

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BEYFORTUS 50 mg enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kullanıma hazır enjektör, 0,5 mL'de 50 mg nirsevimab içerir (100 mg/mL).

Nirsevimab, rekombinant DNA teknolojisi ile Çin hamsteri over (CHO) hücrelerinde üretilen bir insan immünoglobulin G1 kappa (IgG1κ) monoklonal antikorudur.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti (enjeksiyon).

Berrak ila opalesan, renksiz ila sarı, pH 6 çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

BEYFORTUS;

- Yenidoğanlarda ve bebeklerde ilk Respiratuar Sinsityal Virüs (RSV) sezonunda
- İkinci RSV sezonunda şiddetli RSV hastalığına karşı savunmasız kalan, 24 aylıktan küçük çocuklarda (bkz. bölüm 5.1)

RSV'ye bağlı alt solunum yolu hastalığının önlenmesinde endikedir.

BEYFORTUS resmi tavsiyelere uygun olarak kullanılmalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

İlk RSV sezonundaki bebekler

Önerilen doz, vücut ağırlığı 5 kg'ın altında olan bebekler için intramüsküler olarak uygulanan 50 mg'lık tek doz ve vücut ağırlığı 5 kg ve üzeri olan bebekler için intramüsküler olarak uygulanan 100 mg'lık tek dozdur.

BEYFORTUS, RSV sezonunda doğan bebeklere doğumdan itibaren uygulanmalıdır. Sezon dışında doğan diğer bebekler için BEYFORTUS, ideal olarak RSV sezonundan önce uygulanmalıdır.

Vücut ağırlığı 1 kg ile < 1,6 kg arasında olan bebeklerde dozlama ekstrapolasyona dayalıdır, klinik veri mevcut değildir. 1 kg'ın altındaki bebeklerde maruziyet, vücut ağırlığı daha fazla olanlara göre daha yüksek maruziyetlere yol açması beklenmektedir. 1 kg'ın altındaki bebeklerde nirsevimab kullanımının yararları ve riskleri dikkatle değerlendirilmelidir.

Sekiz hafta erken doğan, ileri derecede prematüre bebeklere ilişkin (Gestasyonel Yaşı [GY] < 29 hafta) sınırlı veri mevcuttur. Postmenstrüel yaşı (doğumdaki gebelik yaşı artı kronolojik yaş) 32 haftanın altında olan bebeklere ilişkin klinik veri mevcut değildir (bkz. bölüm 5.1).

İkinci RSV sezonunda şiddetli RSV hastalığına karşı savunmasız kalan çocuklar

Önerilen doz, iki intramüsküler enjeksiyon olarak verilen 200 mg'lık tek bir dozdur (2 x 100 mg). BEYFORTUS, ideal olarak ikinci RSV sezonu başlamadan önce uygulanmalıdır.

Kardiyopulmoner baypassla kalp ameliyatı olan bireyler için yeterli nirsevimab serum seviyelerini sağlamak amacıyla, birey ameliyattan sonra stabil hale gelir gelmez ek bir doz uygulanabilir.

Birinci BEYFORTUS dozu alındıktan sonra henüz 90 gün geçmemişse, ilk RSV sezonu sırasındaki ek doz, vücut ağırlığına göre 50 mg veya 100 mg ya da ikinci RSV sezonunda 200 mg olmalıdır. İlk dozun üzerinden 90 günü aşkın süre geçmişse, ek doz, RSV sezonunun geri kalanını kapsamak üzere, ilk RSV sezonunda vücut ağırlığından bağımsız olarak 50 mg'lık tek bir doz ya da ikinci RSV sezonunda 100 mg olabilir.

Uygulama şekli:

BEYFORTUS yalnızca intramüsküler enjeksiyon içindir.

İntramüsküler olarak tercihen uyluğun anterolateral kısmına uygulanır. Siyatik sinire zarar verme riski nedeniyle gluteal kas rutin olarak enjeksiyon bölgesi olarak kullanılmamalıdır. İki enjeksiyon gerekirse, farklı enjeksiyon bölgeleri kullanılmalıdır.

Özel kullanım gerekliliklerine ilişkin talimatlar için bkz. bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Geriatrik popülasyon:

BEYFORTUS sadece yenidoğanlarda ve bebeklerde kullanıldığından bu bölüm geçerli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Nirsevimab'ın 2 ila 18 yaş arası çocuklarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliği:

IgG monoklonal antikorları öncelikli olarak hepatik yolak aracılığıyla temizlenmemektedir. Ancak klinik çalışmalarda, protein kaybına bağlı olabilen, kronik karaciğer hastalığı olan bazı bireylerde artan nirsevimab klirensi gözlemlenmiştir.

Böbrek yetmezliği:

Tipik bir IgG monoklonal antikoru olan nirsevimab, büyük moleküler ağırlığından dolayı böbrek yoluyla temizlenmemektedir; böbrek fonksiyonundaki değişikliğin, nirsevimab klirensini etkilemesi beklenmemektedir. Ancak klinik çalışmalarda nefrotik sendromlu bir bireyde artan nirsevimab klirensi gözlemlenmiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumlarında kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**İzlenebilirlik**

Biyolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini artırmak için uygulanan ürünün adı ve seri numarası açıkça kaydedilmelidir.

Anafilaksi dahil aşırı duyarlılık

BEYFORTUS uygulamasını takiben ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. İnsan immünoglobulin G1 (IgG1) monoklonal antikorlarıyla anafilaksi gözlemlenmiştir. Anafilaksi veya diğer klinik olarak anlamlı bir aşırı duyarlılık reaksiyonlarının belirti ve semptomları ortaya çıkarsa, uygulamayı derhal bırakınız ve uygun tıbbi ürünleri ve/veya destekleyici tedaviyi başlatınız.

Klinik olarak anlamlı kanama bozuklukları

Diğer intramüsküler enjeksiyonlarda olduğu gibi, nirsevimab da trombositopenisi veya herhangi bir pıhtılaşma bozukluğu olan bireylerde dikkatle uygulanmalıdır.

Bağışıklığı zayıflamış çocuklar

Protein kaybettiren hastalıkları olan, bağışıklığı zayıflamış bazı çocuklarda, klinik çalışmalarda nirsevimabın yüksek bir klirensi gözlemlenmiştir (bkz. bölüm 5.2) ve nirsevimab, bu bireylerde aynı seviyede koruma sağlamayabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır. Monoklonal antikorlar, sitokrom P450 enzimlerini doğrudan etkilemedikleri ve hepatik veya renal taşıyıcıların substratları olmadıkları için tipik olarak önemli bir etkileşim potansiyeline sahip değildir. Nirsevimabın hedefi eksojen bir virüs olduğundan sitokrom P450 enzimleri üzerinde dolaylı etki olasılığı düşüktür.

