

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BEYFORTUS SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL****FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

Beyfortus solución inyectable 100 mg/**mL** y 50 mg/0,5 **mL**
(Nirsevimab) en jeringa prellenada

1. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Beyfortus (Nirsevimab inyectable) está indicado para la prevención de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores causada por el Virus Respiratorio Sincicial (VRS) en:

- Neonatos e infantes iniciando o durante su primera temporada de VRS.
- Niños hasta 24 meses de edad que continúen siendo vulnerables a padecer enfermedad por el VRS severa durante su segunda temporada de VRS, que puede incluir, pero no limitarse a, niños con:
 - Enfermedad pulmonar crónica del prematuro (EPCP)
 - Enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa (ECCHS)
 - Estados inmunocomprometidos
 - Síndrome de Down
 - Fibrosis Quística
 - Enfermedad neuromuscular
 - Anomalías congénitas de las vías aéreas

1.1 Pediatría

Pediatría: No se ha establecido la seguridad y eficacia de BEYFORTUS en niños mayores de 24 meses. No se ha establecido la seguridad y eficacia de nirsevimab en lactantes con un peso corporal inferior a 1,6 kg. La administración en lactantes con un peso corporal de 1,0 kg a <1,6 kg, se basa en extrapolación. La eficacia de nirsevimab en lactantes que siguen siendo vulnerables a la enfermedad grave por VRS durante su primera o segunda temporada del VRS, no se ha establecido directamente y se basa únicamente en la extrapolación de la exposición.

La información disponible en lactantes extremadamente prematuros (edad gestacional [EG] <29 semanas) menores de 8 semanas de edad es limitada, y no hay datos clínicos disponibles en lactantes con una edad postmenstrual (edad gestacional al nacer más edad cronológica) de 32 semanas. Se dispone de datos limitados en lactantes con síndrome de Down (n = 13), fibrosis quística (n = 5), anomalías congénitas de las vías respiratorias (n = 9) y enfermedad neuromuscular (n = 0; no evaluada en ensayos clínicos).

1.2 Geriatría

Geriatría (≥65 años de edad): BEYFORTUS no está indicado en la población geriátrica. No hay datos disponibles en la población geriátrica (véase 7.1.4 Geriatría).

2. CONTRAINDICACIONES

BEYFORTUS está contraindicado en personas con antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia al principio activo o a alguno de los excipientes, incluyendo cualquier componente no medicinal o componente del envase. Para obtener una lista completa, consulte la sección 6 FORMA FARMACEUTICA, CONCENTRACION, COMPOSICIÓN Y EMBALAJE.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BEYFORTUS SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

4. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

4.2 Dosis recomendada y ajuste de dosis

Neonatos y bebés que ingresan a su primera temporada de VRS

La dosis recomendada de BEYFORTUS es una dosis fija única de 50 mg para lactantes con peso corporal <5 kg y una dosis fija única de 100 mg para lactantes con peso corporal ≥ 5 kg, dada como inyección intramuscular única. La dosis en lactantes con peso entre 1.0 y 1.6 kg esta basada en extrapolación. BEYFORTUS debe administrarse desde el nacimiento a los bebés nacidos durante la temporada de VRS. Para los bebés nacidos fuera de la temporada, BEYFORTUS debe administrarse idealmente antes de la temporada de VRS.

Niños que siguen siendo vulnerables a la enfermedad grave por VRS que ingresan a su segunda temporada de VRS

La dosis recomendada de Beyfortus es una dosis única de 200 mg administrada en dos inyecciones intramusculares (2 x 100 mg).

Para las personas que se someten a una cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, se recomienda administrar una dosis adicional tan pronto como la persona se estabilice después de la cirugía para garantizar niveles séricos adecuados de Nirsevimab. Si se administra dentro de los 90 días después de recibir la primera dosis de BEYFORTUS, la dosis adicional durante la primera temporada de VRS debe ser de 50 mg o 100 mg según el peso corporal, o 200 mg durante la segunda temporada de VRS. Si han transcurrido más de 90 días desde la primera dosis, la dosis adicional podría ser una dosis única de 50 mg, independientemente del peso corporal durante la primera temporada de VRS, o 100 mg durante la segunda temporada de VRS, para cubrir el resto de la temporada de VRS.

4.4 Administración

BEYFORTUS se administra mediante inyección intramuscular (IM) por un profesional de la salud.

BEYFORTUS se administra por vía intramuscular, preferiblemente en la cara anterolateral del muslo. El músculo glúteo no debe usarse de forma rutinaria como lugar de inyección debido al riesgo de daño al nervio ciático. Si se requieren dos inyecciones, se deben usar diferentes sitios de inyección. Para instrucciones sobre uso, manipulación y eliminación, ver más abajo la sección Instrucciones de uso, manipulación y eliminación.

Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

Cada jeringa prellenada de BEYFORTUS es de un solo uso.

Inspeccione visualmente BEYFORTUS en busca de partículas y decoloración antes de la administración. BEYFORTUS es una solución transparente a opalescente, de incolora a amarilla. No inyecte BEYFORTUS si el líquido está turbio, descolorido o contiene partículas grandes o partículas extrañas.

No lo utilice si la jeringa prellenada de BEYFORTUS se ha caído o dañado, el sello de seguridad de la caja se ha roto o ha pasado la fecha de vencimiento.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BEYFORTUS SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

Instrucciones para la administración

BEYFORTUS está disponible en jeringas prellenadas de 50 mg y 100 mg. Verifique las etiquetas en el envase de BEYFORTUS y en la jeringa prellenada para asegurarse de haber seleccionado la presentación correcta de 50 mg o 100 mg.

BEYFORTUS 50 mg (50 mg/0,5 mL)
jeringa prellenada con émbolo morado.

BEYFORTUS 100 mg (100 mg/1 mL)
jeringa prellenada con émbolo celeste

Morado

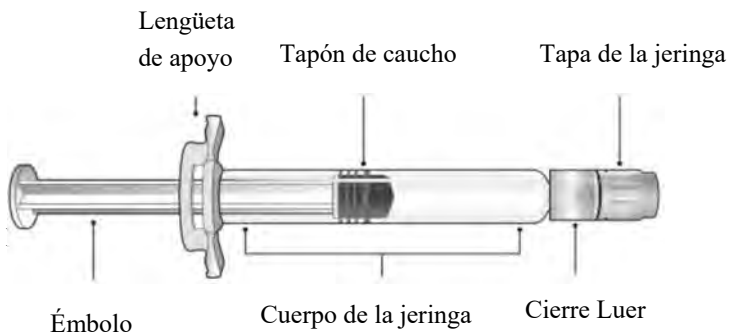


Celeste



Consulte la Figura 1 para conocer los componentes de la jeringa prellenada

Figura 1: Componentes de la jeringa Luer lock



Paso 1: Sujetando el cierre Luer con una mano (evite sujetar el émbolo o el cuerpo de la jeringa), con la otra mano, desenrosque la tapa de la jeringa girándola en el sentido contrario a las agujas del reloj.

