

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Beyfortus 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
Beyfortus 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Beyfortus 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 50 mg nirsevimab i 0,5 ml (100 mg/ml).

Beyfortus 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 100 mg nirsevimab i 1 ml (100 mg/ml).
Nirsevimab er et humant immunglobulin G1 kappa (IgG1κ) monoklonalt antistoff produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 0,1 mg polysorbat 80 (E 433) i hver dose på 50 mg (0,5 ml), og 0,2 mg i hver dose på 100 mg (1 ml) (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).
Klar til opaliserende, fargeløs til gul oppløsning med pH 6,0.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Beyfortus er indisert for forebygging av respiratorisk syncytialt virus (RSV) sykdom i nedre luftveier hos:

- i. Nyfødte og spedbarn i løpet av deres første RSV-sesong.
- ii. Barn opptil 24 måneders alder som fortsatt er sårbare for alvorlig RSV-sykdom gjennom sin andre RSV-sesong (se pkt. 5.1).

Beyfortus skal brukes i samsvar med offisielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Spedbarn i løpet av sin første RSV-sesong

Den anbefalte dosen er en enkeltdose på 50 mg administrert intramuskulært for spedbarn med kroppsvekt < 5 kg og en enkeltdose på 100 mg administrert intramuskulært for spedbarn med kroppsvekt ≥ 5 kg.

Beyfortus bør administreres fra fødselen til spedbarn født i RSV-sesongen. For andre som er født utenfor sesongen bør Beyfortus fortrinnsvis administreres før RSV-sesongen.

Dosering hos spedbarn med kroppsvekt fra 1,0 kg til < 1,6 kg er basert på ekstrapolering, ingen kliniske data er tilgjengelige. Eksponering hos spedbarn < 1 kg forventes å gi høyere eksponering enn hos de som veier mer. Fordeler og risiko ved bruk av nirsevimab hos spedbarn < 1 kg bør vurderes nøye.

Det er begrenset data tilgjengelig for ekstremt premature spedbarn (gestasjonsalder [GA] < 29 uker) under 8 uker gamle. Ingen kliniske data er tilgjengelige for spedbarn med en postmenstruell alder (gestasjonsalder ved fødselen pluss kronologisk alder) på under 32 uker (se pkt. 5.1).

Barn som fortsatt er sårbare for alvorlig RSV-sykdom gjennom sin andre RSV-sesong

Anbefalt dose er én enkelt dose på 200 mg gitt som to intramuskulære injeksjoner (2 x 100 mg). Beyfortus bør fortrinnsvis administreres før den andre RSV-sesongen starter.

For barn som gjennomgår hjertekirurgi med kardiopulmonal bypass, kan en tilleggsdose gis så snart barnet er stabilt etter operasjonen for å sikre tilstrekkelige serumnivåer av nirsevimab. Hvis dette er innen 90 dager etter at barnet har mottatt den første dosen av Beyfortus, bør tilleggsdosen i løpet av den første RSV-sesongen være på 50 mg eller 100 mg avhengig av kroppsvekt, eller 200 mg i løpet av den andre RSV-sesongen. Hvis det har gått mer enn 90 dager siden den første dosen, kan tilleggsdosen være en enkeltdose på 50 mg uavhengig av kroppsvekt i løpet av den første RSV-sesongen, eller 100 mg i løpet av den andre RSV-sesongen, for å dekke resten av RSV-sesongen.

Sikkerhet og effekt av nirsevimab hos barn i alderen 2 til 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Beyfortus er kun til intramuskulær injeksjon.

Det administreres intramuskulært, fortrinnsvis i det anterolaterale området av låret. Setemuskelen bør ikke rutinemessig brukes som injeksjonssted på grunn av risikoen for skade på isjiasnerven. Hvis det er behov for to injeksjoner, bør de settes på ulike injeksjonssteder.

For instruksjoner om spesielle krav til håndtering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Overfølsomhet inkludert anafylaksi

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner er rapportert etter administrering av Beyfortus. Anafylaksi er observert med humant immunglobulin G1 (IgG1) monoklonale antistoffer. Hvis det oppstår tegn og symptomer på anafylaksi eller annen klinisk signifikant overfølsomhetsreaksjon, må administreringen umiddelbart avbrytes og passende legemidler og/eller støttebehandling igangsettes.

Klinisk signifikant blødningsforstyrrelser

Som med alle andre intramuskulære injeksjoner, bør nirsevimab gis med forsiktighet til barn med trombocytopeni eller koagulasjonsforstyrrelse.

Immunkompromitterte barn

Hos enkelte immunkompromitterte barn som har tilstander med proteintap er det sett en høy eliminasjon av nirsevimab i kliniske studier (se pkt. 5.2) og det kan være at nirsevimab ikke gir samme nivå av beskyttelse hos disse barna.

Polysorbat 80 (E 433)

Dette legemidlet inneholder 0,1 mg polysorbat 80 i hver dose på 50 mg (0,5 ml), og 0,2 mg i hver dose på 100 mg (1 ml). Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Monoklonale antistoffer har vanligvis ikke signifikant interaksjonspotensial, da de ikke direkte påvirker cytokrom P450-enzymene og ikke er substrater for lever- eller nyretransportører. Indirekte effekter på cytokrom P450-enzymene er usannsynlig da målet for nirsevimab er et eksogent virus.

Nirsevimab forstyrrer ikke revers transkriptase polymerase kjedereaksjoner (RT-PCR) eller diagnostiske tester for rask antigendeteksjon av RSV som bruker kommersielt tilgjengelige antistoffer rettet mot epitop I, II eller IV på RSV-fusjonsprotein (F).

Samtidig administrering med vaksiner

Siden nirsevimab er et monoklonalt antistoff, forventes det ikke at en passiv immunisering som er spesifikk for RSV vil forstyrre den aktive immunresponsen fra samtidig administrerte vaksiner. Det er begrenset erfaring med samtidig administrering med vaksiner. I kliniske studier ble nirsevimab gitt sammen med vaksiner som rutinemessig inngår i barnevaksinasjonsprogram. Sikkerhets- og reaktogenisitetsprofilen til det samtidig administrerte regimet var lik som da vaksinene ble gitt alene. Nirsevimab kan gis samtidig med vaksiner som rutinemessig inngår i barnevaksinasjonsprogram.

Nirsevimab skal ikke blandes med en annen vaksine i samme sprøyte eller hetteglass (se pkt. 6.2). Hvis administrert samtidig med injiserbare vaksiner, bør produktene gis med separate sprøyter og på forskjellige injeksjonssteder.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Ikke relevant.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Den hyppigste bivirkningen var utslett (0,7 %) som oppsto innen 14 dager etter dosering. De fleste tilfellene var milde til moderate i intensitet. I tillegg ble det rapportert feber og reaksjoner på injeksjonsstedet med en frekvens på henholdsvis 0,5 % og 0,3 % innen 7 dager etter dosen. Reaksjoner på injeksjonsstedet var ikke alvorlige.

