

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Beyfortus 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
Beyfortus 100 mg solução injetável em seringa pré-cheia

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### Beyfortus 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia contém 50 mg de nirsevimab em 0,5 ml (100 mg/ml).

### Beyfortus 100 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia contém 100 mg de nirsevimab em 1 ml (100 mg/ml).

Nirsevimab é um anticorpo monoclonal humano imunoglobulina G1 kappa (IgG1κ) produzido em células de ovário de hamster Chinês (CHO) por tecnologia de ADN recombinante.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 0,1 mg de polissorbato 80 (E433) em cada dose de 50 mg (0,5 ml) e 0,2 mg em cada dose de 100 mg (1 ml) (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução injetável (injetável).

Solução transparente a opalescente, incolor a amarela, pH 6,0.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Beyfortus é indicado para a prevenção de doença das vias respiratórias inferiores causada pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR) em:

- i. Recém-nascidos e lactentes durante a sua primeira época do VSR.
- ii. Crianças até aos 24 meses de idade que permanecem vulneráveis a doença grave pelo VSR durante a sua segunda época do VSR (ver secção 5.1).

Beyfortus deve ser utilizado de acordo com as recomendações oficiais.

## 4.2 Posologia e modo de administração

### Posologia

#### *Lactentes durante a sua primeira época do VSR*

A dose recomendada é uma dose única de 50 mg administrados por via intramuscular para lactentes com peso corporal <5 kg e uma dose única de 100 mg administrados por via intramuscular para lactentes com peso corporal  $\geq$ 5 kg.

Beyfortus deve ser administrado desde o nascimento em lactentes nascidos durante a época do VSR. Para outros nascidos fora da época, Beyfortus deve ser administrado idealmente antes da época do VSR.

A posologia em lactentes com um peso corporal entre 1,0 kg a <1,6 kg é baseada em extrapolação, não existem dados clínicos disponíveis. Prevê-se que a exposição em lactentes com <1 kg produza exposições mais elevadas do que naqueles que pesam mais. Devem ser considerados cuidadosamente os benefícios e riscos da utilização de nirsevimab em lactentes <1 kg.

Os dados disponíveis em lactentes prematuros extremos (Idade Gestacional [IG] <29 semanas) com menos de 8 semanas de idade, são limitados. Não existem dados clínicos disponíveis em lactentes com idade pós-menstrual (idade gestacional ao nascimento mais idade cronológica) com menos de 32 semanas (ver secção 5.1).

#### *Crianças que permanecem vulneráveis a doença grave pelo VSR durante a sua segunda época do VSR*

A dose recomendada é uma dose única de 200 mg administrada sob a forma de duas injeções intramusculares (2 x 100 mg).

Beyfortus deve ser administrado, idealmente, antes do início da segunda época do VSR.

Em indivíduos submetidos a cirurgia cardíaca com *bypass* cardiopulmonar, pode ser administrada uma dose adicional logo que se verifique estabilização do indivíduo após cirurgia, para garantir níveis séricos adequados de nirsevimab. Se estiverem dentro dos 90 dias, após receberem a primeira dose de Beyfortus, a dose adicional durante a primeira época do VSR deve ser de 50 mg ou 100 mg de acordo com o peso corporal, ou de 200 mg durante a segunda época do VSR. Se decorrerem mais de 90 dias desde a primeira dose, a dose adicional pode ser uma dose única de 50 mg independentemente do peso corporal, durante a primeira época do VSR, ou 100 mg durante a segunda época do VSR, para cobrir a época do VSR remanescente.

A segurança e eficácia de nirsevimab em crianças com idade compreendida entre os 2 e os 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

Beyfortus é apenas para injeção intramuscular.

É administrado por via intramuscular, preferencialmente na zona anterolateral da coxa. O músculo glúteo não deve ser utilizado por rotina como um local de injeção, devido ao risco de lesão no nervo ciático. Se forem necessárias duas injeções, devem ser utilizados locais de injeção diferentes.

Para instruções sobre requisitos especiais de manuseamento, ver secção 6.6.

## 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

### Hipersensibilidade incluindo anafilaxia

Foram notificadas reações de hipersensibilidade graves após a administração de Beyfortus. Foi observada anafilaxia com anticorpos monoclonais de imunoglobulina humana G1 (IgG1). Se ocorrerem sinais e sintomas de anafilaxia ou outra reação de hipersensibilidade clinicamente significativa, interrompa imediatamente a administração e inicie medicamentos adequados e/ou terapia de suporte.

### Perturbações hemorrágicas clinicamente significativas

Como com quaisquer outras injeções intramusculares, nirsevimab deve ser administrado com precaução a indivíduos com trombocitopenia ou qualquer perturbação da coagulação.

### Crianças imunocomprometidas

Em algumas crianças imunocomprometidas com condições de perda de proteínas, foi observada uma elevada depuração de nirsevimab em ensaios clínicos (ver secção 5.2), pelo que nirsevimab pode não proporcionar o mesmo nível de proteção nestes indivíduos.

### Polissorbato 80 (E433)

Este medicamento contém 0,1 mg de polissorbato 80 (E433) em cada dose de 50 mg (0,5 ml) e 0,2 mg em cada dose de 100 mg (1 ml). Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos de interação. Os anticorpos monoclonais não têm tipicamente um potencial de interação significativo, dado que não afetam diretamente as enzimas do citocromo P450 e não são substratos de transportadores hepáticos ou renais. Não são prováveis efeitos indiretos nas enzimas do citocromo P450, dado que o alvo de nirsevimab é um vírus exógeno.

Nirsevimab não interfere com a reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) via transcriptase reversa nem com ensaios de diagnóstico rápido de deteção de antígeno do VSR que utilizam anticorpos comercialmente disponíveis direcionados para o local antígeno I, II ou IV da proteína de fusão (F) do VSR.

### Administração concomitante com vacinas

Considerando que nirsevimab é um anticorpo monoclonal, uma imunização passiva específica para o VSR, não se espera que interfira na resposta imunitária ativa a vacinas administradas concomitantemente.

A experiência com a administração concomitante de vacinas é limitada. Em ensaios clínicos, quando nirsevimab foi administrado com vacinas pediátricas de rotina, o perfil de segurança e reatogenicidade da vacinação concomitante foi semelhante ao observado com a administração das vacinas isoladas. Nirsevimab pode ser administrado concomitantemente com as vacinas pediátricas de rotina.

