

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Beyfortus 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Beyfortus 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Beyfortus 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 50 mg nirsevimab i 0,5 ml (100 mg/ml).

Beyfortus 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 100 mg nirsevimab i 1 ml (100 mg/ml).

Nirsevimab er et humant immunglobulin G1 kappa (IgG1 κ) monoklonalt antistof fremstillet i kinesiske hamster-ovarieceller (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 0,1 mg polysorbat 80 (E433) i hver 50 mg (0,5 ml) dosis og 0,2 mg i hver 100 mg (1 ml) dosis (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektionsvæske).

Klar til opaliserende, farveløs til gul opløsning med pH 6,0.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Beyfortus er indiceret til at forebygge respiratorisk syncytialvirus (RSV)-sygdom i nedre luftveje hos:

- i. Nyfødte og spædbørn i løbet af deres første RSV-sæson
- ii. Børn i alderen op til 24 måneder, som fortsat er sårbare over for svær RSV-sygdom i løbet af deres anden RSV-sæson (se pkt. 5.1).

Beyfortus bør anvendes i overensstemmelse med officielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Spædbørn i løbet af deres første RSV-sæson

Den anbefalede dosis er en enkeltdosis på 50 mg, som administreres intramuskulært, til spædbørn med

en legemsvægt <5 kg og en enkeltdosis på 100 mg, som administreres intramuskulært, til spædbørn med en legemsvægt ≥5 kg.

Beyfortus bør administreres fra fødslen til spædbørn født i RSV- sæsonen. For andre børn født uden for sæsonen bør Beyfortus fortrinsvist administreres før RSV-sæsonen.

Dosering til spædbørn med en legemsvægt fra 1,0 kg til <1,6 kg er baseret på ekstrapolering; der foreligger ingen kliniske data. Eksponering hos spædbørn <1 kg forventes at give højere eksponering end hos spædbørn, der vejer mere. Fordele og risici ved anvendelse af nirsevimab til spædbørn <1 kg bør overvejes grundigt.

Der foreligger begrænsede data om ekstremt præmature spædbørn (gestationsalder [GA] <29 uger), som er under 8 uger gamle. Der foreligger ingen data om spædbørn med en postmenstruel alder (gestationsalder ved fødslen plus kronologisk alder) på under 32 uger (se pkt. 5.1).

Børn som fortsat er sårbare over for RSV-sygdom i løbet af deres anden RSV-sæson

Den anbefalede dosis er en enkeltdosis på 200 mg, som administreres som to intramuskulære injektioner (2 x 100 mg). Beyfortus skal fortrinsvist administreres før starten af den anden RSV-sæson.

Til personer, der gennemgår hjerteoperation med kardiopulmonal bypass, kan en yderligere dosis administreres, så snart personen er stabil efter operationen for at sikre tilstrækkelige nirsevimab-serumniveauer. Den yderligere dosis skal, hvis den administreres inden for 90 dage efter modtagelse af den første dosis af Beyfortus, være på 50 mg eller 100 mg afhængigt af legemsvægt i løbet af den første RSV-sæson eller 200 mg i løbet af den anden RSV-sæson. Hvis der er gået mere end 90 dage siden den første dosis, kan den yderligere dosis være en enkeltdosis på 50 mg uanset legemsvægt i løbet af den første RSV-sæson eller 100 mg i løbet af den anden RSV-sæson, for at dække resten af RSV-sæsonen.

Nirsevimabs sikkerhed og virkning hos børn i alderen 2 til 18 år er ikke fastlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Beyfortus er kun til intramuskulær injektion.

Det administreres intramuskulært, fortrinsvis i den anterolaterale del af låret. Glutealmusklen må ikke bruges rutinemæssigt som injektionssted på grund af risikoen for beskadigelse af iskiasnerven. Hvis der kræves to injektioner, skal der vælges forskellige injektionssteder.

For instruktioner om særlige håndteringskrav, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Overfølsomhed inklusive anafylaksi

Der er blevet rapporteret alvorlige overfølsomhedsreaktioner efter administration af Beyfortus. Der er

blevet observeret anafylaksi med humant immunglobulin G1 (IgG1) monoklonale antistoffer. Hvis der opstår tegn og symptomer på anafylaksi eller anden klinisk signifikant overfølsomhedsreaktion, skal administrationen straks afbrydes og passende lægemidler og/eller understøttende behandling igangsættes.

Klinisk signifikante blødningsforstyrrelser

Som med alle andre intramuskulære injektioner skal nirsevimab gives med forsigtighed til personer med trombocytopeni eller enhver koagulationsforstyrrelse.

Polysorbat 80 (E433)

Dette lægemiddel indeholder 0,1 mg polysorbat 80 i hver 50 mg (0,5 ml) dosis og 0,2 mg i hver 100 mg (1 ml) dosis. Polysorbater kan medføre allergiske reaktioner.

Immunokompromitterede børn

Hos nogle immunokompromitterede børn med proteintabende lidelser er der i kliniske studier observeret en høj clearance af nirsevimab (se pkt. 5.2), og nirsevimab giver muligvis ikke samme beskyttelsesniveau hos disse personer.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. Monoklonale antistoffer har typisk ikke signifikant interaktionspotentiale, da de ikke direkte påvirker cytokrom P450-enzymen og ikke er substrater for hepatiske eller renale transportører. Indirekte virkninger på cytokrom P450-enzymen er usandsynlige, da målet for nirsevimab er en eksogen virus.

Nirsevimab interfererer ikke med *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) eller hurtige diagnostiske analyser til detektion af RSV-antigen, der anvender kommercielt tilgængelige antistoffer målrettet det antigene site I, II eller IV på RSV-fusion(F)-proteinet.

Samtidig administration med vacciner

Da nirsevimab er et monoklonalt antistof, en passiv immunisering specifik for RSV, forventes det ikke at interferere med det aktive immunrespons på samtidigt administrerede vacciner.

Der er begrænset erfaring med samtidig administration med vacciner. Når nirsevimab blev givet sammen med rutinemæssige børnevacciner i kliniske studier, svarede sikkerheds- og reaktogenicitetsprofilen for det samtidigt administrerede regime til, når børnevaccinerne blev givet alene. Nirsevimab kan gives samtidig med børnevacciner.

Nirsevimab må ikke blandes med anden vaccine i samme sprøjte eller hætteglas (se pkt. 6.2). Når det administreres samtidig med injicerbare vacciner, bør produkterne gives med separate sprøjter og på forskellige injektionssteder.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Ikke relevant.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Den hyppigste bivirkning var udslæt (0,7 %), der opstod inden for 14 dage efter dosis. De fleste tilfælde var lette til moderate i intensitet. Derudover blev der rapporteret om pyreksi og reaktioner på injektionsstedet med en hyppighed på henholdsvis 0,5 % og 0,3 % inden for 7 dage efter dosis.

