Dan id-dokument fih l-informazzjoni approvata dwar il-prodott għall-Beyfortus, bil-bidliet li sarulu wara l-proċedura preċedenti li jaffettwaw l-informazzjoni dwar il-prodott (EMEA/VR/0000246848) jiġu enfasizzati.

Għal aktar informazzjoni, ara s-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/<Beyfortus>](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus)

# ANNESS I

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta’ malajr ta’ informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi.



# ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Beyfortus 50 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f’siringa mimlija għal-lest

Beyfortus 100 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f’siringa mimlija għal-lest

# GĦAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Beyfortus 50 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f’siringa mimlija għal-lest

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 50 mg ta’ nirsevimab f’0.5 mL (100 mg/mL). Beyfortus 100 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f’siringa mimlija għal-lest

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 100 mg ta’ nirsevimab f’1 mL (100 mg/mL).

Nirsevimab huwa antikorp monoklonali tal-immunoglobulina G1 kappa (IgG1κ) umana prodott fiċ- ċelloli tal-ovarji ta’ ħemster Ċiniż (CHO) permezz ta’ teknoloġija rikombinanti tad-DNA.

Eċċipjenti b’effett magħruf

Din il-mediċina fiha 0.1 mg ta’ polysorbate 80 (E433) f’kull doża ta’ 50 mg (0.5 mL) u 0.2 mg f’kull doża ta’ 100 mg (1 mL) (ara sezzjoni 4.4).

Għal-lista sħiħa ta’ eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

# GĦAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni)

Soluzzjoni ta’ pH 6.0, trasparenti għal opalexxenti, bla kulur għal safra.

# TAGĦRIF KLINIKU

## Indikazzjonijiet terapewtiċi

Beyfortus huwa indikat għall-prevenzjoni tal-marda tal-apparat respiratorju t’isfel tal-Virus Sinktjali Respiratorju (RSV) f’:

1. Trabi tat-twelid u trabi matul l-ewwel staġun tal-RSV tagħhom.
2. Tfal sal-età ta’ 24 xahar li jibqgħu vulnerabbli għal mard sever tal-RSV matul it-tieni staġun tagħhom ta’ RSV (ara sezzjoni 5.1).

Beyfortus għandu jintuża f’konformità mar-rakkomandazzjonijiet uffiċjali.

## Pożoloġija u metodu ta’ kif għandu jingħata

Pożoloġija

*Trabi waqt l-ewwel staġun tagħhom ta’ RSV*

Id-doża rakkomandata hija doża waħda ta’ 50 mg li tingħata ġol-muskolu għal trabi b’piż tal-ġisem ta’

<5 kg u doża waħda ta’ 100 mg mogħtija ġol-muskolu għal trabi b’piż tal-ġisem ta’ ≥5 kg.

Beyfortus għandu jingħata mit-twelid fi trabi mwielda matul l-istaġun tal-RSV. Għall-oħrajn imwielda barra mill-istaġun, idealment Beyfortus għandu jingħata qabel l-istaġun tal-RSV.

Id-dożaġġ fi trabi b’piż tal-ġisem minn 1.0  kg sa <1.6 kg huwa bbażat fuq l-estrapolazzjoni, m’hemm l-ebda *data* klinika disponibbli. L-esponiment fi trabi ta’ <1 kg huwa antiċipat li jwassal għal esponimenti ogħla minn dawk li jiżnu aktar. Il-benefiċċji u r-riskji tal-użu ta’ nirsevimab fi trabi ta’

<1 kg għandhom jiġu kkunsidrati bir-reqqa.

Hemm *data* disponibbli limitata fi trabi li twieldu estremament qabel iż-żmien (Età ta’ Ġestazzjoni [GA] ta’ <29 ġimgħa) li għandhom inqas minn 8 ġimgħat. M’hemm l-ebda *data* klinika disponibbli fi trabi b’età wara l-menstru (età ta’ ġestazzjoni mat-twelid flimkien mal-età kronoloġika) ta’ inqas minn 32 ġimgħa (ara sezzjoni 5.1).

*Tfal li jibqgħu vulnerabbli għall-marda severa tal-RSV matul it-tieni staġun tagħhom ta’ RSV*

Id-doża rrakkomandata hija doża waħda ta’ 200 mg mogħtija bħala żewġ injezzjonijiet minn ġol-muskolu (2 x 100 mg). Idealment Beyfortus għandu jingħata qabel ma jibda it-tieni staġun ta’ RSV.

Għal individwi li jkunu għaddejjin minn kirurġija kardijaka b’bypass kardjopulmonari, tista’ tingħata doża addizzjonali malli l-indivdwu jkun stabbli wara l-kirurġija biex jiġu żgurati livelli adegwati tas-serum ta’ nirsevimab. Jekk fi żmien 90 jum wara li tirċievi l-ewwel doża ta’ Beyfortus, id-doża addizzjonali waqt l-ewwel staġun ta’ RSV għandha tkun ta’ 50 mg jew 100 mg skont il-piż tal-ġisem jew ta’ 200 mg waqt it-tieni staġun ta’ RSV. Jekk ikunu għaddew aktar minn 90 jum mill-ewwel doża, id-doża addizzjonali tista’ tkun doża waħda ta’ 50 mg irrispettivament mill-piż tal- ġisem waqt l-ewwel staġun ta’ RSV, jew ta’ 100 mg waqt it-tieni staġun ta’ RSV, biex tkopri l-bqija tal-istaġun tal-RSV.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta’ nirsevimab fit-tfal minn età ta’ 2 sa 18 għadhom ma ġewx determinati s’issa. M’hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Beyfortus huwa għal injezzjoni ġol-muskolu biss.

Huwa jingħata ġol-muskolu, preferibbilment fil-parti anterolaterali tal-koxxa. Il-muskolu gluteali ma għandux jintuża regolarment bħala sit ta’ injezzjoni minħabba r-riskju ta’ ħsara lin-nerv xjatiku. Jekk ikunu meħtieġa żewġ injezzjonijiet, għandhom jintużaw siti differenti ta’ injezzjoni.

Għal istruzzjonijiet dwar ħtiġijiet speċjali ta’ immaniġġjar, ara sezzjoni 6.6.

## Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis- sezzjoni 6.1.

## Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabbiltà

Sabiex tittejjeb it-traċċabbiltà tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b’mod ċar.

Sensittività eċċessiva li tinkludi l-anafilassi

Wara l-għoti ta’ Beyfortus ġew irrapportati reazzjonijiet serji ta’ sensittività eċċessiva. Ġiet osservata l-anafilassi b’antikorpi monoklonali tal-immunoglobulin G1 uman (IgG1). Jekk iseħħu sinjali u sintomi ta’ anafilassi jew ta’ reazzjoni oħra ta’ sensittività eċċessiva klinikament sinifikanti, waqqaf l-għoti minnufih u ibda prodotti mediċinali xierqa u/jew terapija ta’ appoġġ.

Disturbi emorraġiċi klinikament sinifikanti

Bħal kwalunkwe injezzjoni oħra fil-muskolu, nirsevimab għandu jingħata b’kawtela lil individwi bi tromboċitopenja jew b’xi disturb ta’ koagulazzjoni.

Tfal immunokompromessi

F’xi tfal immunokompromessi b’kondizzjonijiet fejn hemm telf tal-proteina, ġiet osservata tneħħija għolja ta’ nirsevimab fil-provi kliniċi (ara sezzjoni 5.2), u nirsevimab jista’ ma jipprovdix l-istess livell ta’ protezzjoni f’dawn l-individwi.

Polysorbate 80 (E433)

Din il-mediċina fiha 0.1 mg ta’ polysorbate 80 f’kull doża ta’ 50 mg (0.5 mL) u 0.2 mg f’kull doża ta’ 100 mg (1 mL). Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi.

## Interazzjoni ma’ prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta’ interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta’ interazzjoni. L-antikorpi monoklonali tipikament ma għandhomx potenzjal sinifikanti ta’ interazzjoni, peress li ma jaffettwawx direttament l-enzimi taċ-ċitokromu P450 u mhumiex substrati ta’ trasportaturi epatiki u renali. Huwa improbabbli li jkun hemm effetti indiretti fuq l-enżimi taċ-ċitrokromu P450 minħabba li l-mira ta’ nirsevimab hija virus eżoġenu.

Nirsevimab ma jfixkilx l-assaġġi dijanjostiċi ta’ *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT‑PCR) jew ta’ *rapid antigen detection RSV* li jużaw antikorpi li huma kummerċjalment disponibbli li għandhom bħala mira s-siti antiġeniċi I, II jew IV fuq il-proteina ta’ fużjoni (F) tal-RSV.

L-għoti flimkien mal-vaċċini

Peress li nirsevimab huwa antikorp monoklonali, immunizzazzjoni passiva speċifika għall-RSV, mhuwiex mistenni li jinterferixxi mar-rispons immuni attiv għall-vaċċini mogħtija flimkien.

Hemm esperjenza limitata dwar l-għoti flimkien mal-vaċċini. Fi provi kliniċi, meta nirsevimab ingħata ma’ vaċċini ta’ rutina li jingħataw waqt it-tfulija, il-profil tas-sigurtà u r-reazzjoġeniċità tar-reġimen mogħti flimkien kien simili għall-vaċċini tat-tfal mogħtija waħedhom. Nirsevimab jista’ jingħata flimkien ma’ vaċċini tat-tfal.

Nirsevimab m’għandux jitħallat ma’ kwalunkwe vaċċin fl-istess siringa jew f’kunjett (ara sezzjoni 6.2). Meta jingħataw flimkien ma’ vaċċini injettabbli, dawn għandhom jingħataw b’siringi separati u f’siti differenti tal-injezzjoni.