Paso 2: Conecte una aguja Luer lock a la jeringa prellenada girando suavemente la aguja en el sentido de las agujas del reloj sobre la jeringa prellenada hasta que sienta una ligera resistencia.

Paso 3: Sostenga el cuerpo de la jeringa con una mano y tire con cuidado de la tapa de la aguja con la otra mano. No sostenga el émbolo mientras retira la cubierta de la aguja o el tapón de goma podría moverse. No toque la aguja ni permita que toque ninguna superficie. No vuelva a taponar la aguja ni la separe de la jeringa.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BEYFORTUS SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

Paso 4: Administre todo el contenido de la jeringa prellenada de BEYFORTUS como inyección intramuscular, preferiblemente en la cara anterolateral del muslo. El músculo glúteo no debe usarse de forma rutinaria como lugar de inyección debido al riesgo de daño al nervio ciático.

Paso 5: Deseche inmediatamente la jeringa usada, junto con la aguja, en un contenedor para objetos corto punzantes o de acuerdo con los requisitos locales.

Si dos inyecciones son requeridas, repita los pasos 1 a 5 en un sitio de inyección diferente.

5. SOBREDOSIS

Existe una experiencia muy limitada de sobredosis con Nirsevimab.

No existe un tratamiento específico para una sobredosis de Nirsevimab. En caso de sobredosis, se debe controlar al individuo para detectar la aparición de reacciones adversas y se le debe proporcionar tratamiento sintomático según corresponda.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con el centro de información toxicológica de la Universidad Católica (CITUC) 226353800

6. FORMA FARMACEUTICA, CONCENTRACION, COMPOSICIÓN Y EMBALAJE

Para ayudar a garantizar la trazabilidad de los productos biológicos, incluidos los biosimilares, los profesionales sanitarios deben reconocer la importancia de registrar tanto la marca como el nombre del principio activo, así como otros identificadores específicos del producto, como el número de identificación del fármaco (DIN) y el número de lote del producto

Tabla 1 Forma farmacéutica, concentración y Composición

Vía de administración	Forma farmacéutica	Excipientes
Uso intramuscular	Solución / 100 mg/ <u>mL</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Inyección de 50 mg/0,5 <u>mL</u> O • Inyección de 100 mg/1 <u>mL</u> 	L-arginina Clorhidrato L-histidina; L-histidina Clorhidrato monohidrato ; Polisorbato 80; Sacarosa; Agua para inyectables

Descripción de la forma farmacéutica

BEYFORTUS (nirsevimab inyectable) es una solución estéril sin preservantes diseñada para la inyección intramuscular.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BEYFORTUS SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

Embalaje**Jeringa prellenada**

BEYFORTUS está disponible en un envase que contiene 1 jeringa prellenada estéril de un solo uso sin aguja. Cada jeringa prellenada de un solo uso contiene una solución de 50 mg de nirsevimab en 0,5 **mL** (100 mg/**mL**) o 100 mg de nirsevimab en 1 **mL** (100 mg/**mL**) que consiste en una jeringa prellenada **con solución inyectable, de vidrio transparente tipo I, siliconizada, con capuchón protector de polipropileno; con o sin agujas de acero inoxidable de distintos tamaños.**

7. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**Hematológicas****Uso en personas con trastornos hemorrágicos clínicamente significativos**

Al igual que con cualquier otra inyección IM, BEYFORTUS (nirsevimab inyectable) debe administrarse con precaución a las personas con trombocitopenia, cualquier trastorno de la coagulación o a las personas que reciben terapia anticoagulante.

Sensibilidad/Resistencia**Hipersensibilidad incluyendo anafilaxia**

En raras ocasiones se han observado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, con otros anticuerpos monoclonales IgG1. Si se presentan signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa o anafilaxia, suspenda inmediatamente la administración e inicie el tratamiento con los medicamentos apropiados y/o terapia de apoyo.

7.1 Poblaciones especiales**7.1.1 Mujeres embarazadas**

BEYFORTUS no está indicado para adultos.

7.1.2 Lactancia materna

BEYFORTUS no está indicado para adultos.

7.1.3 Pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia de BEYFORTUS en niños mayores de 24 meses. No se ha establecido la seguridad y eficacia de nirsevimab en lactantes con un peso corporal inferior a 1,6 kg. La administración en lactantes con un peso corporal de 1,0 kg a <1,6 kg, se basa en extrapolación. La eficacia de nirsevimab en lactantes que siguen siendo vulnerables a la enfermedad grave por VRS durante su primera o segunda temporada del VRS, no se ha establecido directamente y se basa únicamente en la extrapolación de la exposición.

La información disponible en lactantes extremadamente prematuros, es limitada (edad gestacional [EG] <29 semanas) menores de 8 semanas de edad, y no hay datos clínicos disponibles en lactantes con una edad postmenstrual (edad gestacional al nacer más edad cronológica) de 32 semanas. Se dispone de datos limitados en lactantes con síndrome de Down (n = 13), fibrosis quística (n = 5), anomalías congénitas de las vías respiratorias (n = 9) y enfermedad neuromuscular (n = 0; no evaluada en ensayos clínicos).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BEYFORTUS SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

7.1.3 Geriatría

Geriatría (≥65 años de edad): BEYFORTUS no está indicado para adultos.

8. REACCIONES ADVERSAS**8.1 Resumen general de las Reacciones Adversas**

La reacción adversa más frecuente, notificada en el 0,7 % de los sujetos que recibieron BEYFORTUS fue erupción cutánea y en el 0,3 % de los que recibieron placebo, que se produjo en los 14 días posteriores a la dosis. La mayoría de los casos fueron de intensidad leve a moderada. Además, se notificaron fiebre y reacciones en el lugar de la inyección a una tasa del 0,5 % (0,6 % en placebo) y del 0,3 % (0 % en placebo) dentro de los 7 días posteriores a la dosis.

8.2 Reacciones adversas en estudios clínicos

Los estudios clínicos se realizan en condiciones muy específicas. Por lo tanto, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica y no deben compararse con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco. La información sobre reacciones adversas de los estudios clínicos puede ser útil para identificar y aproximar las tasas de reacciones adversas al medicamento, en el uso en el mundo real.

Bebés prematuros y de término que entran en la primera temporada del VRS

Un total de, 2570 infantes nacidos a término y prematuros (edad gestacional [EG] ≥29 semanas) recibieron Beyfortus y 1284 lactantes recibieron placebo en dos estudios clínicos controlados con placebo (Estudio 3 y MELODY). No se observaron reacciones adversas por encima del 1 % (véase 8.3.1 Reacciones adversas menos frecuentes en estudios clínicos - Pediatría).