Bivirkningstabell

Tabell 1 viser bivirkningene som ble rapportert hos 2966 fullbårne og premature spedbarn (GA $\geq$ 29 uker) som fikk nirsevimab i kliniske studier og etter markedsføring (se pkt. 4.4).

Bivirkninger rapportert fra kontrollerte kliniske studier er klassifisert etter MedDRA organklassesystem (System Organ Class). Bivirkninger er presentert etter synkende frekvens og deretter etter synkende

alvorlighetsgrad innenfor hvert organklasseressystem, der følgende kategorier brukes: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1: Bivirkninger

MedDRA organklasseressystem	MedDRA foretrukket betegnelse	Frekvens
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet ^a	Ikke kjent
Hud- og underhudssykdommer	Utslett ^b	Mindre vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjon på injeksjonsstedet ^c	Mindre vanlige
	Feber	Mindre vanlige

^a Bivirkning fra spontanrapportering.

^b Utslett ble definert etter følgende grupperte foretrukne betegnelser: utslett, makulopapulært utslett, makulært utslett.

^c Reaksjon på injeksjonsstedet ble definert etter følgende grupperte foretrukne betegnelser: reaksjon på injeksjonsstedet, smerte på injeksjonsstedet, indurasjon på injeksjonsstedet, ødem på injeksjonsstedet, hevelse på injeksjonsstedet.

Spedbarn med høyere risiko for alvorlig RSV-sykdom i sin første sesong

Sikkerhet ble evaluert i MEDLEY hos 918 spedbarn med høyere risiko for alvorlig RSV- sykdom, inkludert 196 ekstremt premature spedbarn (GA < 29 uker) og 306 spedbarn med kronisk lungesykdom grunnet prematuritet, eller hemodynamisk signifikant medfødt hjertesykdom som gikk inn i sin første RSV-sesong, og som fikk nirsevimab (n = 614) eller palivizumab (n = 304). Sikkerhetsprofilen for nirsevimab hos spedbarn som fikk nirsevimab i sin første RSV-sesong var sammenlignbar med palivizumab og konsistent med sikkerhetsprofilen for nirsevimab for fullbårne og premature spedbarn GA ≥ 29 uker (D5290C00003 og MELODY).

Barn som fortsatt er sårbare for alvorlig RSV-sykdom i sin andre sesong

Sikkerhet ble evaluert i MEDLEY hos 220 barn med kronisk lungesykdom grunnet prematuritet eller hemodynamisk signifikant medfødt hjertesykdom som fikk nirsevimab eller palivizumab i sin første RSV-sesong, og som gikk videre til å få nirsevimab når de gikk inn i sin andre RSV-sesong (180 barn fikk nirsevimab i sin første og andre RSV-sesong, 40 barn fikk palivizumab i sin første RSV-sesong og nirsevimab i sin andre RSV-sesong). Sikkerhetsprofilen til nirsevimab hos barn som fikk nirsevimab i sin andre RSV-sesong var konsistent med sikkerhetsprofilen til nirsevimab hos fullbårne og premature spedbarn GA ≥ 29 uker (D5290C00003 og MELODY).

Sikkerhet ble også evaluert i MUSIC, en åpen, ikke-kontrollert, enkeltdosestudie hos 100 immunkompromitterte spedbarn og barn ≤ 24 måneder, som fikk nirsevimab i sin første eller andre RSV-sesong. Dette inkluderte barn som hadde minst én av følgende tilstander: immunsvikt (kombinert, antistoff eller annen etiologi) (n = 33), systemisk høydose kortikosteroidbehandling (n = 29), organ- eller benmargstransplantasjon (n = 16) som fikk immunsuppressiv kjemoterapi (n = 20), annen immunsuppressiv behandling (n = 15) og hiv-infeksjon (n = 8). Sikkerhetsprofilen til nirsevimab var konsistent med det som ble forventet for en populasjon med immunkompromitterte barn og med sikkerhetsprofilen til nirsevimab hos fullbårne og premature spedbarn GA ≥ 29 uker (D5290C00003 og MELODY).

Sikkerhetsprofilen til nirsevimab hos barn i løpet av deres andre RSV-sesong var konsistent med sikkerhetsprofilen til nirsevimab som ble sett i løpet av deres første RSV-sesong.

Fullbårne og premature spedbarn som gikk inn i sin første RSV-sesong

Sikkerheten til nirsevimab ble også evaluert i HARMONIE, en randomisert, åpen multisenterstudie med 8 034 fullbårne og premature spedbarn (GA ≥ 29 uker) som gikk inn i sin første RSV-sesong (ikke kvalifisert for palivizumab), som fikk nirsevimab (n = 4 016) eller ingen behandling (n = 4 018) for å forebygge sykehusinnleggelse med RSV LRTI. Sikkerhetsprofilen til nirsevimab administrert i den første RSV-sesongen var i samsvar med sikkerhetsprofilen til nirsevimab i de placebokontrollerte studiene (D5290C00003 og MELODY).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk behandling for en overdose med nirsevimab. Ved en overdose bør personen overvåkes for forekomst av bivirkninger og gis symptomatisk behandling etter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Immunsera og immunglobuliner, antivirale monoklonale antistoffer, ATC-kode: J06BD08

Virkningsmekanisme

Nirsevimab er et rekombinant nøytraliserende humant IgG1 κ langtidsvirkende monoklonalt antistoff mot prefusjonskonformasjonen fra RSV F-proteinet som har blitt modifisert med en trippel aminosyresubstitusjon (YTE) i Fc-regionen for å forlenge serumhalveringstiden. Nirsevimab binder seg til en godt konserverte epitop i antigenbindingssete Ø på prefusjonsproteinet med dissosiasjonskonstanter $K_D = 0,12$ nM og $K_D = 1,22$ nM for henholdsvis RSV subtype A- og B- stammer. Nirsevimab hemmer det essensielle membranfusjonstrinnet i virusinntrengningsprosessen, nøytraliserer viruset og blokkerer celle-til-celle-fusjon.

Farmakodynamiske effekter

Antiviral aktivitet

Nøytraliseringsaktiviteten til nirsevimab mot RSV i cellekultur ble målt i en doseresponsmodell ved bruk av Hep 2-celler. Nirsevimab nøytraliserte RSV A- og RSV B-isolater med median EC50-verdier på henholdsvis 3,2 ng/ml (område 0,48 til 15 ng/ml) og 2,9 ng/ml (område 0,3 til 59,7 ng/ml). De kliniske RSV-isolatene (70 RSV A og 49 RSV B) ble samlet inn mellom 2003 og 2017 fra forsøkspersoner over hele USA, Australia, Nederland, Italia, Kina og Israel og kodet for de vanligste RSV F-sekvenspolymorfismene som finnes blant sirkulerende stammer.