Reaktioner på injektionsstedet var ikke alvorlige.

Tabel over bivirkninger

Tabel 1 viser bivirkningerne rapporteret hos 2.966 fuldbårne og præmature spædbørn (GA $\geq$ 29 uger), som fik nirsevimab i kliniske studier, og efter markedsføring (se pkt. 4.4).

Bivirkninger rapporteret fra kontrollerede kliniske studier er klassificeret efter MedDRA systemorganklasse. Inden for hver systemorganklasse er foretrukne termer opstillet efter faldende frekvens og derefter efter faldende alvorlighed. Frekvensen af bivirkninger er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til < 1.000); meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkninger

MedDRA systemorganklasse	MedDRA foretrukken term	Hyppighed
Immunsystemet	Overfølsomhed ^a	Ikke kendt
Hud og subkutane væv	Udslæt ^b	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktioner på injektionsstedet ^c	Ikke almindelig
	Pyreksi	Ikke almindelig

^a Bivirkning fra spontan rapportering.

^b Udslæt blev defineret ved følgende grupperede foretrukne termer: udslæt, makulopapuløst udslæt og makuløst udslæt.

^c Reaktion på injektionsstedet blev defineret ved følgende grupperede foretrukne termer: reaktion på injektionsstedet, smerter på injektionsstedet, induration på injektionsstedet, ødem på injektionsstedet og hævelse på injektionsstedet.

Spædbørn med højere risiko for svær RSV-sygdom i deres første sæson

Sikkerheden blev evalueret i MEDLEY hos 918 spædbørn med højere risiko for svær RSV-sygdom, herunder 196 ekstremt præmature spædbørn (GA < 29 uger) og 306 spædbørn med kronisk lungesygdom grundet præmaturitet, eller hæmodynamisk signifikant medfødt hjertesygdom, der gik ind i deres første RSV-sæson og som fik nirsevimab (n=614) eller palivizumab (n = 304). Sikkerhedsprofilen af nirsevimab hos spædbørn, som fik nirsevimab i deres første RSV-sæson, var sammenlignelig med palivizumab-komparatoren og i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen af nirsevimab hos fuldbårne og præmature spædbørn GA ≥ 29 uger (D5290C00003 og MELODY).

Spædbørn som fortsat er sårbare over for svær RSV-sygdom i deres anden sæson

Sikkerheden blev evalueret i MEDLEY hos 220 børn med kronisk lungesygdom grundet præmaturitet eller hæmodynamisk signifikant medfødt hjertesygdom, der fik nirsevimab eller palivizumab i deres første RSV-sæson og fortsat fik nirsevimab, da de gik ind i deres anden RSV-sæson (180 børn fik nirsevimab i både sæson 1 og 2, 40 fik palivizumab i sæson 1 og nirsevimab i sæson 2). Sikkerhedsprofilen af nirsevimab hos børn, som fik nirsevimab i deres anden RSV-sæson var i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen af nirsevimab hos fuldbårne og præmature spædbørn GA ≥ 29 uger (D5290C00003 og MELODY).

Sikkerheden blev også evalueret i MUSIC, et åbent, ukontrolleret, enkeltdosis-studie hos 100 immunokompromitterede spædbørn og børn ≤ 24 måneder, som fik nirsevimab i deres første eller anden RSV-sæson. Dette inkluderede personer med mindst en af de følgende lidelser: Immundeficiens (kombineret, antistof eller anden ætiologi) (n = 33), systemisk højdosis kortikosteroid-kemoterapi (n = 29), organ- eller knoglemarvstransplantation (n = 16), som får immunosuppressiv kemoterapi (n = 20), anden immunosuppressiv behandling (n = 15) og hiv-infektion (n = 8). Sikkerhedsprofilen af nirsevimab var i overensstemmelse med den forventede for en population af immunokompromitterede børn og med sikkerhedsprofilen af nirsevimab hos fuldbårne og præmature spædbørn GA ≥ 29 uger (D5290C00003 og MELODY).

Sikkerhedsprofilen af nirsevimab hos børn i løbet af deres anden RSV-sæson var i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen af nirsevimab observeret i løbet af deres første RSV-sæson.

Fuldbårne og præmature spædbørn, der gik ind i deres første RSV-sæson

Sikkerheden af nirsevimab blev også evalueret i HARMONIE, et åbent, randomiseret multicenterstudie hos 8.034 fuldbårne og præmature børn ($GA \geq 29$ uger), der gik ind i deres første RSV-sæson (ikke berettiget til palivizumab), som fik nirsevimab ($n = 4.016$) eller ikkeintervention ($n = 4.018$) til forebyggelse af RSV LRTI-indlæggelser. Sikkerhedsprofilen af nirsevimab, som blev administreret i den første RSV-sæson, var i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen for nirsevimab i de placebo-kontrollerede studier (D5290C00003 og MELODY).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen specifik behandling for en overdosis med nirsevimab. I tilfælde af en overdosis skal personen overvåges for forekomsten af bivirkninger og gives symptomatisk behandling efter behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunsera og immunoglobuliner, antivirale monoklonale antistoffer, ATC-kode: J06BD08

Virkningsmekanisme

Nirsevimab er et rekombinant neutraliserende humant IgG1 κ , langtidsvirkende monoklonalt antistof mod præfusionskonformationen af RSV-F-proteinet, som er blevet modificeret med en tripele aminosyresubstitution (YTE) i Fc-regionen for at forlænge serumhalveringstiden. Nirsevimab binder til en højt konserveret epitop i antigenbindingsstedet på præfusionsproteinet med dissociationskonstanter $K_D = 0,12$ nM og $K_D = 1,22$ nM for henholdsvis RSV subtype A- og B-stammer. Nirsevimab hæmmer det essentielle membranfusionstrin i virusindtrængningsprocessen, hvilket neutraliserer virus og blokerer celle-til-celle fusion.

Farmakodynamisk virkning

Antiviral aktivitet

Nirsevimabs cellekulturneutraliserende aktivitet mod RSV blev målt i en dosis-responsmodel ved anvendelse af dyrkede Hep 2-celler. Nirsevimab neutraliserede RSV-A- og RSV-B-isolater med mediane EC_{50} -værdier på henholdsvis 3,2 ng/ml (interval 0,48 til 15 ng/ml) og 2,9 ng/ml (interval 0,3 til 59,7 ng/ml). De kliniske RSV-isolater (70 RSV-A og 49 RSV-B) blev indsamlet mellem 2003 og 2017 fra individer i USA, Australien, Holland, Italien, Kina og Israel og kodede for de mest almindelige RSV-F-sekvens-polymorfismer fundet blandt cirkulerende stammer.