El perfil de seguridad de BEYFORTUS fue generalmente comparable al de placebo en lactantes de término y prematuros (EG ≥29 semanas) (datos agrupados del estudio 3 y MELODY). Las tasas globales de eventos adversos (EAs) independientemente de la causalidad, fueron comparables entre BEYFORTUS y placebo (84,0 % y 82,6 %), siendo los eventos adversos notificados con más frecuencia (>10 % de los sujetos en cualquiera de los grupos de tratamiento) infección de las vías respiratorias altas (31,8 % frente a 29,9 %), nasofaringitis (19,0 % frente a 21,0 %) y pirexia (11,8 % frente a 10,3 %) para nirsevimab frente a placebo, respectivamente. La mayoría de los EAs fueron de intensidad leve o moderada. Las tasas de eventos adversos graves (EAG), independientemente de la causalidad, fueron comparables entre BEYFORTUS y placebo (7,6 % y 10,5 %), siendo los EAG notificados con más frecuencia (≥ 0,5 % de los sujetos en cualquiera de los grupos de tratamiento) bronquiolitis (1,3 % vs 2,6 %), neumonía (0,7 % vs 0,9 %), gastroenteritis (0,6 % vs 0,4 %), infección respiratoria aguda baja (IRAB) (0,6 % vs 0,8 %), bronquitis (0,5 % vs 1,0%), infección de las vías urinarias (0,3 % vs 0,5 %), bronquiolitis por VRS (0,2 % vs 0,9%) y hernia inguinal (<0,1 % vs 0,5 %) con nirsevimab frente a placebo, respectivamente. No se determinó que ningún EAG estuviera relacionado con BEYFORTUS.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BEYFORTUS SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

Lactantes y niños vulnerables a la enfermedad grave por VRS

La seguridad se evaluó en MEDLEY en 918 lactantes con mayor riesgo de enfermedad grave por VRS, incluidos 196 lactantes extremadamente prematuros (EG <29 semanas) y 306 lactantes con EPCP, o ECCHS que entraron en su primera temporada del VRS, que recibieron BEYFORTUS (n = 614) o palivizumab (n = 304). El perfil de seguridad de BEYFORTUS en lactantes que recibieron BEYFORTUS en su primera temporada de VRS fue comparable al comparador de palivizumab y consistente con el perfil de seguridad de BEYFORTUS en lactantes de término y prematuros con EG ≥29 semanas (Estudio 3 y MELODY). La seguridad se evaluó en MEDLEY en 220 niños con EPCP o ECCHS que recibieron BEYFORTUS o palivizumab en su primera temporada del VRS y continuaron recibiendo BEYFORTUS en su segunda temporada del VRS. El perfil de seguridad de BEYFORTUS en niños que recibieron BEYFORTUS en su primera y segunda temporada del VRS (n = 180) fue comparable al de los niños que recibieron palivizumab en su primera temporada del VRS y luego BEYFORTUS en su segunda temporada del VRS (n = 40). El perfil de seguridad de BEYFORTUS en estos niños de ambos grupos fue consistente con el perfil de seguridad de BEYFORTUS en los lactantes a término y prematuros con EG ≥29 semanas (Estudio 3 y MELODY) y comparable a los niños que recibieron palivizumab para ambas temporadas del VRS.

La seguridad también se evaluó en el estudio MUSIC, un ensayo abierto, no controlado, de dosis única en 60 lactantes y niños inmunodeprimidos ≤24 meses, que recibieron BEYFORTUS en su primera o segunda temporada del VRS. Esto incluyó a sujetos con al menos una de las siguientes condiciones: inmunodeficiencia (combinada, anticuerpos u otra etiología) (n = 28); tratamiento sistémico con corticoesteroides en dosis altas (n = 17); trasplante de órganos o médula ósea (n = 12); que recibieron quimioterapia inmunosupresora (n = 9); otro tratamiento inmunosupresor (n = 9) e infección por VIH (n = 1). El perfil de seguridad de BEYFORTUS fue consistente con el esperado para una población de niños inmunodeprimidos y con el perfil de seguridad de BEYFORTUS en los lactantes de término y prematuros EG ≥29 semanas (Estudio 3 y MELODY).

8.2.1 Reacciones adversas en estudio clínico – Pediatría

Véase 8.2 reacciones adversas en estudios clínicos.

8.3 Reacciones adversas menos frecuentes en estudios clínicos

Reacciones adversas informadas en <1% de los participantes, de análisis combinados del Estudio 3 con Beyfortus (sujetos que recibieron la dosis recomendada) y el estudio MELODY (todos los sujetos), se resumen en la Sección 8.1 Descripción Clínica general y abajo:

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Reacción en el lugar de la inyección (definida por los siguientes términos preferidos agrupados: reacción en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, edema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, que se produce dentro de los 7 días posteriores a la dosis), pirexia (que se produce en los 7 días posteriores a la dosis). Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Erupción cutánea (definida por los siguientes términos preferidos agrupados: erupción cutánea, erupción maculopapular, erupción macular, que se produce dentro de los 14 días posteriores a la dosis).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BEYFORTUS SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL****8.3.1 Reacciones adversas menos frecuentes en ensayos clínicos – Pediatría**

Véase 8.3 Reacciones adversas menos frecuentes en estudios clínicos

9. INTERACCIÓN CON MEDICAMENTOS**9.2 Resumen de interacciones con medicamentos**

Los anticuerpos monoclonales no suelen tener un potencial significativo de interacción farmacológica, ya que no afectan directamente a las enzimas del citocromo P450 y no son sustratos de los transportadores hepáticos o renales. Es poco probable que se produzcan efectos indirectos sobre las enzimas del citocromo P450, ya que nirsevimab se dirige a un virus exógeno.

9.3 Interacciones medicamento-conductuales

No se han establecido interacciones con el comportamiento.

9.4 Interacciones medicamento-medicamento

No se han realizado estudios formales de interacciones.

Administración concomitante con vacunas

La experiencia de administración conjunta con vacunas es limitada. En los estudios clínicos, cuando nirsevimab se administró con vacunas rutinarias de la infancia, el perfil de seguridad y reactogenicidad del régimen de co-administración, fue similar al de las vacunas de la infancia administradas solas. Nirsevimab puede administrarse de forma concomitante con vacunas de la infancia.

Nirsevimab no debe mezclarse con ninguna vacuna en la misma jeringa o vial (consulte la sección 12 INSTRUCCIONES ESPECIALES DE MANIPULACIÓN). Cuando se administran de forma concomitante con vacunas inyectables, deben administrarse con jeringas separadas y en diferentes lugares de inyección.

9.5 Interacciones fármaco-alimentos

No se han establecido interacciones con alimentos.

9.6 Interacciones fármaco-hierbas

No se han establecido interacciones con productos a base de hierbas.