Nirsevimab viste *in vitro* binding til immobiliserte humane Fc γ Rs (Fc γ RI, Fc γ RIIA, Fc γ RIIB og Fc γ RIII) og ekvivalent nøytraliserende aktivitet sammenlignet med parentale monoklonale antistoffer, IG7 og IG7 TM (Fc-region modifisert for å redusere FcR-binding og effektorfunksjon). I en modell av RSV-infeksjon hos bomullsrotter, viste IG7 og IG7 TM sammenlignbar doseavhengig reduksjon i RSV-replikasjon i lungene og neseturbinner, noe som sterkt antyder at beskyttelse mot RSV-infeksjon er avhengig av nirsevimab-nøytraliseringsaktivitet heller enn Fc-mediert effektorfunksjon.

Antiviral motstand

I cellekulturer

Escape-varianter ble valgt etter tre passasjer i cellekultur av RSV A2- og B9320-stammer i nærvær av nirsevimab. Rekombinante RSV A-varianter som viste redusert følsomhet for nirsevimab inkluderte de med identifisert substitusjon N67I+N208Y (103 ganger sammenlignet med referansen). Rekombinante RSV B-varianter som viste redusert følsomhet for nirsevimab inkluderte de med identifisert substitusjon N208D

(> 90 000 ganger), N208S (> 24 000 ganger), K68N+N201S (> 13 000 ganger) eller K68N+N20,00 (> 90 000 ganger). Alle resistensassosierte substitusjoner som ble identifisert blant nøytraliseringsfluktvarianter var lokalisert i nirsevimab-bindingssetet (aminosyrene 62-69 og 196-212) og ble vist å redusere bindingsaffiniteten til RSV F-protein.

I kliniske studier

I MELODY, MEDLEY og MUSIC hadde ingen forsøkspersoner med RSV-infeksjon i nedre luftveier som krevde legehjelp (MA RSV LRTI; «Medically Attended RSV Lower Respiratory Tract Infection») et RSV-isolat som inneholdt substitusjoner knyttet til nirsevimab-resistens i noen behandlingsgruppe.

I D5290C00003 (forsøkspersoner som fikk en enkeltdose på 50 mg nirsevimab uavhengig av kroppsvekt på doseringstidspunktet), hadde 2 av 40 forsøkspersoner i nirsevimab-gruppen med MA RSV LRTI et RSV-isolat som inneholdt nirsevimab-resistensassosierte substitusjoner. Ingen forsøkspersoner i placebogruppen hadde et RSV-isolat som inneholdt nirsevimab-resistensassosiert substitusjon. Rekombinante RSV B-varianter som inneholder de identifiserte I64T+K68E+I206M+Q209R (> 447,1 ganger) eller N208S (> 386,6 ganger) F-proteinsekvensvariasjoner i nirsevimab-bindingssetet ga redusert følsomhet for nirsevimab-nøytralisering.

Nirsevimab beholdt aktiviteten mot rekombinant RSV med palivizumab-resistensassosierte substitusjoner identifisert i molekylære epidemiologiske studier og i nøytraliseringsfluktvarianter av palivizumab. Det er mulig at varianter som er resistente mot nirsevimab kan ha kryssresistens mot andre monoklonale antistoffer rettet mot F-proteinet til RSV.

Immunogenisitet

Påvisning av legemiddelantistoffer (ADA) var vanlig.

Immunogenisitetstesten som ble brukt hadde begrensninger for påvisning av ADA i tidlig fase (før dag 361) ved tilstedeværelse av høye konsentrasjoner av legemidlet. Av den grunn kan det hende at forekomsten av ADA ikke ble endelig stadfestet. Påvirkning på nirsevimab-eliminering er uklar. Forsøkspersoner som var ADA-positive ved dag 361 hadde reduserte nirsevimab-konsentrasjoner ved dag 361 sammenlignet med forsøkspersoner som fikk nirsevimab og var ADA-negative.

Påvirkningen av ADA på effekten av nirsevimab har ikke blitt bestemt. Ingen bevis for påvirkning av ADA på sikkerhet ble sett.

Klinisk effekt

Effekten og sikkerheten til nirsevimab ble evaluert i to randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte multisenterstudier (D5290C00003 [Fase IIb] og MELODY [Fase III]) for forebygging av RSV-infeksjon i nedre luftveier som krevde legehjelp (MA RSV LRTI) hos fullbårne og premature spedbarn (GA $\geq$ 29 uker) som gikk inn i sin første RSV-sesong. Sikkerhet og farmakokinetikk til nirsevimab ble også evaluert i en randomisert, dobbeltblindet, palivizumab-kontrollert multisenterstudie (MEDLEY [Fase II/III]) hos spedbarn GA < 35 uker med høyere risiko for alvorlig RSV-sykdom, inkludert ekstremt premature spedbarn (GA < 29 uker) og spedbarn med kronisk lungesykdom grunnet prematuritet, eller hemodynamisk signifikant medfødt hjertesykdom, som gikk inn i sin første RSV-sesong, samt barn med kronisk lungesykdom grunnet prematuritet eller hemodynamisk signifikant medfødt hjertesykdom som gikk inn i sin andre RSV-sesong.

Sikkerhet og farmakokinetikk til nirsevimab ble også evaluert i en åpen, ikke-kontrollert, enkeltdose, multisenterstudie (MUSIC [fase II]) hos immunkompromitterte spedbarn og barn $\leq$ 24 måneder.

Effekt og sikkerhet av nirsevimab ble også evaluert i en randomisert, åpen multisenterstudie (HARMONIE, fase IIIb) sammenlignet med ingen behandling, for forebygging av sykehusinnleggelse med RSV LRTI hos fullbårne og premature spedbarn (GA $\geq$ 29 uker) født i løpet av eller som gikk inn i sin første RSV-sesong (ikke kvalifisert for palivizumab).

Effekt mot MA RSV LRTI, sykehusinnleggelse med MA RSV LRTI og svært alvorlig MA RSV LRTI hos

fullbårne og premature spedbarn (D5290C00003 og MELODY)

D5290C00003 randomiserte totalt 1453 svært og moderat premature spedbarn ($GA \geq 29$ til < 35 uker) som gikk inn i sin første RSV-sesong (2:1) til å få én enkelt intramuskulær dose på 50 mg nirsevimab eller placebo. Ved randomisering var 20,3 % $GA \geq 29$ til < 32 uker; 79,7 % var $GA \geq 32$ til < 35 uker; 52,4 % var av hannkjønn; 72,2 % var hvite; 17,6 % var av afrikansk opprinnelse; 1,0 % var asiatiske; 59,5 % veide < 5 kg (17,0 % $< 2,5$ kg); 17,3 % av spedbarn var $\leq 1,0$ måneder gamle, 35,9 % var $> 1,0$ til $\leq 3,0$ måneder 32,6 % var $> 3,0$ til $\leq 6,0$ måneder og 14,2 % var $> 6,0$ måneder.

