

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Beyfortus 50 mg süstelahus süstlis
Beyfortus 100 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Beyfortus 50 mg süstelahus süstlis

Üks süstel sisaldab 50 mg nirsevimabi 0,5 ml lahuses (100 mg/ml).

Beyfortus 100 mg süstelahus süstlis

Üks süstel sisaldab 100 mg nirsevimabi 1 ml lahuses (100 mg/ml).

Nirsevimab on inimese immunoglobuliin G1 kapa (IgG1κ) monoklonaalne antikeha, mis on toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munasarja (*Chinese hamster ovary*, CHO) rakkudes.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks 50 mg (0,5 ml) annus sisaldab 0,1 mg polüsorbaat 80 ja üks 100 mg (1 ml) annus sisaldab 0,2 mg polüsorbaat 80 (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik).

Läbipaistev kuni opalestseeruv värvitu kuni kollane lahus pH-ga 6,0.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Beyfortus on näidustatud respiratoor-süntsütiaalse viiruse (RSV) põhjustatud alumiste hingamisteede haiguse ennetamiseks:

- i. vastsündinutel ja imikutel nende esimesel RSV hooajal;
- ii. kuni 24 kuu vanustel lastel, kes on jätkuvalt vastuvõtlikud raske RSV haiguse suhtes, nende teisel RSV hooajal (vt lõik 5.1).

Beyfortust tuleb kasutada kehtivate ametlike soovitude kohaselt.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Imikud nende esimesel RSV hooajal

Soovitav annus imikutele kehakaaluga < 5 kg on 50 mg üksikannusena ja imikutele kehakaaluga ≥ 5 kg 100 mg üksikannusena.

Beyfortust tuleb manustada pärast sündi nendele lastele, kes sünnivad RSV hooajal. Lastele, kes sünnivad väljaspool hooaega, tuleb Beyfortust manustada ideaalis enne RSV hooaega.

Annustamine imikutele kehakaaluga 1,0...< 1,6 kg põhineb ekstrapoleerimisel, kliinilised andmed puuduvad. Alla 1 kg kehakaaluga imikute puhul on ekspositsioon eeldatavasti suurem kui neil, kes kaaluvad rohkem. Nirsevimabi kasutamisest saadavat kasu ja riske imikutel kehakaaluga alla 1 kg tuleb hoolikalt kaaluda.

Väga enneaegsete (gestatsiooniaeg [GA] < 29 nädalat) ja alla 8 nädala vanuste imikute kohta on andmed piiratud. Puuduvad kliinilised andmed imikute kohta, kelle postmenstruaalne vanus (vanus rasedusnädalate järgi + kronoloogiline vanus) on alla 32 nädala (vt lõik 5.1).

Lapsed, kes on jätkuvalt vastuvõtlikud raske RSV haiguse suhtes nende teisel RSV hooajal

Soovitav annus on 200 mg, mis manustatakse ühekordselt kahe intramuskulaarse süstena (2 x 100 mg). Ideaalis tuleb Beyfortust manustada enne teise RSV hooaja algust.

Isikutele, kellele tehakse südameoperatsioon kardiopulmonaalse šundiga, võib lisaannuse manustada kohe pärast isiku operatsioonijärgset stabiliseerumist, et tagada piisav nirsevimabi sisaldus seerumis. 90 päeva jooksul pärast esimese Beyfortuse annuse saamist on lisaannus kehamassi alusel esimese RSV hooaja jooksul 50 mg või 100 mg või teise RSV hooaja jooksul 200 mg. Kui esimesest annusest on möödunud üle 90 päeva, võib sõltumata kehamassist ülejäänud RSV hooaja katmiseks vajalik ühekordne lisaannus olla 50 mg esimese RSV hooaja jooksul või 100 mg teise RSV hooaja jooksul.

Nirsevimabi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 2...18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Beyfortus on ette nähtud ainult intramuskulaarseks süstimiseks.

Seda manustatakse intramuskulaarselt, eelistatavalt reie eesmise-külgmise ossa. Tuharalihast ei tohi rutiinselt süstekohana kasutada istmikunärvi kahjustamise riski tõttu. Kui on vajadus teha kaks süstet, tuleb kasutada erinevaid süstekohtasid.

Ravimpreparaadi käsitlemise erijuhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Ülitundlikkus, sealhulgas anafülaksia

Pärast Beyfortuse manustamist on teatatud tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest. Inimese immunoglobuliin G1 (IgG1) monoklonaalsete antikehade kasutamisel on täheldatud anafülaksia. Kui tekivad anafülaksia või muu kliiniliselt olulise ülitundlikkusreaktsiooni nähud ja sümptomid, katkestada kohe manustamine ning alustage sobivate ravimite manustamist ja/või toetavat ravi.

Kliiniliselt olulised veritsushäired

Nagu kõigi teiste intramuskulaarsete süstete puhul, tuleb nirsevimabi manustada ettevaatusega isikutele, kellel on trombotsütopeeniat või mis tahes muu hüübimishäire.

Immuunpuudulikkusega lapsed

Mõnel immuunpuudulikkusega lapsel, kellel on haigus, mis põhjustab suurt proteiinide kadu, on kliinilistes uuringutes täheldatud nirsevimabi suurt kliirensit (vt lõik 5.2) ning neil ei pruugi nirsemivab anda samal tasemel kaitset haiguse eest.

Polüsorbaat 80 (E433)

Üks 50 mg (0,5 ml) annus sisaldab 0,1 mg polüsorbaat 80 ja üks 100 mg (1 ml) annus sisaldab 0,2 mg polüsorbaat 80. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud. Monoklonaalsetel antikehadel ei ole tavaliselt märkimisväärsed koostoimete potentsiaali, sest need ei mõjuta otseselt tsütokroom P450 ensüüme ega ole maksa- või neerutransporterite substraadid. Kaudsed toimed tsütokroom P450 ensüümidele ei ole tõenäolised, sest nirsevimabi sihtmärk on eksogeenne viirus.

Nirsevimab ei mõjuta pöördtranskriptaasi polümeraasi ahelreaktsiooni (RT-PCR) ega RSV antigeeni tuvastamise kiirteste, milles kasutatakse kaubanduslikult kättesaadavaid antikehi, mis on suunatud RSV fusioonvalgu (F) I, II või IV antigeensele saidile.

Samaaegne manustamine koos vaktsiinidega

Kuna nirsevimab on monoklonaalne antikeha, mis on mõeldud passiivseks immuniseerimiseks RSV vastu, ei mõjuta see eeldatavasti samal ajal manustatud vaktsiinide aktiivset immuunvastust.

Vaktsiinidega koosmanustamise kogemus on piiratud. Kliinilistes uuringutes, kus nirsevimabi manustati koos tavapäraste lapsee vaktsiinidega, oli samal ajal manustatud vaktsiini ohutus- ja reaktogeensusprofiil sarnane üksikult manustatud lapsee vaktsiinidega. Nirsevimabi võib manustada koos lapsee vaktsiinidega.

