

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Beyfortus 50 mg solución inyectable en jeringa precargada
Beyfortus 100 mg solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Beyfortus 50 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada contiene 50 mg de nirsevimab en 0,5 ml (100 mg/ml).

Beyfortus 100 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada contiene 100 mg de nirsevimab en 1 ml (100 mg/ml).

Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal humano de inmunoglobulina G1 kappa (IgG1 κ) producido en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene 0,1 mg de polisorbato 80 (E433) en cada dosis de 50 mg (0,5 ml) y 0,2 mg en cada dosis de 100 mg (1 ml) (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución transparente a opalescente, incolora a amarilla, pH 6.0.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Beyfortus está indicado para la prevención de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores producida por el Virus Respiratorio Sincitial (VRS) en:

- i. Neonatos y lactantes durante su primera temporada del VRS.
- ii. Niños de hasta 24 meses de edad que siguen siendo vulnerables a la enfermedad grave por VRS durante su segunda temporada de VRS (ver sección 5.1).

Beyfortus se debe usar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Lactantes durante su primera temporada de VRS

La dosis recomendada es una dosis única de 50 mg administrados vía intramuscular para lactantes con peso corporal <5 kg y una dosis única de 100 mg administrados vía intramuscular para lactantes con peso corporal \geq 5 kg.

Beyfortus se debe administrar desde el nacimiento en lactantes nacidos durante la temporada del VRS. Para otros nacidos fuera de la temporada, Beyfortus se debe administrar idealmente antes de la temporada del VRS.

La dosificación en lactantes con un peso corporal de 1,0 kg a <1,6 kg se basa en la extrapolación, no se dispone de datos clínicos. Se prevé que la exposición en lactantes de <1 kg de peso sea mayor que en aquellos que pesan más. Se deben considerar cuidadosamente los beneficios y los riesgos del uso de nirsevimab en lactantes de <1 kg de peso.

Se dispone de datos limitados en lactantes extremadamente prematuros (edad gestacional [EG] <29 semanas) de menos de 8 semanas de edad. No se dispone de datos clínicos en lactantes con una edad posmenstrual (edad gestacional al nacimiento más edad cronológica) de menos de 32 semanas (ver sección 5.1).

Niños que siguen siendo vulnerables a la enfermedad grave por VRS durante su segunda temporada de VRS

La dosis recomendada es una dosis única de 200 mg administrada en dos inyecciones intramusculares (2 x 100 mg). Beyfortus se debe administrar idealmente antes del inicio de la segunda temporada del VRS.

En individuos sometidos a cirugía cardíaca con bypass cardiopulmonar, se puede administrar una dosis adicional lo antes posible una vez que el individuo esté estable después de la cirugía, para asegurar niveles séricos adecuados de nirsevimab. En los primeros 90 días tras recibir la primera dosis de Beyfortus, la dosis adicional durante la primera temporada del VRS debe ser de 50 mg o 100 mg según el peso corporal, o de 200 mg durante la segunda temporada del VRS. Si han transcurrido más de 90 días después de la primera dosis, la dosis adicional podría ser una dosis única de 50 mg independientemente del peso corporal durante la primera temporada del VRS, o de 100 mg durante la segunda temporada del VRS, para cubrir el resto de la temporada del VRS.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de nirsevimab en niños de 2 a 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Beyfortus se administra únicamente mediante inyección intramuscular.

Se administra por vía intramuscular, preferiblemente en la cara anterolateral del muslo. El músculo glúteo no se debe utilizar de forma rutinaria como lugar de inyección ya que existe el riesgo de dañar el nervio ciático. Si se requieren dos inyecciones, se deben utilizar diferentes puntos de inyección.

Para instrucciones sobre requisitos especiales de manipulación, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Hipersensibilidad incluyendo anafilaxia

Después de la administración de Beyfortus se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad. Se ha observado anafilaxia con anticuerpos monoclonales, inmunoglobulina humana G1 (IgG1). Si se observan signos y síntomas de anafilaxia u otra reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa, suspenda inmediatamente la administración e inicie el tratamiento adecuado con medicamentos y/o terapia de soporte.

Trastornos hemorrágicos clínicamente significativos

Al igual que con otras inyecciones intramusculares, nirsevimab se debe administrar con precaución en individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación.

Niños inmunocomprometidos

En algunos niños inmunocomprometidos en condiciones de pérdida de proteínas, se ha observado en los ensayos clínicos un aclaramiento elevado de nirsevimab (ver sección 5.2), y nirsevimab puede no proporcionar el mismo nivel de protección en esos individuos.

Polisorbato 80 (E433)

Este medicamento contiene 0,1 mg de polisorbato 80 en cada dosis de 50 mg (0,5 ml) y 0,2 mg en cada dosis de 100 mg (1 ml). Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. Los anticuerpos monoclonales no suelen tener un potencial significativo de interacción, ya que no afectan directamente a las enzimas del citocromo P450 y no son sustratos de transportadores hepáticos o renales. Los efectos indirectos en las enzimas del citocromo P450 son poco probables ya que la diana de nirsevimab es un virus exógeno.

Nirsevimab no interfiere con la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) ni con los ensayos de diagnóstico de detección rápida de antígenos del VRS que emplean anticuerpos comerciales dirigidos al sitio antigénico I, II o IV de la proteína (F) de fusión del VRS.

Administración concomitante con vacunas

Dado que nirsevimab es un anticuerpo monoclonal, no se espera que una inmunización pasiva específica del VRS interfiera en la respuesta inmune activa de las vacunas coadministradas.

La experiencia en la coadministración con vacunas es limitada. En ensayos clínicos, cuando nirsevimab se administró con vacunas infantiles habituales, el perfil de seguridad y reactogenicidad del régimen coadministrado fue similar al de las vacunas infantiles administradas de forma aislada. Nirsevimab se puede administrar concomitantemente con vacunas infantiles.