Nirsevimab não deve ser misturado com qualquer vacina na mesma seringa ou frasco para injetáveis (ver secção 6.2). Quando administrado concomitantemente com vacinas injetáveis, devem ser administrados com seringas separadas e em locais de injeção diferentes.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não aplicável.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não aplicável.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

A reação adversa mais frequente foi erupção cutânea (0,7%), que ocorreu dentro de 14 dias após a administração. A maioria dos casos foi de intensidade ligeira a moderada. Adicionalmente, pirexia e reações no local da injeção foram notificadas com uma taxa de 0,5% e 0,3% dentro de 7 dias após a administração, respetivamente. As reações no local da injeção não foram graves.

##### Lista tabelada de reações adversas

A tabela 1 apresenta as reações adversas notificadas em 2966 lactentes de termo e pré-termo (IG  $\geq 29$  semanas) que receberam nirsevimab em ensaios clínicos e em contexto pós-comercialização (ver secção 4.4).

As reações adversas notificadas a partir de ensaios clínicos controlados são classificadas por Classe de Sistema de Órgãos (CSO) MedDRA. Dentro de cada CSO, os termos preferenciais são apresentados por frequência decrescente e em seguida por ordem decrescente de gravidade. As frequências de ocorrência de reações adversas são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1000$ ); muito raros ( $< 1/10\,000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

**Tabela 1: Reações adversas**

| CSO MedDRA                                                 | Termo preferencial MedDRA               | Frequência       |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------|
| Doenças do sistema imunitário                              | Hipersensibilidade <sup>a</sup>         | Desconhecida     |
| Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos                 | Erupção cutânea <sup>b</sup>            | Pouco frequentes |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Reação no local da injeção <sup>c</sup> | Pouco frequentes |
|                                                            | Pirexia                                 | Pouco frequentes |

<sup>a</sup> Reação adversa de notificação espontânea

<sup>b</sup> Erupção cutânea foi definida pelos seguintes grupos de termos preferenciais: erupção cutânea, erupção maculopapular, erupção macular.

<sup>c</sup> Reação no local da injeção foi definida pelos seguintes grupos de termos preferenciais: reação no local da injeção, dor no local da injeção, endurecimento no local da injeção, edema no local da injeção, inchaço no local da injeção.

##### Lactentes com risco mais elevado de doença grave pelo VSR na sua primeira época

A segurança foi avaliada no MEDLEY em 918 lactentes com risco mais elevado de doença grave por VSR, incluindo 196 lactentes extremamente prematuros (IG  $< 29$  semanas) e 306 lactentes com doença pulmonar crónica por prematuridade, ou doença cardíaca congénita hemodinamicamente significativa a entrar na sua primeira época do VSR, que receberam nirsevimab (n=614) ou palivizumab (n=304). O perfil de segurança de nirsevimab em lactentes que receberam nirsevimab na sua primeira época do VSR foi comparável ao comparador palivizumab e consistente com o perfil de segurança de nirsevimab em lactentes de termo e pré-termo com IG  $\geq 29$  semanas (D5290C00003 e MELODY).

Lactentes que permanecem vulneráveis a doença grave pelo VSR na sua segunda época  
A segurança foi avaliada no MEDLEY em 220 crianças com doença pulmonar crónica da prematuridade ou com doença cardíaca congénita hemodinamicamente significativa que receberam nirsevimab ou palivizumab na primeira época do VSR e que continuaram a receber nirsevimab na sua segunda época do VSR (180 participantes receberam nirsevimab nas épocas 1 e 2; 40 receberam palivizumab na época 1 e nirsevimab na época 2). O perfil de segurança de nirsevimab em crianças que receberam nirsevimab na sua segunda época do VSR foi consistente com o perfil de segurança de nirsevimab em lactentes de termo e pré-termo com IG  $\geq 29$  semanas (D5290C00003 e MELODY).

A segurança foi também avaliada no MUSIC, um ensaio em regime aberto, não controlado, de dose única em 100 lactentes e crianças imunocomprometidos com  $\leq 24$  meses, que receberam nirsevimab na sua primeira ou segunda época do RSV. Isto incluiu participantes com pelo menos uma das seguintes condições: imunodeficiência (combinada, anticorpos ou outra etiologia) (n=33); corticoterapia sistémica de dose elevada (n=29); transplante de órgão ou de medula óssea (n=16); a receber quimioterapia imunossupressora (n=20); outra terapia imunossupressora (n=15) e infeção por VIH (n=8). O perfil de segurança de nirsevimab foi consistente com o esperado para uma população de crianças imunocomprometidas e com o perfil de segurança de nirsevimab em lactentes de termo e pré-termo com IG  $\geq 29$  semanas (D5290C00003 e MELODY).

O perfil de segurança de nirsevimab em crianças durante a sua segunda época do VSR foi consistente com o perfil de segurança de nirsevimab observado durante a sua primeira época do VSR.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação apresentado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

Não existe tratamento específico para uma sobredosagem com nirsevimab. No caso de sobredosagem, o indivíduo deve ser monitorizado quanto à ocorrência de reações adversas e receber tratamento sintomático apropriado.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas e imunoglobulinas, anticorpos monoclonais antivíricos, código ATC: J06BD08

#### Mecanismo de ação

Nirsevimab é um anticorpo monoclonal humano neutralizante recombinante IgG1k de longa duração de ação para a conformação de pré-fusão da proteína F do VSR que foi modificada com uma substituição tripla de aminoácidos (YTE) na região Fc para prolongar a semivida sérica. Nirsevimab liga-se a um epítipo altamente conservado no local antigénico Ø na proteína de perfusão com as constantes de dissociação  $K_D = 0,12$  nM e  $K_D = 1,22$  nM para o subtipo de estirpes A e B do VSR, respetivamente. Nirsevimab inibe o passo essencial de fusão da membrana no processo de entrada viral, neutralizando o vírus e bloqueando a fusão célula a célula.

## Efeitos farmacodinâmicos

### Atividade antivírica

A atividade de neutralização em cultura celular de nirsevimab contra o VSR foi avaliada num modelo de dose-resposta utilizando células Hep-2 de cultura. Nirsevimab neutralizou isolados do VSR A e VSR B com valores medianos de  $CE_{50}$  de 3,2 ng/ml (intervalo de 0,48 a 15 ng/ml) e 2,9 ng/ml (intervalo de 0,3 a 59,7 ng/ml), respetivamente. Os isolados clínicos do VSR (70 VSR A e 49 VSR B) foram recolhidos entre 2003 e 2017 de indivíduos dos Estados Unidos, Austrália, Países Baixos, Itália, China e Israel e codificavam os polimorfismos de sequência F do VSR mais frequentes nas estirpes em circulação.