Nirsevimabi ei tohi segada teiste vaktsiinidega samas süstlas või viaalis (vt lõik 6.2). Manustamisel koos süstitavate vaktsiinidega tuleb need manustada eraldi süstaldes ja erinevatesse süstekohtadesse.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Ei ole asjakohane.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedam kõrvaltoime oli lööve (0,7%), mis esines 14 päeva jooksul pärast manustamist. Enamik juhtudest olid kerge kuni mõõduka intensiivsusega. Lisaks teatati palavikust ja süstekoha reaktsioonidest vastavalt 0,5%-l ja 0,3%-l 7 päeva jooksul pärast manustamist. Süstekoha reaktsioonid ei olnud tõsised.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on esitatud kõrvaltoimed, millest teatati 2966 ajalisel ja enneaegsel imikul (GA $\geq$ 29 nädalat), kes said nirsevimabi kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt (vt lõik 4.4).

Kontrollitud kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimed on klassifitseeritud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa. Igas organsüsteemi klassis on eelisterminid järjestatud esinemissageduse vähenemise järgi, seejärel raskusastme vähenemise järgi. Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq$ 1/10), sage ($\geq$ 1/100 kuni $<$ 1/10), aeg-ajalt ($\geq$ 1/1000 kuni $<$ 1/100), harv ($\geq$ 1/10 000 kuni $<$ 1/1000), väga harv ($<$ 1/10 000) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1. Kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	MedDRA eelistermin	Sagedus
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus ^a	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve ^b	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha reaktsioon ^c	Aeg-ajalt
	Pürektsia	Aeg-ajalt

^a Kõrvaltoime spontaanselt teatist.

^b Lööve oli määratletud järgmiste rühmitatud eelisterminitega: lööve, makulopapuloosne lööve, makuloosne lööve.

^c Süstekoha reaktsioon oli määratletud järgmiste rühmitatud eelisterminitega: süstekoha reaktsioon, süstekoha valu, süstekoha induratsioon, süstekoha turse, süstekoha paistetus.

Imikud, kellel esineb raske RSV haiguse suurem risk nende esimesel hooajal

Ohutust hinnati uuringus MEDLEY 918 imikul, kellel oli suurem risk haigestuda raskesse RSV haigusesse, sealhulgas 196 väga enneaegset imikut (GA $<$ 29 nädalat) ja 306 imikut, kellel oli enneaegsete krooniline kopsuhaigus või hemodünaamiliselt oluline kaasasündinud südamehaigus, kellel algas nende esimene RSV hooaeg ning kes said nirsevimabi (n = 614) või palivizumabi (n = 304). Nirsevimabi ohutusprofiil imikutel, kes said nirsevimabi nende esimesel hooajal, oli võrreldav võrdlusravimi palivizumabiga ja kooskõlas nirsevimabi ohutusprofiiliga ajalistel ning enneaegsetel imikutel GA-ga $\geq$ 29 nädalat (D5290C00003 ja MELODY).

Lapsed, kes on jätkuvalt vastuvõtlikud raske RSV haiguse suhtes, nende teisel hooajal Ohutust hinnati uuringus MEDLEY 220 lapsel, kellel oli enneaegsete krooniline kopsuhaigus või hemodünaamiliselt oluline kaasasündinud südamehaigus, kes olid esimesel RSV hooajal saanud kas nirsevimabi või palivizumabi ning said nirsevimabi enne teist RSV hooaega (180 isikut said nirsevimabi nii 1. kui ka 2. hooajal, 40 said 1. hooajal palivizumabi ja 2. hooajal nirsevimabi). Nirsevimabi ohutusprofiil lastel, kes said nirsevimabi nende teisel RSV hooajal, oli kooskõlas nirsevimabi ohutusprofiiliga ajalistel ja enneaegsetel imikutel GA-ga $\geq$ 29 nädalat (D5290C00003 ja MELODY).

Ohutust hinnati ka uuringus MUSIC, mis oli avatud kontrollrühmata üksikannuse uuring 100-l immuunpuudulikkusega imikul ja lapsel vanuses $\leq$ 24 kuud, kes said nirsevimabi nende esimesel või

teisel RSV hooajal. See hõlmas osalejaid, kellel oli vähemalt üks järgmistest seisunditest: immuunpuudulikkus (kombineeritud, antikeha või muu etioloogia) ($n = 33$); süsteemne ravi kortikosteroidi suurte annustega ($n = 29$); organsiirdamine või luuüdi siirdamine ($n = 16$); immunosupressiivne keemiaravi ($n = 20$); muu immunosupressiivne ravi ($n = 15$) ja HIV infektsioon ($n = 8$). Nirsevimabi ohutusprofiil oli kooskõlas immuunpuudulikkusega laste populatsioonis oodatavaga ning nirsevimabi ohutusprofiiliga ajalistel ja enneagsetel imikutel GA-ga ≥ 29 nädalat (D5290C00003 ja MELODY).

Nirsevimabi ohutusprofiil lastel nende teisel RSV hooajal oli kooskõlas ohutusprofiiliga, mida täheldati nende esimese RSV hooaja kestel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Nirsevimabi üleannustamise spetsiifiline ravi puudub. Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida kõrvaltoimete suhtes ja alustada vajaduse korral sümptomaatilise raviga.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immuunseerumid ja immunoglobuliinid, viirusvastased monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: J06BD08

Toimemehhanism

Nirsevimab on rekombinantne inimese IgG1 κ pikatoimeline neutraliseeriv monoklonaalne antikeha RSV F-valgu prefusioonikonformatsiooni vastu, mida on seerumi poolväärtusaja pikendamiseks modifitseeritud kolmekordse aminohapete asendamisega (YTE) Fc osas. Nirsevimab seondub prefusioonivalgu antigeense saidi Ø kõrgelt konserveerunud epitoobiga dissotsiatsioonikonstantide $K_D = 0,12$ nM RSV alatüübi A-tüve ja $K_D = 1,22$ nM alatüübi B-tüve puhul. Nirsevimab inhibeerib viiruse sisenemisprotsessis olulist membraanifusiooni etappi, neutraliseerides viiruse ja blokeerides rakkudevahelise fusiooni.

Farmakodünaamilised toimed

Viirusevastane aktiivsus

Nirsevimabi RSV vastast neutraliseerimisaktiivsust rakukultuuris mõõdeti doosile reageerimise mudelis, kasutades kultiveeritud Hep-2 rakke. Nirsevimab neutraliseeris RSV A ja RSV B isolaate EC₅₀ mediaanväärtustega vastavalt 3,2 ng/ml (vahemik 0,48...15 ng/ml) ja 2,9 ng/ml (vahemik 0,3...59,7 ng/ml). Kliinilised RSV isolaadid (70 RSV A ja 49 RSV B) koguti ajavahemikul 2003...2017 Ameerika Ühendriikides, Austraalias, Hollandis, Itaalias, Hiinas ja Iisraelis ning need kodeerisid ringlevate tüvede hulgast leitud kõige levinumaid RSV F-i järjestuse polümorfisme.

