 дни след прилагане на дозата. Признаците на инфекция на ДДП се определят с наличието на една от следните находки при физикалния преглед, сочещи засягане на долните дихателни пътища (например, сонорни хрипове, крепитации или хрипове), и най-малко един признак на клинична тежест (повишена дихателна честота, хипоксемия, остра хипоксична или вентилаторна недостатъчност, новопоявила се апнея, раздуване на носа, ретракции, сумтене или дехидратация поради респираторен дистрес). Вторичната крайна точка е честотата на хоспитализация при кърмачета с МА RSV LRTI. Хоспитализация поради РСВ се определя като хоспитализация поради инфекция на ДДП с положителен тест за РСВ или влошаване на респираторния статус и положителен тест за РСВ при вече хоспитализиран пациент. Оценена е също така много тежка МА RSV LRTI, определена като МА RSV LRTI с хоспитализация и необходимост от допълнителен кислород или интравенозни течности.

Ефикасността на нирсевимаб при деца, родени на и преди термина (ГВ ≥ 29 седмици), навлизащи в първия си РСВ сезон срещу МА RSV LRTI, МА RSV LRTI с хоспитализация и много тежка МА RSV LRTI е показана в Таблица 2.

Таблица 2: Ефикасност при деца, родени на и преди термина срещу MA RSV LRTI, MA RSV LRTI с хоспитализация и много тежка MA RSV LRTI в продължение на 150 дни след приложение на дозата, D5290C00003 и MELODY (Първична кохорта)

Група	Лечение	N	Честота % (n)	Ефикасност ^a (95% CI)
Ефикасност при деца срещу MA RSV LRTI в продължение на 150 дни след приложение на дозата				
Недоносени висока и умерена степен ГВ ≥29 до <35 седмици (D5290C00003) ⁶	Нирсевимаб	969	2,6 (25)	70,1% (52,3, 81,2) ⁸
	Плацебо	484	9,5 (46)	
Доносени и късно недоносени ГВ ≥35 седмици (MELODY Първична кохорта)	Нирсевимаб	994	1,2 (12)	74,5% (49,6, 87,1) ^г
	Плацебо	496	5,0 (25)	
Ефикасност при деца срещу MA RSV LRTI с хоспитализация в продължение на 150 дни след приложение на дозата				
Недоносени висока и умерена степен ГВ ≥29 до <35 седмици (D5290C00003) ⁶	Нирсевимаб	969	0,8 (8)	78,4% (51,9, 90,3) ⁸
	Плацебо	484	4,1 (20)	
Доносени и късно недоносени ГВ ≥35 седмици (MELODY Първична кохорта)	Нирсевимаб	994	0,6 (6)	62,1% (-8,6, 86,8)
	Плацебо	496	1,6 (8)	
Ефикасност при деца срещу много тежка MA RSV LRTI в продължение на 150 дни след приложение на дозата				
Недоносени висока и умерена степен ГВ ≥29 до <35 седмици (D5290C00003) ⁶	Нирсевимаб	969	0,4(4)	87,5% (62,9, 95,8) ^г
	Плацебо	484	3,3 (16)	
Доносени и късно недоносени ГВ ≥35 седмици (MELODY Първична кохорта)	Нирсевимаб	994	0,5 (5)	64,2% (-12,1, 88,6) ^г
	Плацебо	496	1,4 (7)	

^a Въз основа на намаляване на относителния риск спрямо плацебо.

^b Всички участници, които са получили 50 mg, независимо от теглото по време на дозирането.

^b Контролирано за множественост – предварително определено; p-стойност ≤0,001.

^г Не е контролирано за множественост.

Подгруповият анализ на първичната крайна точка за ефикасност по гестационна възраст, пол, раса и регион сочи, че резултатите съответстват на общата популация.

Оценена е тежестта на случаите на обостряне при участници, хоспитализирани по повод MA RSV LRTI. Процентът на участниците, нуждаещи се от допълнителен кислород, е 44,4% (4/9) спрямо 81,0% (17/21), на участниците, нуждаещи се от постоянно положително налягане в дихателните пътища [CPAP, continuous positive airway pressure]/високопоточна назална канюла [HFNC, high flow nasal cannula], е 11,1% (1/9) спрямо 23,8% (5/21) и 0% (0/9) спрямо 28,6% (6/21) участници са приети в отделение за интензивно лечение съответно за нирсевимаб и плацебо.