Nirsevimab demonstrou ligação *in vitro* a FcγRs imobilizado humano (FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB e FcγRIII) e atividade neutralizante equivalente comparada com anticorpos monoclonais parentais, IG7 e IG7-TM (região Fc modificada para reduzir a ligação FcR e a função efetora). Num modelo de rato de algodão com infeção por VSR, as IG7 e IG7-TM apresentaram uma redução dependente da dose comparável na replicação do VSR nos pulmões e cornetos nasais, sugerindo fortemente que a proteção da infeção por VSR é dependente da atividade de neutralização de nirsevimab e não da função efetora mediada por Fc.

### Resistência antivírica

#### *Em cultura celular*

Foram selecionadas variantes de escape após três passagens em culturas celulares das estirpes do VSR A2 e B9320 na presença de nirsevimab. As variantes recombinantes do VSR A que apresentaram suscetibilidade reduzida a nirsevimab incluíram as que apresentavam substituições identificadas N67I+N208Y (103 vezes em comparação com a referência). As variantes recombinantes do VSR B que apresentaram suscetibilidade reduzida a nirsevimab incluíram as que apresentavam substituições identificadas N208D (>90 000 vezes), N208S (>24 000 vezes), K68N+N201S (>13 000 vezes) ou K68N+N208S (>90 000 vezes). Todas as substituições associadas com resistência identificadas entre as variantes de escape de neutralização estavam localizadas no local de ligação de nirsevimab (aminoácidos 62-69 e 196-212) e demonstraram reduzir a afinidade de ligação à proteína F do VSR.

#### *Em ensaios clínicos*

No MELODY, MEDLEY e MUSIC, nenhum indivíduo com infeção das vias respiratórias inferiores por VSR que requereram assistência médica (ITRI VSR MA) teve um isolado do VSR com substituições associadas a resistência a nirsevimab em qualquer dos grupos de tratamento.

No D5290C00003 (indivíduos que receberam uma dose única de 50 mg de nirsevimab independentemente do peso no momento da administração), 2 de 40 indivíduos no grupo nirsevimab com ITRI VSR MA tiveram um isolado de VSR com substituições associadas a resistência a nirsevimab. Nenhum indivíduo no grupo placebo teve um isolado do VSR com substituição associada a resistência a nirsevimab. As variantes recombinantes do VSR B que alojam as variações de sequência de proteína F identificadas I64T+K68E+I206M+Q209R (>447,1 vezes) ou N208S (>386,6 vezes) no local de ligação de nirsevimab conferiram suscetibilidade reduzida à neutralização de nirsevimab.

Nirsevimab reteve a atividade contra o VSR recombinante que aloja substituições associadas a resistência a palivizumab identificadas nos estudos de epidemiologia molecular e em variantes de escape de neutralização de palivizumab. É possível que as variantes resistentes a nirsevimab possam apresentar resistência cruzada a outros anticorpos monoclonais dirigidos à proteína F do VSR.

## Imunogenicidade

Anticorpos anti-fármaco (ADA) foram comumente detetados.

O ensaio de imunogenicidade empregado teve limitações na detecção de ADA no início precoce (antes do Dia 361) na presença de altas concentrações de fármaco, portanto, a incidência de ADA pode não ter sido determinada de forma conclusiva. O impacto na depuração de nirsevimab é incerto. Os indivíduos que foram positivos para ADA no Dia 361 tiveram concentrações reduzidas de nirsevimab no Dia 361 em comparação com indivíduos que receberam nirsevimab e foram ADA-negativos.

O impacto da ADA na eficácia do nirsevimab não foi determinado. Não foi observada evidência do impacto da ADA na segurança.

## Eficácia clínica

A eficácia e segurança de nirsevimab foram avaliadas em dois ensaios multicêntricos aleatorizados, com dupla ocultação, controlados por placebo (D5290C00003 [Fase IIb] e MELODY [Fase III]) para a prevenção de ITRI VSR MA em lactentes de termo e pré-termo (IG  $\geq 29$  semanas) a entrar na sua primeira época do VSR. A segurança e farmacocinética de nirsevimab foram igualmente avaliadas num ensaio multicêntrico aleatorizado, com dupla ocultação, controlado por palivizumab (MEDLEY [Fase II/III]) em lactentes com IG  $< 35$  semanas com risco mais elevado de doença grave por VSR, incluindo lactentes extremamente prematuros (IG  $< 29$  semanas) e lactentes com doença pulmonar crônica por prematuridade, ou doença cardíaca congénita hemodinamicamente significativa, a entrar na sua primeira época do VSR e crianças com doença pulmonar crônica da prematuridade ou doença cardíaca congénita hemodinamicamente significativa que entrem na sua segunda época do VSR. A segurança e a farmacocinética de nirsevimab foram também avaliadas num ensaio multicêntrico, em regime aberto, não controlado, de dose única (MUSIC [Fase II]) em lactentes e crianças com  $\leq 24$  meses de idade imunocomprometidos.

### *Eficácia contra ITRI VSR MA, hospitalização por ITRI VSR MA, e ITRI VSR MA muito grave em lactentes de termo e pré-termo (D5290C00003 e MELODY)*

No D5290C00003 foram aleatorizados 1453 lactentes muito e moderadamente prematuros (IG  $\geq 29$  a  $< 35$  semanas) a entrar na sua primeira época do VSR (2:1) para receber uma dose intramuscular única de 50 mg de nirsevimab ou placebo. Na aleatorização, 20,3% tinham IG  $\geq 29$  a  $< 32$  semanas; 79,7% tinham IG  $\geq 32$  a  $< 35$  semanas; 52,4% eram do sexo masculino; 72,2% eram Caucasianos; 17,6% eram de origem Africana; 1,0% eram Asiáticos; 59,5% pesavam  $< 5$  kg (17,0%  $< 2,5$  kg); 17,3% dos lactentes tinham  $\leq 1,0$  mês de idade, 35,9% tinham  $> 1,0$  a  $\leq 3,0$  meses, 32,6% tinham  $> 3,0$  a  $\leq 6,0$  meses e 14,2% tinham  $> 6,0$  meses.

No MELODY (Grupo primário) foram aleatorizados 1490 lactentes de termo e pré-termo tardios (IG  $\geq 35$  semanas) a entrar na sua primeira época do VSR (2:1) para receber uma dose intramuscular única de nirsevimab (50 mg de nirsevimab se peso  $< 5$  kg ou 100 mg de nirsevimab se peso  $\geq 5$  kg no momento da administração) ou placebo. Na aleatorização, 14,0% tinham IG  $\geq 35$  a  $< 37$  semanas; 86,0% tinham IG  $\geq 37$  semanas; 51,6% eram do sexo masculino; 53,5% eram Caucasianos; 28,4% eram de origem Africana; 3,6% eram Asiáticos; 40,0% pesavam  $< 5$  kg (2,5%  $< 2,5$  kg); 24,5% dos lactentes tinham  $\leq 1,0$  mês de idade, 33,4% tinham  $> 1,0$  a  $\leq 3,0$  meses, 32,1% tinham  $> 3,0$  a  $\leq 6,0$  meses e 10,0% tinham  $> 6,0$  meses.