Nirsevimab, ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT PCR) veya RSV füzyon (F)

proteini üzerindeki antijen alanı I, II, veya IV'ü hedefleyen, ticari olarak mevcut antikörleri kullanan hızlı antijen belirleme RSV tanılayıcı miktar tayinlerinde interferansa neden olmaz.

Eğer bebeğe nirsevimab uygulanmışsa aynı sezonda daha sonra palivizumab uygulanmamalıdır.

Aşılarla eş zamanlı uygulama

Nirsevimab, RSV'ye spesifik pasif bir immünizasyon yapan monoklonal bir antikör olduğundan, birlikte uygulanan aşılarla karşı aktif immün yanıtı müdahale etmesi beklenmemektedir.

Aşılarla birlikte uygulama deneyimi sınırlıdır. Klinik çalışmalarda, nirsevimab rutin çocukluk çağı aşılarıyla birlikte verildiğinde, birlikte uygulanan rejimin güvenlik ve reaktogenisite profili, tek başına verilen çocukluk çağı aşılarına benzer olmuştur. Nirsevimab çocukluk çağı aşılarıyla birlikte verilebilir.

Nirsevimab aynı enjektör veya flakonda herhangi bir aşıyla karıştırılmamalıdır (bkz. bölüm 6.2). Enjektöre edilebilir aşılarla birlikte uygulandığında ayrı enjektörlerle ve farklı enjeksiyon bölgelerinden uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyona ilişkin bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Gebelik kategorisi: Geçerli değildir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Bu ürün sadece yenidoğanlarda ve bebeklerde kullanıldığından bu bölüm geçerli değildir.

Gebelik dönemi

Bu ürün sadece yenidoğanlarda ve bebeklerde kullanıldığından bu bölüm geçerli değildir.

Laktasyon dönemi

Bu ürün sadece yenidoğanlarda ve bebeklerde kullanıldığından bu bölüm geçerli değildir.

Üreme yeteneği/ Fertilite

Bu ürün sadece yenidoğanlarda ve bebeklerde kullanıldığından bu bölüm geçerli değildir.

4.7 Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkiler

Geçerli değildir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En sık görülen advers reaksiyon, dozdan sonraki 14 gün içinde ortaya çıkan döküntü (% 0,7) olmuştur. Vakaların çoğunluğu hafif ila orta şiddette reaksiyon yaşamıştır. Ek olarak, dozdan sonraki 7 gün içinde ateş ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonları sırasıyla % 0,5 ve % 0,3 oranında bildirilmiştir. Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları ciddi olmamıştır.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Tablo 1, klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası dönemde nirsevimab alan, zamanında ve prematüre doğan 2.966 bebekte (GY $\geq$ 29 hafta) bildirilen advers reaksiyonları göstermektedir.

Kontrollü klinik çalışmalardan bildirilen advers reaksiyonlar MedDRA Sistem Organ Sınıfına (SOS) göre sınıflandırılmıştır. Her SOS içerisinde tercihli terimler, azalan sıklığa ve sonra azalan ciddiyete göre düzenlenmiştir. Advers reaksiyonların ortaya çıkma sıklıkları şu şekilde tanımlanmaktadır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1: Advers reaksiyonlar

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	MedDRA Tercihli Terim	Sıklık
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Hipersensitivite ^a	Bilinmiyor
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Döküntü ^b	Yaygın olmayan
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu ^c	Yaygın olmayan
	Ateş	Yaygın olmayan

^a Spontan bildirimlerden elde edilen advers reaksiyon

^b Döküntü, “döküntü, makülo-papüler döküntü, maküler döküntü” olarak gruplandırılmış tercihli terimlere göre tanımlanmıştır.

^c Enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, “enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, enjeksiyon bölgesinde ağrı, enjeksiyon bölgesinde endurasyon, enjeksiyon bölgesi ödemi, enjeksiyon bölgesi şişmesi” olarak gruplandırılmış tercihli terimlere göre tanımlanmıştır.

İlk sezonlarında şiddetli RSV hastalığı için daha yüksek risk altında olan bebekler

Güvenlilik MEDLEY'de, 196 ileri derecede prematüre bebek (GY < 29 hafta) ve ilk RSV sezonuna giren, kronik prematüre akciğer hastalığı veya hemodinamik olarak anlamlı konjenital kalp hastalığı olan 306 bebek dahil olmak üzere, nirsevimab (n=614) veya palivizumab (n=304) almış şiddetli RSV hastalığı açısından daha yüksek risk altındaki 918 bebekte değerlendirilmiştir. İlk RSV sezonlarında nirsevimab alan bebeklerdeki nirsevimab güvenlilik profili, palivizumab komparatörüyle karşılaştırılabilir nitelikte olup GY ≥ 29 hafta olan term ve preterm) bebeklerdeki güvenlilik profili ile tutarlı olmuştur (D5290C00003 ve MELODY).

İkinci sezonlarında şiddetli RSV hastalığına karşı savunmasız kalan bebekler

İlk RSV sezonlarında nirsevimab veya palivizumab alan ve ikinci RSV sezonlarına girerken nirsevimab almaya devam eden (180 gönüllü, hem ilk hem ikinci sezonda nirsevimab almış, 40 gönüllü ilk sezonda palivizumab ve ikinci sezonda nirsevimab almıştır), kronik prematüre akciğer hastalığı veya hemodinamik açıdan anlamlı konjenital kalp hastalığı olan 220 çocuktaki MEDLEY çalışmasında güvenlilik değerlendirilmiştir. İkinci RSV sezonlarında nirsevimab

alan çocuklarda nirsevimabın güvenlik profili, nirsevimabın GY ≥ 29 haftalık olan term ve preterm bebeklerdeki (D5290C00003 ve MELODY) güvenlik profiliyle tutarlı bulunmuştur.