MELODY продължава да включва деца след първичния анализ и общо 3 012 деца са рандомизирани да получат Beyfortus (n=2 009) или плацебо (n=1 003). Ефикасността на нирсевимаб срещу MA RSV LRTI, MA RSV LRTI с хоспитализация, и много тежка MA RSV LRTI в продължение на 150 дни след приложение на дозата е намаляване на относителния риск съответно със 76,4% (95% CI 62,3, 85,2), 76,8% (95% CI 49,4, 89,4) и 78,6% (95% CI 48,8, 91,0).

Честотата на MA RSV LRTI събития през втория сезон (361 до 510 ден след дозата) е сходна и в двете групи на лечение [19 (1,0%) от получилите нирсевимаб и 10 (1,0%) от получилите плацебо].

Ефикасност срещу MA RSV LRTI при кърмачета с повишен риск и деца, които остават уязвими за тежко РСВ заболяване по време втория си сезон (MEDLEY и MUSIC)

MEDLEY рандомизира общо 925 кърмачета с повишен риск за тежко РСВ заболяване, включително кърмачета с хронично белодробно заболяване при недоносеност или хемодинамично значимо вродено сърдечно заболяване и недоносени кърмачета с ГВ <35 седмици, влизащи в първия си сезон на РСВ. Кърмачетата получават единична интрамускулна доза (2:1) нирсевимаб (50 mg нирсевимаб, ако са с тегло <5 kg или 100 mg нирсевимаб, ако са с тегло ≥5 kg към момента на приложение на дозата), последвана от 4 интрамускулни дози плацебо веднъж месечно или 5 интрамускулни дози всеки месец 15 mg/kg паливизумаб. Към момента на рандомизация 21,6% са с ГВ <29 седмици; 21,5% са с ГВ ≥29 до <32 седмици; 41,9% са с ГВ ≥32 до <35 седмици; 14,9% са с ГВ ≥35 седмици. От тези кърмачета, 23,5% са имали хронично белодробно заболяване при недоносеност; 11,2% са имали хемодинамично значимо вродено сърдечно заболяване; 53,5% са момчета; 79,2% са бели; 9,5% са с африкански произход; 5,4% са азиатци; 56,5% тежат <5 kg (9,7% са <2,5 kg); 11,4% от кърмачетата са на възраст ≤1,0 месец, 33,8% са на възраст >1,0 до ≤3,0 месеца, 33,6% са на възраст >3,0 месеца до ≤6,0 месеца и 21,2% са на възраст >6,0 месеца.

Деца с повишен риск за тежко РСВ заболяване с хронично белодробно заболяване при недоносеност или хемодинамично значимо вродено сърдечно заболяване на възраст ≤24 месеца, които остават уязвими, са продължили в проучването за втори сезон на РСВ. Участниците получили нирсевимаб по време на първия си сезон на РСВ, са получили втора еднократна доза 200 mg нирсевимаб, влизайки във втория си сезон на РСВ (n=180), последвана от 4 интрамускулни дози плацебо веднъж месечно. Пациентите, получили паливизумаб през първия си сезон на РСВ са повторно рандомизирани 1:1 в групата на нирсевимаб или на паливизумаб, влизащи във втория си сезон на РСВ. Пациентите в групата на нирсевимаб (n=40) са получили единична фиксирана доза от 200 mg, последвана от 4 интрамускулни дози плацебо веднъж месечно. Пациентите от групата на паливизумаб (n=42) са получили 5 интрамускулни дози 15 mg/kg паливизумаб веднъж месечно. От тези деца 72,1% са имали хронично белодробно заболяване при недоносеност, 30,9% са имали хемодинамично значимо вродено сърдечно заболяване; 57,6% са момчета; 85,9% са бели; 4,6% са от африкански произход; 5,4% са азиатци; и 2,3% са с тегло <7 kg. Демографските и изходните характеристики са сравними между групите нирсевимаб/нирсевимаб, паливизумаб/нирсевимаб и паливизумаб/паливизумаб.