Nirsevimab viste *in vitro*-binding til immobiliseret human Fc γ Rs (Fc γ RI, Fc γ RIIA, Fc γ RIIB og Fc γ RIII) og ækvivalent neutraliserende aktivitet sammenlignet med parentale monoklonale antistoffer, IG7 og IG7-TM (Fc-region modificeret til at reducere FcR-binding og effektorfunktion). I en bomuldsrottemodel for RSV-infektion udviste IG7 og IG7-TM en sammenlignelig dosisafhængig reduktion i RSV-replikation i lungerne og concha nasalis, hvilket kraftigt tyder på, at beskyttelse mod RSV-infektion er afhængig af nirsevimab-neutraliseringsaktivitet snarere end Fc-medieret effektorfunktion.

Antiviral resistens

I cellekultur

Flugtvarianter blev udvalgt efter tre passager i cellekultur af RSV A2- og B9320-stammer i nærvær af nirsevimab. Rekombinante RSV-A-varianter, der viste reduceret følsomhed over for nirsevimab, inkluderede dem med identificerede substitutioner, N67I+N208Y (103 fold sammenlignet med reference). Rekombinante RSV-B-varianter, der viste reduceret følsomhed over for nirsevimab, inkluderede dem med identificerede substitutioner, N208D (>90.000 fold), N208S (>24.000 fold), K68N+N201S (>13.000 fold) eller K68N+N208S (>90.000 fold). Alle resistens-associerede substitutioner identificeret blandt neutraliserende flugtvarianter var lokaliseret i nirsevimab-bindingsstedet (aminozyrer 62-69 og 196-212) og blev vist at reducere bindingsaffinitet til RSV F-protein.

I kliniske studier

I MELODY, MEDLEY og MUSIC havde ingen forsøgspersoner med medicinsk behandlet RSV-infektion i nedre luftveje (MA RSV LRTI) et RSV-isolat indeholdende nirsevimab-resistens-associerede substitutioner i nogen af behandlingsgrupperne.

I D5290C00003 (forsøgspersoner, der fik en enkeltdosis på 50 mg nirsevimab uanset vægt på doseringstidspunktet), havde 2 ud af 40 forsøgspersoner i nirsevimab-gruppen med MA RSV LRTI et RSV-isolat indeholdende nirsevimab-resistens-associerede substitutioner. Ingen forsøgspersoner i placebogruppen havde et RSV-isolat indeholdende nirsevimab-resistens-associeret substitution. Rekombinante RSV B-varianter, der huser de identificerede I64T+K68E+I206M+Q209R (>447,1 fold) eller N208S (>386,6 fold) F-proteinsekvensvariationer i nirsevimab-bindingsstedet, medførte reduceret følsomhed over for nirsevimab-neutralisering.

Nirsevimab bibeholdt aktivitet mod rekombinant RSV med palivizumab-resistens-associerede substitutioner identificeret i molekylære epidemiologiske studier og i neutraliserende flugtvarianter af palivizumab. Det er muligt, at varianter, der er resistente over for nirsevimab, kan have krydsresistens over for andre monoklonale antistoffer rettet mod F-proteinet i RSV.

Immunogenicitet

Anti-lægemiddel antistoffer (*anti-drug antibodies* (ADA)) blev almindeligvis påvist.

Under tilstedeværelse af høje koncentrationer af lægemidlet har det anvendte immunogenicitetsassay begrænsninger med hensyn til at måle ADA'er ved tidlig indtræden (før dag 361), og derfor er forekomsten af ADA muligvis ikke endegyldigt bestemt. Indvirkningen på clearance af nirsevimab er usikker. Forsøgspersoner, som var ADA-positive ved dag 361 havde reducerede nirsevimab-koncentrationer ved dag 361 sammenlignet med forsøgspersoner, som fik nirsevimab og var ADA-negative.

Indvirkningen af ADA på nirsevimabs virkning er ikke blevet fastlagt. Der blev ikke observeret tegn på indvirkning af ADA på sikkerheden.

Klinisk virkning

Nirsevimabs virkning og sikkerhed blev evalueret i to randomiserede, dobbelt-blindede, placebokontrollerede multicenterstudier (D5290C00003 [Fase IIb] og MELODY [Fase III]) til forebyggelse af MA RSV LRTI (RSV-infektion i de nedre luftveje) hos fuldbårne og præmature børn (GA $\geq$ 29 uger), der gik ind i deres første RSV-sæson. Nirsevimabs sikkerhed og farmakokinetik blev ligeledes evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, palivizumab-kontrolleret multicenterstudie (MEDLEY [Fase II/III]) hos spædbørn GA <35 uger med højere risiko for svær RSV-sygdom, herunder ekstremt præmature spædbørn (GA <29 uger) samt spædbørn med kronisk lungesygdom grundet præmaturitet eller med hæmodynamisk signifikant medfødt hjertesygdom, der gik ind i deres

første RSV-sæson samt børn med kronisk lungesygdom grundet præmaturitet eller hæmodynamisk signifikant medfødt hjertesygdom, der gik ind i deres anden RSV-sæson. Nirsevimabs sikkerhed og farmakokinetik blev også evalueret i et åbent, ukontrolleret, enkelt dosis, multicenter studie (MUSIC [Fase II]) hos immunokompromitterede spædbørn og børn i alderen ≤ 24 måneder.

Virkning og sikkerhed af nirsevimab blev også evalueret i et åbent, randomiseret multicenterstudie (HARMONIE, fase IIIb)), sammenlignet med ikkeintervention, til forebyggelse af RSV LRTI-indlæggelser hos fuldbårne og præmature spædbørn ($GA \geq 29$ uger) født i eller som gik ind i deres første RSV-sæson (ikke berettiget til palivizumab).

Virkning mod MA RSV LRTI (medicinsk behandlet RSV-infektion i de nedre luftveje), indlæggelse med MA RSV LRTI og meget svær MA RSV LRTI hos fuldbårne og præmature børn (D5290C00003 og MELODY)

Studie D5290C00003 randomiserede i alt 1.453 meget og moderat præmature spædbørn ($GA \geq 29$ til <35 uger), der gik ind i deres første RSV-sæson (2:1), til at modtage en enkelt intramuskulær dosis på 50 mg nirsevimab eller placebo. Ved randomisering var 20,3 % $GA \geq 29$ til <32 uger; 79,7 % $GA \geq 32$ til <35 uger; 52,4 % var drenge; 72,2 % var hvide; 17,6 % var af afrikansk oprindelse; 1,0 % var asiater; 59,5 % vejede <5 kg (17,0 % $<2,5$ kg); 17,3 % af spædbørnene var i alder $\leq 1,0$ måned, 35,9 % var $>1,0$ til $\leq 3,0$ måneder, 32,6 % var $>3,0$ til $\leq 6,0$ måneder, og 14,2 % var $>6,0$ måneder.