Os ensaios excluíram lactentes com história de doença pulmonar crônica da prematuridade/displasia broncopulmonar ou doença cardíaca congénita hemodinamicamente significativa (exceto lactentes com doença cardíaca congénita não complicada). As características demográficas e iniciais foram comparáveis entre os grupos nirsevimab e placebo em ambos os ensaios.

O objetivo primário para D5290C00003 e MELODY (Grupo primário) foi a incidência de infecção das vias respiratórias inferiores que requereram assistência médica (incluindo hospitalização) causada por VSR confirmada por RT-PCR (ITRI VSR MA), caracterizada predominantemente como bronquiolite ou pneumonia, até 150 dias após a administração. Sinais de ITRI foram definidos como apresentando um dos seguintes resultados no exame físico indicando envolvimento das vias respiratórias inferiores

(p.ex., roncos, fôvres, crepitações ou sibilos); e pelo menos um sinal de gravidade clínica (aumento da frequência respiratória, hipoxemia, hipoxia aguda ou insuficiência ventilatória, apneia de início recente, dilatação nasal, retrações, som inarticulado ou desidratação devido a dificuldade respiratória). O objetivo secundário foi a incidência de hospitalização em lactentes com ITRI VSR MA. A hospitalização por VSR foi definida como hospitalização por ITRI com um teste positivo para VSR, ou agravamento do estado respiratório e teste positivo para VSR num doente já hospitalizado. Foi igualmente avaliada ITRI VSR MA muito grave, definida como ITRI VSR MA com hospitalização e necessidade de oxigénio suplementar ou administração de fluídos intravenosos.

A eficácia de nirsevimab em lactentes de termo e pré-termo (IG  $\geq 29$  semanas) que entraram na sua primeira época do VSR contra ITRI VSR MA, ITRI VSR MA com hospitalização e ITRI VSR MA muito grave é apresentada na Tabela 2.

**Tabela 2: Eficácia em lactentes de termo e pré-termo contra ITRI VSR MA, ITRI VSR MA com hospitalização e ITRI VSR MA muito grave até 150 dias após a administração, D5290C00003 e MELODY (Grupo primário)**

| Grupo                                                                                         | Tratamento | N   | Incidência<br>% (n) | Eficácia <sup>a</sup> (IC 95%)   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----|---------------------|----------------------------------|
| Eficácia em lactentes contra ITRI VSR MA até 150 dias após a administração                    |            |     |                     |                                  |
| Prematuridade elevada e moderada com IG ≥29 a <35 semanas (D5290C00003) <sup>b</sup>          | Nirsevimab | 969 | 2,6 (25)            | 70,1% (52,3; 81,2) <sup>c</sup>  |
|                                                                                               | Placebo    | 484 | 9,5 (46)            |                                  |
| IG de termo e prematuridade tardia ≥35 semanas (Grupo primário de MELODY)                     | Nirsevimab | 994 | 1,2 (12)            | 74,5% (49,6; 87,1) <sup>c</sup>  |
|                                                                                               | Placebo    | 496 | 5,0 (25)            |                                  |
| Eficácia em lactentes contra ITRI VSR MA com hospitalização até 150 dias após a administração |            |     |                     |                                  |
| Prematuridade elevada e moderada com IG ≥29 a <35 semanas (D5290C00003) <sup>b</sup>          | Nirsevimab | 969 | 0,8 (8)             | 78,4% (51,9; 90,3) <sup>c</sup>  |
|                                                                                               | Placebo    | 484 | 4,1 (20)            |                                  |
| IG de termo e prematuridade tardia ≥35 semanas (Grupo primário de MELODY)                     | Nirsevimab | 994 | 0,6 (6)             | 62,1% (-8,6; 86,8)               |
|                                                                                               | Placebo    | 496 | 1,6 (8)             |                                  |
| Eficácia em lactentes contra ITRI VSR MA muito grave até 150 dias após a administração        |            |     |                     |                                  |
| Prematuridade elevada e moderada com IG ≥29 a <35 semanas (D5290C00003) <sup>b</sup>          | Nirsevimab | 969 | 0,4 (4)             | 87,5% (62,9; 95,8) <sup>d</sup>  |
|                                                                                               | Placebo    | 484 | 3,3 (16)            |                                  |
| IG de termo e prematuridade tardia ≥35 semanas (Grupo primário de MELODY)                     | Nirsevimab | 994 | 0,5 (5)             | 64,2% (-12,1; 88,6) <sup>d</sup> |
|                                                                                               | Placebo    | 496 | 1,4 (7)             |                                  |

<sup>a</sup> Com base na redução do risco relativo *versus* placebo.

<sup>b</sup> Todos os indivíduos que receberam 50 mg independentemente do peso no momento da administração.

<sup>c</sup> Controlado por multiplicidade pré-especificada; valor-p  $\leq 0,001$ .

<sup>d</sup> Não controlado por multiplicidade.

As análises de subgrupo do objetivo primário de avaliação de eficácia por idade gestacional, sexo, raça e região demonstraram resultados consistentes com a população em geral.

Foi avaliada a gravidade dos casos emergentes em indivíduos hospitalizados por ITRI VSR MA. A percentagem de indivíduos que necessitaram de oxigénio suplementar foi de 44,4% (4/9) vs. 81,0% (17/21), indivíduos que necessitaram de pressão positiva contínua nas vias respiratórias

[CPAP]/cânula nasal de alto fluxo [CNAF] foi de 11,1% (1/9) vs. 23,8% (5/21) e 0% (0/9) vs. 28,6% (6/21) indivíduos foram admitidos em unidades de cuidados intensivos, com nirsevimab vs. placebo, respetivamente.

O MELODY continuou a recrutar lactentes após a análise primária, e no geral, 3012 lactentes foram aleatorizados para receber Beyfortus (n=2009) ou placebo (n=1003). A eficácia de nirsevimab contra ITRI VSR MA, ITRI VSR MA com hospitalização e ITRI VSR MA muito grave até 150 dias após a administração teve uma redução do risco relativo de 76,4% (IC 95% 62,3; 85,2), 76,8% (IC 95% 49,4; 89,4) e 78,6% (IC 95% 48,8; 91,0), respetivamente.