Güvenlilik, ilk veya ikinci RSV sezonunda nirsevimab alan, bağışıklığı zayıflamış ≤ 24 aylık 100 bebek ve çocuktaki açık etiketli, kontrolsüz, tek dozlu bir çalışma olan MUSIC çalışmasında da değerlendirilmiştir. Bu çalışma, şu durumlardan en az birini sergileyen gönüllüleri kapsamıştır: immün yetmezlik (kombine, antikor veya diğer etiyoloji) (n=33); sistemik yüksek dozlu kortikosteroid (n=29); organ veya kemik iliği nakli (n=16); immünoşpresif kemoterapi almak (n=20); diğer immünoşpresif tedavi (n=15) ve HIV enfeksiyonu (n=8). Nirsevimabın güvenlik profili, bağışıklığı zayıflamış çocukların oluşturduğu bir popülasyon için beklenen profile ve nirsevimabın GY ≥ 29 haftalık olan term ve preterm bebeklerdeki (D5290C00003 ve MELODY) güvenlik profiliyle tutarlı bulunmuştur.

Nirsevimab'ın çocuklarda ikinci RSV sezonundaki güvenlik profili, nirsevimab'ın ilk RSV sezonunda gözlemlenen güvenlik profiliyle tutarlı olmuştur.

İlk RSV sezonuna giren zamanında ve prematüre doğan bebekler

Nirsevimabın güvenliliği, palivizumab için uygun olmayan ve ilk RSV sezonuna giren, zamanında ve prematüre (GY ≥ 29 hafta) doğan 8034 bebekte, RSV ASYE nedeniyle hastaneye yatışın önlenmesi amacıyla nirsevimab uygulanan (n=4016) ya da müdahale edilmeyen (n=4018) hastaların dahil edildiği randomize, açık etiketli ve çok merkezli HARMONIE çalışmasında da değerlendirilmiştir. İlk RSV sezonunda uygulanan nirsevimabın güvenlik profili, plasebo kontrollü çalışmalar (D5290C00003 ve MELODY) ile tutarlı bulunmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Nirsevimab doz aşımı için spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Doz aşımı durumunda kişi advers reaksiyonların ortaya çıkması açısından izlenmeli ve uygun şekilde semptomatik tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grup: İmmün serumlar ve immünoşglobulinler, antiviral monoklonal antikorlar
ATC kodu: J06BD08

Etki mekanizması

Nirsevimab, serum yarılanma ömrünü uzatmak için Fc bölgesinde üçlü bir amino asit ilavesi (YTE) ile modifiye edilmiş, RSV F proteininin ön füzyon konformasyonuna yönelik,

rekombinant nötrale edici insan IgG1k uzun etkili monoklonal antikordur. Nirsevimab, RSV alt tipi A ve B suşları için sırasıyla $K_D = 0,12 \text{ nM}$ ve $K_D = 1,22 \text{ nM}$ ayrışma sabitleri ile prefüzyon proteini üzerindeki antijenik bölge Ø'de yüksek düzeyde korunmuş bir epitopa bağlanır. Nirsevimab, viral giriş sürecindeki temel membran füzyon adımını inhibe ederek virüsü nötrale eder ve hücreden hücreye füzyonu bloke eder.

Farmakodinamik etkiler

Antiviral aktivite

Nirsevimabın RSV'ye karşı hücre kültürü nötralizasyon aktivitesi, kültürlenmiş Hep-2 hücreleri kullanılarak bir doz-yanıt modelinde ölçülmüştür. Nirsevimab, RSV A ve RSV B izolatlarını sırasıyla medyan 3,2 ng/mL (aralık: 0,48 - 15 ng/mL) ve 2,9 ng/mL (aralık: 0,3 – 59,7 ng/mL) EC_{50} değerleriyle nötrale etmiştir. Klinik RSV izolatları (70 RSV A ve 49 RSV B), 2003 ile 2017 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya, Hollanda, İtalya, Çin ve İsrail'deki bireylerden toplanmıştır ve dolaşımdaki suşlar arasında bulunan en yaygın RSV F dizisi polimorfizmlerini kodlamıştır.

Nirsevimab, immobilize insan $Fc\gamma R$ 'lerine ($Fc\gamma RI$, $Fc\gamma RIIA$, $Fc\gamma RIIB$ ve $Fc\gamma RIII$) *in vitro* bağlanma ve ebeveyn monoklonal antikorlar IG7 ve IG7-TM (FcR bağlanmasını ve efektör fonksiyonunu azaltacak şekilde değiştirilmiş Fc bölgesi) ile karşılaştırıldığında eşdeğer nötralizasyon aktivitesi göstermiştir. Tüylü sıçan RSV enfeksiyonu modelinde, IG7 ve IG7-TM, akciğerlerde ve nazal konkalarda RSV replikasyonunda karşılaştırılabilir doza bağlı azalma sergilemiştir; bu durum, RSV enfeksiyonundan korunmanın, Fc aracılı efektör fonksiyonundan ziyade nirsevimab nötralizasyon aktivitesine bağlı olduğunu güçlü bir şekilde ortaya koymaktadır.

Antiviral direnç

Hücre kültüründe

Nirsevimab varlığında RSV A2 ve B9320 suşlarının hücre kültüründeki üç pasajın ardından kaçış varyantları seçilmiştir. Nirsevimaba duyarlılığın azaldığını gösteren rekombinant RSV A varyantları, tanımlanmış N67I+N208Y (referansa kıyasla 103 kat) ikamelerine sahip olanları içermiştir. Nirsevimaba duyarlılığın azaldığını gösteren rekombinant RSV B varyantları arasında, tanımlanmış N208D (> 90.000 kat), N208S (> 24.000 kat), K68N+N201S (> 13.000 kat) veya K68N+N208S (> 90.000 kat) ikameleri olanlar yer almaktadır. Nötralizasyon kaçış varyantları arasında tanımlanan dirençle ilişkili tüm ikameler, nirsevimab bağlanma bölgesinde (amino asitler 62-69 ve 196-212) yer almış ve RSV F proteinine bağlanma afinitesini azalttığı gösterilmiştir.

Klinik çalışmalarda

MELODY, MEDLEY ve MUSIC'de, tıbbi müdahale gerektiren RSV alt solunum yolu enfeksiyonu (MA RSV ASYE) olan hiçbir hastada, herhangi bir tedavi grubunda nirsevimab direnciyle ilişkili ikamelerini içeren bir RSV izolatu bulunmamıştır.