Ефикасността на нирсевимаб при кърмачета с повишен риск за тежко РСВ заболяване, включително и екстремно недоносени кърмачета (ГВ <29 седмици), влизащи в първия си сезон на РСВ, и деца с хронично белодробно заболяване при недоносеност или хемодинамично значимо вродено сърдечно заболяване на възраст ≤24 месеца, влизащи в първия или втория си сезон на РСВ е установена чрез екстраполация от ефикасността на нирсевимаб в D5290C00003 и MELODY (Първична кохорта) въз основа на фармакокинетичната експозиция (вж. точка 5.2). В MEDLEY честотата на MA RSV LRTI в продължение на 150 дни след приложение на дозата е 0,6% (4/616) в групата, получаваща нирсевимаб, и 1,0% (3/309) в групата, получаваща паливизумаб по време на първия сезон на РСВ. Няма случаи на MA RSV LRTI в продължение на 150 дни след прилагане на дозата във втория сезон на РСВ.

В MUSIC, ефикасността при 100 имунокомпроментирани новородени и деца на възраст ≤24 месеца, получили препоръчителната доза нирсевимаб е установена чрез екстраполация от ефикасността на нирсевимаб в D5290C00003 и MELODY (Първична кохорта) въз основа на фармакокинетичната експозиция (вж. точка 5.2). Няма случаи на MA RSV LRTI в продължение на 150 дни след прилагане на дозата.

Продължителност на защитата

Въз основа на клинични и фармакокинетични данни продължителността на защитата, осигурена от нирсевимаб, е най-малко 5 месеца.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните свойства на нирсевимаб се базират на данни от отделни проучвания и популационни фармакокинетични анализи. Фармакокинетиката на нирсевимаб е пропорционална на дозата при деца и възрастни след приложение на клинично значими интрамускулни дози в диапазон на дозата от 25 mg до 300 mg.

Абсорбция

След интрамускулно приложение максималната концентрация се достига в рамките на 6 дни (диапазон 1 до 28 дни) и изчислената абсолютна бионаличност е 84%.

Разпределение

Изчисленият централен и периферен обем на разпределение на нирсевимаб съответно е 216 ml и 261 ml за кърмачета с телесно тегло 5 kg. Обемът на разпределение нараства с увеличение на телесното тегло.

Биотрансформация

Нирсевимаб е човешко IgG1к моноклонално антитяло, което се разгражда чрез протеолитични ензими, широко разпространени в организма, и не се метаболизира чрез чернодробните ензими.

Елиминиране

Като типично моноклонално антитяло, нирсевимаб се елиминира чрез вътреклетъчен катаболизъм и няма данни за таргет-медиран клирънс при дозите, изследвани клинично.

Изчисленият клирънс на нирсевимаб е 3,42 ml/ден за кърмаче с тегло 5 kg, а терминалният полуживот е приблизително 71 дни. Клирънсът на нирсевимаб се увеличава с увеличаване на телесното тегло.

Специални популации

Раса

Няма клинично значим ефект от расата.

Бъбречно увреждане

Като типично IgG моноклонално антитяло, нирсевимаб не се отделя през бъбреците поради неговото голямо молекулно тегло, не се очаква промяна в бъбречната функция да повлияе върху клирънса на нирсевимаб. Въпреки това при един пациент с нефрозен синдром се наблюдава увеличен клирънс на нирсевимаб в клинични проучвания.

Чернодробно увреждане

IgG моноклоналните антитела не се отделят основно през чернодробния път. Въпреки това при някои пациенти с хронично чернодробно заболяване, което би могло да се асоциира със загуба на протеини, се наблюдава увеличен клирънс на нирсевимаб в клинични проучвания.

Кърмачета с повишен риск и деца, които остават уязвими за тежко РСВ заболяване по време на втория си сезон

Няма значимо влияние на хронично белодробно заболяване при недоносеност или хемодинамично значимо вродено сърдечно заболяване върху фармакокинетиката на нирсевимаб. Серумните концентрации на ден 151 от проучването MEDLEY съответстват на тези от проучването MELODY.