Nirsevimab näitas *in vitro* seondumist inimese immobiliseeritud Fc γ R-idega (Fc γ RI, Fc γ RIIA, Fc γ RIIB ja Fc γ RIII) ja samaväärset neutraliseerivat aktiivsust võrreldes algupäraste monoklonaalsete antikehade, IG7 ja IG7-TM-iga (modifitseeritud Fc piirkond, et vähendada FcR-i sidumist ja efektorfunktsiooni). RSV infektsiooni puuvillaroti mudelis näitasid IG7 ja IG7-TM võrreldavat, annusest sõltuvat RSV replikatsiooni vähenemist kopsudes ja ninakarbikutes, mis viitab tugevalt

sellele, et kaitse RSV infektsiooni eest sõltub pigem nirsevimabi neutraliseerivast aktiivsusest kui Fc-vahendatud efektorfunktsioonist.

Viirusevastane resistentsus

Rakukultuuris

Escape-variandid valiti välja pärast tüvede RSV A2 ja B9320 kolme passaaži rakukultuuris nirsevimabiga. Rekombinantset RSV A variandid, mis näitasid vähenenud tundlikkust nirsevimabi suhtes, olid need, millel tuvastati asendused N67I + N208Y (103-kordne võrreldes referentsiga). Rekombinantset RSV B variandid, mis näitasid vähenenud tundlikkust nirsevimabi suhtes, olid need, millel tuvastati asendused N208D (> 90 000-kordne), N208S (> 24 000-kordne), K68N + N201S (> 13 000-kordne) või K68N + N208S (> 90 000-kordne). Kõik neutraliseerimise *escape*-variantide hulgas tuvastatud resistentsusega seotud asendused paiknesid nirsevimabi seondumiskohas (aminohapped 62...69 ja 196...212) ja näidati, et need vähendasid RSV F-valguga seondumise afiinsust.

Kliinilised uuringud

Uuringutes MELODY, MEDLEY ja MUSIC ei olnud üheski ravirühmas ühelgi osalejal, kellel esines meditsiiniliselt ravitud alumiste hingamisteede RSV infektsioon (*medically attended RSV lower respiratory tract infection*, MA RSV LRTI), RSV isolaate, mis sisaldasid nirsevimabi resistentsusega seotud asendusi.

Uuringus D5290C00003 (osalejad, kes said 50 mg nirsevimabi üksikannuse sõltumata kehamassist annustamise ajal) olid 2 osalejal 40-st nirsevimabi rühmas, kellel esines MA RSV LRTI, RSV isolaadid, mis sisaldasid nirsevimabi resistentsusega seotud asendusi. Ühelgi osalejal platseeborühmas ei olnud isolaate, mis sisaldasid nirsevimabi resistentsusega seotud asendusi. Rekombinantsetel RSV B variantidel, mis sisaldasid tuvastatud I64T + K68E + I206M + Q209R-i (> 447,1-kordne) või N208S-i (> 386,6-kordne) F-valgu järjestuse variatsioone nirsevimabi seondumissaidis, esines vähenenud tundlikkus nirsevimabi neutraliseerimise suhtes.

Nirsevimabi aktiivsus säilis rekombinantse RSV vastu, mis sisaldas palivizumabi resistentsusega seotud asendusi. See tuvastati molekulaarepidemioloogia uuringutes ja palivizumabi neutraliseerimise *escape*-variantides. On võimalik, et nirsevimabi suhtes resistentsitel variantidel võib esineda ristresistentsus teiste RSV F-valgu vastaste monoklonaalsete antikehadega.

Immunogeensus

Ravimivastaseid antikehasid (ADA-d) tuvastati sageli.

Kasutatud immunogeensusuuringu piirang ei võimalda ravimivastaste antikehade varajast tuvastamist nende tekkimise ajal (enne 361. päeva) ravimi suurte kontsentratsioonide korral, seega ei pruugi ravimivastaste antikehade esinemissagedus olla lõplikult kindlaks tehtud. Mõju nirsevimabi kliirensile on ebaselge. Osalejatel, kes olid 361. päeval ravimivastased antikehad positiivsed, olid nirsevimabi kontsentratsioonid 361. päeval väiksemad kui osalejatel, kes said nirsevimabi ja olid ravimivastased antikehad negatiivsed.

Ravimivastaste antikehade mõju nirsevimabi efektiivsusele ei ole kindlaks tehtud. Ravimivastaste antikehade mõju ohutusele ei täheldatud.

Kliiniline efektiivsus

Nirsevimabi efektiivsust ja ohutust hinnati kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises uuringus (D5290C00003 [IIB faas] ja MELODY [III faas]) MA RSV LRTI ennetamiseks ajalistel ja enneaegsetel imikutel (GA $\geq$ 29 nädalat), kellel algab nende esimene RSV

hooaeg. Nirsevimabi ohutust ja farmakokineetikat hinnati samuti randomiseeritud topeltpimedas palivizumabiga kontrollitud mitmekeskuselises uuringus (MEDLEY [II/III faas]) imikutel GA-ga < 35 nädalat, kellel esines raske RSV haiguse suurem risk, sealhulgas enneaegsed imikud (GA < 29 nädalat) ja enneaegsete kroonilise kopsuhaigusega või hemodünaamiliselt olulise kaasasündinud südamehaigusega imikud, kellel algas nende esimene RSV hooaeg, ning enneaegsete kroonilise kopsuhaigusega või hemodünaamiliselt olulise kaasasündinud südamehaigusega lapsed, kellel algas nende teine RSV hooaeg.

Nirsevimabi ohutust ja farmakokineetikat hinnati ka avatud, kontrollrühmata üksikannuse mitmekeskuselises uuringus (MUSIC [III faas]) immuunpuudulikkusega imikutel ja lastel vanuses ≤ 24 kuud.

Efektiivsus MA RSV LRTI korral, MA RSV LRTI hospitaliseerimiste ja väga raske MA RSV LRTI korral ajalistel ning enneaegsetel imikutel (D5290C00003 ja MELODY)

Uuringusse D5290C00003 randomiseeriti kokku 1453 sügavalt ja mõõdukalt enneaegset imikut (GA ≥ 29 kuni < 35 nädalat) vahekorras 2 : 1, kellel algas nende esimene RSV hooaeg, saama intramuskulaarselt 50 mg nirsevimabi üksikannust või platseebot. Randomiseerimisel oli 20,3%-l osalejatest GA ≥ 29 kuni < 32 nädalat; 79,7%-l osalejatest oli GA ≥ 32 kuni < 35 nädalat; 52,4% olid meessoost; 72,2% olid valgest rassist; 17,6% olid Aafrika päritolu; 1,0% olid Aasia päritolu; 59,5% kaalusid < 5 kg (17,0% < 2,5 kg); 17,3% imikutest olid vanuses ≤ 1,0 kuud, 35,9% olid vanuses > 1,0 kuni ≤ 3,0 kuud, 32,6% olid vanuses > 3,0 kuni ≤ 6,0 kuud ja 14,2% olid vanuses > 6,0 kuud.

