

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni għdida 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.

1. 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

2. GHAMLA 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.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni)

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

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

- i. Trabi tat-twelid u trabi matul l-ewwel staġun tal-RSV tagħhom.
- ii. 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.

4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata

Požologija

Trabi waqt l-ewwel staġun ta' RSV

Id-doża rakkomandata hija doża waħda ta' 50 mg li tingħata għol-muskolu għal trabi b'piż tal-ġisem ta' <5 kg u doża waħda ta' 100 mg mogħtija għol-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 anticipat li jwassal għal esponimenti oġġla 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 ġimġha) li għandhom inqas minn 8 ġimġhat. 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 ġimġha (ara sezzjoni 5.1).

Tfal li jibqgħu vulnerabbli għall-marda severa tal-RSV matul it-tieni staġun ta' RSV

Id-doża rrakkomandata hija doża waħda ta' 200 mg mogħtija bħala żewġ injezzjonijiet minn għol-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-individwu 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 għol-muskolu biss.

Huwa jingħata għol-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 xjaticu. Jekk ikunu meħtieġa żewġ injezzjonijiet, għandhom jintużaw siti differenti ta' injezzjoni.

Għal istruzzjonijiet dwar htigijiet speċjali ta' immaniġġjar, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

Disturbi emorraġiċi klinikament sinifikanti

Bhal 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 allergiċi.

4.5 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 mhumx substrati ta' trasportaturi epatiki u renali. Huwa improbabbli li jkun hemm effetti indiretti fuq l-enzimi taċ-ċitokromu P450 minhabba 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-ġhoti flimkien mal-vaċċini

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

Hemm esperjenza limitata dwar l-ġhoti 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 jithallat ma' kwalunkwe vaċċin fl-istess siringa jew f'kunjett (ara sezzjoni 6.2). Meta jingħataw flimkien ma' vaċċini injezzabbli, dawn għandhom jingħataw b'siringi separati u

f' siti differenti tal-injezzjoni.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Mhux applikabbli.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Mhux applikabbli.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjoni avversa l-aktar frekwenti kienet raxx (0.7 %), li jseħh fi żmien 14-il jum wara d-doża. Il-maġġoranza tal-kazijiet 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 rċewew 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 ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\,000$ 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 eċċessiva ^a	Mhux magħrufa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessut ta' taht il-ġilda	Raxx ^b	Mhux komuni
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet tas-sit tal-għoti	Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni ^c	Mhux komuni
	Deni	Mhux komuni

^a Reazzjoni avversa minn rappurtagġ spontanju

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

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

Trabi f'riskju oġhla ta' mard sever tal-RSV fl-ewwel staġun tagħhom.

Is-sigurtà ġiet evalwata f'MEDLEY f'918-il tarbija f'riskju oġhla 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 kongenitali li huwa emodinamikament sinifikanti, li daħlu fl-ewwel staġun tal-RSV tagħhom, li rċewew nirsevimab (n=614) jew palivizumab (n=304). Il-profil ta' sigurtà ta' nirsevimab fit-trabi li rċewew 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 ġimgħa (D5290C00003 u MELODY).

Tfal 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 kongenitali tal-qalb emodinamikament sinifikanti li rċewew nirsevimab jew palivizumab fl-ewwel staġun tagħhom ta' RSV u li mbagħad rċewew nirsevimab meta daħlu fit-tieni staġun tagħhom ta' RSV (180 individwu rċewew nirsevimab kemm fl-1 u fit-2 Staġun, 40 irċewew palivizumab fl-1 Staġun u nirsevimab fit-2 Staġun). Il-profil ta' sigurtà ta' nirsevimab fit-tfal li rċewew 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 rċewew nirsevimab fl-ewwel jew fit-tieni staġun tagħhom ta' RSV. Dawn kienu jinkludu suġġetti b'mill-inqas waħda minn dawn il-kondizzjonijiet li ġejjin: immunodeficienza (ikkombinata, antikorp jew xi etjoloġija oħra) (n= 33); terapija sistemika ta' kortikosteroidi b'doži għoljin (n= 29); trapijant 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 deklin fl-ewwel staġun RSV tagħhom