As taxas de acontecimentos de ITRI VSR MA na segunda época (do dia 361 ao dia 510 pós-dose) foram semelhantes em ambos os grupos de tratamento [19 (1,0%) no grupo nirsevimab e 10 (1,0%) no grupo placebo].

*Eficácia contra ITRI VSR MA em lactentes com risco mais elevado e crianças que permanecem vulneráveis a doença grave pelo VSR na sua segunda época (MEDLEY e MUSIC)*

No MEDLEY foram aleatorizados 925 lactentes com risco mais elevado de doença grave por VSR incluindo lactentes com doença pulmonar crónica da prematuridade ou doença cardíaca congénita hemodinamicamente significativa e lactentes pré-termo com IG <35 semanas, a entrar na sua primeira época do VSR. Os lactentes receberam uma dose intramuscular única (2:1) de nirsevimab (50 mg de nirsevimab se peso <5 kg ou 100 mg de nirsevimab se peso ≥5 kg no momento da administração), seguida de 4 doses intramusculares de placebo uma vez por mês, ou 5 doses intramusculares de 15 mg/kg de palivizumab uma vez por mês. Na aleatorização, 21,6% tinham IG <29 semanas; 21,5% tinham IG ≥29 a <32 semanas; 41,9% tinham IG ≥32 a <35 semanas; 14,9% tinham IG ≥35 semanas. Destes lactentes, 23,5% tinham doença pulmonar crónica da prematuridade; 11,2% doença cardíaca congénita hemodinamicamente significativa; 53,5% eram do sexo masculino; 79,2% eram Caucasianos; 9,5% de origem Africana; 5,4% Asiáticos; 56,5% pesavam <5 kg (9,7% pesavam <2,5 kg); 11,4% dos lactentes tinham ≤1,0 mês de idade, 33,8% tinham >1,0 a ≤3,0 meses, 33,6% tinham >3,0 meses a ≤6,0 meses e 21,2% tinham >6,0 meses.

As crianças com maior risco de doença grave pelo VSR com doença pulmonar crónica da prematuridade ou doença cardíaca congénita hemodinamicamente significativa com ≤24 meses de idade que permanecem vulneráveis continuaram no ensaio para uma segunda época do VSR. Os participantes que receberam nirsevimab durante a sua primeira época do VSR receberam uma segunda dose única de 200 mg de nirsevimab ao entrarem na sua segunda época do VSR (n=180), seguida de 4 doses intramusculares de placebo uma vez por mês. Os participantes que receberam palivizumab durante a sua primeira época do VSR foram re-aleatorizados 1:1 para o grupo de nirsevimab ou para o grupo de palivizumab, entrando na sua segunda época do VSR. Os participantes no grupo de nirsevimab (n=40) receberam uma dose única fixa de 200 mg, seguida de 4 doses intramusculares de placebo uma vez por mês. Os participantes no grupo de palivizumab (n=42) receberam 5 doses intramusculares de 15 mg/kg de palivizumab uma vez por mês. Destas crianças, 72,1% tinham doença pulmonar crónica da prematuridade, 30,9% tinham doença cardíaca congénita hemodinamicamente significativa; 57,6% eram do sexo masculino; 85,9% eram caucasianos; 4,6% eram de origem africana; 5,7% eram asiáticos; e 2,3% pesavam <7 kg. As características demográficas e da linha de base foram comparáveis entre os grupos nirsevimab/nirsevimab, palivizumab/nirsevimab e palivizumab/palivizumab.

A eficácia de nirsevimab em lactentes com risco mais elevado de doença grave por VSR, incluindo lactentes extremamente prematuros (IG <29 semanas) que entram na sua primeira época do VSR e crianças com doença pulmonar crónica da prematuridade ou doença cardíaca congénita hemodinamicamente significativa com ≤24 meses de idade que entram na sua primeira ou segunda época do VSR, é estabelecida por extrapolação a partir da eficácia de nirsevimab em D5290C00003 e MELODY (Grupo primário) com base na exposição farmacocinética (ver secção 5.2). No MEDLEY, a incidência de ITRI VSR MA até 150 dias após a administração foi de 0,6% (4/616) no grupo nirsevimab e de 1,0% (3/309) no grupo palivizumab na primeira época do RSV. Na segunda época do VSR, não houve casos de ITRI VSR MA até 150 dias após a dose.

No MUSIC, a eficácia em 100 lactentes e crianças com  $\leq 24$  meses imunocomprometidos que receberam a dose recomendada de nirsevimab é estabelecida por extrapolação da eficácia de nirsevimab no D5290C00003 e MELODY (coorte primária), com base na exposição farmacocinética (ver secção 5.2). Não houve casos de ITRI VSR MA até 150 dias após a dose.

### Duração da proteção

Com base nos dados clínicos e farmacocinéticos, a duração da proteção conferida por nirsevimab é de pelo menos 5 meses.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

As propriedades farmacocinéticas de nirsevimab são baseadas em dados de estudos individuais e em análises farmacocinéticas populacionais. A farmacocinética de nirsevimab foi proporcional à dose em crianças e adultos após a administração de doses intramusculares clinicamente relevantes num intervalo de doses de 25 mg a 300 mg.

### Absorção

Após administração intramuscular, a concentração máxima foi alcançada em 6 dias (intervalo de 1 a 28 dias) e a biodisponibilidade absoluta estimada foi de 84%.

### Distribuição

O volume de distribuição central e periférico estimado de nirsevimab foi de 216 ml e 261 ml, respetivamente, para um lactente com peso de 5 kg. O volume de distribuição aumenta com o aumento do peso corporal.

### Biotransformação

Nirsevimab é um anticorpo monoclonal humano IgG1 $\kappa$  que é degradado por enzimas proteolíticas amplamente distribuídas pelo corpo e não metabolizado por enzimas hepáticas.

### Eliminação

Como anticorpo monoclonal típico, nirsevimab é eliminado por catabolismo intracelular e não há evidência de depuração mediada por alvo nas doses testadas clinicamente.

A depuração estimada de nirsevimab foi de 3,42 ml/dia para um lactente com peso de 5 kg e a semivida terminal foi de aproximadamente 71 dias. A depuração de nirsevimab aumenta com o aumento do peso corporal.

### Populações especiais

#### Raça

Não houve efeito clinicamente relevante da raça.

#### Compromisso renal

Como um anticorpo monoclonal IgG típico, nirsevimab não é eliminado por via renal devido ao seu peso molecular elevado, não é esperado que a alteração da função renal influencie a depuração de nirsevimab. No entanto, num indivíduo com síndrome nefrótica, foi observado um aumento da depuração de nirsevimab em ensaios clínicos.