Uuringusse MELODY (esmane kohort) randomiseeriti kokku 1490 ajalist ja kergelt enneaegset imikut (GA ≥ 35 nädalat) vahekorras 2 : 1, kellel algas nende esimene RSV hooaeg, saama intramuskulaarselt nirsevimabi üksikannust (50 mg nirsevimabi kehakaaluga < 5 kg või 100 mg nirsevimabi kehakaaluga ≥ 5 kg annustamise ajal) või platseebot. Randomiseerimisel oli 14,0%-l GA ≥ 35 kuni < 37 nädalat; 86,0%-l oli GA ≥ 37 nädalat; 51,6% olid meessoost; 53,5% olid valgest rassist; 28,4% olid Aafrika päritolu; 3,6% olid Aasia päritolu; 40,0% kaalusid < 5 kg (2,5% < 2,5 kg); 24,5% imikutest olid vanuses ≤ 1,0 kuud, 33,4% olid vanuses > 1,0 kuni ≤ 3,0 kuud, 32,1% olid vanuses > 3,0 kuni ≤ 6,0 kuud ja 10,0% olid vanuses > 6,0 kuud.

Uuringutesse ei kaasatud imikuid, kellel oli anamneesis enneaegsete krooniline kopsuhaigus / bronhopulmonaalne düsplaasia või hemodünaamiliselt oluline kaasasündinud südamehaigus (välja arvatud imikud, kellel esines tüsistumata kaasasündinud südamehaigus). Mõlemas uuringus olid demograafilised ja uuringu alguse näitajad võrreldavad nirsevimabi ja platseeborühmas.

Uuringute D5290C00003 ja MELODY (esmane kohort) esmane tulemusnäitaja oli meditsiiniliselt ravitud alumiste hingamisteede infektsiooni (sealhulgas hospitaliseerimised) esinemissagedus, mille põhjuseks oli RT-PCR-iga kinnitatud RSV (MA RSV LRTI) ja mida iseloomustati peamiselt kui bronhioliiti või pneumooniat, 150 päeva jooksul pärast annustamist. Alumiste hingamisteede infektsiooni (LRTI) nähud määratleti kui füüsilisel läbivaatusel vähemalt ühe leiu esinemine, mis viitas alumiste hingamisteede haaratusele (nt urinald, märjad ja kuivad räginad või vilistav hingamine), ja vähemalt ühe kliinilise raskusastme nähu esinemine (kõrgenenud hingamissagedus, hüpokseemia, äge hüpoksiline või ventilatoorne hingamispuudulikkus, uus apnoe avaldumine, ninatiibade laienemine, sissetõmbed, rõhatused või dehüdratsioon respiratoorse distressi tõttu). Teisene tulemusnäitaja oli hospitaliseerimise esinemissagedus MA RSV LRTI-ga imikutel. RSV-ga hospitaliseerimine oli määratletud kui hospitaliseerimine LRTI tõttu koos positiivse RSV testiga või hingamisseisundi halvenemine ja positiivne RSV test juba hospitaliseeritud patsiendil. Hinnati ka väga rasket MA RSV LRTI-d, mis oli määratletud kui MA RSV LRTI koos hospitaliseerimisega ja lisahapniku või intravenoossete vedelike vajadusega.

Tabelis 2 on näidatud nirsevimabi efektiivsus ajalistel ja enneaegsetel imikutel (GA ≥ 29 nädalat), kellel algas esimene RSV hooaeg, MA RSV LRTI puhul, hospitaliseerimisega MA RSV LRTI puhul ja väga raske MA RSV LRTI puhul,

Tabel 2. Efektiivsus MA RSV LRTI korral, hospitaliseerimisega MA RSV LRTI korral ja väga raske MA RSV LRTI korral kuni 150 päeva möödumiseni pärast soovitatava annuse manustamist, D5290C00003 ja MELODY (esmane kohort)

Rühm	Ravi	N	Esinemissagedus n (%)	Efektiivsus ^a (95% CI)
Efektiivsus imikutel MA RSV LRTI puhul 150 päeva pärast annustamist				
Sügavalt ja mõõdukalt enneaegsed GA ≥ 29 kuni < 35 nädalat (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	2,6 (25)	70,1% (52,3; 81,2) ^c
	Platseebo	484	9,5 (46)	
Ajalised ja kergelt enneaegsed GA ≥ 35 nädalat (MELODY esmane kohort)	Nirsevimab	994	1,2 (12)	74,5% (49,6; 87,1) ^c
	Platseebo	496	5,0 (25)	
Efektiivsus imikutel hospitaliseerimisega MA RSV LRTI puhul 150 päeva pärast annustamist				
Sügavalt ja mõõdukalt enneaegsed GA ≥ 29 kuni < 35 nädalat (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	0,8 (8)	78,4% (51,9; 90,3) ^c
	Platseebo	484	4,1 (20)	
Ajalised ja kergelt enneaegsed GA ≥ 35 nädalat (MELODY esmane kohort)	Nirsevimab	994	0,6 (6)	62,1% (-8,6; 86,8)
	Platseebo	496	1,6 (8)	
Efektiivsus imikutel väga raske MA RSV LRTI puhul 150 päeva pärast annustamist				
Sügavalt ja mõõdukalt enneaegsed GA-ga ≥ 29 kuni < 35 nädalat (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	0,4 (4)	87,5% (62,9; 95,8) ^d
	Platseebo	484	3,3 (16)	
Ajalised ja kergelt enneaegsed GA ≥ 35 nädalat (MELODY esmane kohort)	Nirsevimab	994	0,5 (5)	64,2% (-12,1; 88,6) ^d
	Platseebo	496	1,4 (7)	

^a Aluseks suhtelise riski vähenemine võrreldes platseeboga

^b Kõik osalejaid, kes said 50 mg, olenemata kehakaalust annustamise ajal.

^c Eelnevalt kindlaksmääratud mitmesusega kontrollitud; p-väärtus ≤ 0,001.

^d Ei ole mitmesuse suhtes kontrollitud.

Esmase tulemusnäitaja alarühmade analüüsid gestatsiooniaja, soo, rassi ja regiooni alusel näitasid tulemusi, mis olid kooskõlas üldpopulatsiooniga.