## Fertilità, tqala u treddigħ

Mhux applikabbli.

## Effetti fuq il-ħila biex issuq u tħaddem magni

Mhux applikabbli.

## Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjoni avversa l-aktar frekwenti kienet raxx (0.7 %), li jseħħ fi żmien 14-il jum wara d-doża. Il- maġġoranza tal-każijiet kienu ħfif għal moderati fl-intensità tagħhom. Barra minn hekk, deni u reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni ġew irrapportati b’rata ta’ 0.5 % u 0.3 % fi żmien 7 ijiem wara d- doża, rispettivament, Ir-reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni ma kinux serji.

Lista tabulata ta’ reazzjonijiet avversi

It-Tabella 1 tippreżenta r-reazzjonijiet avversi li ġew irrapportati f’2 996 tarbija li twieldu fiż-żmien stipulat jew qabel iż-żmien (GA ta’ ≥29 ġimgħa) li rċevew nirsevimab fi provi kliniċi, u f’ambjent ta’ wara li l-prodott tqiegħed fis-suq (ara sezzjoni 4.4).

Ir-reazzjonijiet avversi rapportati mill-provi kliniċi kkontrollati huma kklassifikati skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi (SOC) tal-MedDRA. F’kull SOC, it-termini preferuti huma organizzati skont il-frekwenza dejjem tonqos u mbagħad is-serjetà dejjem tonqos. Il-frekwenzi tal-okkorrenza ta’ reazzjonijiet avversi huma definiti bħala: komuni ħafna (≥1/10); komuni (≥1/100 sa <1/10); mhux komuni (≥1/1 000 sa <1/100); rari (≥1/10 000 sa <1/1 000); rari ħafna (<1/10 000) u mhux magħrufa (ma tistax tiġi stmata mid-*data* disponibbli).

## Tabella 1: Reazzjonijiet avversi

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **SOC tal-MedDRA** | **Terminu Preferut tal- MedDRA** | **Frekwenza** |
| Disturbi fis-sistema immunitarja | Sensittività eċċessivaa | Mhux magħrufa |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessut ta’ taħt il- ġilda | Raxxb | Mhux komuni |
| Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet tas- sit tal-għoti | Reazzjoni fis-sit tal- injezzjoniċ | Mhux komuni |
| Deni | Mhux komuni |

a Reazzjoni avversa minn rappurtaġġ spontanju

b Raxx kien definit skont it-termini preferuti miġbura li ġejjin: raxx, raxx makulo-papulari, raxx makulari.

ċ Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni kienet definita mit-termini preferuti miġbura li ġejjin: reazzjoni fis-sit tal- injezzjoni, uġigħ fis-sit tal-injezzjoni, ebusija fis-sit tal-injezzjoni, edema fis-sit tal-injezzjoni, nefħa fis-sit tal injezzjoni.

Trabi f’riskju ogħla ta’ mard sever tal-RSV fl-ewwel staġun tagħhom.

Is-sigurtà ġiet evalwata f’MEDLEY f’918-il tarbija f’riskju ogħla għall-marda severa tal-RSV, inkluż 196 tarbija li twieldu qabel iż-żmien (GA ta’ <29 ġimgħa) u 306 trabi b’mard pulmonari kroniku ta’ prematurità, jew mard tal-qalb konġenitali li huwa emodinamikament sinifikanti, li daħlu fl-ewwel staġun tal-RSV tagħhom, li rċivew nirsevimab (n=614) jew palivizumab (n=304). Il-profil ta’ sigurtà ta’ nirsevimab fit-trabi li rċevew nirsevimab fl-ewwel staġun tagħhom ta’ RSV kien komparabbli mal-komparatur palivizumab u konsistenti mal-profil ta’ sigurtà ta’ nirsevimab fi trabi li twieldu fiż-żmien stipulat jew qabel iż-żmien GA ta’ ≥29 ġimgħat (D5290C00003 u MELODY).

Trabi li jibqgħu vulnerabbli għall-mard sever tal-RSV fit-tieni staġun tagħhom

Is-sigurtà ġiet evalwata f’MEDLEY f’220 tifel u tifla b’mard kroniku tal-pulmun ta’ prematurità jew b’mard konġenitali tal-qalb emodinamikament sinifikanti li rċevew nirsevimab jew palivizumab fl-ewwel staġun tagħhom ta’ RSV u li mbagħad rċevew nirsevimab meta daħlu fit-tieni staġun tagħhom ta’ RSV (180 individwu rċevew nirsevimab kemm fl-1 u fit-2 Staġun, 40 irċevew palivizumab fl-1 Staġun u nirsevimab fit-2 Staġun). Il-profil ta’ sigurtà ta’ nirsevimab fit-tfal li rċevew nirsevimab fit-tieni staġun tagħhom ta’ RSV kien konsistenti mal-profil ta’ sigurtà ta’ nirsevimab fit-trabi li twieldu fiż-żmien stipulat u qabel iż-żmien GA ta’ ≥29 ġimgħa (D5290C00003 u MELODY).

Is-sigurtà ġiet evalwata wkoll f’MUSIC, prova b’doża waħda, mhux ikkontrollata, *open-label* f’100 tarbija u tifel u tifla ≤24 xahar immunokompromessi, li rċevew nirsevimab fl-ewwel jew fit-tieni staġun tagħhom ta’ RSV. Dawn kienu jinkludu suġġetti b’mill-inqas waħda minn dawn il-kondizzjonijiet li ġejjin: immunodefiċjenza (ikkombinata, antikorp jew xi etjoloġija oħra) (n= 33); terapija sistemika ta’ kortikosterojdi b’dożi għoljin (n= 29); trapjant ta’ organi jew tal-mudullun (n= 16); l-individwu qed jirċievi kimoterapija immunosoppressiva (n= 20); terapija oħra immunosoppressiva (n= 15), u infezzjoni bl-HIV (n= 8). Il-profil ta’ sigurtà ta’ nirsevimab kien konsistenti ma’ dak mistenni minn popolazzjoni ta’ tfal immunokompromessi u mal-profil ta’ sigurtà ta’ nirsevimab fit-trabi li twieldu fiż-żmien stipulat u qabel iż-żmien GA ta’ ≥29 ġimgħa (D5290C00003 u MELODY).

Il-profil ta’ sigurtà ta’ nirsevimab fit-tfal matul it-tieni staġun tagħhom ta’ RSV kien konsistenti mal-profil ta’ sigurtà ta’ nirsevimab osservat fl-ewwel staġun tagħhom ta’ RSV.

Trabi li twieldu fiż-żmien stipulat u qabel iż-żmien li deħlin fl-ewwel staġun RSV tagħhom

Is-sigurtà ta’ nirsevimab ġiet evalwata f’HARMONIE, prova multiċentrika, open-label, magħmula b’mod arbitrarju f’8 034 tarbija li twieldu fiż-żmien stipulat u qabel iż-żmien (GA ≥29 weeks) u li deħlin fl-ewwel staġun RSV tagħhom (mhumiex eliġibbli għal palivizumab) u li rċevew nirsevimab (n=4 016) jew ebda intervent (n=4 018) għall-prevenzjoni ta’ bżonn ta’ sptar minħabba RSV LRTI. Il-profil ta’ sigurtà ta’ nirsevimab mogħti fl-ewwel staġun ta’ RSV kien konsistenti mal-profil ta’ sigurtà ta’ nirsevimab fil-provi kkontrollati bil-plaċebo (D5290C00003 u MELODY).

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta’ rapportar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V.

## Doża eċċessiva

Ma hemm l-ebda trattament speċifiku għal doża eċċessiva b’nirsevimab. F’każ ta’ doża eċċessiva, l- individwu għandu jiġi mmonitorjat għall-okkorrenza ta’ reazzjonijiet avversi u jingħata trattament sintomatiku kif xieraq.

# PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

## Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: sera iperimmuni u immunoglobulini, antikorpi monoklonali antivirali kodiċi ATC: JO6BD08

Mekkaniżmu ta’ azzjoni

Nirsevimab huwa antikorp monoklonali rikombinanti newtralizzanti IgG1ĸ uman li jaħdem fit-tul għall-konformazzjoni tal-prefużjoni tal-proteina RSV F li ġie mmodifikat b’sostituzzjoni tal-aċidu amminiċi triplu (YTE) fir-reġjun Fc biex tiġi estiża l-half-life tas-serum. Nirsevimab jintrabat ma’ epitopu kkonservat ħafna f’sit antiġeniku Ø fuq il-proteina tal-prefużjoni b’kostanti ta’ dissoċjazzjoni KD= 0.12 nM u KD= 1.22nM għal RSV tar-razez tas-subtip A u B, rispettivament. Nirsevimab jimpedixxi l-pass essenzjali tal-fużjoni tal-membrana fil-proċess tad-dħul virali, b’newtralizzazzjoni tal-virus u l-imblukkar tal-fużjoni minn ċellola għall-ċellola.

Effetti farmakodinamiċi

*Attività antivirali*

L-attività ta’ newtralizzazzjoni tal-kultura taċ-ċelloli ta’ nirsevimab kontra l-RSV tkejlet f’mudell ta’ rispons għad-doża bl-użu ta’ ċelloli Hep-2 ikkultivati. L-iżolati tal-RSV A u l-RSV B newtralizzati ta’ Nirsevimab b’valuri medji ta’ EC50 ta’ 3.2 ng/mL (medda ta’ 0.48 sa 15 ng/mL) u 2.9 ng/mL (medda ta’ 0.3 sa 59.7 ng/mL), rispettivament. L-iżolati kliniċi tal-RSV (70 RSV A u 49 RSV B) inġabru bejn l-2003 u l-2017 minn suġġetti minn madwar l-Istati Uniti, l-Awstralja, in-Netherlands, l-Italja, iċ-Ċina u l-Iżrael u kkodifikaw il-polimorfiżmi l-aktar komuni tas-sekwenza tal-RSV F li nstabu jiċċirkolaw fost ir-razez.