### Compromisso hepático

Os anticorpos monoclonais IgG não são eliminados principalmente por via hepática. No entanto, em alguns indivíduos com doença crónica do fígado, que pode estar associada à perda de proteínas, foi observado um aumento da depuração de nirsevimab em ensaios clínicos.

### Lactentes com risco mais elevado e crianças que permanecem vulneráveis a doença grave pelo VSR na sua segunda época

Não houve uma influência significativa de doença pulmonar crónica da prematuridade ou doença cardíaca congénita hemodinamicamente significativa na farmacocinética de nirsevimab. As concentrações séricas no dia 151 no MEDLEY foram comparáveis às do MELODY.

Em crianças com doença pulmonar crónica da prematuridade ou doença cardíaca congénita hemodinamicamente significativa (MEDLEY) e aquelas imunocomprometidas (MUSIC), que receberam uma dose intramuscular de 200 mg de nirsevimab na sua segunda época, as exposições séricas de nirsevimab foram ligeiramente superiores com sobreposição substancial em comparação com as do MELODY (ver Tabela 3).

**Tabela 3: Exposições à dose intramuscular de Nirsevimab, média (desvio padrão) [intervalo], derivada com base nos parâmetros farmacocinéticos da população individual**

| Estudo/Época             | N (AUC) | AUC <sub>0-365</sub> mg*dia/ml | AUC <sub>CL linha de base</sub> mg*dia/ml | N (Conc sérica no Dia 151) | Conc sérica no Dia 151 µg/ml |
|--------------------------|---------|--------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------|------------------------------|
| MELODY (Coorte primária) | 954     | 12,2 (3,5)<br>[3,3-24,9]       | 21,3 (6,5)<br>[5,2-48,7]                  | 636                        | 26,6 (11,1)<br>[2,1-76,6]    |
| MEDLEY/Época 1           | 591     | 12,3 (3,3)<br>[4,1-23,4]       | 22,6 (6,2)<br>[7-43,8]                    | 457                        | 27,8 (11,1)<br>[2,1-66,2]    |
| MEDLEY/Época 2           | 189     | 21,5 (5,5)<br>[7,5-41,9]       | 23,6 (7,8)<br>[8,2-56,4]                  | 163                        | 55,6 (22,8)<br>[11,2-189,3]  |
| MUSIC/Época 1            | 46      | 11,2 (4,3)<br>[1,2-24,6]       | 16,7 (7,3)<br>[3,1-43,4]                  | 37                         | 25,6 (13,4)<br>[5,1-67,4]    |
| MUSIC/Época 2            | 50      | 16 (6,3)<br>[2,2-25,5]         | 21 (8,4)<br>[5,6-35,5]                    | 42                         | 33,2 (19,3)<br>[0,9-68,5]    |

AUC<sub>0-365</sub>= área sob a curva de concentração-tempo de 0-365 dias após a dose, AUC<sub>CL linha de base</sub>= área sob a curva de concentração sérica-tempo derivada de valores de depuração post hoc na dose, conc. sérica no Dia 151 = concentração no dia 151, dia da consulta 151 ± 14 dias.

### Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

Em D5290C00003 e MELODY (Grupo primário) foi observada uma correlação positiva entre a AUC (área sob a curva) sérica (com base na depuração inicial) acima de 12,8 mg\*dia/ml e uma menor incidência de ITRI VSR MA. O regime de dosagem recomendada consistindo numa dose intramuscular de 50 mg ou 100 mg para lactentes na primeira época do VSR e uma dose intramuscular de 200 mg para crianças que entram na sua segunda época do VSR foi selecionado com base nestes resultados.

No MEDLEY, >80% dos lactentes com risco mais elevado de doença grave por VSR, incluindo lactentes extremamente prematuros (IG <29 semanas) que entram na sua primeira época do VSR e lactentes/crianças com doença pulmonar crónica da prematuridade ou doença cardíaca congénita hemodinamicamente significativa que entram na sua primeira ou segunda época do VSR, alcançaram

exposições de nirsevimab associadas à proteção do VSR (AUC sérica acima de 12,8 mg\*dia/ml) após uma dose única (ver secção 5.1).

No MUSIC, 75% (72/96) dos lactentes/crianças imunocomprometidos que entraram na sua primeira ou segunda época do VSR alcançaram exposições ao nirsevimab associadas à proteção contra o VSR. Ao excluir 14 crianças com maior depuração de nirsevimab, 87% (71/82) alcançaram exposições ao nirsevimab associadas à proteção contra o VSR.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e estudos de reatividade tecidual cruzada.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

L-histidina  
Cloridrato de L-histidina  
Cloridrato de L-arginina  
Sacarose  
Polissorbato 80 (E433)  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos

Beyfortus pode ser conservado à temperatura ambiente (20°C - 25°C) quando protegido da luz, durante um máximo de 8 horas. Após este tempo, a seringa tem de ser eliminada.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).  
Não congelar.  
Não agitar ou expor ao calor direto.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Para condições de conservação do medicamento, ver secção 6.3.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Seringa pré-cheia *Luer lock* de vidro Tipo I siliconizado com uma rolha êmbolo revestida por *FluroTec*.

Cada seringa pré-cheia contém 0,5 ml ou 1 ml de solução.

Apresentações:

- 1 ou 5 seringas pré-cheias sem agulhas.

- 1 seringa pré-cheia embalada com duas agulhas separadas de tamanhos diferentes.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Este medicamento deve ser administrado por um profissional de saúde devidamente treinado utilizando técnica assética para assegurar a esterilidade.

Inspecionar visualmente o medicamento antes da administração para verificar a presença de partículas e descoloração. O medicamento é uma solução transparente a opalescente, incolor a amarela. Não injetar se o líquido estiver turvo, descolorado ou tiver partículas de grande dimensão ou partículas estranhas.

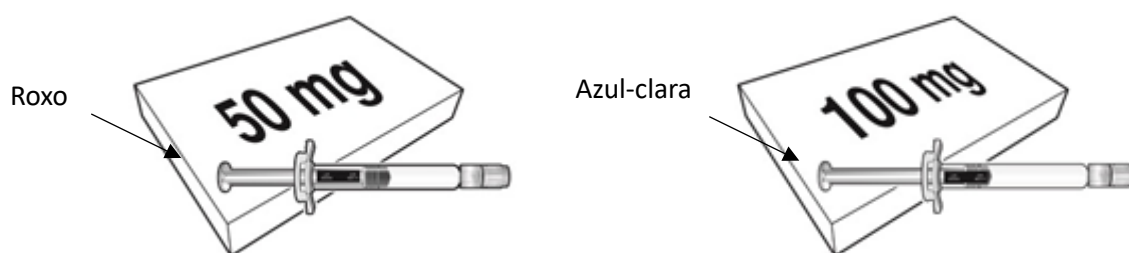
Não utilizar se a seringa pré-cheia tiver caído ou se estiver danificada ou o selo de segurança na embalagem estiver partido.