MELODY (Primær kohorte) randomiserede i alt 1.490 fuldbårne og sent præmature spædbørn ($GA \geq 35$ uger), der gik ind i deres første RSV-sæson (2:1), til at modtage en enkelt intramuskulær dosis af nirsevimab (50 mg nirsevimab, hvis vægt <5 kg, eller 100 mg nirsevimab, hvis vægt ≥ 5 kg på doseringstidspunktet) eller placebo. Ved randomisering var 14,0 % $GA \geq 35$ til <37 uger; 86,0 % $GA \geq 37$ uger; 51,6 % var drenge; 53,5 % var hvide; 28,4 % var af afrikansk oprindelse; 3,6 % var asiater; 40,0 % vejede <5 kg (2,5 % $<2,5$ kg); 24,5 % af spædbørnene var i alder $\leq 1,0$ måned, 33,4 % var $>1,0$ til $\leq 3,0$ måneder, 32,1 % var $>3,0$ til $\leq 6,0$ måneder, og 10,0 % var $>6,0$ måneder.

Studierne ekskluderede spædbørn med kronisk lungesygdom grundet præmaturitet/bronkopulmonal dysplasi eller hæmodynamisk signifikant medfødt hjertesygdom (undtagen spædbørn med ukompliceret medfødt hjertesygdom) i anamnesen. Demografiske og *baseline* karakteristika var sammenlignelige mellem nirsevimab- og placebogruppen i begge studier.

Det primære endepunkt for D5290C00003 og MELODY (Primær kohorte) var incidensen af medicinsk behandlet infektion i nedre luftveje (inklusive indlæggelser) forårsaget af RT-PCR-bekræftet RSV (MA RSV LRTI), hovedsageligt karakteriseret som bronkiolitis eller pneumoni, til og med 150 dage efter dosering. Tegn på LRTI blev defineret ved at have et af følgende fund ved fysisk undersøgelse indikerende involvering af nedre luftveje (f.eks. rhonki, rallelyd, knitrede eller hvæsende vejrtrækning); og mindst ét alvorligt klinisk fund (forhøjet respirationsfrekvens, hypoxæmi, akut hypoxisk eller respiratorisk svigt, nyopstået apnø, spil af næsefløje, indtrækninger, grynten eller dehydrering på grund af vejrtrækningsbesvær). Det sekundære endepunkt var incidensen af indlæggelser af spædbørn med MA RSV LRTI. RSV-indlæggelser blev defineret som indlæggelser for LRTI med en positiv RSV-test eller forværring af respiratorisk status og positiv RSV-test hos en allerede indlagt patient. Meget svær MA RSV LRTI blev også evalueret, defineret som indlæggelse med MA RSV LRTI og behov for supplerende ilt eller intravenøs væske.

Nirsevimabs virkning mod MA RSV LRTI, indlæggelse med MA RSV LRTI og meget svær MA RSV LRTI, hos fuldbårne og præmature spædbørn ($GA \geq 29$ uger), der gik ind i deres første RSV-sæson, er vist i tabel 2.

Tabel 2: Virkning hos fuldbårne og præmature børn mod MA RSV LRTI, indlæggelse med MA RSV LRTI og meget svær MA RSV LRTI, til og med 150 dage efter dosering, D5290C00003 og MELODY (Primær kohorte)

Gruppe	Behandling	N	Incidens % (n)	Virkning ^a (95 % KI)
Virkning hos spædbørn mod MA RSV LRTI til og med 150 dage efter dosis				
Meget og moderat præmature børn GA ≥ 29 til <35 uger (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	2,6 (25)	70,1 % (52,3; 81,2) ^c
	Placebo	484	9,5 (46)	
Fuldbårne og sent præmature børn GA ≥35 uger (MELODY Primær kohorte)	Nirsevimab	994	1,2 (12)	74,5 % (49,6; 87,1) ^c
	Placebo	496	5,0 (25)	
Virkning hos spædbørn mod indlæggelse med MA RSV LRTI til og med 150 dage efter dosis				
Meget og moderat præmature børn GA ≥ 29 til <35 uger (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	0,8 (8)	78,4 % (51,9; 90,3) ^c
	Placebo	484	4,1 (20)	
Fuldbårne og sent præmature børn GA ≥35 uger (MELODY Primær kohorte)	Nirsevimab	994	0,6 (6)	62,1 % (-8,6; 86,8)
	Placebo	496	1,6 (8)	
Virkning hos spædbørn mod meget svær MA RSV LRTI til og med 150 dage efter dosis				
Meget og moderat præmature børn GA ≥ 29 til <35 uger (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	0,4 (4)	87,5 % (62,9; 95,8) ^d
	Placebo	484	3,3 (16)	
Fuldbårne og sent præmature børn GA ≥35 uger (MELODY Primær kohorte)	Nirsevimab	994	0,5 (5)	64,2 % (-12,1; 88,6) ^d
	Placebo	496	1,4 (7)	

^a Baseret på en relativ risikoreduktion *versus* placebo.

^b Alle forsøgspersoner, som modtog 50 mg, uanset vægt på doseringstidspunktet.

^c PræsPECificeret multiplicitetkontrolleret; p-værdi = <0,001.

^d Ikke multiplicitetskontrolleret.

Subgruppeanalyser af det primære effekt-endepunkt efter gestationsalder, køn, race og region viste, at resultaterne var i overensstemmelse med den samlede population.

Sværhedsgraden af gennembrudstilfælde hos forsøgspersoner indlagt for MA RSV LRTI blev vurderet. Procentdelen af forsøgspersoner, der krævede supplerende ilt, var 44,4 % (4/9) *versus* 81,0 % (17/21), procentdelen af forsøgspersoner, der krævede vedvarende overtryk i luftvejene [CPAP]/high flow næsekanyler [HFNC] var 11,1 % (1/9) *versus* 23,8 % (5/21), og 0 % (0/9) *versus* 28,6 % (6/21) forsøgspersoner blev indlagt på intensivafdeling for henholdsvis nirsevimab *versus* placebo.