Nirsevimab wera rabta in vitro mal-FcγRs uman immobilizzat (FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB, u FcγRIII) u ma’ attività newtralizzanri ekwivalenti mqabbla mal-antikorpi monoklonali parentali, IG7 u IG7-TM (ir-reġjun Fc modifikat biex inaqqas il-funzjoni tal-irbit u tat-tagħmir tal-FCR). F’mudell ta’ cotton rat fl-infezzjoni tal-RSV, IG7 u IG7-TM urew tnaqqis komparabbli dipendenti fuq id-doża fir- replikazzjoni tal-RSV fil-pulmun u fl-għadam spirali tal-imnieħer, li jissuġġerixxi bis-sħiħ li l- protezzjoni mill-infezzjoni tal-RSV hija dipendenti fuq l-attività ta’ newtralizzazzjoni ta’ nirsevimab aktar milli fuq il-funzjoni tat-tagħmir medjat tal-Fc.

*Reżistenza antivirali*

*Fil-kultura taċ-ċelloli*

Il-varjanti li jiżgiċċaw intgħażlu wara tliet passaġġi fil-kultura taċ-ċelloli tal-RSV tar-razez A2 u B9320 fil-preżenza ta’ nirsevimab. Il-varjanti rikombinanti tal-RSV A li wrew suxxettibbiltà mnaqqsa għal nirsevimab kienu jinkludu lil dawk bis-sostituzzjonijiet identifikati N67I+N208Y (103-drabi meta mqabbel mar-referenza). Il- varjanti rikombinanti tal-RSV B li wrew suxxettibbiltà mnaqqsa għal nirsevimab kienu jinkludu lil dawk bis-sostituzzjonijiet identifikati N208D (ta’ >90,000-darba), N208S (ta’ >24,000-darba), K68N+N201S (ta’ >13,000-darba), jew K68N+N208S (ta’ >90,000-darba). Is-sostituzzjonijiet kollha assoċjati mar-reżistenza identifikati fost il-varjanti newtralizzanti li jiżgiċċaw kienu jinsabu fis-sit tal- irbit ta’ nirsevamab (aċidi amminiċi 62-69 u 196-212) u ntwerew li jnaqqsu l-affinità tal-irbit mal- proteina tal-RSV F.

*Fi provi kliniċi*

F’MELODY, MEDLEY u MUSIC, l-ebda suġġett b’infezzjoni fl-apparat respiratorju t’isfel tal-RSV b’attendenza medika (MA RSV LRTI) ma kellu RSV li fih sostituzzjonijiet assoċjati ma’ reżistenza għal nirsevimab fi kwalunkwe grupp ta’ trattament.

F’D5290C00003 (individwi li rċivew doża waħda ta’ 50 mg nirsevimab irrispettivament mill-piż fil- ħin tad-dożaġġ), 2 minn 40 individwu fil-grupp ta’ nirsevimab ma’ MA RSV LRTI kellhom iżolat tal- RSV li kien fih sostituzzjonijiet assoċjati mar-reżistenza ta’ nirsevimab. L-ebda individwu fil-grupp tal-plaċebo ma kellu iżolat tal-RSV li fih is-sostituzzjoni assoċjata mar-reżistenza. Il-varjanti rikombinanti tal-RSV B li għandhom I64T+K68E+I206M+Q209R (ta’ >447.1-darba) jew N208S (ta’ >386.6-darba) varjazzjonijiet identifikati tal-proteina F fis-sit tal-irbit konferit ta’ nirsevimab naqqsu s-suxxettibbiltà għan- newtralizzazzjoni ta’ nirsevimab.

Nirsevimab żamm l-attività kontra RSV rikombinanti li għandhom sostituzzjonijiet assoċjati mar- reżistenza ta’ palivizumab identifikati fl-istudji epidemjoloġiċi molekulari u fil-varjanti newtralizzanti ta’ palivizumab li jiżgiċċaw. Huwa possibbli li l-varjanti reżistenti għal nirsevimab jista’ jkollhom reżistenza inkroċjata għal antikorpi monoklonali oħrajn immirati lejn il-proteina F tal-RSV.

Immunoġeniċita

Antikorpi kontra l-mediċina (ADA-*anti-drug antibodies*) instabu b’mod komuni.

L-assaġġ li ntuża għall-immunoġeniċità kellu l-limitazzjonijiet biex isib l-ADAs kmieni fil-bidu tal-prova (qabel it-361 Jum) fil-presenza ta’ konċentrazzjonijiet għoljin tal-mediċina, għalhekk, l-inċidenza ta’ ADA tista’ ma tkunx ġiet iddeterminata b’mod konklużiv. L-impatt tat-tneħħija ta’ nirsevimab mhijiex ċara. Is-suġġetti li kienu pożittivi għal ADA fit-361 Jum kellhom konċentrazzjonijiet ta’ nirsevimab aktar baxxi fit-361 Jum meta mqabbla ma’ suġġetti li rċevew nirsevimab u kienu negattivi għal ADA.

L-impatt ta’ ADA fuq l-effikaċja ta’ nirsevimab ma ġiex determinat. Ma ġiet osservata ebda evidenza ta’ impatt ta’ ADA fuq is-sigurtà.

Effikaċja klinika

L-effikaċja u s-sigurtà ta’ nirsevimab ġew evalwati f’żewġ provi b'aktar minn ċentru wieħed ikkontrollati bi plaċebo, b’għażla każwali, (D5290C00003 [Fażi IIb] u MELODY [Fażi III]) għall- prevenzjoni ta’ MA RSV LRTI fi trabi li twieldu fiż-żmien stipulat jew qabel iż-żmien (GA ta’ ≥29 ġimgħa) li daħlu fl-ewwel staġun tal-RSV tagħhom. Is-sigurtà u l-farmakokinetiċi (PK) ta’ nirsevimab ġew evalwati wkoll fi prova b'aktar minn ċentru wieħed, każwali u kkontrollata b’għażla każwali għal palivizumab (MEDLEY [Fażi II/III]) fi trabi GA ta’ <35 ġimgħa f’riskju ogħla għall-marda severa tal- RSV, inkluż trabi li twieldu ħafna qabel iż-żmien (GA ta’ <29 ġimgħa) u trabi b’mard pulmonari kroniku ta’ prematurità, jew mard tal-qalb konġenitali sinifikanti emodinamika, li daħlu fl-ewwel staġun tal-proċeduri tal-RSV tagħhom u tfal b’mard kroniku tal-pulmun ta’ prematurità jew mard konġenitali tal-qalb emodinamikament sinifikanti, li daħlu fit-tieni staġun tagħhom ta’ RSV.

Is-sigurtà u l-farmakokinetika ta’ nirsevimab ġew ukoll evalwati f’prova multiċentrika, b’doża waħda, mhux ikkontrollata u *open-label* (MUSIC [Fażi II]), f’trabi u tfal t’età ta’ ≤24 xahar immunokompromessi.

L-effikaċja u s-sigurtà ta’ nirsevimab ġew ukoll evalwati f’prova waħda multiċentrika, *open label* u magħmula b’mod arbitrarju (HARMONIE, Fażi IIIb), imqabbla ma’ ebda intervent, għall-prevenzjoni ta’ bżonn ta’ sptar minħabba RSV LRTI f’trabi li twieldu fiż-żmien stipulat u qabel iż-żmien (GA ≥29 weeks) u li twieldu waqt jew deħlin fl-ewwel staġun tagħom ta’ RSV (mhux eliġibbli għal palivizumab).

*L-effikaċja kontra r-rikoveru l-isptar minħabba MA RSV LRTI, MA RSV LRTI, u l-MA RSV LRTI severa ħafna fi trabi li twieldu fiż-żmien stipulat jew qabel iż-żmien (*D5290C00003 *u MELODY)*

D5290C00003 għażlet b’mod każwali total ta’ 1 453 tarbija li twieldu moderatament u ħafna qabel iż- żmien (GA ta’ ≥29 sa <35 ġimgħa) li daħlu fl-ewwel staġun tal-RSV tagħhom (2:1) biex jirċievu doża waħda ġol-muskolu ta’ 50 mg nirsevimab jew plaċebo. B’għażla każwali , 20.3 % kienu GA ta’ ≥29 sa

<32 ġimgħa; 79.7 % kienu GA ta’ ≥32 sa <35 ġimgħa; 52.4 % kienu rġiel; 72.2 % kienu Bojod; 17.6

% kienu ta’ oriġini Afrikana; 1.0 % kienu Asjatiċi; 59.5 % kienu jiżnu <5 kg (17.0 %; 17.3 % tat-trabi kellhom ≤1.0 xahar, 35.9 % kellhom >1.0 sa ≤3.0 xhur; 32.6 % kellhom >3.0 sa ≤6.0 xhur, u 14.2 % kellhom >6.0 xhur.

MELODY (Koorti primarja) għażlet b’mod każwali total ta’ 1 490 tarbija li twieldu fiż-żmien stipulat jew qabel iż-żmien (GA ta’ ≥35 ġimgħa) li daħlu fl-ewwel staġun tal-RSV tagħhom (2:1) biex jirċievu doża waħda ġol-muskolu ta’ nirsevimab (50 mg nirsevimab jekk ikun ta’ piż ta’ <5 kg jew 100 mg nirsevimab jekk ikun ta’ ≥5 kg piż fil-ħin tad-dożaġġ) jew plaċebo. B’għażla każwali, 14.0 % kellhom GA ta’ ≥35 sa <37 ġimgħa; 86.0 % kellhom GA ta’ ≥37 ġimgħa; 51.6 % kienu rġiel; 53.5 % kienu Bojod; 28.4 % kienu ta’ oriġini Afrikana; 3.6 % kienu Asjatiċi; 40.0 % kienu jiżnu <5 kg. (2.5 %

<2.5kg); 24.5% tat-trabi kellhom ≤1.0 xahar, 33.4% kellhom >1.0 sa ≤3.0 xhur, 32.1 % kellhom >3.0 sa ≤6.0 xhur, u 10.0 % kellhom >6.0 xhur.