9.7 Interacciones con pruebas de laboratorio

Nirsevimab no interfiere con la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) ni con las pruebas rápidas de detección de antígenos del VRS que emplean anticuerpos disponibles comercialmente dirigidos a sitios antigénicos I, II o IV en la proteína (F) de fusión.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BEYFORTUS SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

10. FARMACOLOGÍA CLÍNICA**10.1 Mecanismo de acción**

Nirsevimab es un agente de inmunización pasiva, es un anticuerpo monoclonal IgG1_K humano recombinante de larga duración, neutralizante de la conformación de prefusión de la proteína F del VRS, que ha sido modificado con una sustitución triple de aminoácidos (YTE) en la región Fc para extender la vida media en suero. Nirsevimab se une específicamente a un epítopo altamente conservado en el sitio antigénico ϕ de la proteína de prefusión con una constante de disociación $K_D=0,12$ nM y $K_D= 1,22$ nM para las cepas A y B, respectivamente. Basados en evaluación *in vitro*, Nirsevimab inhibe el paso esencial de fusión de membranas en el proceso de entrada viral, neutralizando al virus y bloqueando la fusión célula-célula.

El potencial para una protección rápida fue evaluado en un modelo de infección de VRS en ratas utilizando una versión de Nirsevimab sin YTE (IG7). La administración intramuscular 1 día antes de la inoculación con VRS cepa A o B produjo una protección completa de la replicación viral en el tracto respiratorio inferior y superior.

10.2 Farmacodinamia

No se han realizado estudios farmacodinámicos formales con nirsevimab.

10.3 Farmacocinética

Las propiedades farmacocinéticas (FC) de nirsevimab se basan en datos de estudios individuales y análisis FC poblacionales. La FC de nirsevimab fue aproximadamente proporcional a la dosis tras la administración de dosis IM en un rango de dosis de 25 mg a 50 mg en lactantes y 100 a 300 mg en adultos.

Tabla 2 - Parámetros farmacocinéticos de Nirsevimab después de una inyección IM única

Parámetro farmacocinético	Valor
CL (mL /día) ^a	3.42
Vc (mL) ^a	216
Vp (mL) ^a	261
T _{1/2} (días) ^b	71
t _{máx} (día) ^c	6

^a Parámetros farmacocinéticos para un lactante típico de 5 kg según el análisis farmacocinético poblacional; CL = clearance, Vc = volumen central de distribución, Vp = volumen periférico de distribución

^b Media de la vida media

, t_{1/2}, para los recién nacidos prematuros tardíos y de término en función de los parámetros farmacocinéticos de la población individual

^c Tiempo hasta la concentración máxima observada, t_{máx}, notificado como mediana de los datos observados en Estudio fase 1 adultos luego de administración IM única

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BEYFORTUS SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

Tabla 3- Exposición a Nirsevimab en dosis IM única

	C_{máx} (µg/mL)	ABC₀₋₃₆₅ (mg*día/mL)
Temporada 1, 50/100mg ^a	120 [82-294]	12 [8-20]
Temporada 2, 200mg ^b	194	21.5

^a Exposiciones medias para lactantes prematuros tardíos y de término derivadas de los parámetros farmacocinéticos de la población individual; [intervalo de exposición media en el intervalo de peso corporal de 1 kg a 11 kg previsto en función del modelo farmacocinético de la población]

^b Exposiciones medias para niños con CC o CC que reciben una segunda dosis de nirsevimab en la temporada 2, derivadas de los parámetros farmacocinéticos de la población individual

C_{máx}=concentración máxima, ABC₀₋₃₆₅= área bajo la curva de concentración-tiempo desde 0-365 días después de la dosis

Absorción: La vida media de absorción estimada después de la administración IM fue de 1,7 días y la biodisponibilidad absoluta estimada fue del 84 % según el análisis farmacocinético de la población. La mediana del tiempo hasta la concentración máxima fue de 6 días (rango de 1 a 28 días).

Distribución: Con base en el análisis farmacocinético de la población, el volumen de distribución central y periférico estimado de Nirsevimab fue de 216 mL y 261 mL, respectivamente, para un infante que pesaba 5 kg.

Metabolismo: Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal IgG1k humano que es degradado por enzimas proteolíticas ampliamente distribuidas en el cuerpo y no metabolizado por enzimas hepáticas.

Eliminación: Como anticuerpo monoclonal típico, nirsevimab se elimina por catabolismo intracelular y no hay evidencia de aclaramiento mediado por diana a las dosis clínicamente probadas

En base al análisis farmacocinético poblacional, el clearance estimado de Nirsevimab fue de 3,42 mL /día para un infante que pesaba 5 kg y la vida media de eliminación fue de aproximadamente 71 días.

Duración del efecto: En MELODY y el Estudio 3, los lactantes que entraron en su primera temporada de VRS que recibieron nirsevimab, presentaron niveles de anticuerpos neutralizantes del VRS más de 50 veces superiores a los niveles iniciales en el día 151 y aproximadamente, 7 veces superiores al inicio, y superiores al placebo, en el día 360. Basándose en los datos clínicos y FC, la duración mínima de la protección ofrecida por una dosis única de BEYFORTUS es de al menos 5 meses.

En adultos después de la administración IM de nirsevimab, los niveles de anticuerpos neutralizantes del VRS en suero fueron aproximadamente 4 veces superiores al valor inicial 8 horas después de la administración de nirsevimab, y los niveles máximos se alcanzaron el día 6.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BEYFORTUS SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

Enfoque de extrapolación farmacocinética

En el Estudio 3 y MELODY (cohorte principal), se observó una correlación positiva entre un ABC sérica (basada en el clearance al inicio; $ABC_{CLinicial}$) por sobre 12,8 mg*día/**mL** y un menor riesgo de infección de las vías respiratorias inferiores por VRS atendida médicamente (IRAB por VRS). En base a estos resultados, se seleccionó el régimen posológico recomendado que consistía en una dosis de 50 mg o 100 mg IM para los lactantes en su primera temporada del VRS y una dosis de 200 mg IM para los niños que entraron en su segunda temporada del VRS. Basándose en el análisis FC poblacional, en MEDLEY y MUSIC, >80 % de los lactantes/niños con mayor riesgo de padecer enfermedad grave por VRS, incluyendo los lactantes nacidos extremadamente prematuros (EG < 29 semanas) que entraron en su primera temporada de VRS, y niños con EPCP o ECCHS o inmunocomprometidos, entrando a su primera o segunda temporada de VRS, alcanzaron exposiciones de nirsevimab asociadas con protección al VRS ($ABC_{CLinicial}$ sérico sobre 12.8 mg*día/**mL**) luego de una dosis única.

Poblaciones y condiciones especiales

- **Pediatría (<24 meses de edad):**

Bebés y niños vulnerables a la enfermedad grave por VRS: No hubo ninguna influencia significativa en la FC de la EPCP o la ECCHS de nirsevimab en función del análisis FC poblacional. Las concentraciones séricas observadas en el día 151 en lactantes con EPCP o ECCHS fueron consistentes con las observadas en lactantes sanos.

En los lactantes nacidos extremadamente prematuros (EG <29 semanas) que entraron en su primera temporada del VRS y los niños con EPCP o ECCHS que entraron en su primera o segunda temporada del VRS se cumplieron los criterios de aceptación para la extrapolación; >80 % de los lactantes/niños alcanzaron exposiciones a nirsevimab asociadas a la protección contra el VRS en función del análisis FC poblacional.