### Instruções de administração

Beyfortus está disponível em seringa pré-cheia de 50 mg e de 100 mg. Verifique os rótulos na embalagem e na seringa pré-cheia para se certificar de que selecionou a apresentação correta de 50 mg ou de 100 mg, conforme necessário.

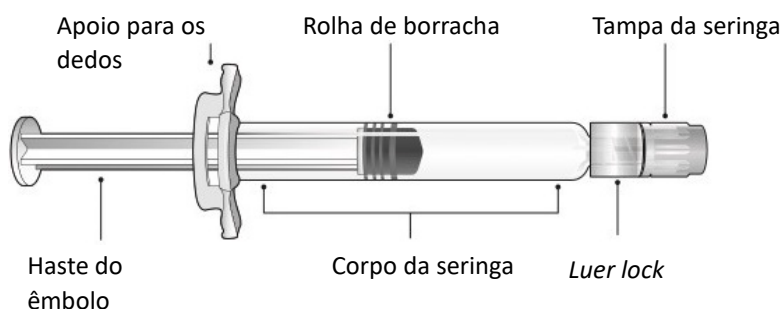
Beyfortus 50 mg (50 mg/0,5 ml) seringa pré-cheia com haste do êmbolo roxo.

Beyfortus 100 mg (100 mg/1 ml) seringa pré-cheia com haste do êmbolo azul-clara.



Consulte a Figura 1 para os componentes da seringa pré-cheia.

**Figura 1:** Componentes da seringa *Luer lock*



**Passo 1:** Segure o *Luer lock* com uma mão (evite segurar na haste do êmbolo ou no corpo da seringa), e desenrosque a tampa da seringa rodando-a no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio com a outra mão.

**Passo 2:** Coloque uma agulha *Luer lock* na seringa pré-cheia, rodando suavemente a agulha no sentido dos ponteiros do relógio na seringa pré-cheia, até sentir uma ligeira resistência.

**Passo 3:** Segure o corpo da seringa com uma mão e retire cuidadosamente a tampa da agulha com a outra mão. Não segure na haste do êmbolo enquanto retira a tampa da agulha ou a rolha de borracha pode mover-se. Não toque na agulha, nem deixe que esta toque em qualquer superfície. Não volte a colocar a tampa na agulha nem retire a agulha da seringa.

**Passo 4:** Administre todo o conteúdo da seringa pré-cheia como injeção intramuscular, preferencialmente na zona ântero-lateral da coxa. O músculo glúteo não deve ser utilizado por rotina como local de injeção, devido ao risco de lesão no nervo ciático.

**Passo 5:** Elimine imediatamente a seringa usada, juntamente com a agulha, num recipiente para objetos cortantes ou de acordo com os requisitos locais.

Se forem necessárias duas injeções, repita os passos 1-5 num local de injeção diferente.

#### Eliminação

Cada seringa pré-cheia é para utilização única. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
França

### **8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

|                  |                                                               |
|------------------|---------------------------------------------------------------|
| EU/1/22/1689/001 | 50 mg, 1 seringa pré-cheia para utilização única              |
| EU/1/22/1689/002 | 50 mg, 1 seringa pré-cheia para utilização única com agulhas  |
| EU/1/22/1689/003 | 50 mg, 5 seringas pré-cheias para utilização única            |
| EU/1/22/1689/004 | 100 mg, 1 seringa pré-cheia para utilização única             |
| EU/1/22/1689/005 | 100 mg, 1 seringa pré-cheia para utilização única com agulhas |
| EU/1/22/1689/006 | 100 mg, 5 seringas pré-cheias para utilização única           |

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 31 de outubro de 2022

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço dos fabricantes da substâncias ativas de origem biológica

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

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

AstraZeneca AB  
Karlebyhusentren, Astraallen  
152 57 Södertälje  
Suécia

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios Periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco

ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR DE 1 OU 5 SERINGAS PRÉ-CHEIAS; COM OU SEM AGULHAS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Beyfortus 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
nirsevimab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada seringa pré-cheia contém 50 mg de nirsevimab em 0,5 ml (100 mg/ml).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: L-histidina, cloridrato de L-histidina, cloridrato de L-arginina, sacarose, polissorbato 80 (E433), água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

1 seringa pré-cheia

1 seringa pré-cheia com 2 agulhas

5 seringas pré-cheias

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intramuscular

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar, agitar ou expor ao calor direto.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
França

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/22/1689/001

1 seringa pré-cheia sem agulhas

EU/1/22/1689/002

1 seringa pré-cheia com 2 agulhas

EU/1/22/1689/003

5 seringas pré-cheias sem agulhas

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Beyfortus 50 mg solução injetável  
nirsevimab  
IM

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

0,5 ml

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR DE 1 OU 5 SERINGAS PRÉ-CHEIAS; COM OU SEM AGULHAS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Beyfortus 100 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
nirsevimab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada seringa pré-cheia contém 100 mg de nirsevimab em 1 ml (100 mg/ml).

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: L-histidina, cloridrato de L-histidina, cloridrato de L-arginina, sacarose, polissorbato 80 (E433), água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável

1 seringa pré-cheia

1 seringa pré-cheia com 2 agulhas

5 seringas pré-cheias

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intramuscular

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar, agitar ou expor ao calor direto.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
França

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/22/1689/004

1 seringa pré-cheia sem agulhas

EU/1/22/1689/005

1 seringa pré-cheia com 2 agulhas

EU/1/22/1689/006

5 seringas pré-cheias sem agulhas

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Beyfortus 100 mg solução injetável  
nirsevimab  
IM

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

1 ml

**6. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

### **Beyfortus 50 mg solução injetável em seringa pré-cheia Beyfortus 100 mg solução injetável em seringa pré-cheia nirsevimab**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes deste medicamento ser administrado ao seu filho, pois contém informação importante para si e para o seu filho.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se o seu filho tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é Beyfortus e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de Beyfortus ser administrado ao seu filho
3. Como e quando Beyfortus é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Beyfortus
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Beyfortus e para que é utilizado**

##### **O que é Beyfortus**

Beyfortus é um medicamento administrado como uma injeção para proteger os lactentes e crianças com menos de 2 anos de idade contra o *vírus sincicial respiratório* (VSR). O VSR é um vírus respiratório que geralmente causa sintomas ligeiros comparáveis a uma constipação comum. No entanto, especialmente em lactentes, crianças vulneráveis e adultos mais velhos, o VSR pode causar doença grave, incluindo bronquiolite (inflamação das pequenas vias respiratórias nos pulmões) e pneumonia (infecção dos pulmões) que pode levar a hospitalização ou mesmo à morte. O vírus é geralmente mais frequente durante o inverno.

