

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Beyfortus 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Beyfortus 100 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Beyfortus 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Varje förfylld spruta innehåller 50 mg nirsevimab i 0,5 ml (100 mg/ml).

Beyfortus 100 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Varje förfylld spruta innehåller 100 mg nirsevimab i 1 ml (100 mg/ml).

Nirsevimab är en human, immunglobulin G1-kappa (IgG1κ) monoklonal antikropp framställd med rekombinant DNA-teknik i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO-celler).

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 0,1 mg polysorbat 80 (E433) per 50 mg (0,5 ml) dos och 0,2 mg per 100 mg (1 ml) dos (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Klar till opaliserande, färglös till gul lösning med pH-värdet 6,0.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Beyfortus är indicerat för prevention av sjukdom i nedre luftvägarna orsakad av respiratoriskt syncytialvirus (RSV) hos:

- i. Nyfödda och spädbarn under deras första RSV-säsong.
- ii. Barn upp till 24 månaders ålder som fortfarande har hög risk för allvarlig RSV-sjukdom under deras andra RSV-säsong (se avsnitt 5.1).

Beyfortus ska användas enligt officiella rekommendationer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Spädbarn under deras första RSV-säsong

Den rekommenderade dosen är en engångsdos på 50 mg intramuskulärt för spädbarn med en kroppsvikt < 5 kg och en engångsdos på 100 mg intramuskulärt för spädbarn med en kroppsvikt ≥ 5 kg.

Beyfortus ska administreras från födseln till spädbarn som föds under RSV-säsongen. För barn som föds utanför säsongen ska Beyfortus helst administreras före RSV-säsongen.

Dosering hos spädbarn med en kroppsvikt från 1,0 kg till < 1,6 kg baseras på extrapolering, inga kliniska data finns tillgängliga. Exponering hos spädbarn med en kroppsvikt < 1 kg förväntas vara större än hos spädbarn som väger mer. Fördelarna och riskerna med nirsevimab hos spädbarn med en kroppsvikt < 1 kg ska övervägas noggrant.

Det finns begränsade data tillgängliga för extremt prematura spädbarn (gestationsålder [GA] < 29 veckor) yngre än 8 veckor. Inga kliniska data finns tillgängliga för spädbarn vid en postmenstruell ålder (gestationsålder vid födseln plus kronologisk ålder) mindre än 32 veckor (se avsnitt 5.1).

Barn som fortfarande har hög risk för svår RSV-sjukdom under deras andra RSV-säsong

Den rekommenderade dosen är en engångsdos på 200 mg administrerat som två intramuskulära injektioner (2 x 100 mg). Beyfortus ska helst administreras innan den andra RSV-säsongen börjar.

För individer som genomgår hjärtkirurgi med kardiopulmonell bypass kan ytterligare en dos ges så snart individen är stabil efter operationen för att säkerställa tillräckliga serumnivåer av nirsevimab. Om den ytterligare dosen ges inom 90 dagar efter den första dosen av Beyfortus ska den ytterligare dosen under den första RSV-säsongen vara 50 mg eller 100 mg beroende på kroppsvikt, eller 200 mg under den andra RSV-säsongen. Om det har gått mer än 90 dagar sedan den första dosen kan den ytterligare dosen vara en engångsdos på 50 mg oavsett kroppsvikt under den första RSV-säsongen, eller 100 mg under den andra RSV-säsongen, för att omfatta återstoden av RSV-säsongen.

Säkerhet och effekt för nirsevimab för barn i åldern 2 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Beyfortus är endast avsett för intramuskulär injektion.

Det administreras intramuskulärt, helst i den anterolaterala delen av låret. Glutealmuskeln ska inte användas rutinmässigt som injektionsställe på grund av risken för skada på ischiasnerven. Om två injektioner behövs ska olika injektionsställen användas.

Anvisningar om särskilda hanteringskrav finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Överkänslighet inklusive anafylaxi

Allvarliga överkänslighetsreaktioner har rapporterats efter administrering av Beyfortus. Anafylaxi har observerats med humana immunoglobulin G1 (IgG1) monoklonala antikroppar. Om tecken och symtom på anafylaxi eller en annan kliniskt signifikant överkänslighetsreaktion uppträder, ska administreringen omedelbart avbrytas och lämplig medicinering och/eller understödjande behandling sättas in.

Kliniskt signifikanta blödningssjukdomar

Som med andra intramuskulära injektioner ska nirsevimab ges med försiktighet till individer med trombocytopeni eller någon koagulationssjukdom.

Polysorbat 80 (E433)

Detta läkemedel innehåller 0,1 mg polysorbat 80 per 50 mg (0,5 ml) dos och 0,2 mg per 100 mg (1 ml) dos. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

Barn med nedsatt immunförsvar

Hos vissa barn med nedsatt immunförsvar och proteinförlorande tillstånd har en hög clearance av nirsevimab observerats i kliniska prövningar (se avsnitt 5.2) och nirsevimab ger eventuellt inte samma skyddsnivå hos dessa individer.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts. Monoklonala antikroppar har normalt inte någon signifikant potential för interaktioner, eftersom de inte direkt påverkar cytokrom P450-enzymerna och inte är substrat för lever- eller njurtransportörer. Indirekta effekter på cytokrom P450-enzymerna är osannolika eftersom målet för nirsevimab är ett exogent virus.

Nirsevimab påverkar inte diagnostiska analysmetoder för RSV som baseras på PCR (polymeraskedjereaktion) med omvänd transkription RT-PCR) eller antigensnabbtest och som använder kommersiellt tillgängliga antikroppar riktade mot antigenområdet I, II eller IV på RSV-fusionsproteinet (RSV-F-proteinet).

Samtidig administrering med vacciner

Eftersom nirsevimab är en monoklonal antikropp, en passiv immunisering som är specifik för RSV, förväntas den inte påverka det aktiva immunsvaret hos samtidigt administrerade vacciner.

Erfarenheten av samtidig administrering med vacciner är begränsad. I kliniska prövningar, när nirsevimab gavs med rutinmässiga barnvacciner, var säkerhets- och reaktogenicitetsprofilen för den samtidigt administrerade behandlingen jämförbar med när barnvaccinerna gavs enskilt. Nirsevimab kan ges samtidigt med barnvacciner.

Nirsevimab ska inte blandas med något vaccin i samma spruta eller injektionsflaska (se avsnitt 6.2). Vid samtidig administrering av injicerbara vacciner ska de ges med separata sprutor och på olika injektionsställen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Ej relevant.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste biverkningen var utslag (0,7 %) som inträffade inom 14 dagar efter dosering. Majoriteten av fallen var av lindrig till måttlig intensitet. Dessutom rapporterades pyrexia och reaktioner vid injektionsstället med en frekvens på 0,5 % respektive 0,3 % inom 7 dagar efter dosering. Reaktioner vid injektionsstället var inte allvarliga.