Il-provi eskludew trabi bi storja ta’ mard kroniku tal-pulmun ta’ prematurità/displażija bronkopulmonari jew mard tal-qalb konġenitali emodinamikament sinifikanti (għajr għal trabi b’mard tal-qalb konġenitali mhux ikkumplikat). Il-karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi kienu komparabbli bejn il-grupp ta' nirsevimab u l-grupp tal-plaċebo fiż-żewġ provi.

Il-punt ta’ tmiem primarju għall-D5290C00003 u għall-MELODY (Koorti primarja) kien l-inċidenza ta’ infezzjoni fl-apparat respiratorju t’isfel (inkluż rikoveru l-isptar) ikkawżat minn RSV ikkonfermat RT-PCR (MA RSV LRTI), ikkaratterizzat prinċipalment bħala bronkiolite jew pnewmonja, sal-150 jum wara d-dożaġġ. Is-sinjali tal-LRTI ġew definiti billi jkollhom waħda mis-sejbiet li ġejjin waqt eżami fiżiku li tindika l-involviment tal-apparat respiratorju t’isfel (eż., *rhonchus*, ħoss ta' tfaqqigħ fil- pulmun, tqarmiċ, jew tħarħir); u mill-inqas sinjal wieħed ta’ severità klinika (rata respiratorja miżjuda, ipoksemija, kollass ipoksiliku jew ventilatorju akut, bidu ġdid ta’ apnea, ivvampjar nasali, ritrazzjonijiet, krib, jew deidratazzjoni minħabba diffikultà respiratorja). Il-punt ta’ tmiem sekondarju kien l-inċidenza ta’ rikoveru l-isptar fi trabi b’MA RSV LRTI. Rikoveru l-isptar minħabba l-RSV ġie definita bħala rikoveru l-isptar għal-LRTI b’test pożittiv, jew deterjorament fl-istatus respiratorju u test pożittiv tal-RSV f’pazjent li diġà kien rikoverat l-isptar. Ġie evalwat ukoll MA RSV LRTI sever ħafna, definit bħala MA RSV LRTI b’rikoveru l-isptar u rekwiżit għal ossiġnu supplimentari jew fluwidi b’infużjoni fil-vini.

L-effikaċja ta’ nirsevimab fi trabi li twieldu fiż-żmien stipulat jew qabel iż-żmien (GA ta’ ≥29 ġimgħat) li daħlu fl-ewwel staġun tal-RSV tagħhom kontra l-MA RSV LRTI, MA RSV LRTI b’ospitalizzazzjoni u MA RSV LRTI severa ħafna huma murija fit-Tabella 2.

## Tabella 2: L-effikaċja fit-trabi li twieldu fiż-żmien stipulat u fi trabi li twieldu qabel iż-żmien kontra l-MA RSV LRTI, MA RSV LRTI b’rikoveru l-isptar, u l-MA RSV LRTI severa ħafna sa 150 jum wara d-doża, D5290C00003 u MELODY (Koorti primarja)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Grupp** | **Trattament** | **N** | **Inċidenza****% (n)** | **Effikaċja**a **(95% CI)** |
| **L-effikaċja fit-trabi kontra l-MA RSV LRTI sa 150 jum wara d-doża** |
| Twieldu moderatament u ħafna qabel iż-żmien GA ≥29 sa <35 ġimgħa (D5290C00003)b | Nirsevimab | 969 | 2.6 (25) | 70.1% (52.3, 81.2)c |
| Plaċebo | 484 | 9.5 (46) |
| Twieldu fiż-żmien u wara ż- żmien stipulat GA ≥35 ġimgħa (MELODY Koorti primarja) | Nirsevimab | 994 | 1.2 (12) | 74.5 % (49.6, 87.1)c |
| Plaċebo | 496 | 5.0 (25) |
| **L-effikaċja fit-trabi kontra l-MA RSV LRTI b’rikoveru l-isptar sa 150 jum wara d-doża** |
| Twieldu moderatament u ħafna qabel iż-żmien GA ≥29 sa <35ġimgħa (D5290C00003)b | Nirsevimab | 969 | 0.8 (8) | 78.4% (51.9, 90.3)c |
| Plaċebo | 484 | 4.1 (20) |
| Twieldu fiż-żmien u wara ż- żmien stipulat GA ≥35 ġimgħa (MELODY Koorti primarja) | Nirsevimab | 994 | 0.6 (6) | 62.1 % (-8.6, 86.8) |
| Plaċebo | 496 | 1.6 (8) |
| **L-effikaċja fit-trabi kontra l-MA RSV LRTI severa ħafna sa 150 jum wara d-doża** |
| Twieldu moderatament u ħafna qabel iż-żmien GA ≥29 sa <35 ġimgħa (D5290C00003)b | Nirsevimab | 969 | 0.4 (4) | 87.5% (62.9, 95.8)d |
| Plaċebo | 484 | 3.3 (16) |
| Twieldu fiż-żmien u wara ż- żmien stipulat GA ≥35 ġimgħa (MELODY Koorti primarja) | Nirsevimab | 994 | 0.5 (5) | 64.2 % (-12.1, 88.6)d |
| Plaċebo | 496 | 1.4 (7) |

a Ibbażat fuq it-tnaqqis relattiv tar-riskju meta mqabbel mal-plaċebo

b L-individwi kollha li rċevew 50 mg irrispettivament mill-piż fil-ħin tad-dożaġġ.

c Ikkontrollata mill-multipliċità speċifikata minn qabel; valur ta’ p =<0.001

d Mhux ikkontrollara mill-multipliċità.

L-analiżi tas-sottogrupp tal-punt ta’ tmiem tal-effikaċja primarja skont l-età tat-tqala, is-sess, ir-razza u r-reġjun urew li r-riżultati kienu ġeneralment konsistenti mal-popolazzjoni ġenerali.

Is-severità ta’ każijiet rivoluzzjonarji ta’ individwi rikoverati l-isptar għal MA RSV LRTI ġiet ivvalutata. Il-perċentwal ta’ individwi li kienu jeħtieġu ossiġenu supplimentari kien 44.4 % (4/9) vs.

81.0 % (17/21), individwi li kienu jeħtieġu pressjoni tal-passaġġ tal-arja pożittiva kontinwa [CPAP]/kannula tal-imnieħer bi fluss għoli [HFNC] kien 11.1 % (1.9) vs. 23.8 % (5/21) u 0 % (0/9) vs. 28.6 % (6/21) individwi ġew ammessi fl-unità tal-kura intensiva, għal nirsevimab vs. plaċebo, rispettivament.

MELODY kompliet tirreġistra trabi wara l-analiżi primarja, u b’mod ġenerali, 3 012-il tarbija intgħażlu b’mod kawżali biex jirċievu Beyfortus (n=2 009) jew plaċebo (n=1 003). L-effikaċja ta’ nirsevimab kontra MA RSV LRTI, MA RSV LRTI b’rikoveru l-isptar, u kontra MA RSV LRTI severa ħafna sa 150 jum wara d-doża kienet tnaqqis relattiv tar-riskju ta’ 76.4 % (95 % CI 62.3, 85.2),

76.8 % (95 % CI 49.4, 89.4) u 78.6 % (95 % CI 48.8, 91.0), rispettivament.

Ir-rati tal-avvenimenti MA RSV LRTI fit-tieni staġun (361 jum sal-510 jum mid-doża) kienu simili fiż-żewġ gruppi ta’ trattament [19 (1.0%) li rċevew nirsevimab u 10 (1.0%) li rċevew plaċebo]

*L-effikaċja kontra l-MA RSV LRTI fit-trabi f’riskju ogħla u tfal li jibqgħu vulnerabbli għal mard sever ta’ RSV fit-tieni staġun tagħhom (MEDLEY u MUSIC)*

MEDLEY għażlet b’mod każwali total ta’ 925 tarbija f’riskju ogħla għall-marda ta’ RSV, inkluż trabi b’mard pulmonari kroniku ta’ prematurità jew b’mard tal-qalb konġenitali emodinamikament sinifikanti u trabi li twieldu qabel iż-żmien GA ta’ <35 ġimgħa, li daħlu fl-ewwel staġun ta’ RSV tagħhom. It-trabi rċevew doża waħda fil-muskolu (2:1) ta’ nirsevimab (50 mg nirsevimab jekk kellhom piż ta’ <5 kg jew 100 mg nirsevimab jekk kellhom piż ta’ ≥5 kg fil-ħin tad-dożaġġ), segwit minn 4 dożi ta’ darba fix-xahar ta’ plaċebo minn ġol-muskolu jew 5 dożi ta’ darba fix-xahar ta’ 15-il mg/kg ta’ palivizumab fil-muskolu. Fl-għażla każwali, 21.6 % kienu GA ta’ <29 ġimgħa; 21.5 % kienu GA ta’ bejn ≥29 u <32 ġimgħa; 41.9% kienu GA ta’ bejn ≥32 sa 35 ġimgħa; 14.9 % kienu GA ta’ ≥35 ġimgħa. Minn dawn it-trabi, 23.5% kellhom mard pulmonari kroniku ta’ prematurità; 11.2 % kellhom mard tal-qalb konġentali emodinamikament sinifikanti; 53.5 % kienu rġiel; 79.2% kienu Bojod; 9.5 % kienu ta’ oriġini Afrikana; 5.4 % kienu Asjatiċi; 56.5 % kienu jiżnu <5 kg (9.7% kienu <2.5 kg); 11.4% tat-trabi kellhom ≤1.0 xahar, 33.8% kellhom >1.0 sa ≤3.0 xhur 33.6 % kellhom >3.0 xhur sa ≤6.0 xhur, u 21.2 % kellhom > 6.0 xhur.