Beyfortus contém a substância ativa nirsevimab, que é um anticorpo (uma proteína desenhada para se ligar a um alvo específico) que se liga a uma proteína que o VSR necessita para infetar o corpo. Ao ligar-se a esta proteína, Beyfortus bloqueia a sua ação, impedindo desta forma a entrada do vírus e a infeção das células humanas.

##### **Para que é utilizado Beyfortus**

Beyfortus é um medicamento para proteger o seu filho de contrair a doença por VSR.

#### **2. O que precisa de saber antes de Beyfortus ser administrado ao seu filho**

O seu filho não deve utilizar Beyfortus se tem alergia ao nirsevimab ou a qualquer outro componente desde medicamento (indicados na secção 6).

Informe o médico, farmacêutico ou enfermeiro do seu filho se isto se aplica ao seu filho. Se tiver dúvidas, verifique com o médico, farmacêutico ou enfermeiro do seu filho antes da administração do medicamento.

*Se o seu filho apresentar sinais de reação alérgica grave, contacte o médico imediatamente.*

### **Advertências e precauções**

Fale com o médico ou procure assistência médica imediata se notar quaisquer sinais de uma **reação alérgica**, tais como:

- dificuldade em respirar ou engolir
- inchaço da face, lábios, língua ou garganta
- comichão grave na pele, com erupção vermelha na pele ou inchaços elevados

Fale com o seu profissional de saúde antes de Beyfortus ser administrado ao seu filho se este tem número baixo de plaquetas no sangue (que ajudam na coagulação do sangue), um problema hemorrágico ou se faz nódos negros facilmente ou se está a tomar um anticoagulante (um medicamento para prevenir coágulos sanguíneos).

Em determinadas condições de saúde crónicas, em que se perdem demasiadas proteínas através da urina ou do intestino, por exemplo síndrome nefrótica e doença crónica do fígado, o nível de proteção de Beyfortus pode ser reduzido.

Este medicamento contém 0,1 mg de polissorbato 80 (E433) em cada dose de 50 mg (0,5 ml) e 0,2 mg em cada dose de 100 mg (1 ml). Os polissorbatos podem causar reacções alérgicas. Informe o seu médico se o seu filho tem alguma alergia conhecida.

### **Crianças e adolescentes**

Não administre este medicamento a crianças com idade compreendida entre os 2 e os 18 anos, dado que não foi estudado neste grupo etário.

### **Outros medicamentos e Beyfortus**

Desconhece-se se Beyfortus tem interação com outros medicamentos. No entanto, informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se o seu filho estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Beyfortus pode ser administrado ao mesmo tempo que as vacinas incluídas no programa nacional de vacinação.

## **3. Como e quando Beyfortus é administrado**

Beyfortus é administrado por um profissional de saúde como uma injeção no músculo. É geralmente administrado na parte exterior da coxa.

A dose recomendada é de:

- 50 mg para crianças com menos de 5 kg de peso e de 100 mg para crianças que pesam 5 kg ou mais na sua primeira época do VSR.
- 200 mg para crianças que permanecem vulneráveis a doença grave pelo VSR na sua segunda época do VSR (administrada como 2 injeções de 100 mg em locais separados).

Beyfortus deve ser administrado antes da época do VSR. O vírus é geralmente mais frequente durante o inverno (conhecido como a época do VSR). Se o seu filho nascer durante o inverno, Beyfortus deve ser administrado após o nascimento.

Se o seu filho tiver que ser submetido a uma intervenção cirúrgica ao coração (cirurgia cardíaca), pode ter que receber uma dose adicional de Beyfortus após a cirurgia para assegurar uma proteção adequada durante a restante época do VSR.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

#### 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis podem incluir:

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 crianças)

- erupção na pele
- reação no local da injeção (por exemplo vermelhidão, inchaço e dor onde a injeção é administrada)
- febre

**Desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis)**

- reação alérgica

#### Comunicação de efeitos indesejáveis

Se o seu filho tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

#### 5. Como conservar Beyfortus

O seu médico, farmacêutico ou enfermeiro é responsável pelo armazenamento deste medicamento e eliminação correta de qualquer medicamento não utilizado. A informação que se segue destina-se aos profissionais de saúde.

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Após retirar do frigorífico, Beyfortus tem de ser protegido da luz e utilizado no prazo de 8 horas ou eliminado.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não congelar, agitar ou expor ao calor direto.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### 6. Conteúdo da embalagem e outras informações

##### Qual a composição de Beyfortus

- A substância ativa é nirsevimab.
  - Uma seringa pré-cheia de 0,5 ml de solução contém 50 mg de nirsevimab.
  - Uma seringa pré-cheia de 1 ml de solução contém 100 mg de nirsevimab.
- Os outros componentes são L-histidina, cloridrato de L-histidina, cloridrato de L-arginina, sacarose, polissorbato 80 (E433) e água para preparações injetáveis.

### Qual o aspeto de Beyfortus e conteúdo da embalagem

Beyfortus é uma solução para injetáveis incolor a amarela.

Beyfortus está disponível como:

- 1 ou 5 seringas pré-cheias sem agulhas.
- 1 seringa pré-cheia com duas agulhas separadas de diferentes tamanhos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
França

### Fabricante

AstraZeneca AB  
Karlebyhusentren, Astraallen  
152 57 Södertälje  
Suécia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **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: 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

Swixx Biopharma d.o.o.  
Tel: +385 1 2078 500

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor  
Sími: +354 535 7000

**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

**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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

---

**A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Inspecionar visualmente Beyfortus antes da administração para verificar a presença de partículas e descoloração. Beyfortus é uma solução transparente a opalescente, incolor a amarela. Não injetar Beyfortus se o líquido estiver turvo, descolorado ou tiver partículas de grande dimensão ou partículas estranhas.

Não utilizar se a seringa pré-cheia de Beyfortus tiver caído ou se estiver danificada ou se o selo de segurança na embalagem estiver quebrado.

Administrar todo o conteúdo da seringa pré-cheia como injeção intramuscular, preferencialmente na zona anterolateral da coxa. O músculo glúteo não deve ser utilizado por rotina como um local de injeção, devido ao risco de lesão no nervo ciático.