MELODY (primær kohort) randomiserte totalt 1490 fullbårne og sent premature spedbarn ($GA \geq 35$ uker) som gikk inn i sin første RSV-sesong (2:1) til å motta én enkelt intramuskulær dose av nirsevimab (50 mg nirsevimab ved kroppsvekt < 5 kg eller 100 mg nirsevimab ved kroppsvekt ≥ 5 kg ved doseringstidspunktet) eller placebo. Ved randomisering var 14,0 % $GA \geq 35$ til < 37 uker; 86,0 % var $GA \geq 37$ uker; 51,6 % var av hannkjønn; 53,5 % var hvite; 28,4 % var av afrikansk opprinnelse; 3,6 % var asiatiske; 40,0 % veide < 5 kg (2,5 % $< 2,5$ kg); 24,5 % av spedbarna var $\leq 1,0$ måneder gamle, 33,4 % var $> 1,0$ til $\leq 3,0$ måneder, 32,1 % var $> 3,0$ til $\leq 6,0$ måneder og 10,0 % var $> 6,0$ måneder.

Studiene ekskluderte spedbarn med en historikk med kronisk lungesykdom grunnet prematuritet/bronkopulmonal dysplasi eller hemodynamisk signifikant medfødt hjertesykdom (unntatt spedbarn med ukomplisert medfødt hjertesykdom). Demografiske karakteristika og baseline-karakteristika var sammenlignbare mellom nirsevimab- og placebogruppen i begge utprøvingene.

Det primære endepunktet for D5290C00003 og MELODY (primær kohort) var forekomsten av infeksjon i nedre luftveiersom krevde legehjelp (inkludert sykehusinnleggelse) forårsaket av RT PCR-bekreftet RSV (MA RSV LRTI), hovedsakelig karakterisert som bronkiolitt eller pneumoni, inntil 150 dager etter dosering. Tegn på infeksjon i nedre luftveier (LRTI) ble definert som å ha ett av følgende funn ved fysisk undersøkelse som indikerte involvering av nedre luftveier (f.eks. rhonchi, rallelyd, knitring eller hvesing); og minst ett tegn på klinisk alvorlighetsgrad (økt respirasjonsfrekvens, hypoksemi, akutt hypoksisk eller respiratorisk svikt, nyoppstått apné, utvidelse av nesebor, inndragninger, grynting eller dehydrering på grunn av pustebesvær). Det sekundære endepunktet var forekomsten av sykehusinnleggelse hos spedbarn med MA RSV LRTI. Sykehusinnleggelse grunnet RSV ble definert som sykehusinnleggelse for LRTI med positiv RSV-test, eller forverring av respirasjonsstatus og positiv RSV-test hos en allerede innlagt pasient. Svært alvorlig MA RSV LRTI ble også evaluert, definert som MA RSV LRTI med sykehusinnleggelse og behov for ekstra oksygen eller intravenøs væske.

Effekten av nirsevimab hos fullbårne og premature spedbarn ($GA \geq 29$ uker) som gikk inn i sin første RSV-sesong mot MA RSV LRTI, MA RSV LRTI med sykehusinnleggelse og svært alvorlig MA RSV LRTI vises i tabell 2.

Tabell 2: Effekt hos fullbårne og premature spedbarn mot MA RSV LRTI, MA RSV LRTI med sykehusinnleggelse og svært alvorlig MA RSV LRTI over en periode på 150 dager etter dosering, D5290C00003 og MELODY (primær kohort)

Gruppe	Behandling	N	Forekomst % (n)	Effekt ^a (95 % KI)
Effekt hos spedbarn mot MA RSV LRTI over en periode på 150 dager etter dosering				
Svært og moderat premature GA ≥ 29 til < 35 uker (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	2,6 (25)	70,1 % (52,3, 81,2) ^c
	Placebo	484	9,5 (46)	
Fullbårne og sent premature GA ≥ 35 uker (MELODY, primær kohort)	Nirsevimab	994	1,2 (12)	74,5 % (49,6, 87,1) ^c
	Placebo	496	5,0 (25)	
Effekt hos spedbarn mot MA RSV LRTI med sykehusinnleggelse over en periode på 150 dager etter dosering				
Svært og moderat premature GA ≥ 29 til < 35 uker (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	0,8 (8)	78,4 % (51,9, 90,3) ^c
	Placebo	484	4,1 (20)	
Fullbårne og sent premature GA ≥ 35 uker (MELODY, primær kohort)	Nirsevimab	994	0,6 (6)	62,1 % (-8,6, 86,8)
	Placebo	496	1,6 (8)	
Effekt hos spedbarn mot svært alvorlig MA RSV LRTI over en periode på 150 dager etter dosering				
Svært og moderat premature GA ≥ 29 til < 35 uker (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	0,4 (4)	87,5 % (62,9, 95,8) ^d
	Placebo	484	3,3 (16)	
Fullbårne og sent premature GA ≥ 35 uker (MELODY, primær kohort)	Nirsevimab	994	0,5 (5)	64,2 % (-12,1, 88,6) ^d
	Placebo	496	1,4 (7)	

^a Basert på relativ risikoreduksjon versus placebo

^b Alle forsøkspersoner som fikk 50 mg uansett vekt ved doseringstidspunktet.

^c Forhåndsdefinert multiplisitet kontrollert; p-verdi = < 0,001.

^d Ikke multiplisitetkontrollert.

Undergruppeanalyser av det primære effektendepunktet etter gestasjonsalder, kjønn, rase og region viste at resultatene var i overensstemmelse med den øvrige befolkningen.

Alvorlighetsgraden ble vurdert hos gjennombruddstilfeller hos pasienter innlagt på sykehus for MA RSV LRTI. Prosentandelen av forsøkspersoner som trengte ekstra oksygen var 44,4 % (4/9) versus 81,0 % (17/21), forsøkspersoner som trengte kontinuerlig positivt luftveistrykk [CPAP]/high flow nese-kanyle [HFNC] var 11,1 % (1/9) versus 23,8 % (5/21) og 0 % (0/9) versus 28,6 % (6/21) ble innlagt på intensivavdeling, for henholdsvis nirsevimab versus placebo.

Inkludering av spedbarn i MELODY-studien fortsatte etter den primære analysen og totalt ble 3012 spedbarn (alle forsøkspersoner) randomisert til å motta nirsevimab (n = 2009) eller placebo (n = 1003). Nirsevimab til behandling av MA RSV LRTI, MA RSV LRTI med sykehusinnleggelse og svært alvorlig MA RSV LRTI ga, over en periode på 150 dager etter dosering, en relativ risikoreduksjon på henholdsvis 76,4% (95% KI 62,3, 85,2), 76,8% (95% KI 49,4, 89,4) og 78,6% (95% KI 48,8, 91,0).

Forekomsten av MA RSV LRTI-hendelser i andre sesong (dag 361 til dag 510 etter dose) var tilsvarende i begge behandlingsgruppene [19 (1,0 %) hos de som fikk nirsevimab og 10 (1,0 %) hos de som fikk placebo].