Is-sigurtà ta' nirsevimab ġiet evalwata f'HARMONIE, prova multicentrika, open-label, magħmula b'mod arbitrarju f'8 034 tarbija li twieldu fiż-żmien stipulat u qabel iż-żmien (GA ≥ 29 weeks) u li deklin fl-ewwel staġun RSV tagħhom (mhumieq eligibbli għal palivizumab) u li rċewew nirsevimab (n=4 016) jew ebda intervent (n=4 018) għall-prevenzjoni ta' bżonn ta' sptar minhabba infezzjoni fil-parti t'isfel tal-passaġġ respiratorju kkawżat mill-virus sinktjali respiratorju (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 rrapportati 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 jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rapportar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 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.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Nirsevimab huwa antikorp monoklonali rikombinanti newtralizzanti IgG1k uman li jaħdem fit-tul għall-konformazzjoni tal-prefużjoni tal-proteina RSV F li gie mmodifikat b'sostituzzjoni tal-aċidu amminiċi triplu (YTE) fir-reġjun Fc biex tigi 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 $K_D = 0.12 \text{ nM}$ u $K_D = 1.22 \text{ nM}$ għal RSV tar-rażez tas-subtip A u B, rispettivament. Nirsevimab jimpedixxi l-pass essenzjali tal-fużjoni tal-membrana fil-proċess tad-dhul 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 tkejjlet 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' EC_{50} 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) ingabru 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-rażez.

Nirsevimab wera rabta in vitro mal-FcγRs uman immobilizzat (FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB, u FcγRIII) u ma' attività newtralizzanti 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-immieher, 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-rażez A2 u B9320 fil-preżenza ta' nirsevimab. Il-varjanti rikombinanti tal-RSV A li wrew suxxettibbiltà mnaqqa 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 mnaqqa 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' nirsevimab (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'attenzenza medika (MA RSV LRTI) ma kellu RSV li fih sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal nirsevimab fi kwalunkwe grupp ta' trattament. F'D5290C00003 (individwi li rċievew 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-placebo 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 jiżġiċċaw. Huwa possibbli li l-varjanti reżistenti għal nirsevimab jista' jkollhom reżistenza inkroċjata għal antikorpi monoklonali oħrajn immirati lejn il-proteina F tal-RSV.

Immunogeniċità

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

L-assaġġ li ntuża għall-immunogeniċità kellu l-limitazzjonijiet biex isib l-ADAs kmieni fil-bidu tal-prova (qabel it-361 Jum) fil-presenza ta' konċentrazzjonijiet għoljin tal-medicina, għalhekk, l-inċidenza ta' ADA tista' ma tkunx ġiet iddeterminata b'mod konklużiv. L-impatt tat-tneħħija ta' nirsevimab mhijiex ċara. Is-sugġetti li kienu pożittivi għal ADA fit-361 Jum kellhom konċentrazzjonijiet ta' nirsevimab aktar baxxi fit-361 Jum meta mqabbla ma' sugġetti li rċewew 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 placebo, 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 dahlu 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 oġġla għall-marda severa tal- RSV, inkluz trabi li twieldu hafna qabel iż-żmien (GA ta' < 29 ġimgħa) u trabi b'mard pulmonari kroniku ta' prematurità, jew mard tal-qalb kongenitali sinifikanti emodinamika, li dahlu fl-ewwel staġun tal-proċeduri tal-RSV tagħhom u tfal b'mard kroniku tal-pulmun ta' prematurità jew mard kongenitali tal-qalb emodinamikament sinifikanti, li dahlu 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 minhabba RSV LRTI f'trabi li twieldu fiż-żmien stipulat u qabel iż-żmien (GA ≥ 29 weeks) u li twieldu waqt jew deġin fl-ewwel staġun tagħom ta' RSV (mhux eliġibbli għal palivizumab).