Tfal f’riskju ogħla ta’ mard sever ta’ RSV b’mard kroniku tal-pulmun ta’ prematurità jew b’mard konġenitali tal-qalb emodinamikament sinifikanti t’età ta’ ≤24 xahar li jibqgħu vulnerabbli komplew fil-prova għat-tieni staġun ta’ RSV. Is-suġġetti li rċevew nirsevimab matul l-ewwel staġun tagħhom ta’ RSV irċevew it-tieni doża ta’ darba ta’ 200 mg ta’ nirsevimab meta daħlu fit-tieni staġun tagħhom ta’ RSV (n= 180) segwit minn 4 dożi ta’ darba fix-xahar ta’ plaċebo minn ġol-muskolu. Is-suġġetti li rċevew palivizumab matul l-ewwel staġun tagħhom ta’ RSV reġgħu ntgħażlu b’mod arbitrarju 1:1 għall-grupp ta’ nirsevimab jew għall-grupp ta’ palivizumab meta daħlu fit-tieni staġun tagħhom ta’ RSV. Is-suġġetti fil-grupp ta’ nirsevimab (n= 40) rċevew doża fissa waħda ta’ 200 mg segwita minn 4 dożi ta’ darba fix-xahar ta’ plaċebo minn ġol-muskolu. Is-suġġetti fil-grupp ta’ palivizumab (n= 42) irċevew 5 dożi ta’ darba fix-xahar ta’ 15-il mg/kg ta’ palivizumab fil-muskolu. Minn dawn it-tfal, 72.1% kellhom mard kroniku tal-pulmun ta’ prematurità, 30.9% kellhom mard konġenitali tal-qalb emodinamikament sinifikanti; 57.6% kienu maskili; 85.9% kienu Bojod; 4.6% kienu ta’ oriġini Afrikani; 5.7% kienu Asjatiċi; u 2.3% kienu jiżnu <7 kg. Il-karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi kienu komparabbli bejn il-gruppi nirsevimab/nirsevimab, palivizumab/nirsevimab u palivizumab/palivizumab.

L-effikaċja ta’ nirsevimab fit-trabi f’riskju ogħla għall-marda severa tal-RSV, inklużi trabi li b’mod estrem twieldu qabel iż-żmien (GA <29 ġimgħa) li daħlu fl-ewwel staġun tagħhom ta’ RSV u tfal b’mard kroniku tal-pulmun ta’ prematurità jew b’mard konġenitali tal-qalb emodinamikament sinifikanti t’età ta’ ≤24 xahar li daħlu fl-ewwel jew fit-tieni staġun tagħhom ta’ RSV, ġiet stabbilita permezz ta’ estrapolazzjoni mill-effikaċja ta’ nirsevimab f’D5290C00003 u f’MELODY (Koorti primarja) abbażi tal-esponiment tal- farmakokinetika (ara s-sezzjoni 5.2). F’MEDLEY, l-inċidenza tal-MA RSV LRTI sa 150 jum wara d- doża kienet ta’ 0.6 % (4/616) fil-grupp ta’nirsevimab u ta’ 1.0 % (3/309) fil-grupp tal-palivizumab fl-ewwel staġun ta’ RSV. Ma kien hemm ebda każ ta’ MA RSV LRTI matul il-150 jum mid-doża fit-tieni staġun ta’ RSV.

F’MUSIC, l-effikaċja f’100 tarbija u tifel u tifla ta’ ≤24 xahar immunokompromessi li rċevew id-doża rrakkomandata ta’ nirsevimab ġiet stabbilita permezz ta’ estrapolazzjoni mill-effikaċja ta’ nirsevimab f’D5290C00003 u f’MELODY (Koorti primarja) abbażi tal-esponiment tal-farmakokinetika (ara s-sezzjoni 5.2). Ma kien hemm ebda każ ta’ MA RSV LRTI matul il-150 jum mid-doża.

*L-effikaċja kontra l-bżonn ta’ sptar minħabba RSV LRTI f’trabi li twieldu fiż-żmien stipulat u qabel iż-żmien (HARMONIE)*

F’HARMONIE ntgħażlu b’mod arbitrarju total ta’ 8 058 tarbija li twieldu fiż-żmien stipulat u qabel iż-żmien (GA ≥29) u li twieldu waqt jew deħlin fl-ewwel staġun tagħhom ta’ RSV biex jirċievu doża waħda minn gol-muskolu ta’ nirsevimab (50 mg jekk <5 kg ta’ piż jew 100 mg jekk ≥5 kg ta’ piż fil-ħin tad-dożaġġ) jew ebda intervent. Fil-ħin tal-għażla b’mod arbitrarju, l-età medjana kienet ta’ 4 xhur (firxa: 0 sa 12 -il xahar). 48.6% tat-trabi kellhom età ta’ ≤3 xhur; 23.7% kellhom età ta’ >3 sa ≤6 xhur; u 27.7% kellhom età ta’ >6 xhur. Minn dawn it-trabi, 52.1% kienu ta’ sess maskili u 47.9% kienu ta’ sess femminili. Nofs it-trabi twieldu waqt l-istaġun tal-RSV. Il-parti l-kbira tat-trabi twieldu fiż-żmien stipulat, b’età ġestazzjonali mal-ħlas ta’ ≥37 ġimgħa (85.2%).

Il-punt finali primarju għal HARMONIE kien l-inċidenza in ġenerali ta’ bżonn ta’ sptar minħabba RSV LRTI waqt l-istaġun ta’ RSV ikkawżat minn infezzjoni kkonfermata ta’ RSV f’trabi li twieldu fiż-żmien stipulat u qabel iż-żmien. L-effikaċja ta’ nirsevimab fil-prevenzjoni ta’ bżonn ta’ sptar minħabba RSV LRTI meta mqabbla ma’ ebda intervent ġiet stmata billi ttieħed f’kunsiderazzjoni ż-żmien ta’ segwitu biex jiġi imitat l-użu fil-kundizzjonijiet reali tad-dinja. Iż-żmien medjan ta’ segwitu tal-parteċipanti kien ta’ 2.3 xhur (firxa: 0 sa 7.0 xhur) fil-grupp ta’ nirsevimab u 2.0 xhur (firxa: 0 sa 6.8 xhur) fil-grupp ta’ ebda intervent.

Il-bżonn ta’ sptar minħabba RSV LRTI seħħ fi 11 mill-4 037 tarbija fil-grupp ta’ nirsevimab (rata ta’ inċidenza = 0.001) u f’60 mill-4 021 tarbija fil-grupp ta’ ebda intervent (rata ta’ inċidenza = 0.006), li jikkorrispondi għal effikaċja ta’ 83.2% (95% CI, 67.8 to 92.0) fil-prevenzjoni ta’ bżonn ta’ sptar minħabba RSV LRTI matul l-istaġun ta’ RSV, u l-effikaċja nżammet matul il-180 ġurnata wara d-dożaġġ/għażla b’mod arbitrarju (82.7%; 95% CI, 67.8 sa 91.5).

*Tul ta’ żmien tal-protezzjoni*

Ibbażat fuq *data* klinika u l-farmakokinetika, it-tul ta’ żmien tal-protezzjoni mogħti minn nirsevimab huwa tal-anqas 5 sa 6 xhur.

## Tagħrif farmakokinetiku

Il-proprjetajiet tal-farmakokinetika ta’ nirsevimab huma bbażati fuq *data* minn studji individwali u analiżi tal-popolazzjoni tal-PK. Il-farmokokinetika ta’ nirsevimab kienet proporzjonali għad-doża fit-tfal u fl-adulti wara l-għoti ta’ dożi intramuskulari klinikament rilevanti fuq medda ta’ dożi ta’ 25 mg sa 300 mg.

Assorbiment

Wara l-għoti ġol-muskoli, il-konċentrazzjoni massima ntlaħqt fi żmien 6 ijiem (medda minn 1 sa 28 jum) u l- bijodisponibbiltà assoluta stmata kienet ta’ 84%.

Distribuzzjoni

Il-volum ċentrali u periferali stmat tad-distribuzzjoni ta’ nirsevimab kien ta’ 216 mL u 261 mL, rispettivament, għal tarbija li tiżen 5 kg. Il-volum tad-distribuzzjoni jiżdied maż-żieda fil-piż tal- ġisem.

Bijotransformazzjoni

Nirsevimab huwa antikorp monoklonali IgG1ĸ li jiġi degradat minn enżimi proteostiċi distribwiti b’mod wiesa’ fil-ġisem u mhux metabolizzat minn enżimi epatiki.

Eliminazzjoni

Bħala antikorp monoklonali tipiku, nirsevimab jiġi eliminat permezz ta’ kataboliżmu intraċellulari u ma hemm l-ebda evidenza ta’ tneħħija medjata mill-mira fid-dożi ttestjati klinikament.

L-eliminazzjoni stmata ta’ nirsevimab kienet ta’ 3.42 mL/jum għal tarbija li tiżen 5 kg u l-half-life terminali kienet ta’ madwar 71 jum. L-eliminazzjoni ta’ nirsevimab tiżdied maż-żieda fil-piż tal- ġisem.

Popolazzjonijiet speċjali

*Razza*

Ma kien hemm l-ebda effett klinikament rilevanti tar-razza.