Las exposiciones séricas en niños con estados inmunodeprimidos (MUSIC) fueron comparables a las de los lactantes sanos, y >80 % de los lactantes/niños inmunodeprimidos que entraron en su primera o segunda temporada del VRS lograron exposiciones a nirsevimab asociadas a la protección contra el VRS según el análisis FC poblacional.

- **Geriatría (≥65 años de edad):** Nirsevimab no está indicado para su uso en adultos.
- **Origen étnico:** Según el análisis FC poblacional, no hubo ningún efecto clínicamente relevante de la etnia sobre la FC de nirsevimab.
- **Insuficiencia hepática:** No se han realizado estudios clínicos para investigar el efecto de la insuficiencia hepática en la FC de nirsevimab. Dado que los anticuerpos monoclonales IgG, no se eliminan principalmente a través de la vía hepática, no se espera que un cambio en la función hepática influya en el clearance de nirsevimab.
- **Insuficiencia renal:** No se han realizado estudios clínicos para investigar el efecto de la insuficiencia renal en la FC de nirsevimab. Como un típico anticuerpo monoclonal IgG, debido a su gran peso molecular, nirsevimab no se elimina por vía renal; no se espera que un cambio en la función renal influya en el clearance de nirsevimab.
- **Peso corporal:** El clearance y los volúmenes de distribución de Nirsevimab, aumentan con el aumento del peso corporal.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BEYFORTUS SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL****11. ALMACENAMIENTO, ESTABILIDAD Y ELIMINACIÓN**

Conservar refrigerado (entre 2 a 8° C). Conservar la jeringa prellenada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

BEYFORTUS puede mantenerse a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C) durante un máximo de 8 horas. Después de sacarlo del refrigerador, BEYFORTUS debe utilizarse dentro de las 8 horas o desecharse.

No congelar, agitar ni exponer al calor.

Para la eliminación, ver sección 4.4

12 INSTRUCCIONES ESPECIALES DE MANIPULACIÓN

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

PARTE II: INFORMACIÓN CIENTIFICA**13. INFORMACION FARMACEUTICA****Sustancia farmacológica**

Nombre : Nirsevimab

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Anticuerpos monoclonales antivirales

Código ATC: J06BD08

Características del producto:

Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal IgG1κ humano compuesto por dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas livianas idénticas (~150 kDa). El dominio CH2 de la cadena pesada de Nirsevimab fue diseñada para contener tres sustituciones de aminoácidos que se denominan YTE. Nirsevimab tiene predominantemente oligosacáridos de tipo complejo N biantenarío unidos a cada cadena pesada. Los dominios Fab de Nirsevimab se unen específicamente a la conformación de prefusión de la proteína de fusión del VRS (F) para prevenir la infección de células humanas por el VRS. El dominio Fc que contiene tres sustituciones de aminoácidos mejora su afinidad con el receptor Fc neonatal (FcRn) y, así, extiende la vida media en suero.

Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal humano de inmunoglobulina G1 kappa (IgG1κ) producido en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante. El producto farmacéutico se suministra como una solución estéril sin conservantes y es una solución transparente a opalescente, incolora a amarilla, indicada para inyección intramuscular.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BEYFORTUS SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

14. ESTUDIOS CLINICOS**14.1 Estudios clínicos por indicación**

Tabla 4 Resumen demográfico de participantes en estudios clínicos en Prevención de Enfermedades Respiratoria Baja por Virus Respiratorio Sincial

N° Estudio	Diseño del estudio	Dosis, vía de administración y duración	Sujetos (n)	Edad promedio (Rango)	Sexo
D5290C00003 Estudio 3	Fase IIb, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la seguridad y eficacia contra el VRS en lactantes prematuros sanos	BEYFORTUS: 50 mg dosis única IM Placebo: dosis única IM	<u>Total randomizado/dosificado:</u> 1453/1447 BEYFORTUS: 969/968 ^a (incluidos 570 [572] bebés que pesan <5 kg randomizados a [recibieron] la dosis recomendada) Placebo: 484/479	3,3 meses (rango: 0,1 a 11,9 meses)	48 % femenino
D5290C00004 (MELODY)^b	Fase III, randomizado, doble ciego, controlado con placebo para evaluar la seguridad y eficacia contra el VRS en lactantes prematuros a término y tardíos	BEYFORTUS: 50 o 100mg dosis única IM Placebo: dosis única IM	<u>Total randomizado/dosificado:</u> Todos los sujetos: 3012/2994 BEYFORTUS, 2009/1998 Placebo, 1003/996	<u>Todos los sujetos:</u> 2,9 meses (rango: 0,0 a 14,0 meses)	<u>Todos los sujetos:</u> 48 % femenino
D5290C00005 (MEDLEY)^c	Fase II/III, randomizado, doble ciego, controlado con palivizumab para evaluar la seguridad y eficacia descriptiva contra el VRS en personas con mayor riesgo de enfermedad grave por VRS, incluidos bebés prematuros, bebés con EPCP o prematuros o ECCHS hemodinámicament e significativa que entran en su primera temporada de VRS, y niños con mayor riesgo, incluidos aquellos con EPCP o ECCHS en su segunda temporada de VRS	<u>Temporada 1 de VRS:</u> BEYFORTUS: dosis única IM de 50 mg o 100 mg seguida de 4 dosis mensuales de placebo IM de palivizumab: 15 mg/kg IM (5 dosis una vez al mes) <u>Temporada 2 del VRS:</u> BEYFORTUS: dosis única IM de 200 mg seguida de 4 dosis mensuales de placebo IM de palivizumab:	<u>Total randomizado/dosificado:</u> <u>Temporada 1 del VRS:</u> (completa hasta el día 361): 925/918 BEYFORTUS, 616/614 incluyendo prematuro, 407/406 Palivizumab, 309/304, incluyendo prematuro, 208/206 <u>Temporada 2 del VRS:</u> (completa hasta al menos el día 151): Cohorte de EPCP/ECCHS BEYFORTUS/ BEYFORTUS, 180/180 Palivizumab/BEYFORTUS, 40/40 Palivizumab/palivizumab, 42/42	<u>Temporada a 1 del VRS:</u> 3,9 meses (rango: 0,07 a 12,3 meses) <u>Temporada a 2 del VRS:</u> 4,8 meses (rango: 0,2 a 11,1 meses)	<u>VRS Temporada a 1:</u> 46,5 % femenino <u>VRS Temporada a 2:</u> 42,4% femenino

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BEYFORTUS SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

		15 mg/kg IM (5 dosis mensuales)			
--	--	---------------------------------	--	--	--

^a El análisis final del Estudio 3 se realizó sobre los datos de todos los sujetos randomizados hasta 360 días posteriores a la dosis, cuando todos los sujetos habían completado la visita final del estudio. Dos sujetos randomizados a placebo recibieron BEYFORTUS incorrectamente; ambos se incluyeron en la población tratada en el grupo de BEYFORTUS.

^b Los resultados de la cohorte principal de MELODY se incluyen hasta 510 días después de la dosis (DCO 9 de agosto de 2021); los resultados de la cohorte de seguridad de MELODY se incluyen hasta al menos 150 días después de la dosis (DCO 31 de marzo de 2022).