L-effikaċja kontra r-rikovertu l-isptar minhabba MA RSV LRTI, MA RSV LRTI, u l-MA RSV LRTI severa hafna 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 hafna qabel iż-żmien (GA ta' ≥ 29 sa < 35 ġimgħa) li dahlu fl-ewwel staġun tal-RSV tagħhom (2:1) biex jirċievu doża waħda ġol-muskolu ta' 50 mg nirsevimab jew placebo. 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' orġini 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 dahlu 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-hin tad-dożaġġ) jew placebo. 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' orġini 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/displazija bronkopulmonari jew mard tal-qalb kongenitali emodinamikament sinifikanti (għajr għal trabi b' mard tal-qalb kongenitali mhux ikkumplikat). Il-karatteristiċi demografiċi u tal-linja bażi kienu komparabbli bejn il-grupp ta' nirsevimab u l-grupp tal-placebo 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 pnemonja, sal-150 jum wara d-dożagġ. Is-sinjali tal-LRTI ġew definiti billi jkollhom waħda mis-sejbiet li ġejjin waqt eżami fiżiku li tindika l-involvement tal-apparat respiratorju t'isfel (eż., *rhonchus*, hoss ta' tfaqqiġ fil-pulmun, tqarmiċ, jew tharhir); u mill-inqas sinjal wieħed ta' severità klinika (rata respiratorja miżjuda, ipoksemija, kollass ipoksiliku jew ventilatorju akut, bidu għdid ta' apnea, ivvampjar nasali, ritrazzjonijiet, krib, jew deidratazzjoni minhabba diffikultà respiratorja). Il-punt ta' tmiem sekondarju kien l-inċidenza ta' rikoveru l-isptar fi trabi b' MA RSV LRTI. Rikoveru l-isptar minhabba 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 muriġa 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 hafna 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 hafna 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 hafna qabel iż-żmien GA ≥29 sa <35 ġimgħa (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 hafna sa 150 jum wara d-doża				
Twieldu moderatament u hafna 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 rċewew 50 mg irrispettivament mill-piż fil-hin tad-dożaġġ.

^c Ikkontrollata mill-multipliċità speċifikata minn qabel; valur ta' $p = < 0.001$

^d Mhux ikkontrollata 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 jehtieġu ossigenu supplimentari kien 44.4 % (4/9) vs. 81.0 % (17/21), individwi li kienu jehtieġu pressjoni tal-passaġġ tal-arja pożittiva kontinwa [CPAP]/kannula tal-immieher 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 hafna 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 rċewew nirsevimab u 10 (1.0%) li rċewew 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 oghla għall-marda ta' RSV, inkluż trabi b'mard pulmonari kroniku ta' prematurità jew b'mard tal-qalb kongenitali emodinamikament sinifikanti u trabi li twieldu qabel iż-żmien GA ta' <35 ġimgħa, li daħlu fl-ewwel staġun ta' RSV tagħhom. It-trabi rċewew 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-hin tad-dożagġ), segwit minn 4 doži ta' darba fix-xahar ta' placebo minn ġol-muskolu jew 5 doži 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 kongenitali 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 oghla ta' mard sever ta' RSV b'mard kroniku tal-pulmun ta' prematurità jew b'mard kongenitali tal-qalb emodinamikament sinifikanti t'età ta' ≤24 xahar li jibqgħu vulnerabbli komplew fil-prova għat-tieni staġun ta' RSV. Is-suġġetti li rċewew nirsevimab matul l-ewwel staġun tagħhom ta' RSV irċewew it-tieni doża ta' darba ta' 200 mg ta' nirsevimab meta daħlu fit-tieni staġun tagħhom ta' RSV (n= 180) segwit minn 4 doži ta' darba fix-xahar ta' placebo minn ġol-muskolu. Is-suġġetti li rċewew 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) rċewew doża fissa waħda ta' 200 mg segwita minn 4 doži ta' darba fix-xahar ta' placebo minn ġol-muskolu. Is-suġġetti fil-grupp ta' palivizumab (n= 42) irċewew 5 doži 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 kongenitali 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 oghla 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 kongenitali tal-qalb emodinamikament sinifikanti t'età ta' ≤24 xahar li daħlu fl-ewwel jew fit-tieni staġun tagħhom ta' RSV, għet 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 rċewew id-doża rrakkomandata ta' nirsevimab għet 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 minhabba 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 ġol-muskolu ta' nirsevimab (50 mg jekk <5 kg ta' piż jew 100 mg jekk ≥5 kg ta' piż fil-hin tad-dożagġ) jew ebda intervent. Fil-hin 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-hlas ta' ≥37 ġimgħa (85.2%).