Nirsevimab no se debe mezclar con ninguna vacuna en la misma jeringa o vial (ver sección 6.2). Cuando se administra concomitantemente con vacunas inyectables, se debe administrar con jeringas separadas y en diferentes lugares de inyección.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No procede.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente fue la erupción (0,7%) que se produjo en los 14 días posteriores a la dosis. La mayoría de los casos fueron de intensidad leve a moderada. Además, se notificaron pirexia y reacciones en el lugar de la inyección en una tasa de 0,5% y 0,3% dentro de los 7 días posteriores a la dosis, respectivamente. Las reacciones en el lugar de la inyección no fueron graves.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 1 presenta las reacciones adversas notificadas en 2 966 lactantes nacidos a término y prematuros (EG \geq 29 semanas) que recibieron nirsevimab en ensayos clínicos, y en datos pos comercialización (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos controlados se clasifican según la clasificación por órganos y sistemas (COS) de MedDRA. Dentro de cada COS, los términos preferentes se presentan en orden decreciente de frecuencia y después en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias de aparición de reacciones adversas se definen como: muy frecuentes (\geq 1/10); frecuentes (\geq 1/100 a $<$ 1/10); poco frecuentes (\geq 1/1 000 a $<$ 1/100); raras (\geq 1/10 000 a $<$ 1/1 000); muy raras ($<$ 1/10 000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas

MedDRA COS	Término preferente de MedDRA	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad ^a	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^b	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacción en el lugar de la inyección ^c	Poco frecuentes
	Pirexia	Poco frecuentes

^a Reacciones adversas de informes espontáneos.

^b La erupción se definió mediante los siguientes términos preferentes agrupados: erupción cutánea, erupción maculopapular, erupción macular.

^c La reacción en el lugar de la inyección se definió mediante los siguientes términos preferentes agrupados: reacción en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, edema en el lugar de la inyección, inflamación en el lugar de la inyección.

Lactantes con mayor riesgo de padecer la enfermedad grave por VRS en su primera temporada

La seguridad se evaluó en MEDLEY en 918 lactantes con mayor riesgo de padecer la enfermedad grave por VRS, incluidos 196 lactantes extremadamente prematuros (EG $<$ 29 semanas) y 306 lactantes con enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad, o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa, que recibieron nirsevimab (n=614) o palivizumab (n=304) entrando en su primera temporada del VRS. El perfil de seguridad de nirsevimab en lactantes que recibieron nirsevimab en su primera temporada de VRS fue comparable al del comparador palivizumab y consistente con el perfil

de seguridad de nirsevimab en lactantes a término y prematuros EG \geq 29 semanas (D5290C00003 y MELODY).

Niños que siguen siendo vulnerables a la enfermedad grave por VRS en su segunda temporada

La seguridad se evaluó en MEDLEY en 220 niños con enfermedad pulmonar crónica del prematuro o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa que recibieron nirsevimab o palivizumab en su primera temporada de VRS y pasaron a recibir nirsevimab al entrar en su segunda temporada de VRS (180 sujetos recibieron nirsevimab tanto en la temporada 1 como en la 2, 40 recibieron palivizumab en la temporada 1 y nirsevimab en la temporada 2). El perfil de seguridad de nirsevimab en los niños que recibieron nirsevimab en su segunda temporada de VRS fue coherente con el perfil de seguridad de nirsevimab en recién nacidos a término y prematuros EG \geq 29 semanas (D5290C00003 y MELODY).

La seguridad también se evaluó en MUSIC, un ensayo abierto, no controlado, de dosis única en 100 lactantes y niños inmunodeprimidos \leq 24 meses, que recibieron nirsevimab en su primera o segunda temporada de VRS. Se incluyeron sujetos con al menos una de las siguientes afecciones: inmunodeficiencia (combinada, anticuerpos u otra etiología) (n=33); tratamiento sistémico con corticosteroides a dosis altas (n=29); trasplante de órganos o médula ósea (n=16); recibiendo quimioterapia inmunosupresora (n=20); otro tratamiento inmunosupresor (n=15), e infección por VIH (n=8). El perfil de seguridad de nirsevimab fue coherente con el esperado para una población de niños inmunodeprimidos y con el perfil de seguridad de nirsevimab en recién nacidos a término y prematuros EG \geq 29 semanas (D5290C00003 y MELODY).

El perfil de seguridad de nirsevimab en niños durante su segunda temporada de VRS fue coherente con el perfil de seguridad de nirsevimab observado durante su primera temporada de VRS.

Lactantes nacidos a término y prematuros entrando en su primera temporada de VRS

La seguridad de nirsevimab también se evaluó en HARMONIE, un ensayo multicéntrico aleatorizado y abierto en 8034 lactantes nacidos a término y prematuros (EG \geq 29 semanas) entrando en su primera temporada de VRS (no elegibles para palivizumab), que recibieron nirsevimab (n=4016) o ninguna intervención (n=4018) para la prevención de la hospitalización por infección en el tracto respiratorio inferior por el virus respiratorio sincitial (IVRI VRS). El perfil de seguridad de nirsevimab administrado en la primera temporada de VRS fue consistente con el perfil de seguridad de nirsevimab en los ensayos controlados con placebo (D5290C00003 y MELODY).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No hay ningún tratamiento específico en caso de sobredosis con nirsevimab. Si se produce sobredosis, se debe monitorizar al paciente para detectar la aparición de reacciones adversas y se le debe proporcionar tratamiento sintomático según sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Sueros inmunes e inmunoglobulinas, anticuerpos monoclonales antivirales, código ATC: J06BD08

Mecanismo de acción

Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal IgG1k humano recombinante de larga duración neutralizante de la conformación de prefusión de la proteína VRS F que ha sido modificada con una sustitución triple de aminoácidos (YTE) en la región Fc para extender la semivida en suero. Nirsevimab se une a un epítipo altamente conservado en el sitio antigénico Ø de la proteína de prefusión con constantes de disociación $K_D = 0,12$ nM y $K_D = 1,22$ nM para las cepas del subtipo A y B del VRS, respectivamente. Nirsevimab inhibe el paso esencial de fusión de membrana en el proceso de entrada viral, neutralizando el virus y bloqueando la fusión célula-célula.

Efectos farmacodinámicos

Actividad antiviral

La actividad de neutralización en cultivo celular de nirsevimab frente al VRS se midió en un modelo dosis-respuesta utilizando un cultivo de células Hep-2. Nirsevimab neutralizó aislados de VRS A y VRS B con valores medios EC_{50} de 3,2 ng/ml (rango de 0,48 a 15 ng/ml) y 2,9 ng/ml (rango de 0,3 a 59,7 ng/ml), respectivamente. Se recolectaron aislados clínicos de VRS (70 VRS A y 49 VRS B) entre 2003 y 2017 de sujetos de los Estados Unidos, Australia, Países Bajos, Italia, China e Israel y se codificaron los polimorfismos de secuencia VRS F más comunes encontrados entre las cepas circulantes.