При деца с хронично белодробно заболяване при недоносеност или хемодинамично значимо вродено сърдечно заболяване (MEDLEY) и имунокомпроментирани деца (MUSIC), получили 200 mg доза нирсевимаб интрамускулно през втория си РСВ сезон, серумните експозиции са малко по-високи със значително припокриване в сравнение с тези в проучването MELODY (вж. таблица 3).

Таблица 3: Експозиция на интрамускулни дози нирсевимаб, средна стойност (стандартно отклонение) [диапазон], получена въз основа на индивидуалните фармакокинетични параметри на популацията

Проучване/Сезон	N (AUC)	AUC ₀₋₃₆₅ mg*ден/ml	AUC _{baseline CL} mg*ден/ml	N (серумна концентрация на ден 151)	Серумна концентрация на ден 151 µg/ml
MELODY (Първична кохорта)	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/Сезон 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/Сезон 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/Сезон 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/Сезон 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=площ под кривата серумна концентрация-време от 0-365 дни след доза. AUC_{baseline CL}=площ под кривата серумна концентрация-време, получена от *post hoc* стойности за клирънс при приложение. Серумна концентрация на ден 151 = концентрация на ден 151, ден на посещение 151 ± 14 дни.

Връзка(и) фармакокинетика/фармакодинамика

В D5290C00003 и MELODY (Първична кохорта) се наблюдава положителна корелация между площта под кривата концентрация-време AUC (площ под кривата, Area Under the Curve), въз основа на изходния клирънс, в серума над 12,8 mg ден/ml и по-ниската честота на MA RSV LRTI. На базата на тези резултати е избрана препоръчителната схема на прилагане, съдържаща 50 mg или 100 mg интрамускулна доза за кърмачета в техния първи сезон на РСВ и 200 mg интрамускулна доза за деца, влизащи във втория си РСВ сезон.

В MEDLEY >80% от кърмачетата с повишен риск за тежко РСВ заболяване, включително кърмачета, родени екстремно преждевременно (ГВ <29 седмици), влизащи в първия си сезон на РСВ, и кърмачета/деца с хронично белодробно заболяване при недоносеност или хемодинамично значимо вродено сърдечно заболяване, влизащи в първия или втория си сезон на РСВ, са постигнали експозиция на нирсевимаб, свързана със защита срещу РСВ (AUC в серума над 12,8 mg ден/ml), след единична доза (вж. точка 5.1).

В проучването MUSIC 75% (72/96) от имунокомпрометирани кърмачета/деца, влизащи в първия или втория си сезон на РСВ, са постигнали експозиция на нирсевимаб, свързана със

защита от РСВ. С изключение на 14 деца с повишен клирънс на нирсевимаб, 87% (71/82) са постигнали експозиция на нирсевимаб, свързана със защита от РСВ.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане и за тъканна кръстосана реактивност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-хистидин
L-хистидинов хидрохлорид
L-аргининов хидрохлорид
Захароза
Полисорбат 80 (E433)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

Beufortus може да се съхранява на стайна температура (20°C - 25°C) на място, защитено от светлина, за максимален период от 8 часа. След изтичане на това време спринцовката трябва да се изхвърли.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).
Да не се замразява.
Да не се разклаща или излага на пряка топлина.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка от силиконизирано стъкло тип I, с луер-лок (Luer lock) и глава на буталото с покритие от FluroTec.

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,5 ml или 1 ml разтвор.

Видове опаковки:

- 1 или 5 предварително напълнена(и) спринцовка(и) без игли.

- 1 предварително напълнена спринцовка, опакована с две отделни игли с различни размери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Този лекарствен продукт трябва да се прилага от обучен медицински специалист като се използват асептични техники, за да се гарантира стерилност.

Преди приложението, огледайте лекарствения продукт за видими частици и промяна на цвета. Лекарственият продукт е бистър до опалесцентен, безцветен до жълт разтвор. Не инжектирайте, ако течността е мътна, с променен цвят или ако съдържа големи частици или видими чужди частици.

Не използвайте, ако предварително напълнената спринцовка е изпускана или повредена или запечатващата лепенка върху картонената кутия е скъсана.

Указания за приложение

Beyfortus се предлага в предварително напълнена спринцовка от 50 mg и 100 mg. Проверете етикетите върху картонената опаковка и предварително напълнената спринцовка, за да се уверите, че сте избрали правилната опаковка от 50 mg или 100 mg според необходимостта.