Il-punt finali primarju għal HARMONIE kien l-inċidenza in ġenerali ta' bżonn ta' sptar minhabba 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 minhabba RSV LRTI meta mqabbla ma' ebda intervent giet stmata billi ttiehed f'kunsiderazzjoni ż-żmien ta' segwitu biex jiġi imitat l-użu fil-kundizzjonijiet reali tad-dinja. Iż-żmien medjan ta' segwitu tal-partecipanti 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 minhabba RSV LRTI sehh 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 minhabba RSV LRTI matul l-istaġun ta' RSV, u l-effikaċja nżammet matul il-180 ġurnata wara d-dożagġ/ghażla 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.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Assorbiment

Wara l-ghoti ġol-muskoli, il-koncentrazzjoni massima ntlahqt 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, rispettivamente, għal tarbija li tiżen 5 kg. Il-volum tad-distribuzzjoni jiżdied maż-żieda fil-piż tal-ġisem.

Bijotransformazzjoni

Nirsevimab huwa antikorp monoklonali IgG1k 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-doži 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-kliwi

Bħala antikorp monoklonali IgG tipiku, nirsevimab ma jġix 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 mhumieq 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 oghla 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 kongenitali 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 kongenitali 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 oghla bil-parti l-kbira jkunu simili meta mqabbla ma' dawk f'MELODY (ara Tabella 3).

Tabella 3: Esponimenti ta' doži minn ġol-muskolu ta' nirsevimab, medja (devjazzjoni standard) [margni], ikkalkulata abbażi ta' parametri individwali ta' farmakokinetika ta' popolazzjoni

Studju/Staġun	N (AUC)	AUC ₀₋₃₆₅ mg*day/mL	AUC _{linja 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]

AUC_{0-365} = area under the concentration time curve minn 0-365 jum wara d-doża, $AUC_{baseline CL}$ = 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-baži ta' dawn ir-riżultati.

F'MEDLEY, >80% tat-trabi kienu f'riskju oghla għall-marda severa tal-RSV, inkluż trabi mwielda estremament qabel iż-żmien (GA ta' <29 ġimgħa) deġlin fl-ewwel staġun tagħhom ta' RSV u trabi/tfal b'mard pulmonari kroniku ta' prematurità jew b'mard tal-qalb konġenitali emodinamikament sinifikanti deġlin 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 deġlin 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

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

L-histidine
L-histidine hydrochloride
L-arginine hydrochloride
Sucrose
Polysorbate 80 (E433)
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin

Beyfortus jista' jinżamm f'temperatura ambjentali (20°C - 25°C) meta jkun protett mid-dawl għal massimu ta' 48 siegħa. Wara dan iż-żmien, is-siringa trid tintrema.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2°C - 8°C).
Tpogġih fi friża.
Thawwad u tesponih fi għas-šana.

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.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Siringa mimlija għal-lest tal-ħġieg b'lock tat-tip Luer tat-Tip I silikonizzata b'tapp tal-planger 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.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Dan il-prodott mediċinali għandu jingħata minn professjonist tal-kura tas-saħħa mħarregħ billi juża tekniki aseptiċi 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.

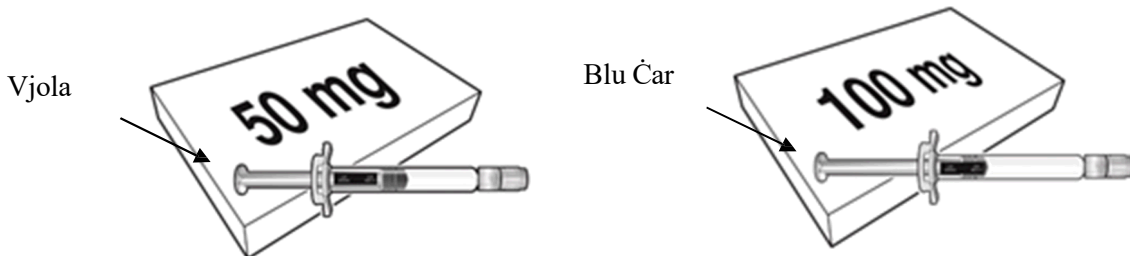
M'għandekx tużaha jekk is-siringa mimlija għal-lest tkun twaqqgħet jew għet dannegġata jew is-sigill tas-sigurtà fuq il-kaxxa jkun inkiser.