Nirsevimab demostró la unión *in vitro* a FcγRs humanos inmovilizados (FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB, y FcγRIII) y una actividad neutralizante equivalente en comparación con los anticuerpos monoclonales parentales, IG7 e IG7-TM (región Fc modificada para reducir la unión a FcR y la función efectora). En un modelo de rata de algodón con infección por VRS, las IG7 e IG7-TM mostraron una reducción comparable dependiente de la dosis en la replicación de VRS en los pulmones y cornetes nasales, lo que sugiere firmemente que la protección frente a la infección por VRS depende de la actividad de neutralización de nirsevimab en lugar de la función efectora Fc mediada.

Resistencia antiviral

En cultivo celular

Las variantes de escape se seleccionaron tras tres pases en cultivo celular de cepas VRS A2 y B9320 en presencia de nirsevimab. Las variantes recombinantes de VRS A que mostraron una susceptibilidad reducida a nirsevimab incluyeron aquellas con sustituciones identificadas N67I+N208Y (103 veces en comparación con la de referencia). Las variantes recombinantes de VRS B que mostraron una susceptibilidad reducida a nirsevimab incluyeron aquellas con sustituciones identificadas N208D (>90.000 veces), N208S (>24.000 veces), K68N+N201S (>13.000 veces) o K68N+N208S (>90.000 veces). Todas las sustituciones asociadas a la resistencia identificadas entre las variantes de escape de neutralización se localizaban en el sitio de unión a nirsevimab (aminoácidos 62-69 y 196-212) y se demostró que reducían la afinidad de unión a la proteína VRS F.

En ensayos clínicos

En MELODY, MEDLEY y MUSIC, ningún sujeto con infección de las vías respiratorias inferiores por VRS atendido médicamente (IVRI VRS AM) presentó un aislado de VRS que tuviera sustituciones asociadas a resistencia a nirsevimab en ningún grupo de tratamiento.

En D5290C00003 (sujetos que recibieron una dosis única de 50 mg de nirsevimab independientemente del peso en el momento de la dosificación), 2 de 40 sujetos en el grupo de nirsevimab con IVRI VRS AM presentaron un aislado de VRS que tuviera sustituciones asociadas a resistencia a nirsevimab. Ningún sujeto en el grupo placebo presentó un aislado de VRS que tuviera sustituciones asociadas a resistencia a nirsevimab. Las variantes recombinantes de VRS B que albergan las variaciones en la secuencia de la proteína F identificadas I64T+K68E+I206M+Q209R (>447,1 veces)

o N208S (>386,6 veces) en el sitio de unión a nirsevimab, confirieron una menor susceptibilidad a la neutralización de nirsevimab.

Nirsevimab retuvo la actividad frente al VRS recombinante que alberga sustituciones asociadas a resistencia a palivizumab identificadas en estudios de epidemiología molecular y en variantes de escape a la neutralización de palivizumab. Es posible que las variantes resistentes a nirsevimab puedan tener resistencia cruzada a otros anticuerpos monoclonales dirigidos a la proteína F de VRS.

Inmunogenicidad

Se detectaron con frecuencia anticuerpos antifármaco (AAF).

El ensayo de inmunogenicidad empleado tiene limitaciones para detectar AAFs en su inicio temprano (antes del Día 361) en presencia de concentraciones elevadas del fármaco, por lo que la incidencia de AAF podría no haberse determinado de forma concluyente. El impacto en el aclaramiento de nirsevimab es desconocido. Los sujetos que fueron AAF positivos en el Día 361 presentaron concentraciones reducidas de nirsevimab en el día 361 en comparación con los sujetos que recibieron nirsevimab y fueron AAF-negativos.

No se ha determinado el impacto de los AAF en la eficacia de nirsevimab. No se observaron evidencias del impacto de los AAF sobre la seguridad.

Eficacia clínica

La eficacia y la seguridad de nirsevimab se evaluaron en dos ensayos multicéntricos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (D5290C00003 [Fase IIb] y MELODY [Fase III]) para la prevención de IVRI VRS AM en lactantes a término y prematuros (EG \geq 29 semanas) que se exponen a su primera temporada del VRS. La seguridad y la farmacocinética de nirsevimab también se evaluaron en un ensayo multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado con palivizumab (MEDLEY [Fase II/III]) en lactantes EG <35 semanas con mayor riesgo de enfermedad grave por VRS, incluidos los lactantes extremadamente prematuros (EG <29 semanas) y los lactantes con enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad, o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa, que entran en su primera temporada del VRS y niños con enfermedad pulmonar crónica del prematuro o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa que entran en su segunda temporada de VRS.

También se evaluaron la seguridad y la farmacocinética de nirsevimab en un ensayo multicéntrico abierto, no controlado y de dosis única (MUSIC [fase II]) en lactantes y niños inmunodeprimidos \leq 24 meses de edad.

También se evaluaron la eficacia y la seguridad de nirsevimab en un ensayo multicéntrico aleatorizado y abierto (HARMONIE, fase IIIb), en comparación con ninguna intervención, para la prevención de la hospitalización por IVRI VRS en lactantes nacidos a término y prematuros (EG \geq 29 semanas) nacidos durante o que se exponen a su primera temporada de VRS (no elegibles para palivizumab).

Eficacia frente a IVRI VRS AM, hospitalización por IVRI VRS AM e IVRI VRS AM muy grave en lactantes a término y prematuros (D5290C00003 y MELODY)

D5290C00003 aleatorizó al azar a un total de 1 453 lactantes muy prematuros y moderadamente prematuros (EG \geq 29 a <35 semanas) que entraban en su primera temporada del VRS (2:1) para recibir una dosis única intramuscular de 50 mg de nirsevimab o placebo. En el momento de la aleatorización, un 20,3% tenían EG \geq 29 a <32 semanas; el 79,7% tenían EG \geq 32 a <35 semanas; un 52,4% eran varones; un 72,2% eran de raza blanca; un 17,6% eran de origen africano; un 1,0% eran asiáticos; un 59,5% pesaba <5 kg (17,0% <2,5 kg); un 17,3% de los lactantes tenía \leq 1,0 mes de edad, el 35,9% tenía >1,0 a \leq 3,0 meses, el 32,6% tenía >3,0 a \leq 6,0 meses, y el 14,2% tenían >6,0 meses.