^c Los resultados de la temporada 1 del VRS de MEDLEY, se incluyen hasta al menos 360 días después de la primera dosis en la temporada 1 (DCO 30 de abril de 2022) para la población general (cohortes pretérmino + EPCP/ECCHS); los resultados de la temporada 2 del VRS se incluyen hasta al menos 150 días después de la primera dosis en la temporada 2 (DCO 30 de abril de 2022) para la cohorte de EPCP/ECCHS.

^d Edad media en la randomización de la temporada 1 para los 262 sujetos con EPCP/ECCHS que continuaron en la fase de la temporada 2 del estudio MEDLEY

Los datos demográficos clave y las características iniciales de MELODY, el Estudio 3 y MEDLEY se resumen en la Tabla 5 y la Tabla 6. En MELODY, el Estudio 3 y MEDLEY, las características demográficas e iniciales fueron similares entre los grupos de nirsevimab y comparador y las poblaciones del estudio fueron representativas de la población objetivo prevista, de todos los lactantes en su primera temporada de VRS y los niños que siguen siendo vulnerables a la enfermedad grave por VRS en su segunda temporada de VRS, incluidos los lactantes extremadamente prematuros y los lactantes y niños de hasta 24 meses de edad con EPCP o ECCHS.

Tabla 5 Características demográficas seleccionadas e iniciales - MELODY (cohorte principal) MELODY(Todos los sujetos), Estudio 3 (Dosis Recomendadas)

Estadística	Recién nacidos a término y Prematuros tardíos ≥ 35 sEG		Bebés muy y moderadamente prematuros nacidos entre ≥ 29 y < 35 sEG	
	MELODY (cohorte principal) ^b	MELODY (todos los sujetos)	Estudio 3 (dosis recomendada) ^c	Estudio 3
	Total (N = 1490)	Total (N = 3012)	Total (N = 860)	Total (N = 1453)
Etnia, n (%)^a				
Indio americano o nativo de Alaska	83 (5.6)	144 (4.8)	0	1 (0.1)
Asiático	54 (3.6)	159 (5.3)	9 (1.0)	15 (1.0)
Negro o afroamericano	422 (28.4)	437 (14.5)	160 (18.6)	256 (17.6)
Nativo hawaiano u otro Isleño del Pacífico	11 (0.7)	23 (0.8)	9 (1.0)	11 (0.8)
Blanco	796 (53.5)	1593 (52.9)	601 (70.0)	1048 (72.2)
Grupo de peso el día 1, n (%)				
<2,5 kg	37 (2.5)	73 (2.4)	246 (28.6)	246 (17.0)
<5 kg	595 (40.0)	1192 (39.6)	860 (100.0)	860 (59.5)
≥ 5 kg	893 (60.0)	1817 (60.4)	0	585 (40.9)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BEYFORTUS SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

Grupo de edad gestacional, n (%)				
<29 semanas	NA	NA	NA	NA
≥29 a <32 semanas	NA	NA	189 (22.2)	294 (20.3)
≥32 a <35 semanas	NA	NA	664 (77.8)	1152 (79.7)
≥35 semanas a <37 semanas	208 (14.0)	361 (12.0)	NA	NA
≥37 semanas	1280 (86.0)	2649 (88.0)	NA	NA

^a Cada categoría de etnia cuenta a los sujetos que seleccionaron solo esa categoría.

^b MELODY (cohorte principal): Todos los sujetos aleatorizados hasta 510 días después de la dosis (DCO 9 de agosto de 2021)

^c Estudio 3 (dosis recomendada): Todos los sujetos aleatorizados que recibieron la dosis recomendada de nirsevimab (es decir, excluidos los sujetos que pesan >5 kg en el momento de la administración)

NA = no procede; sEG = semanas de edad gestacional.

Tabla 6 Características demográficas seleccionadas e iniciales - MEDLEY (Temporada 1 de RSV) y MEDLEY (Temporada 2 de VRS)

Estadística	Bebés y niños con mayor riesgo de padecer enfermedad grave por VRS	
	Temporada 1 de VRS MEDLEY	Temporada 2 de RSV (MEDLEY ECCHS/EPCP)
	Total (N = 925)	Total (N = 262)
Etnia, n (%) ^a		
Indio americano o nativo de Alaska	16 (1.7)	0 (0.0)
Asiático	50 (5.4)	15 (5.7)
Negro o afroamericano	88 (9.5)	12 (4.6)
Nativo hawaiano u otro isleño del Pacífico	5 (0.5)	1 (0.4)
Blanco	732 (79.2)	225 (85.9)
Grupo de peso el día 1, n (%)		
<5 kg	518 (56.5)	NE
>5 kg	399 (43.5)	NE
<7 kg	NE	6 (2.3)
<10 kg	NE	147 (56.1)
Grupo de edad gestacional, n (%)		
<29 semanas	200 (21.6)	103 (39.3)
>29 a <32 semanas	199 (21.5)	43 (16.4)
>32 a <35 semanas	388 (41.9)	36 (13.7)
>35 semanas	138 (14.9)	80 (30.5)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BEYFORTUS SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

Estado de EPCP/ECCHS, n (%)		
EPCP	217 (23.5)	189 (72.1)
ECCHS	104 (11.2)	81 (30.9)

^a Cada categoría de etnia cuenta a los sujetos que seleccionaron solo esa categoría. NE = no evaluado; VRS = virus respiratorio sincicial

La eficacia y seguridad de BEYFORTUS se evaluaron en el Estudio 3 y MELODY para la prevención de IRAB por VRS en lactantes de término y prematuros (EG \geq 29 semanas) que entraron en su primera temporada del VRS. La seguridad y la FC de BEYFORTUS también se evaluaron en MEDLEY en lactantes con mayor riesgo para la enfermedad grave por VRS, incluidos lactantes extremadamente prematuros (EG <29 semanas) y lactantes con EPCP, o ECCHS, que entren en su primera temporada del VRS, y niños con EPCP o ECCHS que entren en su segunda temporada del VRS.

La seguridad y la FC de BEYFORTUS también se evaluaron en un ensayo abierto, no controlado, multicéntrico de dosis única (MUSIC) en niños inmunodeprimidos \leq 24 meses de edad.

En el Estudio 3 se randomizó a un total de 1453 lactantes muy y moderadamente prematuros (EG \geq 29 a <35 semanas) que entraron en su primera temporada del VRS (2:1) para recibir una única dosis IM de 50 mg de BEYFORTUS o placebo.

MELODY (cohorte principal) aleatorizó a un total de 1490 bebés de término y prematuros tardíos (EG \geq 35 semanas) que entraron en su primera temporada del VRS (2:1) para recibir una dosis única IM de BEYFORTUS (50 mg de BEYFORTUS si <5 kg de peso o 100 mg de BEYFORTUS si \geq 5 kg de peso en el momento de la administración) o placebo. MELODY continuó enrolando lactantes después del análisis principal y, en total, se randomizó a 3012 lactantes (todos los sujetos) para recibir BEYFORTUS (n = 2009) o placebo (n = 1003).