D5290C00003'te (dozlama sırasındaki ağırlığa bakılmaksızın tek doz 50 mg nirsevimab alan hastalar), MA RSV ASYE'li nirsevimab grubundaki 40 hastadan 2'sinde, nirsevimab direnciyle ilişkili ikameleri içeren bir RSV izolatu bulunmuştur. Plasebo grubundaki hiçbir hastada nirsevimab direnciyle ilişkili ikame içeren bir RSV izolatu bulunmamıştır. Nirsevimab bağlanma bölgesinde tanımlanan I64T+K68E+I206M+Q209R (> 447,1 kat) veya N208S (> 386,6 kat) F protein dizisi varyasyonlarını barındıran rekombinant RSV B varyantları,

nirsevimab nötralizasyonuna duyarlılığın azalmasını sağlamıştır.

Nirsevimab, moleküler epidemiyoloji çalışmalarında ve palivizumabın nötralizasyon kaçış varyantlarında tanımlanan palivizumab direnciyle ilişkili ikameleri barındıran rekombinant RSV'ye karşı aktivitesini korumuştur. Nirsevimaba dirençli varyantların, RSV'nin F proteinini hedef alan diğer monoklonal antikorlara karşı çapraz dirence sahip olması mümkündür.

İmmünojenisite

Anti-ilâç antikorları (ADA) yaygın biçimde tespit edilmiştir.

Uygulanan immünojenisite tayini, yüksek ilâç konsantrasyonları varlığında erken başlangıçta (361. Günden önce) ADA'ları tespit etmede sınırlılıklara sahiptir, bu nedenle ADA insidansı, kesin olarak belirlenmemiş olabilir. Nirsevimabın klirensi üzerindeki etki belirsizdir. 361. Günde ADA pozitif olan gönüllülerde, 361. Gündeki nirsevimab konsantrasyonları, nirsevimab alan ve ADA negatif olan gönüllülere kıyasla azalmıştır.

ADA'nın nirsevimab etkililiği üzerindeki etkisi belirlenmemiştir. Güvenlilik üzerindeki ADA etkisine ilişkin kanıtlara rastlanmamıştır.

Klinik etkililik

Nirsevimabın etkililiği ve güvenliliği, ilk RSV sezonuna giren zamanında ve prematüre doğan bebeklerde (GY $\geq$ 29 hafta) MA RSV ASYE'nin önlenmesi için iki randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çok merkezli çalışmada (D5290C00003 [Faz IIb] ve MELODY [Faz III]) değerlendirilmiştir. Nirsevimabın güvenliliği ve farmakokinetiği ayrıca ilk RSV sezonuna giren ileri derecede prematüre bebekler (GY < 29 hafta) ve kronik prematüre akciğer hastalığı veya hemodinamik olarak anlamlı konjenital kalp hastalığı olan bebekler ile ikinci RSV sezonuna giren, kronik prematüre akciğer hastalığı veya hem hemodinamik olarak anlamlı konjenital kalp hastalığı olan çocuklar dahil olmak üzere şiddetli RSV hastalığı açısından daha yüksek risk altında olan GY < 35 hafta bebeklerde randomize, çift kör, palivizumab kontrollü çok merkezli bir çalışmada (MEDLEY [Faz II/III]) değerlendirilmiştir.

Nirsevimabın güvenlilik ve farmakokinetiği, bağışıklığı zayıflamış $\leq$ 24 aylık bebekler ve çocuklardaki açık etiketli, kontrolsüz, tek dozlu, çok merkezli bir çalışmada da (MUSIC [Faz II]) değerlendirilmiştir.

Nirsevimabın etkililiği ve güvenliliği; RSV sezonu ya da bu sezona giriş sırasında, zamanında veya prematüre (GY $\geq$ 29 hafta) doğan bebeklerde (palivizumab için uygun olmayan), RSV ASYE nedeniyle hastaneye yatışın önlenmesi amacıyla yürütülen randomize, açık etiketli ve çok merkezli çalışmada (HARMONIE, Faz IIIb) değerlendirilmiştir.

Zamanında ve prematüre doğan bebeklerde MA RSV ASYE, MA RSV ASYE hastaneye yatışa ve çok şiddetli MA RSV ASYE'ye karşı etkililik (D5290C00003 ve MELODY)

D5290C00003'de, ilk RSV sezonuna giren ileri ve orta derecede prematüre doğan toplam 1453 bebek (GY $\geq$ 29 ila < 35 hafta) tek bir intramusküler 50 mg nirsevimab veya plasebo dozu almak üzere (2:1) randomize edilmiştir. Randomizasyon sırasında % 20,3'ü GY $\geq$ 29 ila < 32 hafta; % 79,7'si GY $\geq$ 32 ila < 35 haftadır; % 52,4'ü erkek; % 72,2'si Beyaz; % 17,6'sı Afrika kökenli; % 1'1 Asyalıdır; % 59,5'inin ağırlığı < 5 kg (% 17 < 2,5 kg); bebeklerin % 17,3'ü $\leq$ 1 aylık, % 35,9'u > 1 ila $\leq$ 3 aylık, % 32,6'sı > 3 ila $\leq$ 6 aylık ve % 14,2'si > 6 aylıktır.

MELODY’de (Primer kohort), ilk RSV sezonuna giren toplam 1490 zamanında ve geç prematüre doğan bebek (GY $\geq$ 35 hafta) intramüsküler tek bir doz nirsevimab (dozlama sırasında ağırlığı < 5 kg olması durumunda 50 mg nirsevimab veya ağırlığı ≥ 5 kg olması durumunda 100 mg nirsevimab) veya plasebo almak üzere (2:1) randomize edilmiştir. Randomizasyon sırasında % 14’ü GY ≥ 35 ila < 37 hafta; % 86’ı GY ≥ 37 haftadır; % 51,6’sı erkek; % 53,5’i Beyaz; % 28,4’ü Afrika kökenli; % 3,6’sı Asyalıdır; % 40’ının ağırlığı < 5 kg (% $2,5 < 2,5$ kg); bebeklerin % 24,5’i ≤ 1 aylık, % 33,4’ü > 1 ila ≤ 3 aylık, % 32,1’i > 3 ila ≤ 6 aylık ve % 10’u > 6 aylıktır.

Araştırmalara kronik prematüre akciğer hastalığı/bronkopulmoner displazi veya hemodinamik olarak anlamlı konjenital kalp hastalığı öyküsü olan bebekler (komplike olmayan konjenital kalp hastalığı olan bebekler hariç) dahil edilmemiştir. Her iki çalışmada da nirsevimab ve plasebo grubu arasında demografik ve başlangıç özellikleri benzerdir.