MELODY (cohorte primaria) aleatorizó al azar a un total de 1 490 lactantes a término y prematuros tardíos (EG \geq 35 semanas), que entraban en su primera temporada del VRS (2:1) para recibir una dosis

única intramuscular de nirsevimab (50 mg de nirsevimab si pesaban <5 kg o 100 mg de nirsevimab si pesaban \geq 5 kg en el momento de la dosificación) o placebo. En el momento de la aleatorización, un 14,0% tenían EG \geq 35 a <37 semanas; un 86,0% tenían EG \geq 37 semanas; un 51,6% eran varones; un 53,5% eran de raza blanca; un 28,4% eran de origen africano; un 3,6% eran asiáticos; un 40,0% pesaba <5 kg (2,5% <2,5 kg); 24,5% de los lactantes tenía \leq 1,0 meses de edad, un 33,4% tenía >1,0 a \leq 3,0 meses, un 32,1% tenía >3,0 a \leq 6,0 meses, y un 10,0% tenían >6,0 meses.

Los ensayos excluyeron a lactantes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica del prematuro/displasia broncopulmonar o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa (excepto lactantes con cardiopatía congénita sin complicaciones). Las características demográficas y basales fueron comparables entre el grupo de nirsevimab y el placebo en ambos ensayos.

La variable primaria para D5290C00003 y MELODY (cohorte primaria) fue la incidencia de infección de las vías respiratorias inferiores atendidas médicamente (incluida la hospitalización) causada por el VRS confirmado por RT-PCR (IVRI VRS AM), caracterizada predominantemente como bronquiolitis o neumonía, hasta 150 días después de la dosificación. Los signos de IVRI se definieron por la presencia de uno de los siguientes hallazgos en la exploración física que indicara afectación de las vías respiratorias inferiores (p. ej., roncós, estertores, crepitaciones o sibilancias); y al menos un signo de gravedad clínica (aumento de la frecuencia respiratoria, hipoxemia, hipoxia aguda o insuficiencia ventilatoria, apnea de nueva aparición, aleteos nasales, retracciones, gruñidos o deshidratación debido a dificultad respiratoria). La variable secundaria fue la incidencia de hospitalización en lactantes con IVRI VRS AM. La hospitalización por VRS se definió como la hospitalización por IVRI con una prueba de VRS positiva, o empeoramiento del estado respiratorio y prueba de VRS positiva en un paciente ya hospitalizado. También se evaluó IVRI VRS AM muy grave, definido como IVRI VRS AM con hospitalización y la necesidad de oxígeno suplementario o líquidos intravenosos.

La eficacia de nirsevimab en lactantes a término y prematuros (EG \geq 29 semanas) que entraron en su primera temporada del VRS frente a IVRI VRS AM, IVRI VRS AM con hospitalización e IVRI VRS AM muy grave se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Eficacia en lactantes a término y prematuros frente a IVRI VRS AM, IVRI VRS AM con hospitalización e IVRI VRS AM muy grave hasta 150 días después de la dosis, D5290C00003 y MELODY (cohorte primaria)

Grupo	Tratamiento	N	Incidencia % (N)	Eficacia ^a (95% IC)
Eficacia en lactantes frente a IVRI VRS AM hasta 150 días después de la dosis				
Muy prematuros y moderadamente prematuros EG \geq 29 a <35 semanas (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	2,6 (25)	70,1% (52,3, 81,2) ^c
	Placebo	484	9,5 (46)	
A término y prematuros tardíos EG \geq 35 semanas (cohorte primaria de MELODY)	Nirsevimab	994	1,2 (12)	74,5% (49,6, 87,1) ^c
	Placebo	496	5,0 (25)	
Eficacia en lactantes frente a IVRI VRS AM con hospitalización hasta 150 días después de la dosis				
Muy prematuros y moderadamente prematuros EG \geq 29 a <35 semanas (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	0,8 (8)	78,4% (51,9, 90,3) ^c
	Placebo	484	4,1 (20)	
A término y prematuros tardíos EG \geq 35 semanas (cohorte primaria de MELODY)	Nirsevimab	994	0,6 (6)	62,1% (-8,6, 86,8)
	Placebo	496	1,6 (8)	
Eficacia en lactantes frente a IVRI VRS AM muy grave hasta 150 días después de la dosis				
Muy prematuros y moderadamente prematuros EG \geq 29 a <35 semanas (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	0,4 (4)	87,5% (62,9, 95,8) ^d
	Placebo	484	3,3 (16)	
A término y prematuros tardíos EG \geq 35 semanas (cohorte primaria de MELODY)	Nirsevimab	994	0,5 (5)	64,2% (-12,1, 88,6) ^d
	Placebo	496	1,4 (7)	

^a Basado en la reducción del riesgo relativo respecto a placebo.

^b Todos los sujetos que recibieron 50 mg independientemente del peso en el momento de la dosificación.

^c Controlado para multiplicidad preespecificada; p-valor \leq 0,001.

^d No controlado para multiplicidad.

Los análisis de subgrupos de la variable primaria de eficacia por edad gestacional, sexo, raza y región mostraron que los resultados fueron consistentes con la población general.

Se evaluó la gravedad de los casos de VRS en sujetos tratados con nirsevimab hospitalizados por IVRI VRS AM. El porcentaje de sujetos que requirieron oxígeno suplementario fue de 44,4 % (4/9) frente a 81,0 % (17/21), los sujetos que requirieron presión positiva continua en las vías respiratorias [PCVR]/cánula nasal de alto flujo [CNAF] fue de 11,1 % (1/9) frente a 23,8 % (5/21), y 0 % (0/9) frente al 28,6 % (6/21) de los sujetos ingresados en la unidad de cuidados intensivos, para nirsevimab frente a placebo, respectivamente.

MELODY continuó reclutando a lactantes siguiendo el análisis primario, y en total, 3 012 lactantes fueron aleatorizados para recibir Beyfortus (n=2 009) o placebo (n=1 003). La eficacia de nirsevimab frente a IVRI VRS AM, IVRI VRS AM con hospitalización, e IVRI VRS AM muy grave hasta 150 días después de la dosis tuvo una reducción del riesgo relativo de 76,4% (95% CI 62,3, 85,2), 76,8% (95% CI 49,4, 89,4) y 78,6% (95% CI 48,8, 91,0), respectivamente.