Effekt mot MA RSV LRTI hos spedbarn med høyere risiko og barn som var sårbare for alvorlig RSV-sykdom i sin andre sesong (MEDLEY og MUSIC)

MEDLEY randomiserte totalt 925 spedbarn med høyere risiko for alvorlig RSV-sykdom, inkludert spedbarn med kronisk lungesykdom grunnet prematuritet eller hemodynamisk signifikant medfødt hjertesykdom og premature spedbarn GA < 35 uker, som gikk inn i sin første RSV-sesong. Spedbarna fikk én enkelt intramuskulær dose (2:1) av nirsevimab (50 mg nirsevimab ved kroppsvekt < 5 kg eller 100 mg nirsevimab ved kroppsvekt ≥ 5 kg på doseringstidspunktet) etterfulgt av 4 månedlige intramuskulære doser av placebo, eller 5 månedlige intramuskulære doser på 15 mg/kg palivizumab. Ved randomisering var 21,6 % GA < 29 uker; 21,5 % var GA ≥ 29 til < 32 uker; 41,9 % var GA ≥ 32 til < 35 uker; 14,9 % var GA ≥ 35 uker. Av disse spedbarna hadde 23,5 % kronisk lungesykdom grunnet prematuritet; 11,2 % hadde hemodynamisk

signifikant medfødt hjertesykdom; 53,5 % var av hankjønn; 79,2 % var hvite; 9,5 % var av afrikansk opprinnelse; 5,4 % var asiatiske; 56,5 % veide < 5 kg (9,7 % var < 2,5 kg); 11,4 % av spedbarna var ≤ 1,0 måneder gamle, 33,8 % var > 1,0 til ≤ 3,0 måneder, 33,6 % var > 3,0 måneder til ≤ 6,0 måneder og 21,2 % var > 6,0 måneder.

Barn med høyere risiko for alvorlig RSV-sykdom med kronisk lungesykdom grunnet prematuritet eller hemodynamisk signifikant medfødt hjertesykdom ≤ 24 måneders alder som fortsatt var sårbare, fortsatte med studien i sin andre RSV-sesong. Forsøkspersoner som fikk nirsevimab under sin første RSV-sesong fikk ytterligere en enkeltdose på 200 mg nirsevimab ved starten av sin andre RSV-sesong (n = 180), etterfulgt av intramuskulære doser med placebo gitt én gang i måneden i 4 måneder. Forsøkspersoner som fikk palivizumab under sin første RSV-sesong ble randomisert på nytt i forholdet 1:1 til enten nirsevimab- eller palivizumab-gruppen ved starten av den andre RSV-sesongen. Forsøkspersoner i nirsevimab-gruppen (n = 40) fikk én enkelt dose på 200 mg etterfulgt av intramuskulære doser av placebo gitt én gang i måneden i 4 måneder. Forsøkspersoner i palivizumab-gruppen (n = 42) fikk intramuskulære doser med palivizumab 15 mg/kg gitt én gang i måneden i 5 måneder. Av disse barna hadde 72,1 % kronisk lungesykdom grunnet prematuritet, 30,9 % hadde hemodynamisk signifikant medfødt hjertesykdom, 57,6 % var gutter, 85,9 % var hvite, 4,6 % var av afrikansk opprinnelse, 5,7 % var asiatiske og 2,3 % veide < 7 kg. Demografiske og baseline karakteristikker var sammenlignbare mellom nirsevimab/nirsevimab-, palivizumab/nirsevimab- og palivizumab/palivizumab-gruppene.

Effekten av nirsevimab hos spedbarn med høyere risiko for alvorlig RSV-sykdom, inkludert ekstremt premature spedbarn (GA < 29 uker) som går inn i sin første RSV-sesong og barn med kronisk lungesykdom grunnet prematuritet eller hemodynamisk signifikant hjertesykdom ≤ 24 måneders alder som går inn i sin første eller andre RSV-sesong, er fastslått ved å ekstrapolere fra effekten av nirsevimab i D5290C00003 og MELODY (primær kohort) basert på farmakokinetisk eksponering (se pkt. 5.2). I MEDLEY var forekomsten av MA RSV LRTI gjennom 150 dager etter dose 0,6 % (4/616) i nirsevimab-gruppen og 1,0 % (3/309) i palivizumab-gruppen i den første RSV-sesongen. Det var ingen tilfeller av MA RSV LRTI i 150 dager etter dose i den andre RSV-sesongen.

I MUSIC ble effekten hos 100 immunkompromitterte spedbarn og barn ≤ 24 måneder, som fikk den anbefalte dosen av nirsevimab, fastslått ved å ekstrapolere fra effekten av nirsevimab i D5290C00003 og MELODY (primær kohort) basert på farmakokinetisk eksponering (se pkt. 5.2). Det var ingen tilfeller av MA RSV LRTI i 150 dager etter dose.

Effekt mot sykehusinnleggelse med RSV LRTI hos fullbårne og premature spedbarn (HARMONIE)

I HARMONIE ble totalt 8 058 fullbårne og premature spedbarn (GA ≥ 29 uker) født i løpet av eller som gikk inn i sin første RSV-sesong randomisert til å motta en enkeltdose av nirsevimab intramuskulært (50 mg hvis vekt < 5 kg eller 100 mg hvis vekt ≥ 5 kg på doseringstidspunktet) eller ingen behandling. Ved randomisering var median alder 4 måneder (område: 0 til 12 måneder). 48,6 % av spedbarna var ≤ 3 måneder gamle, 23,7 % var i alderen > 3 til ≤ 6 måneder og 27,7 % var i alderen > 6 måneder. Av disse spedbarna var 52,1 % gutter og 47,9 % jenter. Halvparten av spedbarna ble født i løpet av RSV-sesongen. De fleste deltakerne var fullbårne spedbarn, med en svangerskapsalder ved fødsel på ≥ 37 uker (85,2 %).

Det primære endepunktet for HARMONIE var den totale forekomsten av sykehusinnleggelse med RSV LRTI gjennom RSV-sesongen hos fullbårne og premature spedbarn forårsaket av bekreftet RSV-infeksjon. Effekten av nirsevimab i å forhindre sykehusinnleggelse med RSV LRTI sammenlignet med ingen behandling, ble estimert med hensyn til oppfølgingstiden for å etterligne bruk under reelle forhold. Median oppfølgingstid for deltakerne var 2,3 måneder (område: 0 til 7,0 måneder) i nirsevimab-gruppen og 2,0 måneder (område: 0 til 6,8 måneder) i gruppen uten behandling.

Sykehusinnleggelse med RSV LRTI forekom hos 11 av 4 037 spedbarn i nirsevimab-gruppen (insidensrate = 0,001) og hos 60 av 4 021 spedbarn i gruppen uten behandling (insidensrate = 0,006). Dette tilsvarer en effekt på 83,2 % (95 % KI, 67,8 til 92,0) i forebygging av sykehusinnleggelser med RSV LRTI gjennom RSV-sesongen, og effekten ble opprettholdt i inntil 180 dager etter dosering/randomisering (82,7 %; 95 % KI, 67,8 til 91,5).