Lista med biverkningar i tabellformat

Tabell 1 visar de biverkningar som rapporterats hos 2 966 fullgångna och prematura spädbarn (GA $\geq$ 29 veckor), som fick nirsevimab i kliniska prövningar, och efter godkännande för försäljning (se avsnitt 4.4).

Biverkningar som rapporterats från kontrollerade kliniska prövningar klassificeras enligt MedDRA:s organsystemklasser. Inom varje organsystemklass rangordnas föredragna termer enligt minskande frekvens och sedan enligt minskande allvarlighetsgrad. Biverkningsfrekvenserna är definierade som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Biverkningar

MedDRA organsystemklass	MedDRA föredragen term	Frekvens
Immunsystemet	Överkänslighet ^a	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Utslag ^b	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktion vid injektionsstället ^c	Mindre vanliga
	Pyrexia	Mindre vanliga

^a Biverkning från spontana rapporter.

^b Utslag definierades enligt följande grupperade föredragna termer: utslag, makulopapulöst utslag, makulöst utslag.

^c Reaktionen vid injektionsstället definierades enligt följande grupperade föredragna termer: reaktion vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, induration vid injektionsstället, ödem vid injektionsstället, svullnad vid injektionsstället.

Spädbarn med högre risk för svår RSV-sjukdom under deras första säsong

Säkerheten utvärderades i MEDLEY hos 918 spädbarn med högre risk för svår RSV-sjukdom, inklusive 196 extremt prematura spädbarn (GA < 29 veckor) och 306 prematura spädbarn med kronisk lungsjukdom, eller hemodynamiskt signifikant medfödd hjärtsjukdom, som fick nirsevimab (n = 614) eller palivizumab (n = 304) inför sin första RSV-säsong. Säkerhetsprofilen för nirsevimab hos spädbarn som fick nirsevimab under deras första RSV-säsong var jämförbar med

jämförelseläkemedlet palivizumab och överensstämmande med säkerhetsprofilen för nirsevimab hos fullgångna och prematura spädbarn vid GA $\geq$ 29 veckor (D5290C00003 och MELODY).

Barn som fortfarande har hög risk för svår RSV-sjukdom under deras andra säsong

Säkerheten utvärderades i MEDLEY hos 220 prematurt födda barn med kronisk lungsjukdom eller barn med hemodynamiskt signifikant medfödd hjärtsjukdom som fick nirsevimab eller palivizumab under deras första RSV-säsong och sedan nirsevimab inför deras andra RSV-säsong (180 försökspersoner fick nirsevimab under både säsong 1 och säsong 2, 40 fick palivizumab under säsong 1 och nirsevimab under säsong 2). Säkerhetsprofilen för nirsevimab hos barn som fick nirsevimab under deras andra säsong var överensstämmande med säkerhetsprofilen för nirsevimab hos fullgångna och prematura spädbarn vid GA $\geq$ 29 veckor (D5290C00003 och MELODY).

Säkerheten utvärderades också i MUSIC, en öppen, okontrollerad engångsdosstudie på 100 spädbarn och barn $\leq$ 24 månader med nedsatt immunförsvar, som fick nirsevimab under deras första eller andra RSV-säsong. Detta inkluderade försökspersoner med minst ett av följande tillstånd: immunbrist (kombinerad, antikropp eller annan etiologi) (n = 33); systemisk högdosbehandling med kortikosteroider (n = 29); organ- eller benmärgstransplantation (n = 16); behandling med immunsuppressiv kemoterapi (n = 20); annan immunsuppressiv behandling (n = 15), och hivinfektion (n = 8). Säkerhetsprofilen för nirsevimab var överensstämmande med den förväntade säkerhetsprofilen hos en population av barn med nedsatt immunförsvar samt med säkerhetsprofilen för nirsevimab hos fullgångna och prematura spädbarn vid GA $\geq$ 29 veckor (D5290C00003 och MELODY).

Säkerhetsprofilen för nirsevimab hos barn under deras andra RSV-säsong var överensstämmande med säkerhetsprofilen för nirsevimab som observerades under deras första RSV-säsong.

Fullgångna och prematura spädbarn som går in i sin första RSV-säsong

Säkerheten av nirsevimab utvärderades också i HARMONIE, en randomiserad, öppen multicenterstudie på 8 034 fullgångna och prematura spädbarn (GA $\geq$ 29 veckor) som gick in i sin första RSV-säsong (inte lämpliga för palivizumab), som fick nirsevimab (n = 4 016) eller ingen intervention (n = 4 018) för att förebygga sjukhusinläggning p.g.a. RSV-infektion i de nedre luftvägarna (RSV Lower Respiratory Tract Infection, RSV LRTI). Säkerhetsprofilen för nirsevimab som administrerades under den första RSV-säsongen var överensstämmande med säkerhetsprofilen för nirsevimab i de placebokontrollerade studierna (D5290C00003 och MELODY).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik behandling för en överdos med nirsevimab. Vid överdosering rekommenderas övervakning för att upptäcka biverkningar samt eventuell symtomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Immunsera och immunglobuliner, antivirala monoklonala antikroppar, ATC- kod: J06BD08

Verkningsmekanism

Nirsevimab är en rekombinant neutraliserande human IgG1κ långverkande monoklonal antikropp till prefusionskonformationen av RS-virusets F-protein som har modifierats med en trippel aminosyrasubstitution (YTE) i Fc-regionen för att förlänga serumhalveringstiden. Nirsevimab binder till en mycket konserverad epitop i antigeniska determinanten Ø på prefusionsproteinet med dissociationskonstanterna $K_D = 0,12$ nM och $K_D = 1,22$ nM för stammarna RSV subtyp A respektive B. Nirsevimab hämmar det viktiga membranfusionssteget i den virala inträdesprocessen, neutraliserar viruset och blockerar cellfusionen.

Farmakodynamisk effekt

Antiviral aktivitet

Neutralisationsaktiviteten hos nirsevimab vid cellodling mot RSV mättes i en dos-responsmodell med odlade Hep-2-celler. Nirsevimab neutraliserade RSV A- och RSV B-isolat med medianvärden för EC_{50} på 3,2 ng/ml (intervall 0,48 till 15 ng/ml) respektive 2,9 ng/ml (intervall 0,3 till 59,7 ng/ml). De kliniska RSV-isolaten (70 RSV A och 49 RSV B) samlades mellan 2003 och 2017 från försökspersoner i USA, Australien, Nederländerna, Italien, Kina och Israel och kodade de vanligaste RSV-F-sekvenspolymorfismerna som finns bland cirkulerande stammar.