El punto final primario para el Estudio 3 y MELODY (cohorte principal) fue la incidencia de atención médica por IRAB (incluida la hospitalización) ocasionada por VRS confirmado mediante RT-PCR, caracterizado predominantemente como bronquiolitis o neumonía, hasta 150 días después de la administración de la dosis. Los signos de IRAB se definieron por tener uno de los siguientes hallazgos en el examen físico que indicaban compromiso de las vías respiratorias inferiores (p. ej., roncus, estertores, crepitaciones o sibilancias); y al menos un signo de gravedad clínica (aumento de la frecuencia respiratoria, hipoxemia, insuficiencia ventilatoria aguda, apnea de nueva aparición, aleteo nasal, retracciones, gruñidos o deshidratación debido a dificultad respiratoria). En ambos estudios se evaluó la incidencia de hospitalización en lactantes secundaria a IRAB por VRS e IRAB muy grave por VRS. La hospitalización por VRS se definió como la hospitalización por IRAB con un resultado positivo en la prueba del VRS o el empeoramiento del estado respiratorio y el resultado positivo en la prueba del VRS en un paciente ya hospitalizado. Las IRAB por VRS por MA muy graves se definieron como IRAB por VRS por MA con hospitalización y necesidad de oxígeno suplementario o líquidos intravenosos (IV).

MEDLEY randomizó a un total de 925 lactantes con mayor riesgo de padecer enfermedad grave por VRS, incluidos lactantes con EPCP o ECCHS y lactantes prematuros con EG <35 semanas, que entraron en su primera temporada del VRS. Los lactantes recibieron una única dosis IM (2:1) de BEYFORTUS (50 mg de BEYFORTUS si pesaba <5 kg o 100 mg de BEYFORTUS si pesaba \geq 5 kg en el momento de la administración), seguida de 4 dosis IM mensuales de placebo o 5 dosis IM mensuales de 15 mg/kg de palivizumab.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BEYFORTUS SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

Los niños con mayor riesgo de EPCP o ECCHS ≤ 24 meses de edad continuaron en el estudio durante una segunda temporada del VRS. Los sujetos que recibieron BEYFORTUS durante su primera temporada del VRS recibieron una segunda dosis única de 200 mg de BEYFORTUS en su segunda temporada del VRS (n = 180) seguida de 4 dosis IM mensuales de placebo. Los sujetos que recibieron palivizumab durante su primera temporada del VRS fueron aleatorizados nuevamente en una proporción 1:1 al grupo de BEYFORTUS o al grupo de palivizumab que entró en su segunda temporada del VRS. Los sujetos del grupo de BEYFORTUS (n = 40) recibieron una única dosis fija de 200 mg seguida de 4 dosis IM mensuales de placebo. Los sujetos del grupo de palivizumab (n = 42) recibieron 5 dosis IM mensuales de 15 mg/kg de palivizumab. Las características demográficas e iniciales fueron comparables entre los grupos de BEYFORTUS/BEYFORTUS, palivizumab/BEYFORTUS y palivizumab/palivizumab.

Resultados del estudio

La eficacia de BEYFORTUS en el Estudio 3 y MELODY (cohorte principal) en lactantes de término y prematuros (EG >29 semanas) que entran en su primera temporada del VRS para el criterio de valoración principal contra IRAB por VRS se muestra en la Tabla 7.

Tabla 7 Análisis del criterio de valoración primario: Eficacia en recién nacidos de término y prematuros contra IRAB por VRS con hospitalización hasta 150 días después de la dosis, Estudio 3 y MELODY (cohorte primaria)

Grupo	Tratamiento	N	Incidencia % (n)	Eficacia ^a (IC del 95 %) ^a
EG muy y moderadamente pretérmino ≥ 29 a <35 semanas; Estudio 3	BEYFORTUS	969	2.6 (25)	70,1 % (52,3, 81,2) p<0,0001 ^b
	Placebo	484	9.5 (46)	
De término y EG prematura tardía ≥ 35 semanas; MELODY (cohorte principal)	BEYFORTUS	994	1.2 (12)	74,5 % (49,6, 87,1) p<0,0001 ^b
	Placebo	496	5.0 (25)	

^a Basado en la reducción del riesgo relativo frente a placebo. La reducción del riesgo relativo y el IC del 95 % se calcularon mediante regresión de Poisson modificada con una varianza robusta, incluidos los factores de estratificación (hemisferio y edad a la randomización).

^b Estadísticamente significativo.

La eficacia de BEYFORTUS en el Estudio 3 y MELODY (todos los sujetos) en lactantes de término y prematuros (EG >29 semanas) que entren en su primera temporada de VRS para el criterio de valoración secundario contra IRAB por VRS con hospitalización se muestra en la Tabla 8.

Tabla 8 Análisis del criterio de valoración secundario: Eficacia en recién nacidos de término y prematuros contra IRAB por VRS con hospitalización hasta 150 días después de la dosis, Estudio 3 y MELODY (todos los sujetos)

Grupo	Tratamiento	N	Incidencia % (n)	Eficacia ^a (IC del 95 %)
EG muy y moderadamente pretérmino ≥ 29 a <35 semanas; Estudio 3	BEYFORTUS	969	0.8 (8)	78.4% (51.9, 90.3)
	Placebo	484	4.1 (20)	
De término y pretérmino tardío EG ≥ 35 semanas; MELODY (todos los sujetos)	BEYFORTUS	2009	0.4 (9)	76.8% (49.4, 89.4)
	Placebo	1003	2.0 (20)	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BEYFORTUS SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

^a Basado en la reducción del riesgo relativo frente a placebo.

Basándose en un análisis agrupado exploratorio del Estudio 3 (dosis recomendada) y MELODY (cohorte principal), la eficacia de BEYFORTUS frente a IRAB por VRS, IRAB por VRS con hospitalización e IRAB por VRS muy grave hasta 150 días después de la dosis fue del 79,5 % (IC del 95 %: 65,9, 87,7), 77,3 % (IC del 95 %: 50,3, 89,7) y 86,0 % (IC del 95 %: 62,5, 94,8), respectivamente.

Además, para el criterio de valoración exploratorio predefinido IRAB por VRS (muy grave), para bebés muy y moderadamente prematuros nacidos >29 a <35 semanas (estudio 3), la eficacia de BEYFORTUS fue del 87,5 % (IC del 95 %: 62,9, 95,8), y para bebés prematuros a término y tardíos >35 semanas (MELODY (todos los sujetos), la eficacia de BEYFORTUS fue del 78,6 % (IC del 95 %: 48,8, 91,0).