Varighet av beskyttelse

Basert på kliniske og farmakokinetiske data, er varigheten av beskyttelsen som gis av nirsevimab på minst 5-6 måneder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til nirsevimab er basert på data fra individuelle studier og populasjonsfarmakokinetiske analyser. Farmakokinetikken til nirsevimab var doseproporsjonal hos barn og voksne etter administrering av klinisk relevante intramuskulære doser over et doseområde på 25 mg til 300 mg.

Absorpsjon

Etter intramuskulær administrering ble maksimal konsentrasjon nådd innen 6 dager (intervall 1 til 28 dager) og estimert absolutt biotilgjengelighet var 84 %.

Distribusjon

Det estimerte sentrale og perifere distribusjonsvolumet av nirsevimab var henholdsvis 216 ml og 261 ml for et spedbarn som veier 5 kg. Distribusjonsvolumet øker med økende kroppsvekt.

Biotransformasjon

Nirsevimab er et humant IgG1 κ monoklonalt antistoff som brytes ned av proteolytiske enzymer som er vidt distribuert i kroppen og som ikke metaboliseres av leverenzymer.

Eliminasjon

Som et typisk monoklonalt antistoff elimineres nirsevimab ved intracellulær katabolisme og det er ingen tegn på målmediert eliminasjon ved dosene som er testet klinisk.

Estimert eliminasjon av nirsevimab var 3,42 ml/dag for et spedbarn som veide 5 kg og den terminale halveringstiden var ca. 71 dager. Eliminasjon av nirsevimab øker med økende kroppsvekt.

Spesielle populasjoner

Etnisitet

Det var ingen klinisk relevante effekter med hensyn på etnisitet.

Nedsatt nyrefunksjon

Som et typisk monoklonalt IgG-antistoff, elimineres ikke nirsevimab renalt på grunn av sin høye molekylvekt, og det forventes ikke at endring i nyrefunksjonen påvirker eliminasjon av nirsevimab. Hos ett barn med nefrotisk syndrom ble det imidlertid observert økt eliminasjon av nirsevimab i kliniske studier.

Nedsatt leverfunksjon

IgG monoklonale antistoffer elimineres ikke primært via leveren. Hos enkelte barn med kronisk leversykdom som kan være forbundet med proteintap, ble det imidlertid observert økt eliminasjon av nirsevimab i kliniske studier.

Spedbarn med høyere risiko og barn som fortsatt var sårbare for alvorlig RSV-sykdom i sin andre sesong

Kronisk lungesykdom grunnet prematuritet eller hemodynamisk signifikant medfødt hjertesykdom hadde ingen signifikant påvirkning på farmakokinetikken til nirsevimab. Serumkonsentrasjoner ved dag 151 i

MEDLEY var sammenlignbare med de i MELODY.

Hos barn med kronisk lungesykdom grunnet prematuritet eller hemodynamisk signifikant medfødt hjertesykdom (MEDLEY) og de som er immunkompromitterte (MUSIC) som fikk en dose på 200 mg nirsevimab gitt intramuskulært i deres andre sesong, var nirsevimab serumeksponering noe høyere med betydelig overlapping sammenlignet med de i MELODY (se tabell 3).

Tabell 3: Intramuskulære doseeksponeringer av nirsevimab, gjennomsnitt (standardavvik) [variasjon], utledet basert på individuelle populasjonsfarmakokinetiske parametre.

Studie/Sesong	N (AUC)	AUC0-365 mg*dag/ml	AUCbaseline CL mg*dag/ml	N (Dag 151 serumkons.)	Dag 151 serumkons. mikrog/ml
MELODY (primær kohort)	954	12,2 (3,5) [3,3-24,9]	21,3 (6,5) [5,2-48,7]	636	26,6 (11,1) [2,1-76,6]
MEDLEY/Sesong 1	591	12,3 (3,3) [4,1-23,4]	22,6 (6,2) [7-43,8]	457	27,8 (11,1) [2,1-66,2]
MEDLEY/Sesong 2	189	21,5 (5,5) [7,5-41,9]	23,6 (7,8) [8,2-56,4]	163	55,6 (22,8) [11,2-189,3]
MUSIC/Sesong 1	46	11,2 (4,3) [1,2-24,6]	16,7 (7,3) [3,1-43,4]	37	25,6 (13,4) [5,1-67,4]
MUSIC/Sesong 2	50	16 (6,3) [2,2-25,5]	21 (8,4) [5,6-35,5]	42	33,2 (19,3) [0,9-68,5]

AUC0-365 = areal under konsentrasjon-tids-kurven fra 0-365 dager etter dose. AUCbaseline CL = areal under serumkonsentrasjon-tids-kurven utledet fra post hoc eliminasjonsverdier ved doseringstidspunkt. Dag 151 serumkons. = konsentrasjon ved dag 151, besøksdag 151 ± 14 dager.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

I D5290C00003 og MELODY (primær kohort) ble det observert en positiv korrelasjon mellom en serum-AUC (arealet under kurven), basert på eliminasjon ved baseline over 12,8 mg*dag/ml og en lavere forekomst av MA RSV LRTI. Det anbefalte doseringsregimet bestående av én intramuskulær dose på 50 mg eller 100 mg for spedbarn i sin første RSV-sesong, og én intramuskulær dose på 200 mg for barn som gikk inn i sin andre RSV-sesong, ble valgt på grunnlag av disse resultatene.

I MEDLEY oppnådde > 80 % av spedbarn med høyere risiko for alvorlig RSV-sykdom, inkludert spedbarn født ekstremt premature (GA < 29 uker) som gikk inn i sin første RSV-sesong, og spedbarn/barn med kronisk lungesykdom grunnet prematuritet eller hemodynamisk signifikant medfødt hjertesykdom som gikk inn i sin første eller andre RSV-sesong, nirsevimab-eksponering assosiert med RSV-beskyttelse (serum-AUC over 12,8 mg*dag/ml) etter en enkeltdose (se pkt. 5.1).

I MUSIC oppnådde 75 % (72/96) av immunkompromitterte spedbarn/barn som gikk inn i sin første eller andre RSV-sesong nirsevimabeksponering forbundet med RSV-beskyttelse. Ved ekskludering av 14 barn med økt nirsevimab-eliminasjon, oppnådde 87 % (71/82) nirsevimabeksponering forbundet med RSV-beskyttelse.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og kryssreaktivitetsstudier i vev.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

L-histidin
L-histidinhydroklorid
L-argininhydroklorid
Sukrose

Polysorbat 80 (E 433)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år

Beyfortus kan oppbevares i romtemperatur (20 °C – 25 °C) når det er beskyttet mot lys i maksimalt 8 timer. Etter dette må sprøyten kasseres.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Skal ikke ristes eller utsettes for direkte varme.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. For oppbevaringsbetingelser av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ferdigfylt sprøyte i glass med silikonisert luerlås type I med en FluroTec-belagt stempelstopper.