Nirsevimab uppvisade *in vitro*-bindning till immobiliserade humana Fcγ-receptorer (FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB och FcγRIII) och likvärdig neutraliserande aktivitet jämfört med de ursprungliga monoklonala antikropparna, IG7 och IG7-TM (Fc-regionen modifierad för att minska FcR-bindningen och effektorfunktionen). I en bomullsråttmodell av RSV-infektion uppvisade IG7 och IG7-TM jämförbar dosberoende minskning av RSV-replikation i lungorna och näsmusslorna, vilket starkt tyder på att skydd mot RSV-infektion är beroende av nirsevimabs neutraliseringsaktivitet snarare än Fc-medierad effektorfunktion.

Antiviral resistens

I cellodling

Flyktvarianter valdes ut efter tre passager i cellodling av RSV-A2- och -B9320-stammar i närvaro av nirsevimab. Rekombinanta RSV-A-varianter som visade minskad känslighet för nirsevimab inkluderade varianter med de identifierade substitutionerna N67I+N208Y (103-faldigt jämfört med referens). Rekombinanta RSV-B-varianter som visade minskad känslighet för nirsevimab inkluderade varianter med de identifierade substitutionerna N208D (> 90 000-faldigt), N208S (> 24 000-faldigt), K68N+N201S (> 13 000-faldigt) eller K68N+N208S (> 90 000-faldigt). Alla resistensassocierade substitutioner som identifierades bland flyktvarianter vid neutralisering lokaliserades till bindningsstället för nirsevimab (aminosyror 62-69 och 196-212) och visades minska bindningsaffiniteten till RSV-F-protein.

I kliniska prövningar

I MELODY, MEDLEY och MUSIC hade ingen individ med RSV-infektion i de nedre luftvägarna som krävde läkarbesök (Medically Attended RSV Lower Respiratory Tract Infection; MA RSV LRTI) ett RSV-isolat innehållande resistensassocierade substitutioner för nirsevimab i någon behandlingsgrupp.

I D5290C00003 (individer som fick en engångsdos på 50 mg nirsevimab oberoende av vikt vid tidpunkten för dosering) hade 2 av 40 individer i nirsevimabgruppen med MA RSV LRTI ett RSV-isolat innehållande resistensassocierade substitutioner mot nirsevimab. Inga individer i placebogruppen hade ett RSV-isolat som innehöll resistensassocierad substitution mot nirsevimab. Rekombinanta RSV-B-varianter med de identifierade F-proteinsekvensvariationerna

I64T+K68E+I206M+Q209R (> 447,1-faldigt) eller N208S (> 386,6-faldigt) i bindningsstället för nirsevimab gav minskad känslighet för nirsevimabneutralisering.

Nirsevimab bibehöll aktiviteten mot rekombinanta RSV med resistensassocierade substitutioner mot palivizumab identifierade i molekylära epidemiologiska studier och i neutraliseringsflyktvarianter av palivizumab. Det är möjligt att varianter som är resistent mot nirsevimab kan ha korsresistens mot andra monoklonala antikroppar riktade mot F-proteinet i RSV.

Immunogenicitet

Antiläkemedelsantikroppar (ADA) konstaterades i allmänhet.

Den använda immunogenicitetsanalysen har begränsningar när det gäller att konstatera ADA i tidigt skede (före dag 361) vid höga koncentrationer av läkemedlet, och därför har incidensen av ADA kanske inte fastställts slutgiltigt. Inverkan på clearance av nirsevimab är osäker. Försökspersoner som var ADA-positiva vid dag 361 hade minskade nirsevimabkoncentrationer vid dag 361 jämfört med försökspersoner som fick nirsevimab och var ADA-negativa.

Inverkan av ADA på effekten av nirsevimab har inte fastställts. Inga tecken på inverkan av ADA på säkerhet observerades.

Klinisk effekt

Effekten och säkerheten av nirsevimab utvärderades i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier (D5290C00003 [Fas IIb] och MELODY [Fas III]) för prevention av RSV-infektion i de nedre luftvägarna (MA RSV LRTI) hos fullgångna och prematura spädbarn (GA $\geq$ 29 veckor) som gick in i sin första RSV-säsong. Säkerhet och farmakokinetik för nirsevimab utvärderades också i en randomiserad, dubbelblind, palivizumabkontrollerad multicenterstudie (MEDLEY [Fas II/III]) på spädbarn vid GA < 35 veckor med högre risk för svår RSV-sjukdom, inklusive extremt prematura spädbarn (GA < 29 veckor) och prematura spädbarn med kronisk lungsjukdom, eller hemodynamiskt signifikant medfödd hjärtsjukdom, som gick in i sin första RSV-säsong och prematurt födda barn med kronisk lungsjukdom eller barn med hemodynamiskt signifikant medfödd hjärtsjukdom inför deras andra RSV-säsong.

Säkerhet och farmakokinetik för nirsevimab utvärderades också i en öppen, okontrollerad multicenterstudie med engångsdos (MUSIC [Fas II]) på spädbarn och barn i åldern $\leq$ 24 månader med nedsatt immunförsvar.

Effekt och säkerhet av nirsevimab utvärderades också i en randomiserad, öppen multicenterstudie (HARMONIE, fas IIIb), jämfört med ingen intervention, för förebyggande av sjukhusinläggning p.g.a. RSV LRTI hos fullgångna och prematura spädbarn (GA $\geq$ 29 veckor) som föddes under RSV-säsongen eller gick in i sin första RSV-säsong (inte lämpliga för palivizumab).

Effekt mot RSV-infektion i de nedre luftvägarna som kräver läkarbesök (MA RSV LRTI), sjukhusinläggning p.g.a. MA RSV LRTI och mycket svår MA RSV LRTI hos fullgångna och prematura spädbarn (D5290C00003 och MELODY)

I D5290C00003 randomiserades totalt 1 453 mycket och måttligt prematura spädbarn (GA $\geq$ 29 till < 35 veckor) som gick in i sin första RSV-säsong (2:1) till att få en intramuskulär engångsdos på 50 mg nirsevimab eller placebo. Vid randomisering hade 20,3 % GA $\geq$ 29 till < 32 veckor; 79,7 % hade GA $\geq$ 32 till < 35 veckor; 52,4 % var av manligt kön; 72,2 % var vita; 17,6 % var av afrikanskt ursprung; 1,0 % var asiater; 59,5 % vägde < 5 kg (17,0 % < 2,5 kg); 17,3 % av spädbarnen var i åldern $\leq$ 1,0 månader, 35,9 % var i åldern > 1,0 till $\leq$ 3,0 månader, 32,6 % var i åldern > 3,0 till $\leq$ 6,0 månader och 14,2 % var i åldern > 6,0 månader.