Las tasas de IVRI VRS AM en la segunda temporada (día 361 a día 510 tras la administración de la dosis) fueron similares en ambos grupos de tratamiento [19 (1,0%) recibieron nirsevimab y 10 (1,0%) recibieron placebo].

Eficacia frente a IVRI VRS AM en lactantes de alto riesgo y en niños que siguen siendo vulnerables a la enfermedad grave por VRS en su segunda temporada (MEDLEY y MUSIC).

MEDLEY aleatorizó a un total de 925 lactantes con mayor riesgo de enfermedad grave por VRS, incluidos los lactantes con enfermedad pulmonar crónica del prematuro o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa y lactantes prematuros con EG <35 semanas, que comienzan su primera temporada del VRS. Los lactantes recibieron una dosis intramuscular única (2:1) de nirsevimab (50 mg de nirsevimab si pesaban <5 kg o 100 mg de nirsevimab si pesaban \geq 5 kg en el momento de la dosificación), seguido de 4 dosis intramusculares de placebo una vez al mes, o 5 dosis intramusculares de 15 mg/kg de palivizumab una vez al mes. En el momento de la aleatorización, el 21,6% tenían EG <29 semanas; el 21,5% tenían EG \geq 29 a <32 semanas; el 41,9% tenían EG \geq 32 a <35 semanas; el 14,9% tenían EG \geq 35 semanas. De estos lactantes, el 23,5% tenía enfermedad pulmonar crónica del prematuro; el 11,2% tenía cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa; el 53,5% eran varones; el 79,2% eran de raza blanca; el 9,5% eran de origen africano; el 5,4% eran asiáticos; el 56,5% pesaba <5 kg (9,7% pesaban <2,5 kg); un 11,4% de los lactantes tenía \leq 1,0 mes de edad, el 33,8% tenía >1,0 a \leq 3,0 meses, el 33,6% tenían >3,0 meses a \leq 6,0 meses, y el 21,2% tenían >6,0 meses.

Los niños con mayor riesgo de enfermedad grave por VRS con enfermedad pulmonar crónica del prematuro o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa \leq 24 meses de edad que siguen siendo vulnerables, continuaron en el ensayo durante una segunda temporada de VRS. Los sujetos que recibieron nirsevimab durante su primera temporada de VRS recibieron una segunda dosis única de 200 mg de nirsevimab al entrar en su segunda temporada de VRS (n=180) seguida de 4 dosis intramusculares una vez al mes de placebo. Los sujetos que recibieron palivizumab durante su primera temporada de VRS fueron re-aleatorizados 1:1 al grupo de nirsevimab o al de palivizumab en su segunda temporada de VRS. Los sujetos del grupo de nirsevimab (n=40) recibieron una dosis fija única de 200 mg seguida de 4 dosis intramusculares una vez al mes de placebo. Los sujetos del grupo de palivizumab (n=42) recibieron 5 dosis intramusculares de 15 mg/kg de palivizumab una vez al mes. De estos niños, el 72,1% padecía enfermedad pulmonar crónica del prematuro, el 30,9% tenía cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa; el 57,6% eran varones; el 85,9% eran de raza blanca; el 4,6% eran de origen africano; el 5,7% eran asiáticos; y el 2,3% pesaban <7 kg. Las características demográficas y basales fueron comparables entre los grupos de nirsevimab/nirsevimab, palivizumab/nirsevimab y palivizumab/palivizumab.

La eficacia de nirsevimab en lactantes con mayor riesgo de enfermedad grave por VRS, incluidos lactantes extremadamente prematuros (EG <29 semanas) que inician su primera temporada de VRS y niños con enfermedad pulmonar crónica del prematuro o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa \leq 24 meses de edad que inician su primera o segunda temporada de VRS, se establece por extrapolación de la eficacia de nirsevimab en D5290C00003 y MELODY (cohorte primaria) y se basa en la exposición farmacocinética (ver sección 5.2). En MEDLEY, la incidencia de IVRI VRS AM hasta 150 días después de la dosis fue del 0,6% (4/616) en el grupo de nirsevimab y del 1,0% (3/309) en el grupo de palivizumab en la primera temporada de VRS. No hubo casos de IVRI VRS AM hasta 150 días después de la dosis en la segunda temporada de VRS.

En MUSIC, la eficacia en 100 lactantes y niños inmunodeprimidos \leq 24 meses que recibieron la dosis recomendada de nirsevimab se establece por extrapolación de la eficacia de nirsevimab en

D5290C00003 y MELODY (cohorte primaria) basada en la exposición farmacocinética (ver sección 5.2). No hubo casos de IVRI VRS AM hasta 150 días después de la dosis.

Eficacia frente a la hospitalización por IVRI VRS en lactantes nacidos a término y prematuros (HARMONIE)

HARMONIE aleatorizó a un total de 8 058 lactantes nacidos a término y prematuros ($EG \geq 29$) nacidos durante o entrando en su primera temporada de VRS para recibir una dosis IM única de nirsevimab (50 mg si < 5 kg de peso o 100 mg si ≥ 5 kg de peso en el momento de la administración de la dosis) o ninguna intervención. En el momento de la aleatorización, la media de edad era de 4 meses (rango: 0 a 12 meses). El 48,6% de los lactantes tenía una edad de ≤ 3 meses; el 23,7%, de > 3 a ≤ 6 meses; y el 27,7%, fueron de > 6 meses. De estos lactantes, el 52,1% eran de sexo masculino y el 47,9% eran de sexo femenino. La mitad de los lactantes nacieron durante la temporada de VRS. La mayoría de los participantes eran lactantes nacidos a término, con una edad gestacional al nacer de ≥ 37 semanas (85,2%).

La variable primaria de HARMONIE fue la incidencia general de hospitalización por IVRI VRS durante la temporada de VRS en lactantes nacidos a término y prematuros causada por una infección por VRS confirmada. Se estimó la eficacia de nirsevimab en la prevención de la hospitalización por IVRI VRS en comparación con ninguna intervención, teniendo en cuenta el tiempo de seguimiento para emular el uso en condiciones reales. La media de tiempo de seguimiento de los participantes fue de 2,3 meses (rango: 0 a 7,0 meses) en el grupo de nirsevimab y de 2,0 meses (rango: 0 a 6,8 meses) en el grupo sin intervención.