MELODY fortsatte med at inkludere spædbørn efter den primære analyse, og samlet set blev 3.012 spædbørn randomiseret til at modtage Beyfortus (n = 2.009) eller placebo (n = 1.003). Nirsevimabs virkning mod MA RSV LRTI, indlæggelse med MA RSV LRTI og meget svær MA RSV LRTI var, til og med 150 dage efter dosis, en relativ risikoreduktion på henholdsvis 76,4 % (95 % KI 62,3; 85,2), 76,8 % (95 % KI 49,4; 89,4) og 78,6 % (95 % KI 48,8; 91,0).

Hyppigheden af MA RSV LRTI-hændelser i den anden sæson (dag 361 til dag 510 efter dosering) var sammenlignelig i begge behandlingsgrupper [19 (1,0 %) fik nirsevimab, og 10 (1,0 %) fik placebo].

Virkning mod MA RSV LRTI hos spædbørn med højere risiko og børn, som fortsat er sårbare over for svær

RSV-sygdom i deres anden sæson (MEDLEY og MUSIC)

MEDLEY randomiserede i alt 925 spædbørn med højere risiko for svær RSV-sygdom, inklusive spædbørn med kronisk lungesygdom grundet præmaturitet eller hæmodynamisk signifikant medfødt hjertesygdom og præmature spædbørn GA <35 uger, der gik ind i deres første RSV-sæson. Spædbørnene fik en enkelt intramuskulær dosis (2:1) af nirsevimab (50 mg nirsevimab, hvis vægt <5 kg, eller 100 mg nirsevimab, hvis vægt ≥5 kg på doseringstidspunktet), efterfulgt af 4 intramuskulære doser af placebo én gang om måneden i fire måneder eller 5 intramuskulære doser på 15 mg/kg palivizumab én gang om måneden i fem måneder. Ved randomisering var 21,6 % GA <29 uger; 21,5 % var GA ≥ 29 til <32 uger; 41,9 % var GA ≥ 32 til <35 uger; 14,9 % var GA ≥35 uger. Af disse spædbørn havde 23,5 % kronisk lungesygdom grundet præmaturitet; 11,2 % havde hæmodynamisk signifikant medfødt hjertesygdom; 53,5 % var drenge; 79,2 % var hvide; 9,5 % var af afrikansk oprindelse; 5,4 % var asiater; 56,5 % vejede <5 kg (9,7% <2,5 kg); 11,4 % af spædbørnene var i alder ≤1,0 måned, 33,8 % var >1,0 til ≤3,0 måneder, 33,6 % var >3,0 måneder til ≤6,0 måneder, og 21,2 % var >6,0 måneder.

Børn med højere risiko for svær RSV-sygdom med kronisk lungesygdom grundet præmaturitet eller hæmodynamisk signifikant medfødt hjertesygdom i alderen ≤24 måneder, som fortsat er sårbare, fortsatte i studiet i deres anden sæson. Forsøgspersoner, som fik nirsevimab i deres første RSV-sæson fik en anden enkeltdosis på 200 mg nirsevimab, da de gik ind i deres anden RSV-sæson (n = 180) efterfulgt af 4 intramuskulære doser af placebo én gang om måneden i fire måneder. Forsøgspersoner, som fik palivizumab i deres første RSV-sæson blev randomiserede 1:1 til enten nirsevimab- eller palivizumab-gruppen, da de gik ind i deres anden RSV-sæson. Forsøgspersoner i nirsevimab-gruppen (n = 40) fik en fast enkeltdosis på 200 mg efterfulgt af 4 intramuskulære doser af placebo én gang om måneden i fire måneder. Forsøgspersoner i palivizumab-gruppen (n = 42) fik 5 intramuskulære doser på 15 mg/kg palivizumab én gang om måneden i fem måneder. Blandt disse børn havde 72,1 % kronisk lungesygdom grundet præmaturitet, 30,9 % havde hæmodynamisk signifikant medfødt hjertesygdom, 57,6 % var drenge, 85,9 % var hvide, 4,6 % var af afrikansk oprindelse, 5,7 % var asiatiske og 2,3 % vejede <7 kg. Demografi og *baseline*-karakteristika var sammenlignelige mellem nirsevimab/nirsevimab-, palivizumab/nirsevimab- og palivizumab/palivizumab-grupperne.

Nirsevimabs virkning hos spædbørn med højere risiko for svær RSV-sygdom herunder ekstremt præmature spædbørn (GA <29 uger), der gik ind i deres første RSV-sæson, og børn med kronisk lungesygdom grundet præmaturitet eller hæmodynamisk signifikant medfødt hjertesygdom i alderen ≤24 måneder, der gik ind i deres første eller anden RSV-sæson, er fastsat ved ekstrapolering fra nirsevimabs virkning i D5290C00003 og MELODY (Primær kohorte) baseret på farmakokinetisk eksponering (se pkt. 5.2). I MEDLEY var forekomsten af MA RSV LRTI til og med 150 dage efter dosis 0,6 % (4/616) i nirsevimab-gruppen og 1,0 % (3/309) i palivizumab-gruppen i den første RSV-sæson. Der var ingen tilfælde af MA RSV LRTI i løbet af 150 dage efter dosering i den anden RSV-sæson.

I MUSIC blev virkningen hos 100 immunokompromitterede spædbørn og børn i alderen ≤24 måneder, som fik den anbefalede dosis af nirsevimab, fastsat ved ekstrapolering fra virkningen af nirsevimab i D5290C00003 og MELODY (primære kohorte) baseret på farmakokinetisk eksponering (se pkt. 5.2). Der var ingen tilfælde af MA RSV LRTI i løbet af 150 dage efter dosering.

Virkning mod RSV LRTI-indlæggelser hos fuldbårne og præmature spædbørn (HARMONIE)

HARMONIE randomiserede i alt 8.058 fuldbårne og præmature spædbørn (GA ≥ 29), født i eller som gik ind i deres første RSV-sæson, og fik en enkelt intramuskulær dosis nirsevimab (50 mg hvis vægt <5 kg eller 100 mg hvis vægt ≥5 kg på doseringstidspunktet) eller ikkeintervention. Ved randomisering var medianalderen 4 måneder (interval: 0 to 12 måneder). 48,6 % af spædbørnene var ≤3 måneder; 23,7 % var >3 til ≤6 måneder; og 27,7 % var >6 måneder. Af disse spædbørn var 52,1 % drenge og 47,9 % var piger. Halvdelen af spædbørnene var født i RSV-sæsonen. De fleste patienter var fuldbårne spædbørn med GA ved fødsel på ≥37 uger (85,2 %).