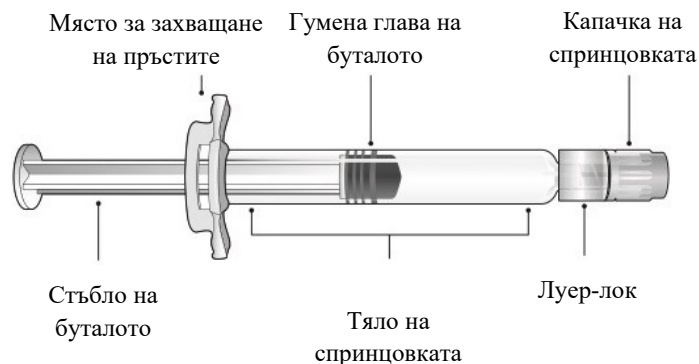
Beyfortus 50 mg (50 mg/0,5 ml) предварително напълнена спринцовка с лилаво стъбло на буталото.

Beyfortus 100 mg (100 mg/1 ml) предварително напълнена спринцовка със светлосиньо стъбло на буталото.



Вижте Фигура 1 за частите на предварително напълнената спринцовка.

Фигура 1: Части на луер-лок спринцовката



Стъпка 1: Като държите луер-лок накрайника в едната ръка (избягвайте да хващате стъблото на буталото или тялото на спринцовката), развийте капачката на спринцовката, като я завъртите обратно на часовниковата стрелка с другата ръка.

Стъпка 2: Прикрепете луер-лок игла към предварително напълнената спринцовка като внимателно завъртите иглата по посока на часовниковата стрелка върху предварителна напълнената спринцовка докато усетите леко съпротивление.

Стъпка 3: Хванете тялото на спринцовката с една ръка и внимателно издърпайте капачката на иглата направо с другата ръка. Не дръжте стъблото на буталото докато отстранявате капачката на иглата, тъй като гумената глава на буталото може да се премести. Не докосвайте иглата или не позволявайте тя да докосне някаква повърхност. Недейте да поставяте капачката отново върху иглата или да отстранявате иглата от спринцовката.

Стъпка 4: Приложете цялото съдържание на предварително напълнената спринцовка като интрамускулна инжекция, за предпочитане в антеролатералната част на бедрото. Седалищният мускул не трябва да се използва като рутинно място за инжектиране, поради риск от увреждане на седалищния нерв.

Стъпка 5: Изхвърлете използваната спринцовка веднага заедно с иглата в контейнер за изхвърляне на остри предмети или в съответствие с местните изисквания.

Ако са необходими две инжекции, повторете стъпки 1-5 на различно място за инжектиране.

Изхвърляне

Всяка предварително напълнена спринцовка е предназначена само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1689/001	50 mg, 1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба
EU/1/22/1689/002	50 mg, 1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба с игли
EU/1/22/1689/003	50 mg, 5 предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба
EU/1/22/1689/004	100 mg, 1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба
EU/1/22/1689/005	100 mg, 1 предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба с игли
EU/1/22/1689/006	100 mg, 5 предварително напълнени спринцовки за еднократна употреба

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 31 октомври 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО
И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производител(и) на биологично активното вещество

AstraZeneca Pharmaceuticals LP Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, Maryland
21703
САЩ

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu,
Incheon, 21987,
Република Корея

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

AstraZeneca AB
Karlebyhusentren, Astraallen
152 57 Södertälje
Швеция

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА
НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в

съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ С 1 ИЛИ 5 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ, СЪС ИЛИ БЕЗ ИГЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Beufortus 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
нирсевиаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 50 mg нирсевиаб в 0,5 ml (100 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-хистидин, L-хистидинов хидрохлорид, L-аргининов хидрохлорид, захароза, полисорбат 80 (E433), вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка с 2 игли

5 предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНО(И) ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я), АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява, разклаща или излага на пряка топлина.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1689/001