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 0,5 ml eller 1 ml løsning.

Pakningsstørrelser:

- 1 eller 5 ferdigfylt(e) sprøyte(r) uten kanyler.
- 1 ferdigfylt sprøyte pakket med to separate kanyler i forskjellige størrelser.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

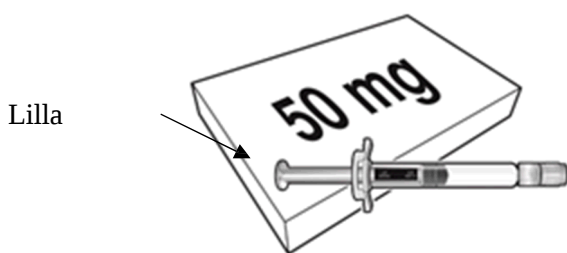
Legemidlet bør administreres av helsepersonell med opplæring i aseptiske teknikker for å sikre sterilitet. Inspiser legemidlet visuelt for partikler og misfarging før administrering. Legemidlet er en klar til blakket, fargeløs til gul løsning. Ikke injiser dersom væsken er uklar, misfarget eller inneholder store partikler eller fremmed partikkelmaterie.

Må ikke brukes dersom den ferdigfylte sprøyten har blitt mistet eller skadet eller dersom sikkerhetsforseglingen på kartongen er brutt.

Instruksjoner for administrasjon

Beyfortus er tilgjengelig som en ferdigfylt sprøyte på 50 mg eller 100 mg. Kontroller etikettene på esken og den ferdigfylte sprøyten for å sikre at du har den riktige dosen på 50 mg eller 100 mg som forskrevet.

Beyfortus 50 mg (50 mg/0,5 ml) ferdigfylt sprøyte med lilla stempelstang.

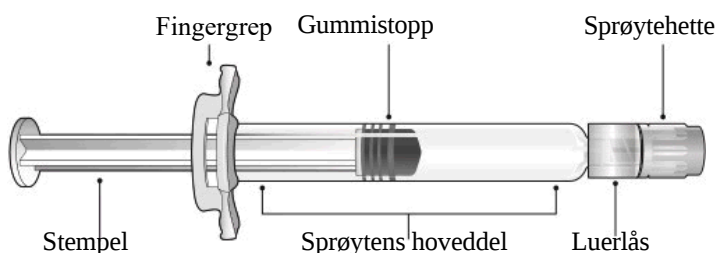


Beyfortus 100 mg (100 mg/1 ml) ferdigfylt sprøyte med lyseblå stempelstang.



Se figur 1 for deler av den ferdigfylte sprøyten.

Figur 1: Luerlås-sprøytens deler



Trinn 1: Hold luerlåsen i den ene hånden (unngå å holde i stempelstangen eller sprøytens hoveddel), skru av sprøytehetten ved å vri den mot klokken med den andre hånden.

Trinn 2: Fest en luerlås-kanyle til den ferdigfylte sprøyten ved å vri nålen forsiktig med klokken inn på den ferdigfylte sprøyten til du kjenner litt motstand.

Trinn 3: Hold sprøyten med den ene hånden og trekk forsiktig kanyledekselet rett av med den andre hånden. Ikke hold i stempelstangen mens du fjerner kanyledekselet ellers kan gummistopperen bevege seg. Ikke berør kanylen eller la den berøre noen overflate. Ikke sett dekslet tilbake på kanylen eller løsne den fra sprøyten.

Trinn 4: Administrer hele innholdet i den ferdigfylte sprøyten som en intramuskulær injeksjon, fortrinnsvis i det anterolaterale området av låret. Setemuskelen bør ikke rutinemessig brukes som injeksjonssted på grunn av risikoen for skade på isjiasnerven.

Trinn 5: Kast den brukte sprøyten umiddelbart, sammen med kanylen, i en kanylebeholder, eller i henhold til lokale retningslinjer.

Dersom det er behov for to injeksjoner, gjenta trinn 1-5 for et nytt injeksjonssted.

Destruksjon

Hver ferdigfylt sprøyte er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/22/1689/001

50 mg, 1 ferdigfylt sprøyte til engangsbruk

EU/1/22/1689/002	50 mg, 1 ferdigfylt sprøyte til engangsbruk med kanyler
EU/1/22/1689/003	50 mg, 5 ferdigfylte sprøyter til engangsbruk
EU/1/22/1689/004	100 mg, 1 ferdigfylt sprøyte til engangsbruk
EU/1/22/1689/005	100 mg, 1 ferdigfylt sprøyte til engangsbruk med kanyler
EU/1/22/1689/006	100 mg, 5 ferdigfylte sprøyter til engangsbruk

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31. oktober 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

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

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

AstraZeneca AB
Karlebyhusentren, Astraallen
152 57 Södertälje
Sverige

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE MED 1 ELLER 5 FERDIGFYLTE SPRØYTER MED ELLER UTEN KANYLER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Beyfortus 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte nirsevimab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 50 mg nirsevimab i 0,5 ml (100 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-histidin, L-histidinhydroklorid, L-argininhydroklorid, sukrose, polysorbat 80 (E 433), vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte med 2 kanyler

5 ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intramuskulær bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses, ristes eller utsettes for direkte varme.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1689/001	1 ferdigfylt sprøyte uten kanyler
EU/1/22/1689/002	1 ferdigfylt sprøyte med 2 kanyler
EU/1/22/1689/003	5 ferdigfylte sprøyter uten kanyler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Beyfortus 50 mg injeksjonsvæske
nirsevimab
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,5 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE MED 1 ELLER 5 FERDIGFYLTE SPRØYTER MED ELLER UTEN KANYLER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Beyfortus 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
nirsevimab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 100 mg nirsevimab i 1 ml (100 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: L-histidin, L-histidinhydroklorid, L-argininhydroklorid, sukrose, polysorbat 80 (E 433), vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte

1 ferdigfylt sprøyte med 2 kanyler

5 ferdigfylte sprøyter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intramuskulær bruk

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses, ristes eller utsettes for direkte varme.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1689/004	1 ferdigfylt sprøyte uten kanyler
EU/1/22/1689/005	1 ferdigfylt sprøyte med 2 kanyler
EU/1/22/1689/006	5 ferdigfylte sprøyter uten kanyler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskript.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

ETIKETT PÅ FERDIGFYLT SPRØYTE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Beyfortus 100 mg injeksjonsvæske
nirsevimab
i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

1 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Beyfortus 50 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte Beyfortus 100 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte nirsevimab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før barnet ditt får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg og barnet ditt.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Beyfortus er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før barnet ditt får Beyfortus
3. Hvordan og når Beyfortus blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Beyfortus
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Beyfortus er og hva det brukes mot

Hva Beyfortus er

Beyfortus er et legemiddel gitt som en injeksjon for å beskytte spedbarn og barn under 2 år mot respiratorisk syncytialvirus (RSV). RSV er et vanlig luftveisvirus som vanligvis forårsaker milde forkjølelseslignende symptomer. Men hos spedbarn, sårbare barn og eldre voksne kan RSV forårsake alvorlig sykdom, inkludert bronkiolitt (betennelse i de små luftveiene i lungene) og lungebetennelse (infeksjon i lungene), noe som kan føre til sykehusinnleggelse eller til og med død. Viruset er som oftest mer vanlig om vinteren.