I MELODY (primär kohort) randomiserades totalt 1 490 fullgångna och sent prematura spädbarn (GA $\geq$ 35 veckor) som inträdde i sin första RSV-säsong (2:1) till att få en intramuskulär engångsdos av nirsevimab (50 mg nirsevimab om vikten var < 5 kg eller 100 mg nirsevimab om vikten var $\geq$ 5 kg vid

tidpunkten för doseringen) eller placebo. Vid randomisering hade 14,0 % en GA ≥ 35 till < 37 veckor; 86,0 % hade en GA ≥ 37 veckor; 51,6 % var av manligt kön; 53,5 % var vita; 28,4 % var av afrikanskt ursprung; 3,6 % var asiater; 40,0 % vägde < 5 kg (2,5 % $< 2,5$ kg); 24,5 % av spädbarnen var i åldern $\leq 1,0$ månad, 33,4 % var i åldern $> 1,0$ till $\leq 3,0$ månader, 32,1 % var i åldern $> 3,0$ till $\leq 6,0$ månader och 10,0 % var i åldern $> 6,0$ månader.

I studierna exkluderades spädbarn med kronisk lungsjukdom hos prematura/bronkopulmonell dysplasi eller hemodynamiskt signifikant medfödd hjärtsjukdom (med undantag för spädbarn med okomplicerad medfödd hjärtsjukdom) i anamnesen. Demografiska variabler och baslinjevariabler var jämförbara mellan nirsevimab- och placebogruppen i båda studierna.

Det primära effektmåttet för D5290C00003 och MELODY (primär kohort) var incidens av nedre luftvägsinfektion som kräver läkarbesök (inklusive sjukhusinläggning) orsakade av RT-PCR-bekräftad RSV (MA RSV LRTI), karakteriserad främst som bronkiolit eller pneumoni, upp till 150 dagar efter dosering. Tecken på nedre luftvägsinfektion (LRTI) definierades genom att ha ett av följande fynd vid fysisk undersökning som tyder på nedre luftvägsengagemang (t.ex. ronki, stasrassel, krepitationer eller väsning); och minst ett tecken på klinisk allvarlighet (ökad andningsfrekvens, hypoxemi, akut hypoxisk svikt eller ventilationssvikt, nydebuterande apné, näsvingeandning, retraktion, grymtning eller uttorkning på grund av andnöd). Det sekundära effektmåttet var incidensen av sjukhusinläggning hos spädbarn med nedre luftvägsinfektion som krävde läkarbesök. Inläggning på sjukhus p.g.a. RSV definierades som inläggning på sjukhus för LRTI med ett positivt RSV-test, eller försämring av andningsstatus och positivt RSV-test hos en redan inlagd patient. Mycket svår MA RSV LRTI utvärderades också, definierad som MA RSV LRTI med inläggning på sjukhus och behov av extra syre eller intravenös vätska.

Effekten av nirsevimab hos fullgångna och prematura spädbarn (GA ≥ 29 veckor), som inträdde i sin första RSV-säsong, mot MA RSV LRTI, MA RSV LRTI med inläggning på sjukhus och mycket svår MA RSV LRTI presenteras i tabell 2.

Tabell 2: Effekt hos fullgångna och prematura spädbarn mot MA RSV LRTI, MA RSV LRTI med inläggning på sjukhus och mycket svår MA RSV LRTI till och med 150 dagar efter dos, D5290C00003 och MELODY (primär kohort)

Grupp	Behandling	N	Incidens % (n)	Effekt ^a (95 % KI)
Effekt hos spädbarn mot MA RSV LRTI till och med 150 dagar efter dos				
Mycket och måttligt prematura vid GA ≥ 29 till < 35 veckor (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	2,6 (25)	70,1 % (52,3; 81,2) ^c
	Placebo	484	9,5 (46)	
Fullgångna och sent prematura vid GA ≥ 35 veckor (MELODY primär kohort)	Nirsevimab	994	1,2 (12)	74,5 % (49,6; 87,1) ^c
	Placebo	496	5,0 (25)	
Effekt hos spädbarn mot MA RSV LRTI med inläggning på sjukhus till och med 150 dagar efter dos				
Mycket och måttligt prematura vid gestationsålder ≥ 29 till < 35 veckor (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	0,8 (8)	78,4 % (51,9; 90,3) ^c
	Placebo	484	4,1 (20)	
Fullgångna och sent prematura vid GA ≥ 35 veckor (MELODY primär kohort)	Nirsevimab	994	0,6 (6)	62,1 % (-8,6; 86,8)
	Placebo	496	1,6 (8)	
Effekt hos spädbarn mot mycket svår MA RSV LRTI till och med 150 dagar efter dos				
Mycket och måttligt prematura vid GA ≥ 29 till < 35 veckor (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	0 (0)	87,5 % (62,9; 95,8) ^d
	Placebo	484	3,3 (16)	
Fullgångna och sent prematura vid GA ≥ 35 veckor (MELODY primär kohort)	Nirsevimab	994	0,5 (5)	64,2 % (-12,1; 88,6) ^d
	Placebo	496	1,4 (7)	

^a Baserat på relativ riskreduktion jämfört med placebo

^b Alla försökspersoner som fick 50 mg oavsett vikt vid tidpunkten för doseringen.

^c Förspecificerad multiplicitetskontrollerad; p-värde = $< 0,001$.

^d Inte multiplicitetskontrollerad

Subgruppsanalyser av det primära effektmåttet enligt GA, kön, ras och region visade resultat som överensstämde med den totala populationen.

Allvarlighetsgraden av genombrottsfall hos försökspersoner som lagts in på sjukhus för MA RSV LRTI utvärderades. Andelen försökspersoner som behövde extra syre var 44,4 % (4/9) respektive 81,0 % (17/21), försökspersoner som behövde kontinuerligt luftvägsövertryck [CPAP]/högflödesgrimmor [HFNC] var 11,1 % (1/9) respektive 23,8 % (5/21), och 0 % (0/9) respektive 28,6 % (6/21) av försökspersonerna togs in på intensivvårdsavdelning, för nirsevimab jämfört med placebo.

Efter den primära analysen fortsatte inkluderingen av spädbarn i MELODY, och sammanlagt randomiserades 3 012 spädbarn till att få Beyfortus (n = 2 009) eller placebo (n = 1 003). Effekten av nirsevimab mot MA RSV LRTI, MA RSV LRTI med inläggning på sjukhus och mycket svår MA RSV LRTI till och med 150 dagar efter dos var en relativ riskreduktion på 76,4 % (95 % KI 62,3, 85,2), 76,8 % (95 % KI 49,4, 89,4) respektive 78,6 % (95 % KI 48,8, 91,0).