1 предварително напълнена спринцовка без игли

EU/1/22/1689/002

1 предварително напълнена спринцовка с 2 игли

EU/1/22/1689/003

5 предварително напълнени спринцовки без игли

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Beyfortus 50 mg инжекция
нирсевимаб
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ С 1 ИЛИ 5 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ СПРИНЦОВКИ, СЪС ИЛИ БЕЗ ИГЛИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Beyfortus 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
нирсевиаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 100 mg нирсевиаб в 1 ml (100 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: L-хистидин, L-хистидинов хидрохлорид, L-аргининов хидрохлорид, захароза, полисорбат 80 (E433), вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка

1 предварително напълнена спринцовка с 2 игли

5 предварително напълнени спринцовки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интрамускулно приложение

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГО(И) СПЕЦИАЛНО(И) ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ(Я), АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява, разклаща или излага на пряка топлина.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1689/004

EU/1/22/1689/005

EU/1/22/1689/006

1 предварително напълнена спринцовка без игли

1 предварително напълнена спринцовка с 2 игли

5 предварително напълнени спринцовки без игли

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Beyfortus 100 mg инжекция
нирсевимаб
i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Beyfortus 50 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка Beyfortus 100 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка нирсевимаб (nirsevimab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която Вашето дете може да получи. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вашето дете да получи това лекарство, тъй като тя съдържа важна информация за Вас и Вашето дете.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако Вашето дете получи някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Beyfortus и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди на Вашето дете да бъде приложен Beyfortus
3. Как и кога се прилага Beyfortus
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Beyfortus
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Beyfortus и за какво се използва

Какво представлява Beyfortus

Beyfortus е лекарство, което се прилага като инжекция, за защита на кърмачета и деца на възраст под 2 години срещу *респираторно-синцитиален вирус* (РСВ). РСВ е често срещан респираторен вирус, който обикновено причинява леки симптоми, сравними с обикновена настинка. Въпреки това, особено при бебета, уязвими деца и по-възрастни хора, РСВ може да причини тежко заболяване, включително бронхиолит (инфекция на малките дихателни пътища в белите дробове) и пневмония (инфекция на белите дробове), което може да доведе до хоспитализация или дори смърт. Вирусът обикновено е по-често срещан през зимата.

Beyfortus съдържа активната съставка нирсевимаб, който е антитяло (белтък, предназначен да се свързва към конкретна мишена), свързващо се към белтък, от който се нуждае РСВ, за да инфектира организма. Свързвайки се към този белтък, Beyfortus блокира неговото действие като по този начин спира вируса да навлезе и инфектира човешките клетки.

За какво се използва Beyfortus

Beyfortus е лекарство за защита на Вашето дете от болест, причинена от РСВ.

2. Какво трябва да знаете, преди на Вашето дете да бъде приложен Beyfortus

Вашето дете не трябва да използва Beyfortus, ако е алергично към нирсевимаб или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Уведомете лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете, ако това се отнася за детето Ви. Ако не сте сигурни, консултирайте се с лекаря, фармацевта или медицинската сестра на Вашето дете преди да бъде приложено лекарството.

Ако Вашето дете прояви признаци на тежка алергична реакция, незабавно се свържете с лекаря.

Предупреждения и предпазни мерки

Незабавно уведомете Вашия лекар или потърсете медицинска помощ, ако забележите някакви признаци на **алергична реакция**, като например:

- затруднено дишане или преглъщане
- оток на лицето, устните, езика или гърлото
- силен сърбеж по кожата с червен обрив или подутини

Разговаряйте с Вашия лекуващ лекар преди детето Ви да получи Beyfortus, ако то има нисък брой на тромбоцитите (които спомагат кръвта да се съсирва), проблем с кръвосъсирването или лесно образуване на синини или ако приема антикоагулант (лекарство за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци).

При някои хронични заболявания, при които има висока загуба на протеини чрез урината или стомашно-чревния тракт, например нефрозен синдром и хронично чернодробно заболяване, нивото на защита на Beyfortus може да бъде намалено.

Beyfortus съдържа 0,1 mg полисорбат 80 във всяка доза 50 mg (0,5 ml) и 0,2 mg във всяка доза 100 mg (1 ml). Полисорбатите могат да предизвикат алергични реакции. Уведомете Вашия лекар, ако детето Ви има известни алергии.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца на възраст между 2 и 18 години, тъй като то не е проучено в тази група.