Se produjeron hospitalizaciones por IVRI VRS en 11 de los 4 037 lactantes del grupo de nirsevimab (tasa de incidencia = 0,001) y en 60 de los 4 021 lactantes del grupo sin intervención (tasa de incidencia = 0,006), lo que corresponde a una eficacia del 83,2% (IC del 95%: 67,8 a 92,0) en la prevención de las hospitalizaciones por IVRI VRS durante la temporada del VRS, y la eficacia se mantuvo durante los 180 días posteriores a la dosis/aleatorización (82,7%; IC 95%, 67,8 a 91,5).

Duración de la protección

Según los datos clínicos y farmacocinéticos, la duración de la protección proporcionada por nirsevimab es de al menos de 5 a 6 meses.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de nirsevimab se basan en datos de estudios individuales y análisis farmacocinéticos poblacionales. La farmacocinética de nirsevimab fue proporcional a la dosis en niños y adultos después de la administración de dosis intramusculares clínicamente relevantes en un rango de dosis de 25 mg a 300 mg.

Absorción

Tras la administración intramuscular, la concentración máxima se alcanzó en 6 días (rango de 1 a 28 días) y la biodisponibilidad absoluta estimada fue del 84%.

Distribución

El volumen central y periférico estimado de distribución de nirsevimab fue de 216 ml y 261 ml, respectivamente, para un lactante que pesaba 5 kg. El volumen de distribución aumenta con el aumento del peso corporal.

Biotransformación

Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal IgG1 κ humano que es degradado por enzimas proteolíticas ampliamente distribuidas en el cuerpo y no metabolizadas por enzimas hepáticas.

Eliminación

Como anticuerpo monoclonal típico, nirsevimab se elimina por catabolismo intracelular y no hay evidencia de aclaramiento mediado por diana a las dosis clínicamente probadas.

El aclaramiento estimado de nirsevimab fue de 3,42 ml/día para un lactante que pesaba 5 kg y la semivida de eliminación fue de aproximadamente 71 días. El aclaramiento de nirsevimab aumenta con el incremento del peso corporal.

Poblaciones especiales

Raza

No hubo ningún efecto clínicamente relevante de la raza.

Insuficiencia renal

Como anticuerpo monoclonal IgG típico, nirsevimab no se elimina por vía renal debido a su gran peso molecular, no se espera que el cambio en la función renal influya en el aclaramiento de nirsevimab. Sin embargo, en los ensayos clínicos se observó un aumento del aclaramiento de nirsevimab en un individuo con síndrome nefrótico

Insuficiencia hepática

Los anticuerpos monoclonales IgG no se eliminan principalmente a través de la vía hepática. Sin embargo, en los ensayos clínicos se observó un aumento del aclaramiento de nirsevimab en algunos individuos con enfermedad hepática crónica, que podría estar asociada a la pérdida de proteínas.

Lactantes de alto riesgo y niños vulnerables a la enfermedad grave por VRS en su segunda temporada

No hubo influencia significativa de enfermedad pulmonar crónica del prematuro o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa en la farmacocinética de nirsevimab. Las concentraciones séricas en el día 151 en MEDLEY eran comparables a las de MELODY.

En los niños con enfermedad pulmonar crónica del prematuro o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa (MEDLEY) y los inmunodeprimidos (MUSIC), que recibieron una dosis intramuscular de 200 mg de nirsevimab en su segunda temporada, las exposiciones séricas de nirsevimab fueron ligeramente superiores con un solapamiento sustancial en comparación con las de MELODY (ver Tabla 3).

Tabla 3. Exposiciones a dosis intramusculares de nirsevimab, media (desviación estándar) [intervalo], derivadas a partir de parámetros farmacocinéticos poblacionales individuales.

Estudio/temporada	N (AUC)	AUC ₀₋₃₆₅ mg*día/ml	AUC _{base CL} mg* día /ml	N (Día 151 conc. suero)	Día 151 conc. suero µg/ml
MELODY (Cohorte primaria)	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/ Temporada 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/ Temporada 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/ Temporada 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/ Temporada 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= área bajo la curva concentración-tiempo de 0-365 días post dosis, AUC_{baseline CL} = área bajo la curva concentración suero-tiempo derivada de los valores de aclaramiento post hoc a la dosis, Día 151 conc. suero = concentración a día 151, visita día 151 ± 14 días.

Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas

En D5290C00003 y MELODY (cohorte primaria) se observó una correlación positiva entre el AUC (Area bajo la curva) en suero (basado en el aclaramiento en la basal) superior a 12,8 mg* día/ml y una menor incidencia de IVRI VRS AM. Según estos resultados, se seleccionó el régimen de dosificación recomendado, que consiste en una dosis intramuscular de 50 mg o 100 mg para lactantes en su primera temporada de VRS y una dosis intramuscular de 200 mg para los niños que inician su segunda temporada de VRS.

En MEDLEY, >80 % de los lactantes con mayor riesgo de enfermedad grave por VRS, incluidos los lactantes nacidos extremadamente prematuros (EG <29 semanas) entrando en su primera temporada de VRS y los lactantes/niños con enfermedad pulmonar crónica del prematuro o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa en su primera o segunda temporada de VRS, lograron exposiciones a nirsevimab asociadas con la protección frente al VRS (AUC sérica superior a 12,8 mg* día/ml) después de una dosis única (ver sección 5.1).

En MUSIC, el 75% (72/96) de los lactantes/niños inmunocomprometidos que entraban en su primera o segunda temporada de VRS lograron exposiciones a nirsevimab asociadas con protección frente al VRS. Cuando se excluyeron 14 niños con un aumento del aclaramiento de nirsevimab, el 87% (71/82) lograron exposiciones a nirsevimab asociadas con la protección frente al VRS.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y estudios de reactividad cruzada tisular.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-histidina
Hidrocloruro de L-histidina
Hidrocloruro de L-arginina
Sacarosa
Polisorbato 80 (E433)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

4 años

Beyfortus se puede mantener a temperatura ambiente (20°C - 25°C) protegido de la luz durante un máximo de 48 horas. Después de este tiempo, la jeringa se debe desechar.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

No agitar ni exponer al calor directo.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Para condiciones de conservación del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Jeringa precargada de vidrio tipo I con bloqueo Luer siliconado con un tapón de émbolo recubierto de FluroTec.

Cada jeringa precargada contiene 0,5 ml o 1 ml de solución.

Tamaños de envases:

- 1 o 5 jeringa(s) precargada(s) sin agujas.
- 1 jeringa precargada envasada con dos agujas separadas de diferentes tamaños.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento debe administrarse por un profesional sanitario entrenado usando técnicas asépticas para asegurar la esterilidad.