Hinnati MA RSV LRTI tõttu hospitaliseeritud osalejate tüsistunud juhtude raskusastet. Osalejate protsent, kes vajasis lisahapnikku, oli 44,4% (4/9) vs. 81,0% (17/21), osalejate protsent, kes vajab pidevat positiivset hingamisteede rõhku [*continuous positive airway pressure*, CPAP] / suure voolukiirusega ninakanüüli [*high flow nasal cannula*, HFNC], oli 11,1% (1/9) vs. 23,8% (5/21), ja 0% (0/9) vs. 28,6% (6/21) osalejatest hospitaliseeriti intensiivravi üksusse vastavalt nirsevimabi ja platseebo puhul.

MELODY uuringus jätkati imikute kaasamist ka pärast esmast analüüsi ja kokku randomiseeriti 3012 imikut saama Beyfortust (n = 2009) või platseebot (n = 1003). Nirsevimabi efektiivsus MA RSV LRTI vastu, hospitaliseerimisega MA RSV LRTI vastu ja väga raske MA RSV LRTI vastu kuni 150 päeva möödumiseni pärast annuse manustamist vähendas suhtelist riski vastavalt 76,4% (95% CI 62,3; 85,2), 76,8% (95% CI 49,4; 89,4) ja 78,6% (95% CI 48,8; 91,0).

MA RSV LRTI juhtude esinemissagedus teisel hooajal (361. päevast kuni 510. päevani pärast annustamist) oli mõlemas ravirühmas sarnane [19 (1,0%) nirsevimabi ja 10 (1,0%) platseebot saanud patsienti].

Efektiivsus MA RSV LRTI vastu imikutel, kellel esineb suurem risk raske RSV haiguse tekkeks, ja lastel, kes on nende teisel hooajal jätkuvalt haiguse suhtes vastuvõtlikud (MEDLEY ja MUSIC)

Uuringus MEDLEY randomiseeriti kokku 925 imikut, kellel esines raske RSV haiguse suurem risk, sealhulgas enneaegsete kroonilise kopsuhaiguse või hemodünaamiliselt olulise kaasasündinud südamehaigusega imikud, ja enneaegsed imikud GA-ga < 35 nädalat, kellel algas nende esimene RSV hooaeg. Imikud said vahekorras 2 : 1 nirsevimabi intramuskulaarse üksikannusena (annustamise ajal kehakaaluga < 5 kg 50 mg nirsevimabi või kehakaaluga ≥ 5 kg 100 mg nirsevimabi), millele järgnesid 4 intramuskulaarset platseebo annust üks kord kuus, või 5 intramuskulaarset 15 mg/kg palivizumabi annust üks kord kuus. Randomiseerimisel oli 21,6%-l GA < 29 nädalat; 21,5%-l GA ≥ 29 kuni < 32 nädalat; 41,9%-l GA ≥ 32 kuni < 35 nädalat; 14,9%-l GA ≥ 35 nädalat. Neist imikutest oli 23,5%-l enneaegsete krooniline kopsuhaigus; 11,2%-l hemodünaamiliselt oluline kaasasündinud südamehaigus; 53,5% olid meessoost; 79,2% olid valgest rassist; 9,5% olid Aafrika päritolu; 5,4% olid Aasia päritolu; 56,5% kaalusid < 5 kg (9,7% < 2,5 kg); 11,4% imikutest olid vanuses ≤ 1,0 kuud, 33,8% olid vanuses > 1,0 kuni ≤ 3,0 kuud, 33,6% olid vanuses > 3,0 kuni ≤ 6,0 kuud ja 21,2% olid vanuses > 6,0 kuud.

Lapsed, kellel on suurem risk raske RSV haiguse tekkeks koos enneaegsete kroonilise kopsuhaiguse või hemodünaamiliselt olulise kaasasündinud südamehaigusega, vanuses ≤ 24 kuud, kes olid jätkuvalt haiguse suhtes vastuvõtlikud, jätkasid uuringut nende teisel RSV hooajal. Osalejad, kes olid saanud nirsevimabi nende esimesel RSV hooajal, said teisena 200 mg nirsevimabi üksikannuse teise RSV hooaja alguses (n = 180), millele järgnesid 4 intramuskulaarset platseebo annust üks kord kuus. Osalejad, kes olid saanud palivizumabi nende esimesel RSV hooajal, randomiseeriti teise hooaja alguses ümber suhtega 1 : 1 kas nirsevimabi või palivizumabi rühma. Nirsevimabi rühmas (n = 40) said osalejad ühekordse fikseeritud annuse 200 mg, millele järgnesid 4 intramuskulaarset platseebo annust. Palivizumabi rühmas (n = 42) said osalejad 5 intramuskulaarset 15 mg/kg palivizumabi annust üks kord kuus. Neist lastest 72,1%-l oli enneaegsete krooniline kopsuhaigus, 30,9%-l oli hemodünaamiliselt oluline kaasasündinud südamehaigus; 57,6% olid meessoost; 85,9% olid valgest rassist; 4,6% olid Aafrika päritolu; 5,7% olid Aasia päritolu; 2,3% kaalusid < 7 kg. Demograafilised ja algtaseme näitajad olid nirsevimab/nirsevimabi, palivizumab/nirsevimabi ja palivizumab/palivizumabi rühmades võrreldavad.

Nirsevimabi efektiivsus imikutel, kellel esineb raske RSV suurem risk, sh sügavalt enneaegsed imikud (GA < 29 nädalat), kellel algab nende esimene RSV hooaeg, ja enneaegsete kroonilise kopsuhaiguse või hemodünaamiliselt olulise südamehaigusega lapsed vanuses ≤ 24 kuud, kellel algab nende teine RSV hooaeg, on tõestatud, ekstrapoleerides andmeid nirsevimabi efektiivsusest uuringutes D5290C00003 ja MELODY (esmane kohort) farmakokineetilise ekspositsiooni alusel (vt lõik 5.2). Uuringus MEDLEY oli MA RSV LRTI esinemissagedus 150 päeva pärast annustamist 0,6% (4/616) nirsevimabi rühmas ja 1,0% (3/309) palivizumabi rühmas esimesel RSV hooajal. Teisel RSV hooajal ei esinenud 150 päeva jooksul pärast annustamist ühtegi MA RSV LRTI juhtu.

Uuringus MUSIC tõestati efektiivsust 100-l immuunpuudulikkusega imikul ja lapsel vanuses ≤ 24 kuud, kes said nirsevimabi soovitatava annuse, ekstrapoleerides andmeid nirsevimabi efektiivsusest uuringutes D5290C00003 ja MELODY (esmane kohort) farmakokineetilise ekspositsiooni alusel (vt lõik 5.2). 150 päeva jooksul pärast annustamist ei esinenud ühtegi MA RSV LRTI juhtu.