Beyfortus inneholder den aktive ingrediensen nirsevimab som er et antistoff (et protein som er designet til å feste seg til et spesifikt mål) som fester seg til et protein som RSV trenger for å infisere kroppen. Ved å feste seg til dette proteinet, blokkerer Beyfortus virkningen av det, og stopper viruset fra å komme inn i og infisere menneskeceller.

Hva Beyfortus brukes mot

Beyfortus er et legemiddel som beskytter barnet ditt mot å få RSV-sykdom.

2. Hva du må vite før barnet ditt får Beyfortus

Barnet ditt skal ikke få Beyfortus dersom han eller hun er allergisk overfor nirsevimab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom dette gjelder barnet ditt. Dersom du er usikker skal du sjekke med lege, apotek eller sykepleier før legemidlet gis.

Dersom barnet ditt viser tegn på en alvorlig allergisk reaksjon, skal du kontakte legen umiddelbart.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart dersom du oppdager tegn på en **allergisk reaksjon**, som:

- problemer med å puste eller svelge
- hevelse i ansikt, lepper, tunge eller svelg
- alvorlig kløe i huden, med rødt utslett eller hevede nupper/klumper i huden

Snakk med helsepersonell før barnet ditt får Beyfortus dersom de har lavt antall blodplater (som hjelper til med koaguleringen), et blødningsproblem eller lett får blåmerker eller dersom de tar et antikoagulasjonsmiddel (et legemiddel for å forhindre blodpropp).

Ved visse kroniske helsetilstander hvor man mister for mye protein via urinen eller tarmen, f.eks. ved nefrotisk syndrom og kronisk leversykdom, kan beskyttelsesnivået av Beyfortus være redusert.

Beyfortus inneholder 0,1 mg polysorbat 80 i hver dose på 50 mg (0,5 ml), og 0,2 mg i hver dose på 100 mg (1 ml). Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Si fra til legen dersom barnet ditt har noen kjente allergier.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke gis til barn i alderen 2 til 18 år, da det ikke er gjort studier på denne gruppen.

Andre legemidler og Beyfortus

Det er ikke kjent at Beyfortus påvirker andre legemidler. Du bør imidlertid snakke med lege, apotek eller sykepleier dersom barnet ditt bruker, nylig har brukt eller kan komme til å bruke andre legemidler.

Beyfortus kan gis samtidig med vaksiner i det nasjonale vaksinasjonsprogrammet.

3. Hvordan og når Beyfortus blir gitt

Beyfortus gis av helsepersonell som én injeksjon i muskelen. Det gis vanligvis i den ytre delen av låret.

Anbefalt dose er:

- 50 mg for barn som veier mindre enn 5 kg og 100 mg for barn som veier 5 kg eller mer i sin første RSV-sesong.
- 200 mg for barn som er sårbare for alvorlig RSV-sykdom i sin andre RSV-sesong (gitt som 2 x 100 mg injeksjoner på ulike injeksjonssteder).

Beyfortus skal gis før RSV-sesongen. Virus er oftest mer vanlig om vinteren (kjent som RSV-sesongen). Dersom barnet ditt blir født i løpet av vinteren, bør Beyfortus gis etter fødselen.

Hvis barnet ditt skal ha hjerteoperasjon (hjertekirurgi), kan han eller hun få en ekstra dose Beyfortus etter operasjonen for å sikre at de har tilstrekkelig beskyttelse for resten av RSV-sesongen.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Bivirkninger kan omfatte:

Mindre vanlige (kan forekomme hos opp til 1 av 100 barn)

- utslett
- reaksjon på injeksjonsstedet (f.eks. rødhet, hevelse og smerter der injeksjonen gis)
- feber

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- allergiske reaksjoner

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom barnet ditt opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Beyfortus

Lege, apotek eller sykepleier har ansvaret for oppbevaringen av dette legemidlet. De har også ansvaret for å kaste ubrukt legemiddel på korrekt måte.

Følgende informasjon er beregnet på helsepersonell.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Etter fjerning fra kjøleskapet må Beyfortus beskyttes mot lys og brukes innen 8 timer eller kasseres.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Skal ikke fryses, ristes eller utsettes for direkte varme.

Eventuelt ubrukt legemiddel eller avfallsmateriale skal destrueres i henhold til lokale krav.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Beyfortus

- Virkestoff er nirsevimab.
 - En ferdigfylt sprøyte på 0,5 ml oppløsning inneholder 50 mg nirsevimab.
 - En ferdigfylt sprøyte på 1 ml oppløsning inneholder 100 mg nirsevimab.
- Andre innholdsstoffer er L-histidin, L-histidinhydroklorid, L-argininhydroklorid, sukrose, polysorbat 80 (E 433) og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Beyfortus ser ut og innholdet i pakningen

Beyfortus er en fargeløs til gul injeksjonsvæske, oppløsning.

Beyfortus er tilgjengelig som:

- 1 eller 5 ferdigfylt(e) sprøyte(r) uten kanyler.
- 1 ferdigfylt sprøyte pakket med to separate kanyler i forskjellige størrelser.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

Tilvirker

AstraZeneca AB
Karlebyhusentren, Astraallen
152 57 Södertälje
Sverige

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska
Sanofi Sp. z o. o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0800 222 555
Appel 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 SRL
Tel: +40(21) 317 31 36

Ireland
sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI
Tel: + 353 (0) 1 4035 600

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o
Tel: +386 1 235 51 00

Ísland
Vistor
Sími: +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 Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Κύπρος

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

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 8-634 50 00

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Inspiser Beyfortus visuelt for partikler og misfarging før administrering. Beyfortus er en klar til opaliserende, fargeløs til gul løsning. Ikke injiser Beyfortus dersom væsken er uklar, misfarget eller inneholder store partikler eller fremmed partikkelmasse.

Må ikke brukes dersom den ferdigfylte Beyfortus-sprøyten har blitt mistet eller skadet eller sikkerhetsforseglingen på kartongen er brutt.

Administrer hele innholdet i den ferdigfylte sprøyten som én intramuskulær injeksjon, fortrinnsvis i det anterolaterale området av låret. Setemuskelen bør ikke rutinemessig brukes som injeksjonssted på grunn av risikoen for skade på isjiasnerven.