D5290C00003 ve MELODY (Primer kohort) için primer sonlanım noktası, dozlamadan sonra 150 gün boyunca ağırlıklı olarak bronşiolit veya pnömoni olarak karakterize edilen, RT-PCR ile doğrulanmış RSV’nin (MA RSV ASYE) neden olduğu, tıbbi müdahale gerektiren alt solunum yolu enfeksiyonu (hastaneye yatış dahil) insidansıdır. ASYE belirtileri, fizik muayenede alt solunum yolu tutulumunu gösteren aşağıdaki (örn., ronküsler, raller, hışırtılar veya hırıltılı nefes) bulgulardan birinin ve klinik şiddetin en az bir belirtisinin (solunum hızında artış, hipoksemi, akut hipoksik veya solunum yetmezliği, yeni başlayan apne, burun kanadı solunumu, retraksiyonlar, hırıltıdanma veya solunum sıkıntısına bağlı dehidrasyon) görülmesi olarak tanımlanmıştır. Sekonder sonlanım noktası ise MA RSV ASYE’li bebeklerde hastaneye yatış insidansıdır. RSV hastaneye yatışı, pozitif RSV testiyle ASYE nedeniyle hastaneye yatış veya halihazırda hastaneye yatırılmış bir hastada solunum durumunun kötüleşmesi ve pozitif RSV testi olarak tanımlanmıştır. Hastaneye yatırılan ve oksijen veya intravenöz sıvı desteği gereksinimi olan MA RSV ASYE şeklinde tanımlanan çok şiddetli MA RSV ASYE de değerlendirilmiştir.

Nirsevimabın ilk RSV sezonuna giren zamanında ve prematüre doğan bebeklerde (GY ≥ 29 hafta) MA RSV ASYE’ye, hastaneye yatırılan MA RSV ASYE’ye ve çok şiddetli MA RSV ASYE’ye karşı etkililiği Tablo 2’de gösterilmektedir.

Tablo 2: D5290C00003 ve MELODY’de (Primer kohort) zamanında ve prematüre doğan bebeklerde dozdan 150 gün sonrasına kadar MA RSV ASYE, hastaneye yatırılan MA RSV ASYE ve çok şiddetli MA RSV ASYE’ye karşı etkililik

Grup	Tedavi	N	İnsidans % (n)	Etkililik ^a (% 95 GY)
Dozdan 150 gün sonrasına kadar bebeklerde MA RSV ASYE'ye karşı etkililik				
İleri ve orta derecede prematüre doğum GY ≥ 29 ila < 35 hafta (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	2,6 (25)	% 70,1 (52,3; 81,2) ^c
	Plasebo	484	9,5 (46)	
Zamanında ve geç prematüre doğum GY ≥ 35 hafta (MELODY Primer kohort)	Nirsevimab	994	1,2 (12)	% 74,5 (49,6; 87,1) ^c
	Plasebo	496	5 (25)	
Dozdan 150 gün sonrasına kadar hastaneye yatırılan bebeklerde MA RSV A ASYE'ye karşı etkililik				
İleri ve orta derecede prematüre doğum GY ≥ 29 ila < 35 hafta (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	0,8 (8)	% 78,4 (51,9; 90,3) ^c
	Plasebo	484	4,1 (20)	

Zamanında ve geç prematüre doğum GY ≥ 35 hafta (MELODY Primer kohort)	Nirsevimab	994	0,6 (6)	% 62,1 (-8,6; 86,8)
	Plasebo	496	1,6 (8)	
Dozdan 150 gün sonrasına kadar bebeklerde çok şiddetli MA RSV ASYE'ye karşı etkililik				
İleri ve orta derecede prematüre doğum GY ≥ 29 ila < 35 hafta (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	0,4 (4)	% 87,5 (62,9; 95,8) ^d
	Plasebo	484	3,3 (16)	
Zamanında ve geç prematüre doğum GY ≥ 35 hafta (MELODY Primer kohort)	Nirsevimab	994	0,5 (5)	% 64,2 (-12,1; 88,6) ^d
	Plasebo	496	1,4 (7)	

^a Plaseboya karşı göreceli risk azalmasına dayanmaktadır.

^b Dozlama sırasında ağırlığı ne olursa olsun 50 mg alan tüm hastalar.

^c Önceden belirlenmiş kontrollü çokluk; p-değeri $\leq 0,001$.

^d Kontrollü olmayan çokluk.

Primer etkililik sonlanım noktalarının gestasyonel yaş, cinsiyet, ırk ve bölgeye göre alt grup analizleri, sonuçların genel popülasyonla tutarlı olduğunu göstermiştir.

MA RSV ASYE nedeniyle hastaneye yatırılan hastalardaki alevlenme olgularının şiddeti değerlendirildi. Nirsevimaba karşı plasebo için sırasıyla ilave oksijene ihtiyaç duyan hastaların yüzdesi % 44,4 (4/9)'a karşı % 81 (17/21), sürekli pozitif hava yolu basıncı [CPAP]/yüksek akışlı nazal kanül [HFNC] gerektiren hastaların oranı % 11,1 (1/9)'a karşı % 23,8 (5/21) ve yoğun bakım ünitesine yatırılan hastaların oranı % 0 (0/9)'a karşı % 28,6 (6/21) olmuştur.

MELODY'de, primer analizin ardından bebekler kaydedilmeye devam edilmiştir ve genel olarak 3012 bebek, BEYFORTUS (n=2009) veya plasebo (n=1003) almak üzere randomize edilmiştir. Nirsevimabın dozdan 150 gün sonraya kadar MA RSV ASYE'ye, hastaneye yatırılan MA RSV ASYE'ye ve çok şiddetli MA RSV ASYE'ye karşı etkililiği sırasıyla % 76,4 (% 95 GY 62,3; 85,2), % 76,8 (% 95 GY 49,4; 89,4) ve % 78,6 (% 95 GY 48,8; 91) oranında bağıl risk azalmasıdır.

İkinci sezonda (doz sonrası 361. günden 510. güne kadar) MA RSV ASYE olaylarının oranları her iki grupta benzer bulunmuştur [19 (% 1,0) nirsevimab alıcısı ve 10 (% 1,0) plasebo alıcısı].