Frekvensen av fall av MA RSV LRTI under den andra säsongen (dag 361 till dag 510 efter dosen) var liknande i båda behandlingsgrupperna [19 (1,0 %) av försökspersonerna som fick nirsevimab och 10 (1,0 %) av försökspersonerna som fick placebo].

Effekt mot MA RSV LRTI hos spädbarn med högre risk och barn som fortfarande är sårbara för svår RSV-sjukdom under deras andra säsong (MEDLEY och MUSIC)

I MEDLEY randomiserades totalt 925 spädbarn med högre risk för svår RSV-sjukdom, inklusive prematurt födda spädbarn med kronisk lungsjukdom eller spädbarn med hemodynamiskt signifikant medfödd hjärtsjukdom och prematura spädbarn vid GA < 35 veckor, inför sin första RSV-säsong. Spädbarn fick en intramuskulär engångsdos (2:1) av nirsevimab (50 mg nirsevimab om vikten var < 5 kg eller 100 mg nirsevimab om vikten var ≥ 5 kg vid tidpunkten för doseringen), följt av en intramuskulär dos av placebo en gång i månaden i 4 månader, eller en intramuskulär dos på 15 mg/kg av palivizumab en gång i månaden i 5 månader. Vid randomisering var 21,6 % vid GA < 29 veckor; 21,5 % var vid GA ≥ 29 till < 32 veckor; 41,9 % var vid GA ≥ 32 till < 35 veckor; 14,9 % var vid GA ≥ 35 veckor. Av dessa spädbarn var 23,5 % prematurt födda barn med kronisk lungsjukdom; 11,2 % hade hemodynamiskt signifikant medfödd hjärtsjukdom; 53,5 % var av manligt kön; 79,2 % var vita; 9,5 % var av afrikanskt ursprung; 5,4 % var asiater; 56,5 % vägde < 5 kg (9,7 % var < 2,5 kg); 11,4 % av spädbarnen var i åldern ≤ 1,0 månader, 33,8 % var i åldern > 1,0 till ≤ 3,0 månader, 33,6 % var i åldern > 3,0 månader till ≤ 6,0 månader och 21,2 % var i åldern > 6,0 månader.

Barn med högre risk för svår RSV-sjukdom, prematurt födda barn med kronisk lungsjukdom eller barn med hemodynamiskt signifikant medfödd hjärtsjukdom i åldern ≤ 24 månader som fortfarande var sårbara, fortsatte i studien under en andra RSV-säsong. Försökspersoner som fick nirsevimab under deras första RSV-säsong fick en andra engångsdos på 200 mg nirsevimab inför deras andra RSV-säsong (n = 180) följt av en intramuskulär dos av placebo en gång i månaden i 4 månader. Försökspersoner som fick palivizumab under deras första RSV-säsong randomiserades på nytt 1:1 till antingen nirsevimabgruppen eller palivizumabgruppen inför deras andra RSV-säsong. Försökspersoner i nirsevimabgruppen (n = 40) fick en fast engångsdos på 200 mg följt av en intramuskulär dos av placebo en gång i månaden i 4 månader. Försökspersoner i palivizumabgruppen (n = 42) fick en intramuskulär dos på 15 mg/kg av palivizumab en gång i månaden i 5 månader. Av dessa barn var 72,1 % prematurt födda med kronisk lungsjukdom medan 30,9 % av barnen hade hemodynamiskt signifikant medfödd hjärtsjukdom; 57,6 % var av manligt kön; 85,9 % var vita; 4,6 % var av afrikanskt ursprung; 5,7 % var asiater; och 2,3 % vägde < 7 kg. Demografiska variabler och baslinjevariabler var jämförbara mellan grupperna med nirsevimab/nirsevimab, palivizumab/nirsevimab och palivizumab/palivizumab.

Effekten av nirsevimab hos spädbarn med högre risk för svår RSV-sjukdom inklusive extremt prematura spädbarn (GA < 29 veckor) inför deras första RSV-säsong och prematurt födda barn med kronisk lungsjukdom eller barn med hemodynamiskt signifikant medfödd hjärtsjukdom, i åldern ≤ 24 månader, inför deras första eller andra RSV-säsong, fastställs genom extrapolering från effekten av nirsevimab i D5290C00003 och MELODY (primär kohort) baserat på farmakokinetisk exponering (se avsnitt 5.2). I MEDLEY var incidensen av MA RSV LRTI till och med 150 dagar efter dosen 0,6 % (4/616) i nirsevimabgruppen och 1,0 % (3/309) i palivizumab-gruppen under den första RSV-säsongen. Inga fall av MA RSV LRTI förekom till och med 150 dagar efter dos under den andra RSV-säsongen.

Effekten hos 100 spädbarn och barn i åldern ≤ 24 månader med nedsatt immunförsvar, som fick den rekommenderade dosen av nirsevimab, fastställs i MUSIC genom extrapolering från effekten av nirsevimab i D5290C00003 och MELODY (primär kohort) baserat på farmakokinetisk exponering (se avsnitt 5.2). Inga fall av MA RSV LRTI förekom till och med 150 dagar efter dos.

Effekt mot RSV LRTI sjukhusinläggning hos fullgångna och prematura spädbarn (HARMONIE)

I HARMONIE randomiserades totalt 8 058 fullgångna och prematura spädbarn (GA ≥ 29 veckor), som föddes under eller gick in i sin första RSV-säsong, till att få en intramuskulär engångsdos av nirsevimab (50 mg om vikten var < 5 kg eller 100 mg om vikten var ≥ 5 kg vid tidpunkten för doseringen) eller ingen intervention. Vid randomisering var medianåldern 4 månader (intervall: 0 till 12 månader). 48,6 % av spädbarnen var i åldern ≤ 3 månader, 23,7 % var i åldern > 3 till ≤ 6 månader och 27,7 % var i åldern > 6 månader. Av dessa spädbarn var 52,1 % av manligt kön och 47,9 % av

kvinnligt kön. Hälften av spädbarnen föddes under RSV-säsongen. De flesta deltagarna var fullgångna spädbarn med en gestationsålder på ≥ 37 veckor vid födseln (85,2 %).