Kaitse kestus

Kliiniliste ja farmakokineetiliste andmete alusel on nirsevimabi tekitatava kaitse kestus vähemalt 5 kuud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Nirsevimabi farmakokineetilised omadused põhinevad individuaalsete uuringute ja populatsiooni farmakokineetika analüüside andmetel. Nirsevimabi farmakokineetika oli lastel ja täiskasvanutel annusega proportsionaalne pärast kliiniliselt asjakohaste intravenoossete annuste manustamist annusevahemikus 25...300 mg.

Imendumine

Pärast intravenooset manustamist saavutati maksimaalne kontsentratsioon 6 päeva jooksul (vahemik 1...28 päeva) ja hinnanguline absoluutne biosaadavus oli 84%.

Jaotumine

Nirsevimabi hinnanguline tsentraalne ja perifeerne jaotusruumala oli 5 kg kaaluval imikul vastavalt 216 ml ja 261 ml. Jaotusruumala suureneb kehakaalu suurenedes.

Biotransformatsioon

Nirsevimab on inimese IgG1κ monoklonaalne antikeha, mida lagundavad kogu kehas laialt levinud proteolüütilised ensüümid, ja seda ei metaboliseeri maksaensüümid.

Eritumine

Tüüpilise monoklonaalse antikehana eritatakse nirsevimab intratsellulaarse katabolismi teel ja kliiniliselt katsetatud annuste korral puuduvad tõendid sihtmärgi vahendatud kliirensi kohta.

Nirsevimabi hinnanguline kliirens oli 3,42 ml ööpäevas imikul kehamassiga 5 kg ja terminaalne poolväärtusaeg oli ligikaudu 71 päeva. Nirsevimabi kliirens suureneb kehakaalu suurenedes.

Patsientide eripopulatsioonid

Rass

Rassil puudus kliiniliselt asjakohane mõju.

Neerukahjustus

Tüüpilise IgG monoklonaalse antikehana ei eritu nirsevimab renaalselt oma suure molekulmassi tõttu, neerutalitluse muutus ei mõjuta eeldatavalt nirsevimabi kliirensit. Kliinilistes uuringutes täheldati siiski nirsevimabi kliirensi suurenemist ühel nefrootilise sündroomiga isikul.

Maksakahjustus

IgG monoklonaalsed antikehad ei eritu peamiselt maksa kaudu. Kliinilistes uuringutes täheldati siiski nirsevimabi kliirensi suurenemist mõnedel kroonilise maksahaigusega isikutel, kellel võib esineda haigusest tingitud valkude kadu.

Imikud, kellel esineb suurem risk raske RSV haiguse tekkeks, ja lapsed, kes on nende teisel hooajal jätkuvalt haiguse suhtes vastuvõtlikud

Enneaegsete kroonilisel kopsuhaigusel või hemodünaamiliselt olulisel kaasasündinud südamehaigusel puudus tuntav mõju nirsevimabi farmakokineetikale. 151. päeva seerumikontsentratsioonid uuringus MEDLEY olid võrreldavad uuringu MELODY andmetega.

Enneaegsete kroonilise kopsuhaiguse või hemodünaamiliselt olulise kaasasündinud südamehaigusega lastel (MEDLEY) ja immuunpuudulikkusega lastel (MUSIC), kellele manustati intramuskulaarselt

nirsevimabi annus 200 mg nende teisel hooajal, olid nirsevimabi ekspositsioonid seerumis veidi suuremad, kuid olulise kattuvusega võrreldes nendega, mida täheldati uuringus MELODY (vt tabel 3).

Tabel 3: nirsevimabi intramuskulaarse annuse ekspositsioonid, keskmine (standardhälve) [vahemik], tuletatud individuaalsete populatsiooni farmakokineetika näitajate alusel

Uuring/hooaeg	N (AUC)	AUC _{0...365} mg*ööpäev/ ml	AUC _{algne CL} mg*ööpäev/ ml	N (seerumi kontsentratsioon n 151. päeval)	Seerumi kontsentratsioon n 151. päeval µg/ml
MELODY (esmane kohort)	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/1. hooaeg	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/2. hooaeg	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/1. hooaeg	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/2. hooaeg	50	16 (6,3) [2,2...25,5]	21 (8,4) [5,6...35,5]	42	33,2 (19,3) [0,9...68,5]

AUC_{0...365} = aja-kontsentratsioonikõvera alune pindala 0...365 päeva pärast annustamist, AUC_{algne CL} = seerumi aja-kontsentratsioonikõvera alune pindala, mis on tuletatud *post-hoc* kliirensi väärtustest annustamise ajal, seerumi kontsentratsioon 151. päeval = kontsentratsioon 151. päeval, visiidipäev 151 ± 14 päeva.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Uuringutes D5290C00003 ja MELODY (esmane kohort) täheldati positiivset korrelatsiooni seerumi AUC (*Area Under the Curve*, kõvera alune pindala), algse kliirensi alusel üle 12,8 mg p/ml, ja MA RSV LRTI väiksema esinemissageduse vahel. Nende tulemuste alusel valiti soovitatav annustamisskeem, mis on 50 mg või 100 mg intramuskulaarselt imikutele nende esimesel RSV hooajal ja 200 mg intramuskulaarselt lastele, kellel algab nende teine RSV hooaeg.

Uuringus MEDLEY saavutas > 80% imikutest, kellel esines raske RSV suurem risk, sealhulgas väga enneaegselt sündinud (GA < 29 nädalat) imikud, kellel algab nende esimene RSV hooaeg, ja enneaegsete kroonilise kopsuhaiguse või hemodünaamiliselt olulise kaasasündinud südamehaigusega imikud/lapsed, kellel algab nende teine RSV hooaeg, pärast üksikannuse manustamist nirsevimabi tasemed, mida seostati RSV-vastase kaitsega (seerumi AUC üle 12,8 mg*ööpäev/ml) (vt lõik 5.1).

Uuringus MUSIC saavutas 75% (72/96) immuunpuudulikkusega imikutest/lastest, kellel algas nende esimene või teine RSV hooaeg, nirsevimabi tasemed, mida seostati RSV-vastase kaitsega. Jättes välja 14 last, kellel oli suurenenud nirsevimabi kliirens, saavutas 87% (71/82) nirsevimabi tasemed, mida seostati RSV-vastase kaitsega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja kudede ristreaktiivsuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Histidiinvesinikkloriid
Arginiinvesinikkloriid
Sahharoos
Polüsorbaat 80 (E433)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Beyfortust võib hoida toatemperatuuril (20 °C...25 °C) valguse eest kaitstult maksimaalselt 8 tundi. Pärast seda tuleb süstel minema visata.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Mitte raputada ega jätta otsese kuumuse kätte.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Ravimpreparaadi säilitamistingimused vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Silikoonitud Luer-lukustusega I tüüpi klaasist süstel, millel on FluroTec kattega kolvi punnkork.