Istruzzjonijiet għall-ghoti

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.

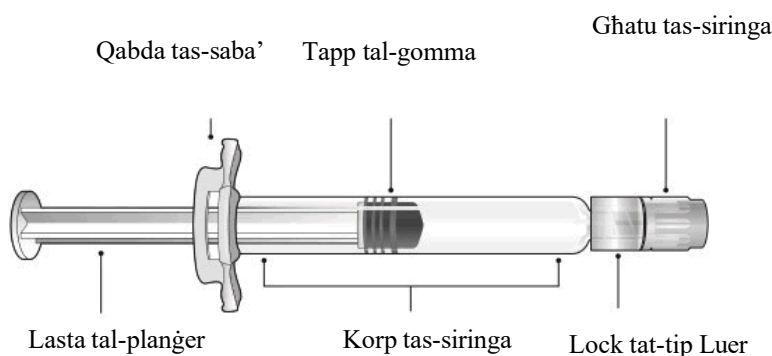
Beyfortus 50 mg (50 mg/0.5 mL) siringa
mimlija għal-lest b'lasta tal-plaġer vjola.

Beyfortus 100 mg (100 mg/1 mL) siringa
mimlija għal-lest b'lasta tal-plaġer blu ċara



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

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



Pass 1: Filwaqt li żżomm il-lock tat-tip Luer f'id waħda (evita li żżomm il-lastat tal-plaġer jew il-korp tas-siringa), neħhi t-tapp tas-siringa billi ddawwru lejn ix-xellug bl-id l-oħra.

Pass 2: Waħhal 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-lastat tal-plaġer waqt li tneħhi l-għatu tal-labra għaliex it-tapp tal-gomma jista' jiċċaqtaq. M'għandekx tmiss il-labra u lanqas ma għandek thalliha tmiss xi haġa oħra. Tergax tghatti 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 minhabba 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.

7 DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

8 NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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

9 DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 31 ta' Ottubru 2022

10 DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA
ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-
HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

**A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

AstraZeneca Pharmaceuticals LP Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, Maryland
21703
L-Istati Uniti

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

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

AstraZeneca AB
Karlebyhusentren, Astraallen
152 57 Södertälje
L-Iżvezja

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-
UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-
TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla 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.

**D. 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' farmakovigilanza 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 pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal

informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PAKKETT TA' BARRA TAL-KARTUN TA' SIRINGA 1 JEW TA' 5 SIRINGI MIMLIJA GHAL-LEST; BIL-LABAR JEW MINGHAJRHOM

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. GHAMLA 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 JINGHATA

Użu għal ġol-muskoli
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg.

Tpoġġihex fil-friza, tixxejkjahiex u tesponihex għas-shana diretta.

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

10. PREKAWZZJONIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

12. NUMRU/I TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/0/00/000/000EU/1/22/1689/001

EU/0/00/000/000EU/1/22/1689/002

EU/0/00/000/000EU/1/22/1689/003

1 siringa mingħajr labar mimlija għal-lest

1 siringa b'2 labriet mimlija għal-lest

5 siringi mingħajr labar mimlija għal-lest

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

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

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

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAS-SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Beyfortus injezzjoni ta' 50 mg
nirsevimab
IM

2. MOD TA' KIF GHANDU JINGHATA

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. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

PAKKETT TA' BARRA TAL-KARTUN TA' SIRINGA 1 JEW TA' 5 SIRINGI MIMLIJA GHAL-LEST; BIL-LABAR JEW MINGHAJRHOM

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA/I ATTIV/A/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. GHAMLA 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 JINGHATA

Użu għal ġol-muskoli
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.

Tpoġġihex fil-friża, tixxejkjahiex u tesponihex għas-shana diretta.

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

10. PREKAWZZJONIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Franza

12. NUMRU/I TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID 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 JINGHATA

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

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAS-SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Beyfortus injezzjoni ta' 100 mg
nirsevimab
IM

2. MOD TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

1 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: 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-medicina hija sugġett 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 jinghataw din il-medicina minhabba 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-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk it-tifel/tifla tiegħek ikollu/ikollha xi effett sekondarju, kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti 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 jinghata/tinghata Beyfortus
3. Kif u meta jinghata Beyfortus
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif tahzen Beyfortus
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Beyfortus u għalxiex jintuża

X'inhu Beyfortus

Beyfortus huwa medicina 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 ospitalizzazzjoni 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 tehel ma' mira speċifika) li jehel mal-proteina li l-RSV jehtieg biex jinfetta lill-ġisem. Billi jehel ma' din il-proteina, Beyfortus jimblokka l-azzjoni tiegħu, u b'hekk iwaqqaf il-virus milli jidhol u milli jinfetta ċ-ċelloli umani.