Det primära effektmåttet för HARMONIE var den totala incidensen av RSV LRTI sjukhusinläggning, som orsakades av bekräftad RSV-infektion, under RSV-säsongen hos fullgångna och prematura spädbarn. Effekten av nirsevimab vid förebyggande av RSV LRTI sjukhusinläggning jämfört med ingen intervention beräknades med hänsyn till uppföljningstiden, för att efterlikna användning under verkliga förhållanden. Mediantiden för uppföljning av deltagarna var 2,3 månader (intervall: 0 till 7,0 månader) i nirsevimabgruppen och 2,0 månader (intervall: 0 till 6,8 månader) i gruppen utan intervention.

Sjukhusinläggning p.g.a. RSV LRTI inträffade hos 11 av 4 037 spädbarn i nirsevimabgruppen (incidens = 0,001) och hos 60 av 4 021 spädbarn i gruppen utan intervention (incidens = 0,006), vilket motsvarar en effekt på 83,2 % (95 % KI, 67,8 till 92,0) vid förebyggande av sjukhusinläggning p.g.a. RSV LRTI under RSV-säsongen, och effekten bibehölls under 180 dagar efter dosering/randomisering (82,7 %; 95 % KI, 67,8 till 91,5).

Skyddets varaktighet

Baserat på kliniska och farmakokinetiska data varar skyddet som nirsevimab ger minst 5 till 6 månader.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Nirsevimabs farmakokinetiska egenskaper baseras på data från enskilda studier och populationsfarmakokinetiska analyser. Farmakokinetiken för nirsevimab var dosproportionell hos barn och vuxna efter administrering av kliniskt relevanta intramuskulära doser inom dosintervallet 25 mg till 300 mg.

Absorption

Efter intramuskulär administrering uppnåddes maximal koncentration inom 6 dagar (intervall 1 till 28 dagar) och den uppskattade absoluta biotillgängligheten var 84 %.

Distribution

Den uppskattade centrala och perifera distributionsvolymen för nirsevimab var 216 ml respektive 261 ml för ett spädbarn som vägde 5 kg. Distributionsvolymen ökar med ökande kroppsvikt.

Metabolism

Nirsevimab är en human IgG1 κ monoklonal antikropp som bryts ned av proteolytiska enzymer med stor spridning i kroppen och som inte metaboliseras av leverenzymer.

Eliminering

Som en typisk monoklonal antikropp elimineras nirsevimab genom intracellulär katabolism och det finns inga tecken på målmedierad clearance vid kliniskt testade doser.

Beräknad eliminering för nirsevimab var 3,42 ml/dag för ett spädbarn som vägde 5 kg och den terminala halveringstiden var cirka 71 dagar. Eliminering för nirsevimab ökar med ökande kroppsvikt.

Särskilda populationer

Etnicitet

Det fanns ingen kliniskt relevant effekt av etnicitet.

Nedsatt njurfunktion

Som en typisk IgG monoklonal antikropp elimineras inte nirsevimab renalt på grund av sin stora molekylvikt, varför förändring i njurfunktionen inte förväntas påverka nirsevimabs eliminering. Hos en individ med nefrotiskt syndrom observerades dock en ökad clearance av nirsevimab i kliniska prövningar.

Nedsatt leverfunktion

IgG monoklonala antikroppar elimineras inte primärt via levern. Hos vissa individer med kronisk leversjukdom som kan associeras med proteinförlust observerades dock en ökad clearance av nirsevimab i kliniska prövningar.

Spädbarn med högre risk och barn som fortfarande är sårbara för svår RSV-sjukdom under deras andra säsong

Det fanns ingen signifikant påverkan av kronisk lungsjukdom hos prematurt födda barn eller hemodynamiskt signifikant medfödd hjärtsjukdom på nirsevimabs farmakokinetik.

Serumkoncentrationerna dag 151 i MEDLEY var jämförbara med serumkoncentrationerna i MELODY.

Hos prematurt födda barn med kronisk lungsjukdom eller barn med hemodynamiskt signifikant medfödd hjärtsjukdom (MEDLEY) och barn med nedsatt immunförsvar (MUSIC), som fick en intramuskulär dos på 200 mg av nirsevimab under deras andra säsong, var exponeringarna för nirsevimab i serum något högre med betydande överlappning jämfört med exponeringarna för nirsevimab i serum i MELODY (se tabell 3).

Tabell 3: Exponering för intramuskulära doser av nirsevimab, medelvärde (standardavvikelse) [intervall], härlett utifrån enskilda populationsfarmakokinetiska parametrar

Studie/Säsong	N (AUC)	AUC ₀₋₃₆₅ mg*dag/ml	AUC _{baslinje CL} mg*dag/ml	N (Serum-koncentration dag 151)	Serum-koncentration dag 151 µg/ml
MELODY (Primär 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/Säsong 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/Säsong 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/Säsong 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/Säsong 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 = area under koncentrationstidskurvan från 0–365 dagar efter dos, AUC_{baslinje CL} = area under serumkoncentrationstidskurvan från post hoc-clearancevärden vid dosering, Serumkoncentration dag 151 = koncentration vid dag 151, besök dag 151 ± 14 dagar.

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

I D5290C00003 och MELODY (primär kohort) observerades en positiv korrelation mellan ett AUC-värde (area under kurvan) i serum, baserat på eliminering vid baslinjen, över 12,8 mg *dag/ml och en lägre incidens av MA RSV LRTI. Den rekommenderade doseringsregimen bestående av en 50 mg eller 100 mg intramuskulär dos för spädbarn under deras första RSV-säsong och en 200 mg intramuskulär dos för barn inför deras andra RSV-säsong valdes på grundval av dessa resultat.

I MEDLEY uppnådde > 80 % av spädbarnen med högre risk för svår RSV-sjukdom, inklusive spädbarn födda extremt prematura (GA < 29 veckor) inför deras första RSV-säsong och spädbarn/barn med kronisk lungsjukdom hos prematura eller hemodynamiskt signifikant medfödd hjärtsjukdom inför deras första eller andra RSV-säsong, exponering för nirsevimab associerade med RSV-skydd (serum-AUC över 12,8 mg*dag/ml) efter en engångsdos (se avsnitt 5.1).

Inför deras första eller andra RSV-säsong uppnådde 75 % (72/96) av spädbarn/barn med nedsatt immunförsvar i MUSIC exponeringar för nirsevimab associerade med RSV-skydd. Vid exkludering av 14 barn med ökad clearance av nirsevimab uppnådde 87 % (71/82) exponeringar för nirsevimab associerade med RSV-skydd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet samt korsreaktivitet i vävnader visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-histidin
L-histidinhydroklorid
L-argininhydroklorid
Sackaros
Polysorbat 80 (E433)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

4 år

Beyfortus kan förvaras i rumstemperatur (20°C–25°C), när det skyddas från ljus, i maximalt 48 timmar. Om denna tid överskrids måste sprutan kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C).
Får ej frysas.
Får ej skakas eller exponeras för direkt värme.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Silikoniserad förfylld spruta av typ I glas med FluroTec-belagd kolvpropp samt Luer lock-spets.