Det primære endepunkt for HARMONIE var den overordnede incidens af RSV LRTI-indlæggelser i RSV-sæsonen hos fuldbårne og præmature spædbørn forårsaget af bekræftet RSV-infektion.

Virkningen af nirsevimab til forebyggelse af RSV LRTI-indlæggelser sammenlignet med ikkeintervention blev estimeret under hensyntagen til opfølgningstiden for at efterligne brugen under virkelige forhold. Den mediane opfølgningstid for deltagerne var 2,3 måneder (interval: 0 til 7,0 måneder) i nirsevimab-gruppen og 2,0 måneder (interval: 0 til 6,8 måneder) i ikkeinterventionsgruppen.

RSV LRTI-indlæggelser forekom hos 11 ud af 4.037 spædbørn i nirsevimab-gruppen (incidensrate = 0,001) og hos 60 ud af 4.021 spædbørn i ikkeinterventions-gruppen (incidensrate = 0,006), svarende til en virkning på 83,2 % (95% KI, 67,8 til 92,0) i forebyggelsen af RSV LRTI-indlæggelser i RSV-sæsonen, og virkningen blev opretholdt i 180 dage efter dosering/randomisering (82,7 %; 95 % KI, 67,8 til 91,5).

Varighed af beskyttelse

Baseret på kliniske og farmakokinetiske data er nirsevimabs beskyttelsesvarighed mindst 5 til 6 måneder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Nirsevimabs farmakokinetiske egenskaber er baseret på data fra individuelle studier og populationsfarmakokinetiske analyser. Nirsevimabs farmakokinetik var dosisproportional hos børn og voksne efter administration af klinisk relevante intramuskulære doser over et dosis- område på 25 mg til 300 mg.

Absorption

Efter intramuskulær administration blev den maksimale koncentration nået inden for 6 dage (interval 1 til 28 dage), og den estimerede absolutte biotilgængelighed var 84 %.

Fordeling

Nirsevimabs estimerede centrale og perifere distributionsvolumen var henholdsvis 216 ml og 261 ml for et spædbarn på 5 kg. Fordelingsvolumenet stiger med stigende legemsvægt.

Biotransformation

Nirsevimab er et humant IgG1 κ monoklonalt antistof, der nedbrydes af proteolytiske enzymer, der er vidt fordelt i kroppen, og metaboliseres ikke af leverenzymmer.

Elimination

Som et typisk monoklonalt antistof elimineres nirsevimab ved intracellulær katabolisme, og der er ingen tegn på målmedieret clearance ved de klinisk testede doser.

Nirsevimabs estimerede clearance var 3,42 ml/dag for et spædbarn på 5 kg, og den terminale halveringstid var ca. 71 dage. Nirsevimabs clearance øges med stigende legemsvægt.

Særlige populationer

Race

Race havde ingen klinisk relevant effekt.

Nedsat nyrefunktion

Som et typisk IgG monoklonalt antistof udskilles nirsevimab ikke renalt på grund af dets høje molekylvægt, og ændring i nyrefunktionen forventes ikke at påvirke nirsevimabs clearance. Hos en forsøgsperson med nefrotisk syndrom blev der dog observeret en øget clearance i kliniske studier.

Nedsat leverfunktion

IgG monoklonale antistoffer udskilles ikke primært via leveren. Hos nogle forsøgspersoner med kronisk leversygdom, som kan være forbundet med proteintab, blev der dog observeret en øget clearance af nirsevimab i kliniske studier.

Spædbørn med højere risiko og børn, som fortsat er sårbare over for svær RSV-sygdom i deres anden sæson

Kronisk lungesygdom grundet præmaturitet eller hæmodynamisk signifikant medfødt hjertesygdom havde ingen signifikant indflydelse på nirsevimabs farmakokinetik. Serumkoncentrationerne ved dag 151 i MEDLEY var sammenlignelige med disse i MELODY.

Serum eksponeringer for nirsevimab var lidt højere med væsentligt overlap hos børn med kronisk lungesygdom grundet præmaturitet eller hæmodynamisk signifikant medfødt hjertesygdom (MEDLEY) og dem, der er immunokompromitterede (MUSIC), som fik en 200 mg intramuskulær dosis af nirsevimab i deres anden sæson, sammenlignet med dem i MELODY (se tabel 3).

Tabel 3: Nirsevimab intramuskulære dosiseksponeringer, gennemsnit (standardafvigelse) [interval], afledt baseret på individuelle populationsfarmakokinetiske parametre

Studie/Sæson	N (AUC)	AUC ₀₋₃₆₅ mg*dag/ml	AUC _{baseline CL} mg*dag/ml	N (Dag 151 serumkonc.)	Dag 151 serumkonc. µg/mL
MELODY (Primære kohorte)	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/Sæson 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/Sæson 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/Sæson 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/Sæson 2	50	16 (6,3) [2,2-25,5]	21 (8,4) [5,6-35,5]	42	33,2 (19,3) [0,9-68,5]

AUC₀₋₃₆₅ = areal under koncentrationstidskurven fra 0-365 dage efter dosering, AUC_{baseline CL} = areal under serumkoncentrationstidskurven afledt fra *post-hoc* clearance-værdier ved dosering, Dag 151 serumkonc. = koncentration ved dag 151, konsultationsdag 151 ± 14 dage.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

I D5290C00003 og MELODY (Primære kohort) blev der observeret en positiv korrelation mellem et serum-AUC (arealet under kurven), baseret på clearance ved *baseline*, over 12,8 mg*dag/ml og en lavere forekomst af MA RSV LRTI. Det anbefalede doseringsregime bestående af en 50 mg eller 100 mg intramuskulær dosis til spædbørn i deres første RSV-sæson og en 200 mg intramuskulær dosis til børn, der går ind i deres anden RSV-sæson, blev valgt på basis af disse resultater.

I MEDLEY opnåede >80 % af spædbørn med højere risiko for svær RSV-sygdom, herunder ekstremt præmature spædbørn (GA <29 uger), der gik ind i deres første RSV-sæson, og spædbørn/børn med kronisk lungesygdom grundet præmaturitet eller hæmodynamisk signifikant medfødt hjertesygdom, der gik ind i deres første eller anden RSV-sæson, nirsevimab-eksponeringer forbundet med RSV-beskyttelse (serum-AUC over 12,8 mg*dag/ml) efter en enkeltdosis (se pkt. 5.1).