Għal xiex jintuża Beyfortus

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma t-tifel/tifla tiegħek jinghata/tinghata Beyfortus

It-tifel/tifla tiegħek ma għandux/għandhiex juża/tuża Beyfortus jekk huwa/hija allergiku/allergika għal nirsevimab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (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-ispizjar(a) jew mal-infermier(a) tat-tifel/tifla tiegħek.

Jekk it-tifel/tifla tiegħek juri/turi sinjali ta' reazzjoni allergika severa ikkuntattja lit-tabib immedjatament.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib/a tieghek jew fittex għajnuna medika minnufih jekk tinnota kwalunkwe sinjal ta' **reazzjoni allergika**, bħal:

- diffikultà biex jiehu/tiehu n-nifs jew biex jibla'/tibla'
- nefha fil-wieċ, fix-xuftejn, fl-ilsien jew fil-gerżuma
- ħakk qawwi tal-ġilda, b'raxx aħmar jew b'tumbati mghollija

Kellem lill-professjonist tal-kura tas-saħħa tieghek qabel ma t-tifel/tifla tieghek jinghata/tinghata 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 (medicina 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 fi 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 allergiċi. Għid lit-tabib tieghek jekk it-tifel jew it-tifla tieghek għandha xi allergiji li taf bihom.

Tfal u adoloxxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal li għandhom bejn is-sentejn u t-18-il sena minhabba li din ma ġietx studjata f'dan il-grupp.

Medicini ohra u Beyfortus

Beyfortus mhuwiex magħruf li jinteraġixxi ma' medicini ohra. Madankollu, għid lit-tabib(a), lill-ispizjar(a) jew lill-infermier(a) tieghek jekk it-tifel/tifla tieghek qed jiehu/tiehu, ha/hadet dan l-aħħar jew hemm ċans li jiehu/tiehu xi medicini ohra.

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

3. Kif u meta jinghata Beyfortus

Beyfortus jinghata minn professjonist tal-kura tas-saħħa bħala injezzjoni waħda fil-muskolu. Normalment jinghata 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 ta' tagħhom ta' RSV.
- 200 mg għal tfal li jibqgħu vulnerabbli għal mard sever ta' RSV fit-tieni staġun ta' tagħhom ta' RSV (mogħtija bħala 2 x 100 mg injezzjonijiet f'siti separati).

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

Jekk it-tifel/tifla tieghek ser ikollu/ikollha operazzjoni tal-qalb (kirurġija kardijaka), huwa/hija jista'/tista' jinghata/tinghata 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-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

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, nefha, u uġiġh fejn tingħata l-injezzjoni)
- deni

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

- reazzjonijiet allergiċi

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' rapportar nazzjonali mnizżla [fl-Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Beyfortus

It-tabib, l-ispizjar 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 frigġ (2°C - 8°C). Wara li jitneħħa mill-frigġ, Beyfortus irid jinżamm f'temperatura ambjentali (20°C - 25°C), protett mid-dawl u jintuża fi żmien 48 siegħa jew inkella jrid jintrema.

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

Tiffriżax (jew tpoġġix fil-friza), thawwadx u tesponix għal shana diretta.

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

6. 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-Tqeghid 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-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 2 710.54.00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 2 710.54.00

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 4516 7000

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Norge

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

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30.210.8009111

Österreich

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

España

sanofi-aventis, S.A.

Polska

Sanofi Sp. z o. o.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

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

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI

Tel: + 353 (0) 1 4035 600

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: + 351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40(21) 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

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

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 8-634 50 00

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini : <http://www.ema.europa.eu>.

L-informazzjoni li ġejja hija mahsuba għall-professjonisti tal-kura tas-sahha 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 tinghata. 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 giet dannegġata jew is-sigill 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.