Varje förfylld spruta innehåller 0,5 ml eller 1 ml lösning.

Förpackningsstorlekar:

- 1 förfylld spruta eller 5 förfyllda sprutor utan nålar.
- 1 förfylld spruta förpackad med två separata nålar i olika storlekar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel ska administreras av utbildad sjukvårdspersonal med aseptisk teknik för att säkerställa sterilitet.

Inspektera läkemedlet visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Läkemedlet är en klar till opaliserande, färglös till gul lösning. Injicera inte läkemedlet om vätskan är grumlig, missfärgad eller innehåller stora partiklar eller främmande partiklar.

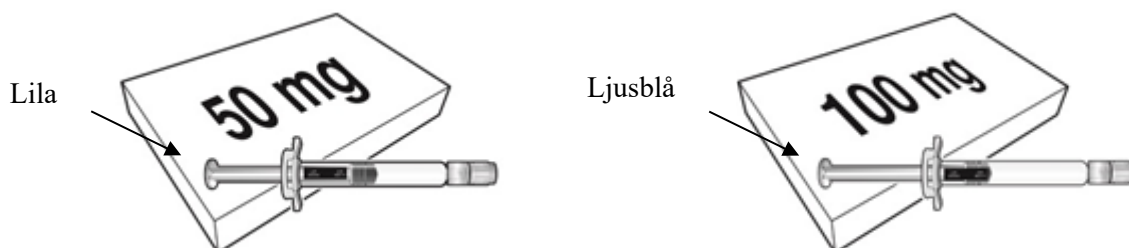
Använd inte den förfyllda sprutan om den har tappats eller skadats eller om säkerhetsförseglingen på kartongen har brutits.

Administreringsanvisningar

Beyfortus finns i 50 mg och en 100 mg förfylld spruta. Kontrollera märkningarna på kartongen och den förfyllda sprutan för att försäkra dig om att du har valt rätt styrka, antingen 50 mg eller 100 mg.

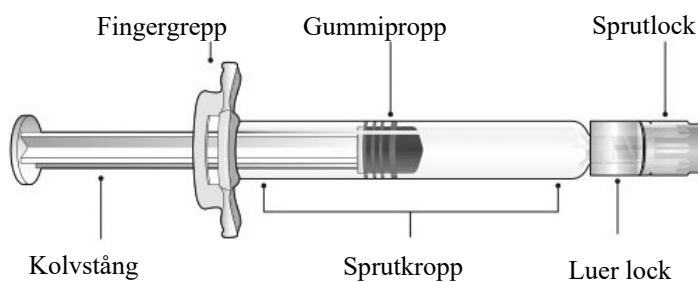
Beyfortus 50 mg (50 mg/0,5 ml) förfylld spruta
med en lila kolvstång.

Beyfortus 100 mg (100 mg/1 ml) förfylld spruta
med en ljusblå kolvstång.



Se figur 1 för komponenter i den förfyllda sprutan.

Figur 1: Komponenter i sprutan med Luer lock-spets



Steg 1: Håll Luer lock-spetsen i ena handen (undvik att hålla i kolvstången eller sprutkroppen), skruva av sprutlocket genom att vrida det moturs med den andra handen.

Steg 2: Fäst en Luer lock-nål på den förfyllda sprutan genom att försiktigt vrida nålen medurs på den förfyllda sprutan tills lätt motstånd känns.

Steg 3: Håll i sprutkroppen med en hand och dra försiktigt nålskyddet rakt av med den andra handen. Håll inte i kolvstången medan du tar bort nålskyddet så att inte gummiproppen rör på sig. Rör inte nålen och låt den inte röra vid någon yta. Sätt inte tillbaka nålskyddet och lösgör inte nålen från sprutan.

Steg 4: Administrera hela innehållet i den förfyllda sprutan som en intramuskulär injektion, helst i den anterolaterala delen av låret. Glutealmuskeln ska inte användas rutinmässigt som injektionsställe på grund av risken för skada på ischiasnerven.

Steg 5: Kassera den använda sprutan omedelbart, tillsammans med nålen, i en avfallsbehållare för vassa föremål eller i enlighet med lokala bestämmelser.

Om två injektioner behövs, upprepa stegen 1–5 på ett annat injektionsställe.

Destruktion

Varje förfylld spruta är endast avsedd för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU1/22/1689/001	50 mg, 1 förfylld spruta för engångsbruk
EU1/22/1689/002	50 mg, 1 förfylld spruta för engångsbruk med nålar
EU1/22/1689/003	50 mg, 5 förfyllda sprutor för engångsbruk
EU1/22/1689/004	100 mg, 1 förfylld spruta för engångsbruk
EU1/22/1689/005	100 mg, 1 förfylld spruta för engångsbruk med nålar
EU1/22/1689/006	100 mg, 5 förfyllda sprutor för engångsbruk

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 31 oktober 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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,
Republiken Korea

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

AstraZeneca AB
Karlebyhusentren, Astraallen
152 57 Södertälje
Sverige

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som lämnas ut mot recept

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c(7) i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG MED 1 FÖRFYLLED SPRUTA ELLER 5 FÖRFYLLEDA SPRUTOR; MED ELLER UTAN NÅLAR****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Beyfortus 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
nirsevimab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta innehåller 50 mg nirsevimab i 0,5 ml (100 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: L-histidin, L-histidinhydroklorid, L-argininhydroklorid, sackaros, polysorbat 80 (E433), vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 förfylld spruta

1 förfylld spruta med 2 nålar

5 förfyllda sprutor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intramuskulärt bruk
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas, skakas eller exponeras för direkt värme.
Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1689/001	1 förfylld spruta utan nålar
EU/1/22/1689/002	1 förfylld spruta med 2 nålar
EU/1/22/1689/003	5 förfyllda sprutor utan nålar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR MÄRKNING, FÖRFYLLED SPRUTA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Beyfortus 50 mg injektionsvätska
nirsevimab
i.m.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

0,5 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG MED 1 FÖRFYLLED SPRUTA ELLER 5 FÖRFYLLEDA SPRUTOR; MED ELLER UTAN NÅLAR****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Beyfortus 100 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
nirsevimab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje förfylld spruta innehåller 100 mg nirsevimab i 1 ml (100 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: L-histidin, L-histidinhydroklorid, L-argininhydroklorid, sackaros, polysorbat 80 (E433), vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 förfylld spruta