I MUSIC opnåede 75 % (72/96) af immunokompromitterede spædbørn/børn, der gik ind i deres første eller anden RSV-sæson, nirsevimab-eksponeringer forbundet med RSV-beskyttelse. Når 14 børn med øget clearance af nirsevimab blev ekskluderet, opnåede 87 % (71/82) nirsevimab-eksponeringer forbundet med RSV-beskyttelse.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og studier af krydsreaktivitet i væv.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

L-histidin
L-histidinhydrochlorid
L-argininhydrochlorid
Saccharose
Polysorbat 80 (E433)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Beyfortus kan opbevares ved stuetemperatur (20 °C - 25 °C), når det er beskyttet mod lys, i maksimalt 8 timer. Efter dette tidsrum skal sprøjten kasseres.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).
Må ikke nedfryses.
Må ikke omrystes eller udsættes for direkte varme.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold for lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Silikoniseret Luer Lock Type I-glas fyldt injektionssprøjte med en FluroTec-belagt stempelprop.

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,5 ml eller 1 ml opløsning.

Pakningsstørrelser:

- 1 eller 5 fyldt(e) injektionssprøjte(r) uden kanyler.
- 1 fyldt injektionssprøjte pakket med to separate kanyler af forskellig størrelse.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Dette lægemiddel skal administreres af en uddannet sundhedsperson ved brug af aseptiske teknikker for at sikre sterilitet.

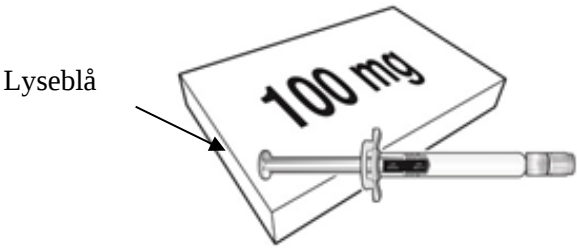
Inspicer lægemidlet visuelt for partikler og misfarvning før administration. Lægemidlet er en klar til opaliserende, farveløs til gul opløsning. Injicer ikke Beyfortus, hvis væsken er uklar, misfarvet, eller

den indeholder store partikler eller fremmedlegemer.

Må ikke anvendes, hvis den fyldte injektionssprøjte er blevet tabt eller beskadiget, eller sikkerhedsforseglingen på kartonen er brudt.

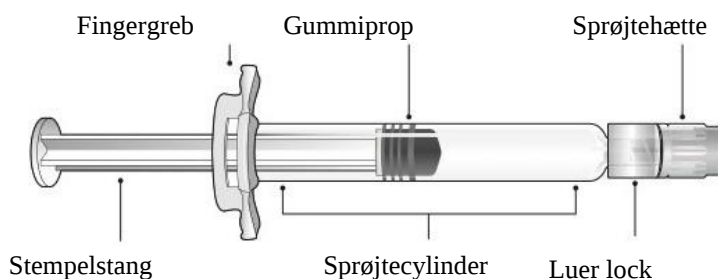
Instruktionsvejledning

Beyfortus forefindes i en 50 mg og en 100 mg fyldt injektionssprøjte. Tjek etiketterne på æsken og den fyldte injektionssprøjte for at være sikker på, at du har valgt den korrekte 50 mg eller 100 mg pakning som krævet.

Beyfortus 50 mg (50 mg/0,5 ml) fyldt injektionssprøjte med en lilla stempelstang.	Beyfortus 100 mg (100 mg/1 ml) fyldt injektionssprøjte med en lyseblå stempelstang.
	

Se figur 1 for den fyldte injektionssprøjtes komponenter.

Figur 1: Luer lock sprøjtes komponenter



Trin 1: Hold Luer locken i den ene hånd (undgå at holde på stempelstangen eller sprøjtecylinderen), og skru sprøjtehætten af ved at dreje den mod uret med den anden hånd.

Trin 2: Fastgør en Luer lock kanylen til den fyldte injektionssprøjte ved forsigtigt at dreje kanylen med uret på den fyldte sprøjte, indtil der mærkes let modstand.

Trin 3: Hold sprøjtecylinderen med den ene hånd, og træk forsigtigt kanylehætten lige af med den anden hånd. Hold ikke i stempelstangen, mens du fjerner kanylehætten, da gummiproppen kan bevæge sig. Rør ikke ved kanylen, og lad den ikke røre ved nogen overflade. Sæt ikke hætten på kanylen igen, og tag ikke kanylen af sprøjten.

Trin 4: Administrér hele indholdet af den fyldte sprøjte som en intramuskulær injektion, fortrinsvis i den anterolaterale del af låret. Glutealmusklen bør ikke anvendes rutinemæssigt som et injektionssted på grund af risikoen for beskadigelse af iskiasnerven.

Trin 5: Bortskaf straks den brugte sprøjte sammen med kanylen i en kanyleboks eller i overensstemmelse med lokale krav.

Hvis der kræves to injektioner, gentag trin 1-5 på et andet injektionssted.

Bortskaffelse

Hver fyldt injektionssprøjte er kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/22/1689/001	50 mg, 1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug
EU/1/22/1689/002	50 mg, 1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug med kanyler
EU/1/22/1689/003	50 mg, 5 fyldte injektionssprøjter til engangsbrug
EU/1/22/1689/004	100 mg, 1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug
EU/1/22/1689/005	100 mg, 1 fyldt injektionssprøjte til engangsbrug med kanyler
EU/1/22/1689/006	100 mg, 5 fyldte injektionssprøjter til engangsbrug

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 31. oktober 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF
OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

AstraZeneca AB
Karlebyhusentren, Astraallen
152 57 Södertälje
Sverige

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTONPAKNING MED 1 ELLER 5 FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTER; MED ELLER UDEN KANYLER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Beyfortus 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
nirsevimab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 50 mg nirsevimab i 0,5 ml (100 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: L-histidin, L-histidinhydrochlorid, L-argininhydrochlorid, saccharose, polysorbat 80 (E433), vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt injektionssprøjte

1 fyldt injektionssprøjte med 2 kanyler

5 fyldte injektionssprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses, omrystes eller udsættes for direkte varme.
Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1689/001	1 fyldt injektionssprøjte uden kanyler
EU/1/22/1689/002	1 fyldt injektionssprøjte med 2 kanyler
EU/1/22/1689/003	5 fyldte injektionssprøjter uden kanyler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE, ETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Beyfortus 50 mg injektionsvæske
nirsevimab
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,5 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTONPAKNING MED 1 ELLER 5 FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTER; MED ELLER UDEN KANYLER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Beyfortus 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
nirsevimab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 100 mg nirsevimab i 1 ml (100 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: L-histidin, L-histidinhydrochlorid, L-argininhydrochlorid, saccharose, polysorbat 80 (E433), vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fyldt injektionssprøjte