Inspeccione visualmente el medicamento para detectar partículas y decoloración antes de la administración. El medicamento es una solución transparente a opalescente, incolora a amarilla. No inyecte si el líquido está turbio, decolorado o contiene partículas grandes o partículas extrañas.

No lo utilice si la jeringa precargada se ha caído o dañado o si se ha roto el sello de seguridad del envase.

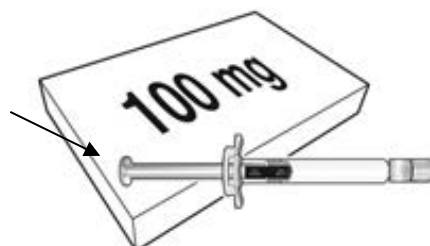
Instrucciones de administración

Beyfortus está disponible en una jeringa precargada de 50 mg y de 100 mg. Revise las etiquetas del envase y de la jeringa precargada para asegurarse de que ha seleccionado la presentación correcta de 50 mg o 100 mg según sea necesario.

Beyfortus 50 mg (50 mg/0,5 ml) jeringa precargada con barra del émbolo morado.

Beyfortus 100 mg (100 mg/1 ml)

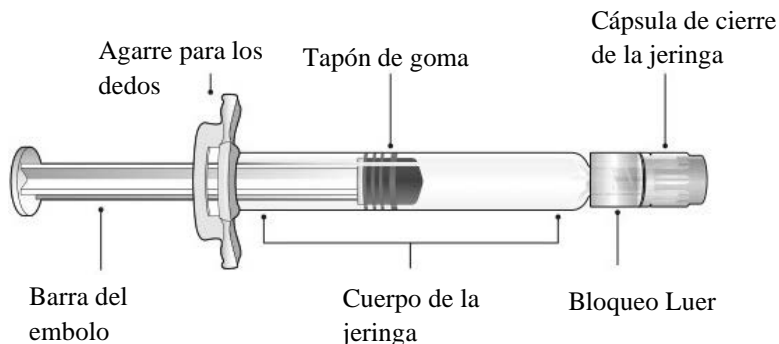
1) jeringa precargada con barra del émbolo azul claro.





Consulte la Figura 1 para los componentes de la jeringa precargada.

Figura 1: componentes de la jeringa con bloqueo Luer



Paso 1: Sosteniendo el bloqueo Luer en una mano (evite sostener la barra del émbolo o el cuerpo de la jeringa), desenrosque la cápsula de cierre de la jeringa girándola con la otra mano en sentido contrario a las agujas del reloj.

Paso 2: Coloque una aguja con bloqueo Luer en la jeringa precargada girando suavemente la aguja en el sentido de las agujas del reloj sobre la jeringa precargada hasta que se note una ligera resistencia.

Paso 3: Sostenga el cuerpo de la jeringa con una mano y tire con cuidado del capuchón de la aguja directamente con la otra mano. No sostenga la barra del émbolo mientras retira la cubierta de la aguja o el tapón de goma podría moverse. No toque la aguja ni deje que toque ninguna superficie. No vuelva a tapar la aguja ni la separe de la jeringa.

Paso 4: Administre todo el contenido de la jeringa precargada como inyección intramuscular, preferiblemente en la cara anterolateral del muslo. El músculo del glúteo no se debe utilizar rutinariamente como sitio de inyección debido al riesgo de daño al nervio ciático.

Paso 5: Deseche inmediatamente la jeringa usada, junto con la aguja, en un contenedor para desechos punzantes o de acuerdo con los requisitos locales.

Si se requieren dos inyecciones, repita los pasos 1-5 en un lugar de inyección diferente.

Eliminación

Cada jeringa precargada es para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail

94250 Gentilly
Francia

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1689/001	50 mg, 1 jeringa precargada de un solo uso
EU/1/22/1689/002	50 mg, 1 jeringa precargada de un solo uso con agujas
EU/1/22/1689/003	50 mg, 5 jeringas precargadas de un solo uso
EU/1/22/1689/004	100 mg, 1 jeringa precargada de un solo uso
EU/1/22/1689/005	100 mg, 1 jeringa precargada de un solo uso con agujas
EU/1/22/1689/006	100 mg, 5 jeringas precargadas de un solo uso

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 31 octubre 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico.

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

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu,
Incheon, 21987,
República de Corea

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

AstraZeneca AB
Karlebyhusentren, Astraallen
152 57 Södertälje
Suecia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR DE 1 O 5 JERINGAS PRECARGADAS; CON O SIN AGUJAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Beyfortus 50 mg solución inyectable en jeringa precargada
nirsevimab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 50 mg de nirsevimab en 0,5 ml (100 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, clorhidrato de L-histidina, clorhidrato de L-arginina, sacarosa, polisorbato 80 (E433), agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 jeringa precargada

1 jeringa precargada con 2 agujas

5 jeringas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar, ni agitar ni exponer al calor directo.
Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1689/001	1 jeringa precargada sin agujas
EU/1/22/1689/002	1 jeringa precargada con 2 agujas
EU/1/22/1689/003	5 jeringas precargadas sin agujas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Beyfortus 50 mg inyectable
nirsevimab
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,5 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR DE 1 O 5 JERINGAS PRECARGADAS; CON O SIN AGUJAS

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Beyfortus 100 mg solución inyectable en jeringa precargada
nirsevimab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 100 mg de nirsevimab en 1 ml (100 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, clorhidrato de L-histidina, clorhidrato de L-arginina, sacarosa, polisorbato 80 (E433), agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable

1 jeringa precargada

1 jeringa precargada con 2 agujas

5 jeringas precargadas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intramuscular

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar, ni agitar ni exponer al calor directo.
Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1689/004	1 jeringa precargada sin agujas
EU/1/22/1689/005	1 jeringa precargada con 2 agujas
EU/1/22/1689/006	5 jeringas precargadas sin agujas

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Beyfortus 100 mg inyectable
nirsevimab
IM

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Beyfortus 50 mg solución inyectable en jeringa precargada **Beyfortus 100 mg solución inyectable en jeringa precargada** nirsevimab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que su hijo pudiera tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de administrar a su hijo este medicamento, porque contiene información importante para usted y su hijo.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, o farmacéutico o enfermero.
- Si su hijo experimenta efectos adversos, consulte a su médico, o farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Beyfortus y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que se le administre Beyfortus a su hijo
3. Cómo y cuándo se administra Beyfortus
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Beyfortus
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Beyfortus y para qué se utiliza

Qué es Beyfortus

Beyfortus es un medicamento que se administra como inyección para proteger a los bebés y niños menores de 2 años frente al *virus respiratorio sincitial* (VRS). El VRS es un virus respiratorio común que generalmente causa síntomas leves comparables a los del resfriado común. Sin embargo, especialmente en bebés, niños vulnerables y adultos mayores, el VRS puede causar enfermedades graves, como bronquiolitis (inflamación de las vías respiratorias pequeñas en el pulmón) y neumonía (infección de los pulmones) que puede conducir a la hospitalización o incluso a la muerte. El virus suele ser más común durante el invierno.