Други лекарства и Beyfortus

Не е известно Beyfortus да взаимодейства с други лекарства. Въпреки това уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако Вашето дете приема, наскоро е приемало или е възможно да приеме други лекарства.

Beyfortus може да се прилага едновременно с ваксини, които са част от националната имунизационна програма.

3. Как и кога се прилага Beyfortus

Beyfortus се прилага от медицински специалист като инжекция в мускула. Обикновено той се прилага във външната част на бедрото.

Препоръчителната доза е:

- 50 mg за деца с тегло под 5 kg и 100 mg за деца с тегло 5 kg или повече по време на първия си сезон на РСВ.
- 200 mg за деца, които остават уязвими за тежко заболяване с РСВ по време на втория си сезон на РСВ (приложена като 2 инжекции по 100 mg на отделни места).

Beyfortus трябва да се прилага преди сезона на РСВ. Вирусът обикновено е по-често срещан през зимата (известно като сезонът на РСВ). Ако Вашето дете е родено през зимата, Beyfortus трябва да се приложи след раждането.

Ако на Вашето дете предстои операция на сърцето, може да му бъде приложена допълнителна доза Beyfortus след операцията, за да се осигури адекватна защита през останалата част от сезона на РСВ.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите реакции могат да включват:

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 деца)

- обрив
- реакция на мястото на инжектиране (т.е., зачервяване, подуване и болка на мястото на инжектиране)
- висока температура

С неизвестна честота (не може да бъде оценено от наличните данни)

- алергични реакции

Съобщаване на нежелани реакции

Ако Вашето дете получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Beyfortus

Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра е отговорен(на) за съхранението на това лекарство и правилното изхвърляне на неизползвания продукт. Следващата информация е предназначена за медицински специалисти.

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). След изваждане от хладилника Beyfortus трябва да се пази от светлина и да се използва в рамките на 8 часа или да се изхвърли.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Да не се замразява, разклаща или излага на пряка топлина.

Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Beyfortus

- Активното вещество е нирсевимаб.

- Една предварително напълнена спринцовка с 0,5 ml разтвор съдържа 50 mg нирсевимаб.
- Една предварително напълнена спринцовка с 1 ml разтвор съдържа 100 mg нирсевимаб.
- Другите съставки са L-хистидин, L-хистидинов хидрохлорид, L-аргининов хидрохлорид, захароза, полисорбат 80 (E433) и вода за инжекции.

Как изглежда Beyfortus и какво съдържа опаковката

Beyfortus е безцветен до жълт инжекционен разтвор.

Beyfortus се предлага като:

- 1 или 5 предварително напълнена(и) спринцовка(и) без игли.
- 1 предварително напълнена спринцовка, опакована с две отделни игли с различен размер.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Франция

Производител

AstraZeneca AB
Karlebyhusentren, Astraallen
152 57 Södertälje
Швеция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 2 710.54.00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 2 710.54.00

Česká republika

Sanofi
s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis zrt
Tel.: +36 1 505 0055

Danmark

Sanofi A/S
Tfl: +45 4516 7000

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 54 54 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

Sanofi-aventis Norge AS
Tfl: + 47 67 10 71 00

Ελλάδα

BIANEE A.E.

Τηλ: +30.210.8009111

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI

Tel: + 353 (0) 1 4035 600

Ísland

Vistor

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

Österreich

Sanofi-Aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185-0

Polska

Sanofi Sp. z o. o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: + 351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40(21) 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 8-634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Преди приложението огледайте Beyfortus за видими частици и промяна на цвета. Beyfortus е бистър до опалесцентен, безцветен до жълт разтвор. Не инжектирайте Beyfortus, ако течността е мътна, с променен цвят или съдържа големи частици или видими чужди частици.

Не използвайте, ако предварително напълнената спринцовка Beyfortus е изпускана или повредена или запечатващата лепенка върху картонената кутия е скъсана.

Приложете цялото съдържание на предварително напълнената спринцовка като интрамускулна инжекция, за предпочитане в антеролатералната част на бедрото. Седалищният мускул не трябва да се използва рутинно като място за инжектиране, поради риск от увреждане на седалищния нерв.