1 förfylld spruta med 2 nålar

5 förfyllda sprutor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intramuskulärt bruk
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas, skakas eller exponeras för direkt värme.
Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1689/004	1 förfylld spruta utan nålar
EU/1/22/1689/005	1 förfylld spruta med 2 nålar
EU/1/22/1689/006	5 förfyllda sprutor utan nålar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT, FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Beyfortus 100 mg injektionsvätska
nirsevimab
i.m.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

1 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Beyfortus 50 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta Beyfortus 100 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta nirsevimab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar ditt barn eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan ditt barn får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig och ditt barn.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om ditt barn får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Beyfortus är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan ditt barn ges Beyfortus
3. Hur och när Beyfortus ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Beyfortus ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Beyfortus är och vad det används för

Vad Beyfortus är

Beyfortus är ett läkemedel som ges som en injektion för att skydda spädbarn och barn under 2 års ålder mot *respiratoriskt syncytialvirus* (RSV). RSV är ett vanligt respiratoriskt virus som oftast orsakar milda symtom som liknar förkylning. Särskilt hos spädbarn, sårbara barn och äldre vuxna kan RSV dock orsaka svår sjukdom, bland annat bronkiolit (inflammation i de små luftvägarna i lungan) och lunginflammation (infektion i lungorna) som kan leda till inläggning på sjukhus eller till och med vara livshotande. Viruset är oftast vanligare under vintern.

Beyfortus innehåller den aktiva substansen nirsevimab som är en antikropp (ett protein utformat för att fästa vid ett specifikt mål) som fäster vid ett protein som RSV behöver för att infektera kroppen. Genom att binda vid detta protein blockerar Beyfortus dess funktion, och hindrar därmed viruset från att komma in i och infektera mänskliga celler.

Vad Beyfortus används för

Beyfortus är ett läkemedel som skyddar ditt barn från att få RSV-sjukdom.

2. Vad du behöver veta innan ditt barn ges Beyfortus

Ditt barn ska inte använda Beyfortus om han eller hon är allergisk mot nirsevimab eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Informera ditt barns läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om detta gäller ditt barn. Om du är osäker, kontrollera med ditt barns läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan detta läkemedel ges.

Kontakta läkaren omedelbart om ditt barn visar tecken på en allvarlig allergisk reaktion.

Varningar och försiktighet

Tala omedelbart om för din läkare eller uppsök läkare om du märker några tecken på en **allergisk reaktion**, såsom:

- svårigheter att andas eller svälja
- svullnad i ansiktet, läpparna, tungan eller halsen
- svår klåda i huden, med röda utslag eller upphöjda knölar

Tala med hälso- och sjukvårdspersonal innan ditt barn får Beyfortus om barnet har ett lågt antal blodplättar (vilka hjälper blodet att levera sig), blödningsproblem eller om barnet lätt får blåmärken eller om barnet använder antikoagulantia (ett läkemedel för att förhindra blodproppar).

Vid vissa kroniska hälsoproblem då för mycket protein förloras genom urinen eller tarmen, t.ex. nefrotiskt syndrom och kronisk leversjukdom, kan skyddsnivån för Beyfortus minska.

Beyfortus innehåller 0,1 mg polysorbat 80 per 50 mg (0,5 ml) dos och 0,2 mg per 100 mg (1 ml) dos. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om ditt barn har några kända allergier.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn i åldern 2 till 18 år eftersom det inte har studerats i denna grupp.

Andra läkemedel och Beyfortus

Beyfortus är inte känt för att interagera med andra läkemedel. Tala ändå om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Beyfortus kan ges samtidigt som vacciner som ingår i det nationella barnvaccinationsprogrammet.

3. Hur och när Beyfortus ges

Beyfortus ges av hälso- och sjukvårdspersonal som en injektion i muskeln. Injektionen ges vanligen i den yttre delen av låret.

Den rekommenderade dosen är:

- 50 mg för barn som väger mindre än 5 kg och 100 mg för barn som väger 5 kg eller mer under deras första RSV-säsong.
- 200 mg för barn som fortfarande har hög risk för allvarlig RSV-sjukdom under deras andra RSV-säsong (ges som 2 x 100 mg injektioner på separata ställen).

Beyfortus ska ges före RSV-säsongen. Viruset är oftast vanligare under vintern (känd som RSV-säsongen). Om ditt barn föds under vintern ska Beyfortus ges efter födseln.

Om ditt barn ska genomgå en hjärtoperation (hjärtkirurgi) kan han eller hon få en extra dos av Beyfortus efter operationen för att säkerställa att barnet har tillräckligt skydd för resten av RSV-säsongen.

Om du har ytterligare frågor om användningen av detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningar kan vara:

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 barn)

- utslag
- reaktion vid injektionsstället (t.ex. rodnad, svullnad och smärta där injektionen ges)
- feber

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- allergiska reaktioner

Rapportering av biverkningar

Om ditt barn får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Beyfortus ska förvaras

Din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska ansvarar för förvaring av detta läkemedel och för kassering av oanvänt läkemedel på ett korrekt sätt. Följande uppgifter är avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C–8°C). Efter att Beyfortus tagits ut ur kylskåpet måste vaccinet förvaras i rumstemperatur (20°C–25°C), skyddas mot ljus och användas inom 48 timmar eller kasseras.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Får ej frysas, skakas eller exponeras för direkt värme.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är nirsevimab.
 - En förfylld spruta med 0,5 ml lösning innehåller 50 mg nirsevimab.
 - En förfylld spruta med 1 ml lösning innehåller 100 mg nirsevimab.
- Övriga innehållsämnen är L-histidin, L-histidinhydroklorid, L-argininhydroklorid, sackaros, polysorbat 80 (E433) och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Beyfortus är en färglös till gul injektionsvätska, lösning.

Beyfortus finns som:

- 1 förfylld spruta eller 5 förfyllda sprutor utan nålar.
- 1 förfylld spruta förpackad med två separata nålar i olika storlekar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrike

Tillverkare

AstraZeneca AB
Karlebyhusentren, Astraallen
152 57 Södertälje
Sverige

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 2 710.54.00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 2 4942 480

Česká republika

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

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 4516 7000

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30.210.8009111

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 2 710.54.00

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Inspektera Beyfortus visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Beyfortus är en klar till opaliserande, färglös till gul lösning. Injicera inte Beyfortus om vätskan är grumlig, missfärgad eller innehåller stora partiklar eller främmande partiklar.

Använd inte Beyfortus förfylld spruta om den har tappats eller skadats eller om säkerhetsförseglingen på kartongen har brutits.

Administrera hela innehållet i den förfyllda sprutan som en intramuskulär injektion, helst i den anterolaterala delen av låret. Glutealmuskeln ska inte användas rutinmässigt som injektionsställe på grund av risken för skada på ischiasnerven.