Beyfortus contiene el principio activo nirsevimab, que es un anticuerpo (una proteína diseñada para unirse a una diana específica) que se une a la proteína que el VRS necesita para infectar el cuerpo. Al unirse a esta proteína, Beyfortus bloquea su acción, impidiendo así que el virus entre e infecte las células humanas.

Para qué se utiliza Beyfortus

Beyfortus es un medicamento que se utiliza para proteger a su hijo frente a la enfermedad provocada por el VRS.

2. Qué necesita saber antes de que se le administre Beyfortus a su hijo

Su hijo no debe usar Beyfortus si es alérgico a nirsevimab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Informe al médico, farmacéutico o enfermero de su hijo si esto le aplica a su hijo. Si no está seguro, consulte con el médico, farmacéutico o enfermero de su hijo antes de administrarle el medicamento. Si su hijo muestra signos de una reacción alérgica grave, contacte con el médico inmediatamente.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o busque ayuda médica inmediatamente si observa cualquier signo de **reacción alérgica**, como:

- dificultad para respirar o tragar
- hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta
- picor severo en la piel, con un sarpullido rojo o protuberancias elevadas

Consulte con su profesional sanitario antes de que se le administre Beyfortus a su hijo si tienen un número bajo de plaquetas en la sangre (que ayudan a la coagulación de la sangre), un problema de coagulación o hematomas con facilidad o si están tomando un anticoagulante (un medicamento para prevenir coágulos de sangre).

En determinadas enfermedades crónicas, en las que se pierden demasiadas proteínas a través de la orina o el intestino, por ejemplo el síndrome nefrótico y las enfermedades hepáticas crónicas, el nivel de protección de Beyfortus se puede ver reducido.

Beyfortus contiene 0,1 mg de polisorbato 80 en cada dosis de 50 mg (0,5 ml) y 0,2 mg en cada dosis de 100 mg (1 ml). Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si su hijo tiene cualquier alergia conocida.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños de entre 2 y 18 años de edad porque no ha sido estudiado en este grupo.

Otros medicamentos y Beyfortus

No se ha observado que Beyfortus interactúe con otros medicamentos. Sin embargo, informe a su médico, farmacéutico o enfermero si su hijo está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Beyfortus se puede administrar al mismo tiempo que las vacunas que forman parte del programa nacional de vacunación.

3. Cómo y cuándo se administra Beyfortus

Beyfortus debe ser administrado por un profesional sanitario como una inyección en el músculo. Normalmente, se administra en la parte externa del muslo.

La dosis recomendada es:

- 50 mg para niños que pesan menos de 5 kg y 100 mg para niños que pesan 5 kg o más en su primera temporada de VRS.
- 200 mg para niños que siguen siendo vulnerables a la enfermedad grave por VRS en su segunda temporada de VRS (administrados como 2 inyecciones de 100 mg en sitios separados).

Beyfortus se debe administrar antes de la temporada del VRS. El virus suele ser más común durante el invierno (conocido como temporada del VRS). Si su hijo nace durante el invierno, Beyfortus se debe administrar después del nacimiento.

Si su hijo va a ser sometido a una operación cardíaca (cirugía cardíaca), se le puede administrar una dosis adicional de Beyfortus después de la operación para garantizar que tengan una protección adecuada durante el resto de la temporada del VRS.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos pueden incluir:

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 niños)

- sarpullido
- reacción en el lugar de la inyección (es decir, enrojecimiento, hinchazón y dolor donde se administra la inyección)
- fiebre

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- reacciones alérgicas

Comunicación de efectos adversos

Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Beyfortus

Su médico, farmacéutico o enfermero es responsable de conservar este medicamento y de eliminar correctamente cualquier producto no utilizado. La siguiente información está dirigida a los profesionales sanitarios.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Después de retirarlo de la nevera, Beyfortus se debe mantener a temperatura ambiente (20°C - 25°C), protegido de la luz y utilizar durante las 48 horas siguientes o desecharse.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

No congelar, agitar ni exponer al calor directo.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Beyfortus

- El principio activo es nirsevimab.
 - Una jeringa precargada de 0,5 ml de solución contiene 50 mg de nirsevimab.
 - Una jeringa precargada de 1 ml de solución contiene 100 mg de nirsevimab.

- Los demás componentes son: L-histidina, clorhidrato de L-histidina, clorhidrato de L-arginina, sacarosa, polisorbato 80 (E433) y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de Beyfortus y contenido del envase

Beyfortus es una solución inyectable de incolora a amarilla.

Beyfortus está disponible en:

- 1 o 5 jeringa(s) precargada(s) sin agujas.
- 1 jeringa precargada envasada con dos agujas separadas de diferentes tamaños.

Puede que no se comercialicen todos los tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

Responsable de la fabricación

AstraZeneca AB
Karlebyhusentren, Astraallen
152 57 Södertälje
Suecia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 2 710.54.00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 2 4942 480

Česká republika

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

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 4516 7000

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30.210.8009111

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 2 710.54.00

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Sanofi-Aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185-0

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 ehf.
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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Inspeccione visualmente Beyfortus para detectar partículas y decoloración antes de la administración. Beyfortus es una solución de transparente a opalescente, de incolora a amarilla. No inyecte Beyfortus si el líquido está turbio, decolorado o contiene partículas grandes o partículas extrañas.

No lo utilice si la jeringa precargada de Beyfortus se ha caído o dañado o si se ha roto el sello de seguridad del envase.

Administre todo el contenido de la jeringa precargada como inyección intramuscular, preferiblemente en la cara anterolateral del muslo. El músculo glúteo no se debe utilizar rutinariamente como sitio de inyección debido al riesgo de daño al nervio ciático.