Üks süstel sisaldab 0,5 ml või 1 ml lahust.

Pakendi suurused:

- 1 süstel või 5 süstlit ilma nõelteta.
- 1 süstel pakendis kahe erinevas suuruses nõelaga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimipreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Seda ravimpreparaati peab manustama väljaõppinud tervishoiutöötaja, järgides steriilsuse tagamiseks aseptika nõudeid.

Enne manustamist kontrollige ravimpreparaati visuaalselt osakeste ja värvimuutuste suhtes. Ravimpreparaat on läbipaistev kuni opalestseeruv, värvitu kuni kollane lahus. Ärge süstige, kui vedelik on hägune, selle värvus on muutunud või see sisaldab suuri osakesi või võõrosakesi.

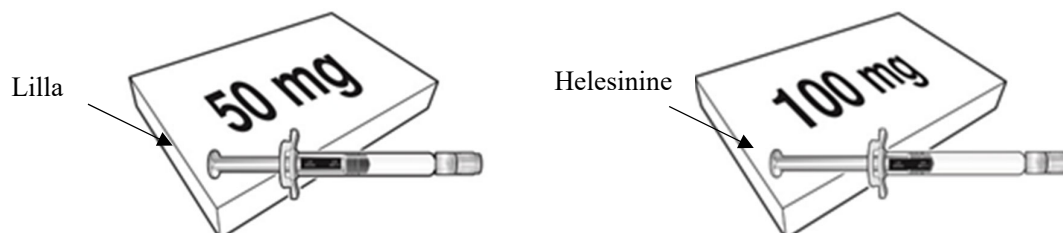
Ärge seda kasutage, kui süstel on maha kukkunud, kahjustatud või kui karbi turvariba on katki.

Manustamisjuhised

Beyfortus on saadaval 50 mg ja 100 mg süstlites. Kontrollige karbi ja süstli etikette veendumaks, et olete valinud õige 50 mg või 100 mg ravimvormi vastavalt vajadusele.

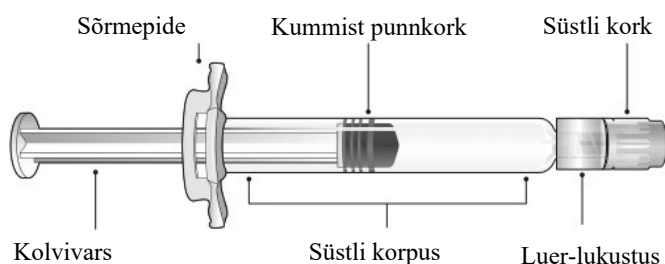
Beyfortus 50 mg (50 mg/0,5 ml) süstel lilla kolvivarrega.

Beyfortus 100 mg (100 mg/1 ml) süstel helesinine kolvivarrega.



Vt jooniselt 1 süstli komponente.

Joonis 1: Luer-lukustusega süstli komponendid



1. samm: hoides ühe käega Luer-lukustusest (vältige kolvivarrest või süstli korpusest hoidmist), keerake teise käega vastupäeva suunas maha süstli kork.

2. samm: kinnitage süstlile Luer-lukustusega nõel, keerates ettevaatlikult nõela päripäeva suunas süstlile, kuni tunnete kerget vastupanu.

3. samm: hoidke ühe käega süstli korpust ja tõmmake teise käega nõelakate ettevaatlikult otse maha. Nõelakatet eemaldades ärge hoidke kinni kolvivarrest, sest kummist punnkork võib liikuda. Ärge puudutage nõela ega laske sellel ühegi pinna vastu puutuda. Ärge pange nõelale katet tagasi ega eemaldage nõela süstli küljest.

4. samm: manustage kogu süstli sisu ühe intramuskulaarse süstena, eelistatult reie eesmise-külgmisse osasse. Tuharalihast ei tohi rutiinselt süstekohana kasutada istmikunärvi kahjustamise riski tõttu.

5. samm: visake kasutatud süstel koos nõelaga viivitamatult teravate esemete konteinerisse või hävitage vastavalt kohalikele nõuetele.

Kui on tarvis teha kaks süstet, korrake sammusid 1...5 teises süstekohas.

Hävitamine

Iga süstel on mõeldud ainult ühekordseks kasutuseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/22/1689/001	50 mg, 1 ühekordselt kasutatav süstel
EU/1/22/1689/002	50 mg, 1 ühekordselt kasutatav süstel nõeltega
EU/1/22/1689/003	50 mg, 5 ühekordselt kasutatavat süstlit
EU/1/22/1689/004	100 mg, 1 ühekordselt kasutatav süstel
EU/1/22/1689/005	100 mg, 1 ühekordselt kasutatav süstel nõeltega
EU/1/22/1689/006	100 mg, 5 ühekordselt kasutatavat süstlit

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31. oktoober 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISTE TOIMEAINETE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISTE TOIMEAINETE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogiliste toimeainete tootjad nimi ja aadress

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

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu,
Incheon, 21987,
Korea Vabariik

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

AstraZeneca AB
Karlebyhusentren, Astraallen
152 57 Södertälje
Rootsi

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP, 1 VÕI 5 SÜSTLIT KOOS NÕELTEGA VÕI ILMA NÕELTETA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Beyfortus 50 mg süstelahus süstlis
nirsevimabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 50 mg nirsevimabi 0,5 ml lahuses (100 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriid, arginiinvesinikkloriid, sahharoos, polüsorbaat 80 (E433), süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 süstel

1 süstel 2 nõelaga

5 süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intramuskulaarne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda, mitte raputada ega jätta otsese kuumuse kätte.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1689/001	1 süstel ilma nõelteta
EU/1/22/1689/002	1 süstel 2 nõelaga
EU/1/22/1689/003	5 süstlit ilma nõelteta

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SÜSTLI ETIKETT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Beyfortus 50 mg süstevedelik
nirsevimabum
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP, 1 VÕI 5 SÜSTLIT KOOS NÕELTEGA VÕI ILMA NÕELTETA

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Beyfortus 100 mg süstelahus süstlis
nirsevimabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 100 mg nirsevimabi 1 ml lahuses (100 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriid, arginiinvesinikkloriid, sahharoos, polüsorbaat 80 (E433), süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 süstel

1 süstel 2 nõelaga

5 süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intramuskulaarne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda, mitte raputada ega jätta otsese kuumuse kätte.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1689/004 1 süstel ilma nõelteta

EU/1/22/1689/005 1 süstel 2 nõelaga

EU/1/22/1689/006 5 süstlit ilma nõelteta

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
SÜSTLI ETIKETT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Beyfortus 100 mg süstevedelik
nirsevimabum
i.m.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Beyfortus 50 mg süstelahus süstlis Beyfortus 100 mg süstelahus süstlis nirsevimab

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi manustamist teie lapsele lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile ja teie lapsele vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Beyfortus ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Beyfortuse manustamist teie lapsele
3. Kuidas ja millal Beyfortust manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Beyfortust säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Beyfortus ja milleks seda kasutatakse

Beyfortus on ravim, mida süstitakse imikutele ja alla 2-aastastele lastele nende kaitsmiseks *respiratoor-süntsütiavalviiruse* (RSV) eest. RSV on harilik hingamisteede viirus, mis põhjustab tavaliselt nohuga võrreldavaid kergeid sümptomeid. Eelkõige imikutel, haigusele vastuvõtlikel lastel ja vanematel täiskasvanutel võib RSV aga põhjustada rasket haigust, sealhulgas bronhioliiti (kopsu väikeste hingamisteede põletik) ja kopsupõletikku (kopsuinfektsioon), mis võivad vajada haiglaravi või põhjustada isegi surma. Tavaliselt esineb viirust sagedamini talvel.