İkinci sezonlarında daha yüksek risk altındaki bebeklerde ve şiddetli RSV hastalığına karşı savunmasız kalan çocuklarda (MEDLEY ve MUSIC) MA RSV ASYE'ye karşı etkililik

MEDLEY çalışmasında, ilk RSV sezonuna giren kronik prematüre akciğer hastalığı veya hemodinamik açıdan anlamlı konjenital kalp hastalığı olan bebekler ve GY < 35 haftalık olan preterm bebekler dahil olmak üzere, şiddetli RSV için yüksek risk altındaki toplam 925 bebek randomize edilmiştir. Bebeklere tek bir nirsevimab intramüsküler dozu (2:1) (dozlama zamanındaki ağırlığı < 5 kg ise 50 mg nirsevimab veya ≥ 5 kg ise 100 mg nirsevimab), ardından 4 adet ayda bir plasebo intramüsküler doz veya 5 adet ayda bir 15 mg/kg palivizumab intramüsküler dozu almıştır. Randomizasyonda % 21,6'sının GY < 29 haftalık; % 21,5'inin GY ≥ 29 ila < 32 haftalık; % 41,9'unun ≥ 32 ila < 35 haftalık ve % 14,9'unun ≥ 35 haftalıktı. Bu bebeklerin % 23,5'inde kronik prematüre akciğer hastalığı vardı; % 11,2'sinde hemodinamik açıdan anlamlı konjenital kalp hastalığı vardı; % 53,5'i erkekti; % 79,2'si beyazdı; % 9,5'i Afrika kökenliydi; % 5,4'ü Asyalıydı; % 56,5'inin ağırlığı < 5 kg'dı (% 9,7'sinin $< 2,5$ kg'dı); bebeklerin % 11,4'ü $\leq 1,0$ aylık, % 33,8'i > 1 ila $\leq 3,0$ aylık, % 33,6'sı $> 3,0$ ila $\leq 6,0$ aylık ve % 21,2'si > 6 aylıktı.

Savunmasız kalan, kronik prematüre akciğer hastalığı veya hemodinamik açıdan anlamlı konjenital hastalığı olan, şiddetli RSV hastalığı için daha yüksek risk altındaki ≤ 24 aylık çocuklar, çalışmaya ikinci bir RSV sezonu için devam etmiştir. İlk RSV sezonlarında nirsevimab alan gönüllüler, ikinci RSV sezonlarına girerken 200 mg'lık ikinci bir tek doz nirsevimabı (n=180) takiben 4 adet ayda bir plasebo intramüsküler dozu almıştır. İlk RSV sezonlarında palivizumab alan gönüllüler, ikinci RSV sezonlarına girerken ya nirsevimab ya da palivizumab grubuna 1:1 oranında tekrar randomize edilmiştir. Nirsevimab grubundaki gönüllüler (n=40) 200 mg'lık tek bir sabit dozu takiben 4 adet ayda bir plasebo intramüsküler dozu almıştır. Palivizumab grubundaki gönüllüler (n=42) 5 adet ayda bir 15 mg/kg palivizumab intramüsküler dozu almıştır. Bu çocukların % 72,1'inde kronik prematüre akciğer hastalığı, % 30,9'unda hemodinamik açıdan anlamlı konjenital kalp hastalığı vardı; % 57,6'sı erkekti; % 85,9'u Beyazdı; % 4,6'sı Afrika kökenliydi; % 5,7'si Asyalıydı ve % 2,3'ünün ağırlığı < 7 kg'dı. Demografik özellikler ve başlangıç karakteristikleri, nirsevimab/nirsevimab, palivizumab/nirsevimab ve palivizumab/palivizumab grupları arasında karşılaştırılabilir.

İlk RSV sezonlarına giren ileri derecede preterm bebekler (GY < 29 haftalık) dahil olmak üzere bebeklerde ve ilk veya ikinci RSV sezonlarına giren, kronik prematüre akciğer hastalığı veya hemodinamik açıdan anlamlı konjenital kalp hastalığı olan, ≤ 24 aylık çocuklarda nirsevimabın etkililiği, D5290C00003 ve MELODY (Birincil kohort) çalışmalarındaki nirsevimab etkililiğinden, farmakokinetik maruz kalmaya dayalı ekstrapolasyon yoluyla belirlenmektedir (bkz. bölüm 5.2). MEDLEY çalışmasında, dozdan sonra 150 güne kadar MA RSV ASYE insidansı, ilk RSV sezonunda nirsevimab grubunda % 0,6 (4/616) ve palivizumab grubunda % 1 (3/309) olarak bulunmuştur. İkinci RSV sezonunda dozdan sonra 150 güne kadar MA RSV ASYE vakası olmamıştır.

MUSIC çalışmasında, önerilen nirsevimab dozunu alan, bağışıklığı zayıflamış, ≤ 24 aylık 100 bebek ve çocuktaki etkililik, D5290C00003 ve MELODY (Birincil kohort) çalışmalarındaki nirsevimab etkililiğinden, farmakokinetik maruz kalmaya dayalı ekstrapolasyon yoluyla belirlenmektedir (bkz. bölüm 5.2). Dozdan sonra 150 güne kadar MA RSV ASYE vakası olmamıştır.

Zamanında ve prematüre doğan bebeklerde RSV ASYE nedeniyle hastaneye yatışa karşı etkililik (HARMONIE)

HARMONIE çalışmasında, ilk RSV sezonu veya bu sezona giriş sırasında, GY ≥ 29 hafta olan toplam 8058 zamanında ve prematüre doğan bebek, tek doz intramüsküler nirsevimab [doz anındaki vücut ağırlığı < 5 kg ise 50 mg, ≥ 5 kg ise 100 mg] veya herhangi bir müdahale almayan gruplara randomize edilmiştir. Randomizasyon sırasında bebeklerin medyan yaşı 4 aydır (aralık: 0–12 ay). Bebeklerin % 48,6'sı ≤ 3 aylık, % 23,7'si > 3 ila ≤ 6 aylık ve % 27,7'si > 6 aylık ve % 52,1'i erkek, % 47,9'u kızdır. Bebeklerin yarısı RSV sezonu sırasında doğmuştur. Katılımcıların çoğunluğu (% 85,2) doğumda gebelik yaşı ≥ 37 hafta olan zamanında doğan bebeklerden oluşmuştur.