*Indeboliment tal-kliewi*

Bħala antikorp monoklonali IgG tipiku, nirsevimab ma jiġix eliminat mill-kliewi minħabba l-piż molekulari kbir tiegħu, il-bidla fil-funzjoni tal-kliewi mhijiex mistennija li tinfluwenza l-eliminazzjoni ta’ nirsevimab. Madankollu, f’individwu wieħed bis-sindromu nefrotiku, ġiet osservata żieda fit-tneħħija ta’ nirsevimab fil-provi kliniċi.

*Indeboliment tal-fwied*

L-antikorpi monoklonali IgG mhumiex primarjament eliminati permezz tal-mogħdija epatika. Madankollu, f’xi individwi b’mard kroniku tal-fwied li jista’ jkun assoċjat ma’ telf ta’ proteina, ġiet osservata żieda fit-tneħħija ta’ nirsevimab fil-provi kliniċi.

*Trabi f’riskju ogħla u tfal li jibqgħu vulnerabbli għal mard sever ta’ RSV fit-tieni staġun tagħhom*

Ma kien hemm l-ebda influwenza sinifikanti ta’ mard pulmonari kroniku ta’ prematurità jew ta’ mard tal-qalb konġenitali emodinamikament sinifikanti fuq il-farmokinetika ta’ nirsevimab.Il-konċentrazzjonijiet fis-serum fil-151 jum f’MEDLEY kienu komparabbli ma’ dawk f’MELODY.

Fit-tfal b’mard kroniku tal-pulmun ta’ prematurità jew b’mard konġenitali tal-qalb emodinamikament sinifikanti (MEDLEY) u dawk li huma immunokompromessi (MUSIC), li qed jirċievu doża ta’ 200 mg nirsevimab minn ġol-muskolu fit-tieni staġun tagħhom, l-esponimenti ta’ nirsevimab fis-serum kienu daqsxejn ogħla bil-parti l-kbira jkunu simili meta mqabbla ma’ dawk f’MELODY (ara Tabella 3).

**Tabella 3: Esponimenti ta’ dożi minn ġol-muskolu ta’ nirsevimab, medja (devjazzjoni standard)** **[marġni], ikkalkulata abbażi ta’ parametri individwali ta’ farmakokinetika ta’ popolazzjoni**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Studju/Staġun** | **N(AUC)** | **AUC0-365****mg\*day/mL** | **AUClinja bażi CL****mg\*day/mL** | **N(151 Jum konċ fis-serum)** | **151 Jum konċ fis-serum****µg/mL** |
| MELODY (Koorti primarja) | 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/L-1 Staġun | 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/It-2 Staġun | 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/L-1 Staġun | 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/It-2 Staġun | 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= area under the concentration time curve minn 0-365 jum wara d-doża, AUCbaseline CL = area under the serum concentration-time curve ikkalkulata minn valuri ta’ tneħħija post hoc fil-ħin tad-dożaġġ, 151 Jum konċ fis-serum = konċentrazzjoni fil-151 jum, jum tal-viżta 151 ± 14 -il jum.*

Relazzjonijiet farmaokinetiċi/farmakodinamiċi

F’D5290C00003 u f’MELODY (Koorti primarja) ġiet osservata korrelazzjoni pożittiva bejn l-AUC (*Area Under the Curve*-Erja Taħt il-Kurva) fis-serum, ibbażat fuq l-eliminazzjoni fil-linja bażi, ta’ aktar minn 12.8 mg jum/mL u inċidenza aktar baxxa ta’ MA RSV LRTI. Il-kors ta’ dożaġġ rakkomandat li jikkonsisti f’doża ġol-muskolu ta’ 50 mg jew 100 mg għat-trabi fl-ewwel staġun tal-RSV tagħhom u doża ta’ 200 mg minn ġol-muskolu għal tfal li deħlin fit-tieni staġun tagħhom ta’ RSV, intgħażel fuq il-bażi ta’ dawn ir-riżultati.

F’MEDLEY, >80% tat-trabi kienu f’riskju ogħla għall-marda severa tal-RSV, inkluż trabi mwielda estremament qabel iż-żmien (GA ta’ <29 ġimgħa) deħlin fl-ewwel staġun tagħhom ta’ RSV u trabi/tfal b’mard pulmonari kroniku ta’ prematurità jew b’mard tal-qalb konġenitali emodinamikament sinifikanti deħlin fl-ewwel jew fit-tieni staġun tagħhom ta’ RSV, kisbu esponimenti ta’ nirsevimab assoċjati mal-protezzjoni mill-RSV (AUC tas-serum ta’ aktar minn 12.8 mg kuljum/mL) wara doża waħda (ara s-sezzjoni 5.1).

F’MUSIC, 75 % (72/96) ta’ trabi/tfal immunokompromessi deħlin fl-ewwel jew fit-tieni staġun tagħhom ta’ RSV kisbu esponimenti ta’ nirsevimab assoċjati mal-protezzjoni mill-RSV. Meta teskludi 14-il tifel u tifla b’żieda fit-tneħħija ta’ nirsevimab, 87 % (71/82) kisbu esponimenti ta’ nirsevimab assoċjati mal-protezzjoni mill-RSV

## Tagħrif ta’ qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta’ sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti u studji ta’ reattività inkroċjata tat-tessuti, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bniedem.

# TAGĦRIF FARMAĊEWTIKU

## Lista ta’ eċċipjenti

L-histidine

L-histidine hydrochloride L-arginine hydrochloride Sucrose

Polysorbate 80 (E433)

Ilma għall-injezzjonijiet

## Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta’ studji ta’ kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali ma għandux jitħallat ma’ prodotti mediċinali oħrajn.

## 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Beyfortus jista’ jinżamm f’temperatura ambjentali (20°C - 25°C) meta jkun protett mid-dawl għal massimu ta’ 8 sigħat. Wara dan iż-żmien, is-siringa trid tintrema.

## 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C). Tpoġġihiex fil-friża.

Tħawwadx u tesponihiex għas-sħana.

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kaxxa ta’ barra sabiex tilqa’ mid-dawl. Għall-kondizzjonijiet tal-ħażna tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

## In-natura tal-kontenitur u ta’ dak li hemm ġo fih

Siringa mimlija għal-lest tal-ħġieġ b’lock tat-tip Luer tat-Tip I silikonizzata b’tapp tal-planġer miksi bi FluroTec.

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 0.5 mL jew 1 mL ta’ soluzzjoni. Daqsijiet tal-pakkett:

* 1 jew 5 siringa/i mimlija għal-lest mingħajr labar.
* 1 siringa mimlija għal-lest ippakkjata b’żewġ labar separati ta’ daqsijiet differenti.

Jista’ jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Dan il-prodott mediċinali għandu jingħata minn professjonist tal-kura tas-saħħa mħarreġ billi juża tekniki asettiċi biex jiżgura l- isterilità.

Wettaq spezzjoni viżiva tal-prodott mediċinali għal materja partikolata u għal tibdil fil-kulur qabel ma tingħata. Il-prodott mediċinali huwa soluzzjoni trasparenti sa opalexxenti, bla kulur sa safra.

M’għandekx tinjetta jekk il-likwidu jkun imtappan, tilef il-kulur, jew ikun fih partikoli kbar jew materja partikolata barranija.

M’għandekx tużaha jekk is-siringa mimlija għal-lest tkun twaqqgħet jew ġiet danneġġata jew is-siġill tas-sigurtà fuq il-kaxxa jkun inkiser.

Istruzzjonijiet għall-għoti

Beyfortus huwa disponibbli f'siringa mimlija għal-lest ta’ 50 mg u 100 mg. Iċċekkja t-tikketti fuq il- kaxxa tal-kartun u s-siringa mimlija għal-lest biex tiżgura li għażilt il-preżentazzjoni korretta ta’ 50 mg jew 100 mg kif meħtieġ.

|  |  |
| --- | --- |
| Beyfortus 50 mg (50 mg/0.5 mL) siringa mimlija għal-lest b’lasta tal-planġer vjola. | Beyfortus 100 mg (100 mg/1 mL) siringa mimlija għal-lest b’lasta tal-planġer blu ċara |

Blu Ċar

Vjola

Irreferi għall-Illustrazzjoni 1 għall-komponenti tas-siringa mimlija għal-lest.

**Illustrazzjoni 1:** Komponenti tas-siringa b’lock tat-tip Luer

Qabda tas-saba’ Tapp tal-gomma

Għatu tas-siringa



Lasta tal-planġer

Korp tas-siringa

Lock tat-tip Luer

**Pass 1**: Filwaqt li żżomm il-lock tat-tip Luer f’id waħda (evita li żżomm il-lasta tal-planġer jew il-korp tas-siringa), neħħi t-tapp tas-siringa billi ddawwru lejn ix-xellug bl-id l-oħra.

**Pass 2**: Waħħal labra tal-lock tat-tip Luer mas-siringa mimlija għal-lest billi ddawwar bil-mod il-labra lejn il-lemin għal fuq is-siringa mimlija għal-lest sakemm tinħass ftit reżistenza.

**Pass 3**: Żomm il-korp tas-siringa b’id waħda u b’attenzjoni iġbed l-għatu tal-labra dritt ’il barra bl-id l- oħra. Iżżommx il-lasta tal-planġer waqt li tneħħi l-għatu tal-labra għaliex it-tapp tal-gomma jista’ jiċċaqlaq. M’għandekx tmiss il-labra u lanqas ma għandek tħalliha tmiss xi ħaġa oħra. Terġax tgħatti l- labra jew taqlagħha minn mas-siringa.

**Pass 4**: Agħti l-kontenut kollu tas-siringa mimlija għal-lest bħala injezzjoni fil-muskolu, preferibbilment fil-parti anterolaterali tal-koxxa. Il-muskolu gluteali ma għandux jintuża regolarment bħala sit ta’ injezzjoni minħabba r-riskju ta’ ħsara lin-nerv xjatiku.