1 fyldt injektionssprøjte med 2 kanyler

5 fyldte injektionssprøjter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intramuskulær anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses, omrystes eller udsættes for direkte varme.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1689/004	1 fyldt injektionssprøjte uden kanyler
EU/1/22/1689/005	1 fyldt injektionssprøjte med 2 kanyler
EU/1/22/1689/006	5 fyldte injektionssprøjter uden kanyler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE, ETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Beyfortus 100 mg injektionsvæske
nirsevimab
i.m.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Beyfortus 50 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Beyfortus 100 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
nirsevimab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden dit barn får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis dit barn får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før dit barn får Beyfortus
3. Hvordan og hvornår gives Beyfortus
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Beyfortus er et lægemiddel givet som en injektion for at beskytte spædbørn og børn i alderen under 2 år mod *respiratorisk syncytial-virus* (RSV). RSV er en almindelig luftvejsvirus, der normalt giver milde symptomer, som kan sammenlignes med almindelig forkølelse. Hos spædbørn, sårbare børn og ældre voksne kan RSV imidlertid forårsage alvorlig sygdom, herunder betændelse i de små luftveje i lungerne (bronkiolitis) og lungebetændelse (pneumoni), der kan medføre hospitalsindlæggelse eller endda dødsfald. Virussen er normalt mest almindelig om vinteren.

Beyfortus indeholder det aktive stof nirsevimab, som er et antistof (et protein designet til at binde sig til et specifikt mål), der binder sig til et protein, som RSV behøver for at inficere kroppen. Ved at binde sig til dette protein blokerer Beyfortus dets virkning og stopper dermed virussen fra at trænge ind i og inficere menneskelige celler.

Anvendelse

Beyfortus er et lægemiddel til at beskytte dit barn mod at få RSV-sygdom.

2. Det skal du vide, før dit barn får Beyfortus

Dit barn skal ikke bruge Beyfortus, hvis han eller hun er allergisk over for nirsevimab eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Informér dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis dette gælder for dit barn. Hvis du ikke er sikker, så spørg dit barns læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før lægemidlet gives.

Hvis dit barn viser tegn på en alvorlig allergisk reaktion, skal du straks kontakte lægen.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, eller søg straks lægehjælp, hvis du bemærker tegn på en **allergisk reaktion**, såsom:

- åndedrætsbesvær eller synkebesvær
- hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg
- alvorlig kløe i huden med rødt udslæt eller hævede knopper.

Tal med din sundhedsperson, før dit barn får Beyfortus, hvis han/hun har et lavt antal blodplader (som hjælper blodet med at størkne), har en blødningsforstyrrelse eller let får blå mærker, eller hvis han/hun får blodfortyndende medicin (medicin til at forhindre blodpropper).

Beyfortus indeholder 0,1 mg polysorbat 80 i hver 50 mg (0,5 ml) dosis og 0,2 mg i hver 100 mg (1 ml) dosis. Polysorbater kan medføre allergiske reaktioner. Fortæl det til lægen, hvis dit barn har nogen kendte allergier.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke gives til børn i aldersgruppen fra 2 til 18 år, da det ikke er undersøgt i denne gruppe.

Brug af anden medicin sammen med Beyfortus

Beyfortus er ikke kendt for at reagere med anden medicin. Fortæl det dog altid til lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis dit barn tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller er planlagt til at tage anden medicin.

Beyfortus kan gives samtidig med vacciner, der er del af det nationale vaccinationsprogram.

3. Hvordan og hvornår gives Beyfortus

Beyfortus gives af en sundhedsperson som en indsprøjtning i musklen. Det gives normalt på ydersiden af låret.

Den anbefalede dosis er:

- 50 mg til børn, der vejer mindre end 5 kg og 100 mg til børn, der vejer 5 kg eller mere i løbet af deres første RSV-sæson
- 200 mg til børn, der fortsat er sårbare over for svær RSV-sygdom i deres anden RSV-sæson (gives som 2 × 100 mg indsprøjtninger på forskellige steder).

Beyfortus bør gives før RSV-sæsonen. Virussen er normalt mest almindelig om vinteren (kendt som RSV-sæsonen). Hvis dit barn er født om vinteren, skal Beyfortus gives efter fødslen.

Hvis dit barn skal have en hjerteoperation, kan han eller hun få en ekstra dosis Beyfortus efter operationen for at sikre, at han/hun har tilstrækkelig beskyttelse i resten af RSV-sæsonen.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger kan omfatte:

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 børn)

- udslæt
- reaktion på injektionsstedet (dvs. rødme, hævelse og smerte, hvor injektionen gives)
- feber

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- allergiske reaktioner

Indberetning af bivirkninger

Hvis dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken er ansvarlig for opbevaring af dette lægemiddel samt korrekt bortskaffelse af eventuelt ubrugt lægemiddel. Følgende information er tiltænkt sundhedspersoner.

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C til 8 °C). Når Beyfortus er taget ud af køleskabet, skal det beskyttes mod lys og bruges inden for 8 timer eller kasseres.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Må ikke nedfryses, omrystes eller udsættes for direkte varme.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Beyfortus indeholder

- Aktivt stof: nirsevimab
 - En fyldt injektionssprøjte med 0,5 ml opløsning indeholder 50 mg nirsevimab.
 - En fyldt injektionssprøjte med 1 ml opløsning indeholder 100 mg nirsevimab.
- Øvrige indholdsstoffer: L-histidin, L-histidinhydrochlorid, L-argininhydrochlorid, saccharose, polysorbat 80 (E433) og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Beyfortus er en farveløs til gul injektionsvæske, opløsning.

Beyfortus fås som:

- 1 eller 5 fyldt(e) injektionssprøjte(r) uden kanyler.
- 1 fyldt injektionssprøjte pakket med to separate kanyler af forskellig størrelse.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly

Frankrig

Fremstiller

AstraZeneca AB
Karlebyhusentren, Astraallen
152 57 Södertälje
Sverige

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

BIANEΞ 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

Portugal

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

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Inspicer Beyfortus visuelt for partikler og misfarvning før administration. Beyfortus er en klar til opaliserende, farveløs til gul opløsning. Injicer ikke Beyfortus, hvis væsken er uklar, misfarvet, eller den indeholder store partikler eller fremmedlegemer.

Må ikke anvendes, hvis den fyldte Beyfortus-sprøjte er blevet tabt eller beskadiget, eller sikkerhedsforseglingen på kartonen er brudt.

Administrer hele indholdet af den fyldte injektionssprøjte som en intramuskulær injektion, fortrinsvis i den anterolaterale del af låret. Glutealmusklen må ikke bruges rutinemæssigt som injektionssted på grund af risikoen for beskadigelse af iskiasnerven.