HARMONIE çalışmasının birincil sonlanım noktası, RSV sezonu boyunca, doğrulanmış RSV enfeksiyonuna bağlı RSV ASYE nedeniyle hastaneye yatışın genel insidansının değerlendirilmesi olarak belirlenmiştir. Nirsevimabın RSV ASYE nedeniyle hastaneye yatışı önlemedeki etkililiği, herhangi bir müdahale yapılmayan grupla karşılaştırmalı olarak ve gerçek yaşam koşullarını yansıtacak şekilde takip süresi dikkate alınarak hesaplanmıştır. Katılımcıların

medyan takip süresi, nirsevimab grubunda 2,3 ay (aralık: 0–7 ay), müdahale uygulanmayan grupta ise 2 ay (aralık: 0–6,8 ay) olarak kaydedilmiştir.

RSV ASYE nedeniyle hastaneye yatış, nirsevimab grubundaki 4037 bebekten 11’inde (insidans oranı = 0,001) ve müdahale uygulanmayan gruptaki 4021 bebekten 60’ında (insidans oranı = 0,006) meydana gelmiştir; bu durum, RSV sezonu boyunca RSV ASYE’ye bağlı hastaneye yatışın önlenmesinde % 83,2 etkililik (95% güven aralığı [GY], 67,8–92) ile ilişkilendirilmiş olup, bu etkililik dozlama/randomizasyondan itibaren 180 gün boyunca sürmüştür (% 82,7; 95 % GY, 67,8–91,5).

Koruma süresi

Klinik ve farmakokinetik verilere göre nirsevimabın sağladığı koruma süresi en az 5 ila 6 aydır.

5.2 Farmakokinetik özellikleri

Genel özellikler

Nirsevimabın farmakokinetik özellikleri, bireysel çalışmalardan ve popülasyon farmakokinetik analizlerinden elde edilen verilere dayanmaktadır.

Emilim:

İntramüsküler uygulamayı takiben maksimum konsantrasyona 6 gün içinde (aralık: 1 ila 28 gün) ulaşılmıştır ve tahmini mutlak biyoyararlanım % 84 olmuştur.

Dağılım:

Nirsevimabın tahmini merkezi ve periferik dağılım hacmi, 5 kg ağırlığındaki bir bebek için sırasıyla 216 mL ve 261 mL olmuştur. Dağılım hacmi vücut ağırlığının artmasıyla artmaktadır.

Biyotransformasyon:

Nirsevimab, vücutta yaygın olarak dağılan proteolitik enzimler tarafından parçalanan ve hepatik enzimler tarafından metabolize edilmeyen bir insan IgG1κ monoklonal antikorudur.

Eliminasyon:

Tipik bir monoklonal antikor olan nirsevimab, hücre içi katabolizma yoluyla elimine edilir ve klinik olarak test edilen dozlarda hedef aracı klirensin kanıtı bulunmamaktadır.

Nirsevimabın tahmini klirensi, 5 kg ağırlığındaki bir bebek için 3.42 mL/gün ve terminal yarılanma ömrü yaklaşık 71 gün bulunmuştur. Nirsevimab klirensi vücut ağırlığının artmasıyla artmaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Nirsevimabın farmakokinetiği, çocuklarda ve yetişkinlerde, 25 mg ila 300 mg doz aralığında klinik olarak anlamlı intramüsküler dozların uygulanmasını takiben dozla orantılı olmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

İrk:

İrkin klinik olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

Tipik bir IgG monoklonal antikor olan nirsevimab, büyük moleküler ağırlığından dolayı böbrek yoluyla uzaklaştırılmamaktadır; böbrek fonksiyonundaki değişikliğin, nirsevimab klirensini etkilemesi beklenmemektedir. Ancak klinik çalışmalarda nefrotik sendromlu bir bireyde artan nirsevimab klirensi gözlemlenmiştir.

Karaciğer yetmezliği:

IgG monoklonal antikorları öncelikli olarak hepatik yolak aracılığıyla uzaklaştırılır. Ancak klinik çalışmalarda, protein kaybına bağlı olabilen, kronik karaciğer hastalığı olan bazı bireylerde artan nirsevimab klirensi gözlemlenmiştir.

İkinci sezonlarında daha yüksek risk altındaki bebekler ve şiddetli RSV hastalığına karşı savunmasız kalan çocuklar

Kronik prematüre akciğer hastalığı veya hemodinamik açıdan anlamlı konjenital kalp hastalığının nirsevimab farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir etkisi olmamıştır.. MEDLEY çalışmasında 151. gündeki serum konsantrasyonları, MELODY çalışmasındaki konsantrasyonlarla karşılaştırılabilir bulunmuştur.

İkinci sezonlarında 200 mg'lık bir nirsevimab intramüsküler dozu alan, kronik prematüre akciğer hastalığı veya hemodinamik açıdan anlamlı kalp hastalığı olan (MEDLEY) ve bağışıklığı zayıflamış (MUSIC) çocuklarda, nirsevimab serum maruz kalımları, MELODY çalışmasındaki maruz kalımları ile karşılaştırıldığında büyük örtüşmeyle birlikte bir miktar daha yüksek bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3: Ayrı ayrı popülasyon farmakokinetiği parametrelerine göre türetilen, nirsevimab intramüsküler doz maruz kalımları, ortalama (standart sapma) [aralık]

Çalışma/Sezon	N (EAA)	EAA ₀₋₃₆₅ mg*gün/mL	EAA _{başlangıç CL} mg*gün/mL	N (151. Gün serum kons.)	151. Gün serum kons mcg/mL
MELODY (Birincil 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/1. Sezon	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/2. Sezon	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/1. Sezon	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/2. Sezon	50	16 (6,3) [2,2-25,5]	21 (8,4) [5,6-35,5]	42	33,2 (19,3) [0,9-68,5]

EAA₀₋₃₆₅= doz sonrası 0-365 günden itibaren konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki alan, EAA_{başlangıç CL} = dozlamadaki post hoc klirens değerlerinden türetilen, serum konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alan, 151. Gün serum kons.= 151. gün, 151. ziyaret günü $\pm$ 14 gündeki konsantrasyon.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki(ler):

D5290C00003 ve MELODY'de (Primer kohort), 12,8 mg*gün/mL'nin üzerindeki serum EAA'sı (başlangıçtaki klirens dayalı olarak) ile daha düşük MA RSV ASYE insidansı arasında

pozitif bir korelasyon gözlemlenmiştir İlk RSV sezonlarındaki bebekler için 50 mg veya 100 mg intramüsküler dozdan ve ikinci RSV sezonlarına giren çocuklar için 200 mg'lık bir intramüsküler dozdan oluşan önerilen doz rejimi, bu sonuçlara göre seçilmiştir.