**Pass 5:** Armi minnufih is-siringa użata, flimkien mal-labra, f’kontenitur għar-rimi ta’ oġġetti bil-ponta jew skont kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Jekk ikunu meħtieġa żewġ injezzjonijiet, irrepeti l-passi 1-5 f’siti differenti ta’ injezzjoni.

Rimi

Kull siringa mimlija għal-lest għandha tintuża darba biss. Kull prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa’ wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

# DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Franza

# NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ

EU/1/22/1689/001 50 mg, 1 siringa mimlija għal-lest li tintuża darba biss EU/1/22/1689/002 50 mg, 1 siringa b’labar mimlija għal-lest li tintuża darba biss EU/1/22/1689/003 50 mg, 5 siringi mimlijin għal-lest li tintuża darba biss EU/1/22/1689/004 100 mg, 1 siringa mimlija għal-lest li tintuża darba biss EU/1/22/1689/005 100 mg, 1 siringa b’labar mimlija għal-lest li tintuża darba biss EU/1/22/1689/006 100 mg, 5 siringi mimlija għal-lest li tintuża darba biss

# DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 31 ta’ Ottubru 2022

# DATA TA’ REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit web tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini [http://www.ema.europa.eu:](http://www.ema.europa.eu/)

**ANNESS II**

1. **MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL- ĦRUĠ TAL-LOTT**
2. **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
3. **KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL- AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
4. **KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR- RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
5. **MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-ĦRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

AstraZeneca Pharmaceuticals LP Frederick Manufacturing Center (FMC) 633 Research Court

Frederick, Maryland 21703

L-Istati Uniti

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

AstraZeneca AB Karlebyhusentren, Astraallen

152 57 Södertälje

L-Iżvezja

# KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L- UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

# KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT- TQEGĦID FIS-SUQ

## Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta’ referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

# KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

## Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l- interventi meħtieġa ta’ farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal- RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

* + Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
	+ Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista’ twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNESS III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA’ TAGĦRIF**

* 1. **TIKKETTAR**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**PAKKETT TA’ BARRA TAL-KARTUN TA’ SIRINGA 1 JEW TA' 5 SIRINGI MIMLIJA GĦAL-LEST; BIL-LABAR JEW MINGĦAJRHOM**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Beyfortus 50 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f’siringa mimlija għal-lest nirsevimab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA/I ATTIVA/I**

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 50 mg ta’ nirsevimab f’0.5 mL (100 mg/mL).

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: L-histidine, L-histidine hydrochloride, L-arginine hydrochloride, sucrose, polysorbate 80 (E433), ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni 1 siringa mimlija għal-lest

1 siringa mimlija għal-lest b’2 labriet 5 siringi mimlija għal-lest

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Użu għal ġol-muskoli

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

**6.**

**TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fi friġġ.

Tpoġġihiex fil-friża, tixxejkjahiex u tesponihiex għas-sħana diretta.

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kaxxa ta’ barra sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Sanofi Winthrop Industrie 82 avenue Raspail

94250 Gentilly Franza

**12. NUMRU/I TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

EU/0/00/000/000EU/1/22/1689/001 1 siringa mingħajr labar mimlija għal-lest EU/0/00/000/000EU/1/22/1689/002 1 siringa b’2 labriet mimlija għal-lest EU/0/00/000/000EU/1/22/1689/003 5 siringi mingħajr labar mimlija għal-lest

**13. NUMRU TAL-LOTT<, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC SN NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**

**TIKKETTA TAS-SIRINGA MIMLIJA GĦAL-LEST**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

Beyfortus injezzjoni ta’ 50 mg nirsevimab

IM

**2. MOD TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA**

**3. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT<, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

0.5 ml

**6. OĦRAJN**

**TAGĦRIF LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA’ BARRA**

**PAKKETT TA’ BARRA TAL-KARTUN TA’ SIRINGA 1 JEW TA' 5 SIRINGI MIMLIJA GĦAL-LEST; BIL-LABAR JEW MINGĦAJRHOM**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Beyfortus 100 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f’siringa mimlija għal-lest nirsevimab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA/I ATTIVA/I**

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 100 mg ta’ nirsevimab f’1 mL (100 mg/mL).

**3. LISTA TA’ EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: L-histidine, L-histidine hydrochloride, L-arginine hydrochloride, sucrose, polysorbate 80 (E433), ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GĦAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni 1 siringa mimlija għal-lest

1 siringa mimlija għal-lest b’2 labriet 5 siringi mimlija għal-lest

**5. MOD TA’ KIF U MNEJN JINGĦATA**

Użu għal ġol-muskoli

Aqra l-fuljett ta’ tagħrif qabel l-użu.

**6.**

**TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GĦANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAĦAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OĦRA, JEKK MEĦTIEĠA**

**8. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA’ KIF JINĦAŻEN**

Aħżen fi friġġ.

Tpoġġihiex fil-friża, tixxejkjahiex u tesponihiex għas-sħana diretta.

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kaxxa ta’ barra biex tipproteġi mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA’ PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

Sanofi Winthrop Industrie 82 avenue Raspail

94250 Gentilly Franza

**12. NUMRU/I TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

1/22/1689/004 1 siringa mingħajr labar mimlija għal-lest 1/22/1689/005 1 siringa b’2 labriet mimlija għal-lest 1/22/1689/006 5 siringi mingħajr labar mimlija għal-lest

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA’ KIF JINGĦATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC SN NN

**TAGĦRIF MINIMU LI GĦANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGĦAR EWLENIN**

**TIKKETTA TAS-SIRINGA MIMLIJA GĦAL-LEST**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GĦANDU JINGĦATA**

Beyfortus injezzjoni ta’ 100 mg nirsevimab

IM

**2. MOD TA’ KIF GĦANDU JINGĦATA**

**3. DATA TA’ SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

1 mL

**6. OĦRAJN**

# FULJETT TA’ TAGĦRIF

## Fuljett ta’ tagħrif: Informazzjoni għall-utent

**Beyfortus 50 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f’siringa mimlija għal-lest Beyfortus 100 mg soluzzjoni għall-injezzjoni f’siringa mimlija għal-lest** nirsevimab

Din il-mediċina hija suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta’ malajr ta’ informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Int tista’ tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista’ jkollu t-tifel jew li jista' jkollha t-tifla tiegħek. Ara t-tmiem ta’ sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapportata effetti sekondarji.



## Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma t-tifel/tifla tiegħek jingħataw din il-mediċina minħabba li fih informazzjoni importanti għalik u għat-tifel/tifla tiegħek.

* Żomm dan il-fuljett. Jista’ jkollok bżonn terġa’ taqrah.
* Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
* Jekk it-tifel/tifla tiegħek ikollu/ikollha xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill- infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Ara s-sezzjoni 4.

## F’dan il-fuljett

1. X’inhu Beyfortus u għalxiex jintuża
2. X’għandek tkun taf qabel ma t-tifel/tifla tiegħek jingħata/tingħata Beyfortus
3. Kif u meta jingħata Beyfortus
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Beyfortus
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

## X’inhu Beyfortus u għalxiex jintuża X’inhu Beyfortus

Beyfortus huwa mediċina mogħtija bħala injezzjoni biex tipproteġi lit-trabi u lit-tfal t’età inqas minn sentejn kontra *l-virus sinktjali respiratorju* (RSV). L-RSV huwa virus respiratorju komuni li normalment jikkawża sintomi ħfief komparabbli mal-marda tal-influwenza. Madankollu, speċjalment fit-trabi, tfal vulnerabbli u fl-anzjani, l-RSV jista’ jikkawża mard serju, inkluż bronkjolite (infjammazzjoni tal-passaġġi tal-arja żgħar fil-pulmun) u pulmonite (infezzjoni tal-pulmun) li jistgħu jwasslu għal ospilizzazzjoni jew saħansitra għal mewt. Il- virus normalment ikun aktar komuni matul ix-xitwa.

Beyfortus fih l-ingredjent attiv nirsevimab li huwa antikorp (proteina mfassla biex teħel ma’ mira speċifika) li jeħel mal-proteina li l-RSV jeħtieġ biex jinfetta lill-ġisem. Billi jeħel ma’ din il-proteina, Beyfortus jimblokka l-azzjoni tiegħu, u b’hekk iwaqqaf il-virus milli jidħol u milli jinfetta ċ-ċelloli umani.

## Għal xiex jintuża Beyfortus

Beyfortus huwa mediċina li tipproteġi lit-tifel/tifla tiegħek milli jieħu/tieħu l-marda tal-RSV.

## X’għandek tkun taf qabel ma t-tifel/tifla tiegħek jingħata/tingħata Beyfortus

It-tifel/tifla tiegħek ma għandux/għandhiex juża/tuża Beyfortus.jekk huwa/hija allergiku/allerġika għal nirsevimab jew għal xi sustanza oħra ta’ din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Infurma lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek, jekk dan japplika għat-tifel/tifla tiegħek.Jekk m’intix ċert/a**,** iċċekkja mat-tabib(a), mal-ispiżjar(a) jew mal-infermier(a) tat-tifel/tifla tiegħek.

*Jekk it-tifel/tifla tiegħek juri/turi sinjali ta’ reazzjoni allerġika severa* ikkuntattja lit-tabib immedjatament.

## Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib/a tiegħek jew fittex għajnuna medika minnufih jekk tinnota kwalunkwe sinjal ta’

**reazzjoni allerġika**, bħal:

* diffikultà biex jieħu/tieħu n-nifs jew biex jibla’/tibla’
* nefħa fil-wiċċ, fix-xuftejn, fl-ilsien jew fil-gerżuma
* ħakk qawwi tal-ġilda, b’raxx aħmar jew b’tumbati mgħollija

Kellem lill-professjonist tal-kura tas-saħħa tiegħek qabel ma t-tifel/tifla tiegħek jingħata/tingħata Beyfortus jekk ikollhom għadd baxx ta’ plejtlits fid-demm (li jgħinu fil-koagulazzjoni), problema ta’ emorraġija jew jitbenglu faċilment jew jekk huma qed jieħdu antikoagulant (mediċina biex jiġu evitati emboli tad- demm).

F’ċerti kondizzjonijiet kroniċi ta’ saħħa, fejn qed tintilef wisq proteina mal-awrina jew mill-intestin, per eżempju s-sindromu nefrotiku u mard kroniku tal-fwied, il-livell ta’ protezzjoni ta’ Beyfortus jista’ jkun imnaqqas.

Beyfortus fih 0.1 mg ta’ polysorbate 80 f’kull doża ta’ 50 mg (0.5 mL) u 0.2 mg f’kull doża ta’ 100 mg (1 mL). Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allerġiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk it-tifel jew it-tifla tiegħek għandha xi allerġiji li taf bihom.

## Tfal u adoloxxenti

Tagħtix din il-mediċina lil tfal li għandhom bejn is-sentejn u t-18-il sena minħabba li din ma ġietx studjata f’dan il-grupp.

## Mediċini oħra u Beyfortus

Beyfortus mhuwiex magħruf li jinteraġixxi ma’ mediċini oħra. Madankollu, għid lit-tabib(a), lill- ispiżjar(a) jew lill-infermier(a) tiegħek jekk it-tifel/tifla tiegħek qed jieħu/tieħu, ħa/ħadet dan l-aħħar jew hemm ċans li jieħu/tieħu xi mediċini oħra.

Beyfortus jista’ jingħata fl-istess ħin ma’ vaċċini li huma parti mill-programm ta’ immunizzazzjoni nazzjonali.

## Kif u meta jingħata Beyfortus

Beyfortus jingħata minn professjonist tal-kura tas-saħħa bħala injezzjoni waħda fil-muskolu. Normalment jingħata fil-parti ta’ barra tal-koxxa.

Id-doża rakkomandata hija:

* 50 mg għal tfal li jiżnu inqas minn 5 kg u 100 mg għal tfal li jiżnu 5 kg jew aktar fl-ewwel staġun tagħhom ta’ RSV.
* 200 mg għal tfal li jibqgħu vulnerabbli għal mard sever ta’ RSV fit-tieni staġun tagħhom ta’ RSV (mogħtija bħala 2 x 100 mg injezzjonijiet f’siti separati).

Beyfortus għandu jingħata qabel l-istaġun tal**-**RSV. Il-virus normalment ikun aktar komuni matul ix- xitwa (magħrufa bħala l-istaġun tal-RSV). Jekk it-tifel/tifla tiegħek twieled/twieldet matul ix-xitwa, Beyfortus għandu jingħata wara t-twelid.

Jekk it-tifel/tifla tiegħek ser ikollu/ikollha operazzjoni tal-qalb (kirurġija kardijaka), huwa/hija jista’/tista’ jingħata/tingħata doża addizzjonali ta’ Beyfortus wara l-operazzjoni biex jiġi żgurat li jkollhom protezzjoni adegwata matul il-bqija tal-istaġun tal-RSV.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta’ din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill- infermier tiegħek.

## Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista’ tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f’kulħadd.

L-effetti sekondarji jistgħu jinkludu:

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa tifel u tifla 1 minn kull 100)

* + raxx
	+ reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (jiġifieri, ħmura, nefħa, u uġigħ fejn tingħata l-injezzjoni)
	+ deni

## Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-*data* disponibbli)

## reazzjonijiet allerġiċi

## Rapportar tal-effetti sekondarji

Jekk it-tifel/tifla tiegħek ikollu/ikollha xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill- infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f’dan il-fuljett. Tista’ wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta’ rappurtar nazzjonali mniżżla fl- Appendiċi V.Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista’ tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta’ din il-mediċina.

## Kif taħżen Beyfortus

It-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek huma responsabbli biex jaħżnu din il-mediċina u jarmu kwalunkwe prodott mhux użat b’mod korrett. It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa.

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta’ meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna wara JIS. Id-data ta’ meta tiskadi tirreferi għall-aħħar jum ta’ dak ix-xahar.

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C). Wara li jitneħħa mill-friġġ, Beyfortus irid jiġi protett mid-dawl u jintuża fi żmien 8 sigħat jew inkella jrid jintrema.

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kaxxa ta’ barra sabiex tilqa' mid-dawl. Tiffriżax (jew tpoġġix fil-friza), tħawwadx u tesponix għal sħana diretta.

Kull mediċina mhux użata jew materjal ta’ skart għandha tintrema skont ir-rekwiżiti lokali.

## Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra X’fih Beyfortus

* + Is-sustanza attiva hija nirsevimab.
		- Siringa waħda mimlija għal-lest ta’ 0.5 mL ta’ soluzzjoni fiha 50 mg nirsevimab.
		- Siringa waħda mimlija għal-lest ta’ 1 mL ta’ soluzzjoni fiha 100 mg nirsevimab.
	+ Is-sustanzi l-oħra huma L-histidine, L-histidine hydrochloride, L-arginine hydrochloride, sucrose, polysorbate 80 (E433), u ilma għall-injezzjoni.

## Kif jidher Beyfortus u l-kontenut tal-pakkett

Beyfortus huwa soluzzjoni għall-injezzjoni trasparenti sa safra.

Beyfortus hija disponibbli bħala:

* 1 jew 5 siringa/i mimlija għal-lest mingħajr labar.
* siringa waħda mimlija għal-lest ippakkjata b’żewġ labar separati ta’ daqsijiet differenti.

Jista’ jkun li mhux id-daqsijiet kollha tal-pakketti jkunu fis-suq.

## Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Sanofi Winthrop Industrie 82 avenue Raspail

94250 Gentilly Franza

**Manifattur**

AstraZeneca AB Karlebyhusentren, Astraallen

152 57 Södertälje

L-Iżvezja

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**Sanofi BelgiumTél/Tel: +32 2 710.54.00 | **Lietuva**Swixx Biopharma UAB Tel: +370 5 236 91 40 |
| **България**Swixx Biopharma EOODТел.: +359 2 4942 480 | **Luxembourg/Luxemburg**Sanofi BelgiumTél/Tel: +32 2 710.54.00 |
| **Česká republika**Sanofi s.r.o.Tel: +420 233 086 111 | **Magyarország**sanofi-aventis zrtTel.: +36 1 505 0055 |
| **Danmark**Sanofi A/STlf: +45 4516 7000 | **Malta**Sanofi S.r.l.Tel: +39 02 39394275 |
| **Deutschland**Sanofi-Aventis Deutschland GmbHTel.: 0800 54 54 010Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130 | **Nederland**Sanofi B.V.Tel: +31 20 245 4000 |
| **Eesti**Swixx Biopharma OÜ Tel: +372 640 10 30 | **Norge**Sanofi-aventis Norge ASTlf: + 47 67 10 71 00 |
| **Ελλάδα**ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε. Τηλ: +30.210.8009111 | **Österreich**Sanofi-Aventis GmbHTel: +43 1 80 185-0 |
| **España**sanofi-aventis, S.A. Tel: +34 93 485 94 00 | **Polska**Sanofi Sp. z o. o.Tel.: +48 22 280 00 00 |
| **France**Sanofi Winthrop IndustrieTél: 0 800 222 555Appel depuis l’étranger : +33 1 57 63 23 23 | **Portugal**Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.Tel: + 351 21 35 89 400 |
| **Hrvatska**Swixx Biopharma d.o.o.Tel: +385 1 2078 500 | **România**Sanofi Romania SRLTel: +40(21) 317 31 36 |
| **Ireland**sanofi-aventis Ireland T/A SANOFITel: + 353 (0) 1 4035 600 | **Slovenija**Swixx Biopharma d.o.o Tel: +386 1 235 51 00 |
|  |  |
| **Ísland**VistorSími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**Swixx Biopharma s.r.o.Tel: +421 2 208 33 600 |
| **Italia**Sanofi S.r.l.Tel: 800536389  | **Suomi/Finland**Sanofi OyPuh/Tel: +358 (0) 201 200 300 |
| **Κύπρος**C.A. Papaellinas Ltd.Τηλ: +357 22 741741 | **Sverige**Sanofi ABTel: +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 SANOFITel: +44 (0) 800 035 2525 |

## Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f’

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall- Mediċini : [http://www.ema.europa.eu.](http://www.ema.europa.eu/)

## L-informazzjoni li ġejja hija maħsuba għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Wettaq spezzjoni viżiva ta’ Beyfortus għal materja partikolata u għal tibdil fil-kulur qabel ma tingħata. Beyfortus hija soluzzjoni trasparenti sa opalexxenti, bla kulur sa safra. M’għandekx tinjetta Beyfortus jekk il-likwidu jkun imtappan, tilef il-kulur, jew ikun fih partikoli kbar jew materja partikolata barranija.

M’għandekx tuża Beyfortus jekk is-siringa mimlija għal-lest tkun twaqqgħet jew ġiet danneġġata jew is-siġill tas-sigurtà fuq il-kaxxa jkun inkiser.

Agħti l-kontenut kollu tas-siringa mimlija għal-lest bħala injezzjoni fil-muskolu, preferibbilment fil- parti anterolaterali tal-koxxa. Il-muskolu gluteali ma għandux jintuża regolarment bħala sit ta’ injezzjoni minħabba r-riskju ta’ ħsara lin-nerv xjatiku.