Beyfortus sisaldab toimeainet nirsevimab, mis on antikeha (valk, mis on loodud kinnituma organismis kindlale sihtmärgile) ja mis kinnitub valgule, mida RSV vajab organismi nakatamiseks. Selle valgu külge kinnitudes blokeerib Beyfortus selle valgu toime, takistades seeläbi viiruse inimese rakkudesse sisenemist ja nakatumist.

Milleks Beyfortust kasutatakse

Beyfortus on ravim teie lapse kaitsmiseks RSV haiguse eest.

2. Mida on vaja teada enne Beyfortuse manustamist teie lapsele

Teie lapsele ei tohi Beyfortust manustada, kui ta on nirsevimabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Informeerige oma lapse arsti, apteekrit või meditsiiniõde, kui eeltoodu kehtib teie lapse kohta. Kui te ei ole mõnes osas kindel, pidage enne ravimi manustamist nõu oma lapse arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kui teie lapsel ilmnevad tõsised allergilise reaktsiooni nähud, võtke kohe ühendust arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige kohe oma arstile, kui märkate mõnda **allergilise reaktsiooni** nähtudest, nagu:

- hingamis- või neelamisraskused;
- näo, huulte, keele või kõri turse;
- tugev nahasügelus koos punase lööbe või muhkude tekkimisega.

Rääkige oma arstiga enne Beyfortuse manustamist teie lapsele, kui tal on vähe vereliistakuid (mis aitavad verel hüübida), probleeme veritsusega, tal tekivad kergesti verevalumid või ta võtab antikoagulanti (ravim verehüüvete ennetamiseks).

Teatud krooniliste haiguste korral, mis põhjustavad liigset proteiinide kadu uriiniga või soole kaudu (nt nefroosisündroom ja krooniline maksahaigus), võib Beyfortuse kaitse väheneda.

Beyfortuse üks 50 mg (0,5 ml) annus sisaldab 0,1 mg polüsorbaat 80 ja üks 100 mg (1 ml) annus sisaldab 0,2 mg polüsorbaat 80. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Rääkige oma arstiga, kui teie lapsel on teadaolevaid allergiaid.

Lapsed ja noorukid

Seda ravimit ei tohi manustada lastele vanuses 2...18 aastat, kuna seda ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Beyfortus

Ei ole teada, et Beyfortusel on koostoimeid teiste ravimitega. Teatage siiski oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele, kui teie laps võtab, on hiljuti võtnud või võib võtta mis tahes muid ravimeid.

Beyfortust võib manustada samaaegselt riiklikus immuniseerimisprogrammis olevate vaktsiinidega.

3. Kuidas ja millal Beyfortust manustatakse

Beyfortust manustab tervishoiutöötaja süstena lihasesse. Seda tehakse tavaliselt reie välimisse ossa.

Soovitatav annus on:

- esimesel RSV hooajal: 50 mg lastele, kes kaaluvad alla 5 kg ja 100 mg lastele, kes kaaluvad 5 kg või rohkem;
- teisel RSV hooajal: 200 mg lastele, kes on jätkuvalt vastuvõtlikud raske RSV haiguse suhtes (manustatakse 2 x 100 mg süstena eraldi süstekohtadesse).

Beyfortust tuleb manustada enne RSV hooaega. Tavaliselt esineb viirust sagedamini talvel (tuntud kui RSV hooaeg). Kui teie laps sünnib talvel, tuleb Beyfortust manustada pärast sündi.

Kui teie lapsele tehakse südameoperatsioon, võidakse talle pärast operatsiooni manustada täiendav annus Beyfortust, et tagada piisav kaitse ülejäänud RSV hooaja jooksul.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimed võivad olla järgmised.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 lapsel 100-st)

- lööve;
- süstekoha reaktsioon (st punetus, turse ja valu süstekohas);
- palavik.

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- allergilised reaktsioonid.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Beyfortust säilitada

Teie arst, apteeker või meditsiiniõde vastutab selle ravimi säilitamise ja kasutamata jäänud toote õige hävitamise eest. Järgmine teave on mõeldud tervishoiutöötajatele.

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Pärast külmkapist välja võtmist tuleb Beyfortust kaitsta valguse eest ja kasutada ära 8 tunni jooksul või visata minema.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Mitte lasta külmuda, mitte raputada ega jätta otsese kuumuse kätte.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Beyfortus sisaldab

- Toimeaine on nirsevimab.
 - Üks süstel sisaldab 50 mg nirsevimabi 0,5 ml lahuses.
 - Üks süstel sisaldab 100 mg nirsevimabi 1 ml lahuses.
- Teised koostisosad on histidiin, histidiinvesinikkloriid, arginiinvesinikkloriid, sahharoos, polüsorbaat 80 (E433) ja süstevesi.

Kuidas Beyfortus välja näeb ja pakendi sisu

Beyfortus on värvitu kuni kollane süstelahus.

Beyfortus on saadaval järgmistes pakendites:

- 1 süstel või 5 süstlit ilma nõelteta.
- 1 süstel pakendis koos kahe erineva suuruses nõelaga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Prantsusmaa

Tootja

AstraZeneca AB
Karlebyhusentren, Astraallen
152 57 Södertälje
Rootsi

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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

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

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

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

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Suomi/Finland

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 8-634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Enne manustamist kontrollige Beyfortust visuaalselt osakeste ja värvimuutuste suhtes. Beyfortus on läbipaistev kuni opalestseeruv värvitu kuni kollane lahus. Ärge süstige Beyfortust, kui vedelik on hägune, selle värvus on muutunud või see sisaldab suuri osakesi või võõrosakesi.

Ärge kasutage, kui Beyfortuse süstel on maha kukkunud või kahjustatud või karbi turvariba on katki.

Manustage kogu süstli sisu intramuskulaarse süstena, eelistatavalt reie eesmise-külgmise osasse. Tuharalihast ei tohi rutiinselt süstekohana kasutada istmikunärvi kahjustamise riski tõttu.