MEDLEY'de, ilk RSV sezonlarına giren, ileri derecede prematüre doğan bebekler (GY < 29 hafta) ve ilk veya ikinci RSV sezonlarına giren kronik prematüre akciğer hastalığı veya hemodinamik açıdan anlamlı konjenital kalp hastalığı olan bebekler/çocuklar da dahil olmak üzere şiddetli RSV hastalığı açısından daha yüksek risk taşıyan bebeklerin > % 80'i, tek dozdan sonra RSV korumasıyla ilişkili nirsevimab maruziyetlerine ulaşmıştır (serum EAA değeri 12,8 mg*gün/mL'nin üzerinde) (bkz. bölüm 5.1).

MUSIC çalışmasında, ilk veya ikinci RSV sezonlarına giren, bağışıklığı zayıflamış bebeklerin/çocukların % 75'i (72/96) RSV korumasıyla ilişkili nirsevimab maruz kalmaları sergilemiştir. Artan nirsevimab klirensi sergileyen 14 çocuk hariç tutulduğunda, % 87'si (71/82) RSV korumasıyla ilişkili nirsevimab maruz kalmaları sergilemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik dışı veriler, güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi ve doku çapraz reaktivite çalışmalarına dayalı olarak insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

L-histidin
L-histidin hidroklorür
L-arjinin hidroklorür
Sükroz
Polisorbat 80 (E433)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmalarının bulunmadığı durumlarda bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf Ömrü

36 ay

BEYFORTUS oda sıcaklığında (20°C - 25°C) ışıktan korunarak en fazla 8 saat saklanabilir. Bu sürenin sonunda enjektör atılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C ila 8°C arasında buzdolabında saklayınız.
Dondurmayınız.

Sallamayınız veya doğrudan ısıya maruz bırakmayınız.

Kullanıma hazır enjektörü ışıktan korumak için dış kartonunda saklayınız.

Tıbbi ürünün saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

FluroTec kaplı piston tıpası olan silikonlu Luer lock Tip I cam kullanıma hazır enjektör.

Her kullanıma hazır enjektör 0,5 mL çözelti içermektedir.

Ambalaj boyutları:

- 1 veya 5 adet kullanıma hazır iğnesiz enjektör(ler).
- Farklı boyutlarda iki ayrı iğne ile ambalajlanmış 1 adet kullanıma hazır enjektör.

Tüm ambalaj boyutları pazarda bulunamayabilir.

6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Bu tıbbi ürün, sterilitenin sağlanması aseptik teknikler kullanılarak eğitimli bir sağlık uzmanı tarafından uygulanmalıdır.

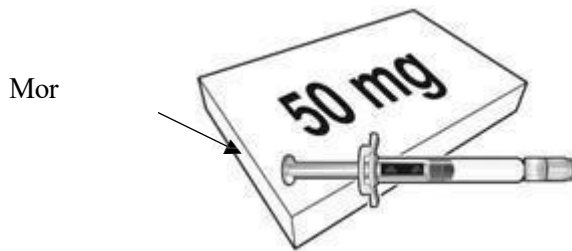
Uygulamadan önce tıbbi ürünü partikülat madde ve renk değişikliği açısından görsel olarak inceleyiniz. Tıbbi ürün berrak ila opalesan, renksiz ila sarı bir çözeltidir. Sıvı bulanıksa, rengi solmuşsa veya büyük partiküller ya da yabancı partikül madde içeriyorsa ürünü enjekte etmeyiniz.

Kullanıma hazır enjektör düştüyse, hasarlıysa ya da kartonun üzerindeki güvenlik mührü kırılmışsa kullanmayınız.

Uygulama talimatları

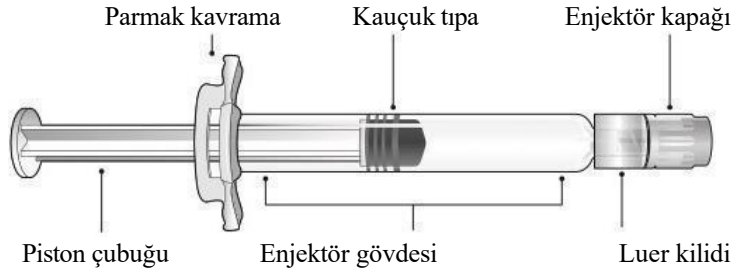
BEYFORTUS 50 mg kullanıma hazır enjektör şeklinde mevcuttur.

BEYFORTUS 50 mg (50 mg/0,5 mL) mor piston çubuğu olan kullanıma hazır enjektör.



Kullanıma hazır enjektör bileşenleri için Şekil 1'e bakınız.

Şekil 1: Luer kilitli enjektör bileşenleri



Adım 1: Luer kilidini bir elinizde tutarak (piston çubuğunu veya enjektör gövdesini tutmaktan kaçınınız), diğer elinizle enjektör kapağını saat yönünün tersine çevirerek açınız.

Adım 2: Hafif bir direnç hissedilene kadar iğneyi saat yönünde hafifçe çevirerek kullanıma hazır enjektöre Luer lock iğnesini takınız.

Adım 3: Bir elinizle enjektör gövdesini tutunuz ve diğer elinizle iğne kapağını dikkatlice çekip çıkarınız. İğne kapağını çıkarırken piston çubuğunu tutmayınız, aksi takdirde kauçuk tıpa hareket edebilir. İğneye dokunmayınız veya herhangi bir yüzeye temas etmesine izin vermeyiniz. İğnenin kapağını tekrar kapatmayınız veya enjektörden çıkarmayınız.

Adım 4: Kullanıma hazır enjektörün tüm içeriğini intramüsküler enjeksiyon olarak, tercihen uyluğun anterolateral kısmına uygulayınız. Siyatik sinire zarar verme riski nedeniyle gluteal kas rutin olarak enjeksiyon bölgesi olarak kullanılmamalıdır.

Adım 5: Kullanılan enjektörü, iğneyle birlikte, derhal bir kesici ve delici alet atma kabına veya yerel gerekliliklere göre atınız.

İki enjeksiyon gerekiyorsa, adım 1-5'i farklı bir enjeksiyon bölgesinde tekrarlayınız.

İmha

Her kullanıma hazır enjektör yalnızca tek kullanımlıktır.

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Pasteur AŞ Tic A.Ş.
Şişli / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2025/115

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.03.2025

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