Eficacia contra IRAB por VRS en lactantes y niños vulnerables a la enfermedad grave por VRS (MEDLEY y MUSIC)

La eficacia de BEYFORTUS en lactantes con mayor riesgo de padecer enfermedad grave por VRS, incluidos lactantes extremadamente prematuros (EG <29 semanas) y lactantes con EPCP o ECCHS, y en niños con EPCP o ECCHS ≤24 meses de edad que entran en su segunda temporada del VRS se establece mediante extrapolación de la eficacia de BEYFORTUS en el Estudio 3 y MELODY en función de la exposición FC. En MEDLEY, la incidencia de IRAB por VRS hasta 150 días después de la dosis fue del 0.6% (4/616) en el grupo de BEYFORTUS y 1% (3/309) en el grupo de palivizumab. No hubo casos de IRAB por VRS durante 150 días en la segunda temporada del VRS.

En MUSIC, la eficacia en 60 lactantes inmunodeprimidos, incluidos aquellos con inmunodeficiencia, deficiencia de anticuerpos, infección por VIH, antecedentes de trasplante de médula ósea, receptor de quimioterapia inmunodepresora, tratamiento con corticoesteroides en dosis altas y otros tratamientos inmunodepresores y niños ≤24 meses que recibieron la dosis recomendada de BEYFORTUS se establece mediante extrapolación de la eficacia de BEYFORTUS en el Estudio 3 y MELODY en función de la exposición FC. No hubo casos de IRAB por el VRS hasta 150 días después de la dosis.

14.3 Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluido el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede verse influida por varios factores, como la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el momento de la toma de las muestras, los medicamentos concomitantes y la población pediátrica estudiada. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Nirsevimab con otros productos puede ser engañosa.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BEYFORTUS SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

En el Estudio 3 y MELODY (cohorte principal), se detectaron anticuerpos anti-nirsevimab en 84/1498 (5,6%) de lactantes que recibieron una dosis única de nirsevimab con la pauta posológica recomendada durante los 361 días posteriores al periodo de administración, y 68/1423 (4,8 %) dieron positivo para anticuerpos antifármaco (AAF) contra el dominio YTE. En MELODY, 14/896 (1,6 %) de los lactantes dieron positivo para anticuerpos neutralizantes de Nirsevimab.

En el caso de los lactantes que recibieron una dosis única de Nirsevimab en su primera temporada de VRS en MEDLEY, se detectaron anticuerpos anti-nirsevimab en 32/587 (5,5 %) lactantes durante los 361 días posteriores al periodo de administración. Se detectaron anticuerpos neutralizantes de Nirsevimab en 2/564 (0,4 %) de lactantes y 31/564 (5,5%) lactantes dieron positivo para AAF contra el dominio YTE.

De los 180 lactantes que recibieron una dosis única de Nirsevimab en dos temporadas consecutivas del VRS, 8/180 (4,4%) lactantes dieron positivo para AAF hasta 360 días después de la dosis de la primera temporada del VRS, uno de los cuales dio positivo en la segunda temporada. 10 de cada 180 (5,6%) dieron positivo para AAF por primera vez durante los 150 días posteriores a la segunda temporada del VRS. Ninguno de los 10 niños positivos para AAF en la segunda temporada del VRS fue positivo en la primera temporada del VRS. En la segunda temporada del VRS, 8/180 (4,4%) niños tenían AAF anti-YTE y uno de los niños también tenía anticuerpos neutralizantes. En el caso de los lactantes/niños que recibieron Nirsevimab en su primera o segunda temporada del VRS en MUSIC, se detectaron anticuerpos anti-nirsevimab en 0/60 (0,0%) niños durante el periodo de 151 días después de la administración. Se detectaron anticuerpos neutralizantes de Nirsevimab en 0/60 (0,0 %) de los niños y 2/60 (3,3 %) de los niños dieron positivo para AAF contra el dominio YTE.

El desarrollo de AAF contra Nirsevimab parece no tener ningún efecto clínicamente relevante sobre su clearance (hasta 5 meses), eficacia o seguridad.

15 MICROBIOLOGÍA***Actividad antiviral***

La actividad de neutralización del cultivo celular de Nirsevimab frente al VRS se midió en un modelo de dosis-respuesta utilizando un cultivo de células Hep-2. Nirsevimab neutralizó muestras de VRS A y VRS B con valores medios de EC_{50} de 3,2 ng/mL (rango 0,48 a 15 ng/mL) y 2,9 ng/mL (rango 0,3 a 59,7 ng/mL), respectivamente. Se recolectaron aislamientos clínicos de VRS (70 VRS A y 49 VRS B) entre 2003 y 2017 de sujetos de los Estados Unidos, Australia, Países Bajos, Italia, China e Israel, y se codificaron los polimorfismos de secuencia VRS F más comunes entre las cepas circulantes.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BEYFORTUS SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

Nirsevimab demostró la unión *in vitro* a Fc γ Rs humanos inmovilizados (Fc γ RI, Fc γ RIIA, Fc γ RIIB y Fc γ RIII) y una actividad neutralizante equivalente en comparación con los anticuerpos monoclonales parentales, IG7 e IG7-TM (región Fc modificada para reducir la unión a FcR y la función efectora). En un modelo de rata de algodón con infección por VRS, las IG7 e IG7-TM mostraron una reducción comparable dependiente de la dosis en la replicación de VRS en los pulmones y cornetes nasales, lo que sugiere firmemente que la protección frente a la infección por VRS depende de la actividad de neutralización de Nirsevimab.

Resistencia antiviral**En cultivo celular**

Las variantes de escape se seleccionaron tras tres pases en cultivo celular de cepas VRS A2 y B9320 en presencia de Nirsevimab. Las variantes recombinantes de VRS A *in vitro* que mostraron una susceptibilidad reducida a Nirsevimab incluyeron aquellas con sustituciones identificadas N67I:N208Y (103 veces). Las variantes recombinantes de VRS B que mostraron una susceptibilidad reducida a Nirsevimab incluyeron aquellas con sustituciones identificadas N208D (>90.000 veces), N208S (>24.000 veces), K68N:N201S (>13.000 veces) o K68N:N208S (>90.000 veces). Todas las sustituciones asociadas a resistencia identificadas entre las variantes de escape de neutralización se localizaban en el sitio de unión a Nirsevimab (aminoácidos 62-69 y 196-212) y se demostró que reducían la afinidad de unión a la proteína VRS F. De las sustituciones resistentes identificadas *in vitro*, solo se han identificado K68N y N201S en la circulación global, cada una con una prevalencia <1 %.

En ensayos de vigilancia

En estudios prospectivos, observacionales de epidemiología molecular global (OUTSMART-VRS e INFORM-VRS) desde 2015, la mayoría de los residuos de aminoácidos en el sitio de unión a Nirsevimab se han conservado en gran medida (>99 %) en todas las posiciones del VRS A y 22 de las 25 posiciones del VRS B. Las mutaciones I206M:Q209R que se han vuelto prevalentes en el VRS B desde 2017 conservan la susceptibilidad total al Nirsevimab (I206M:Q209R, cambio de 0,23 veces en IC₅₀). La sustitución de S211N que se ha ampliado en prevalencia también conserva la susceptibilidad a Nirsevimab, tanto individualmente (cambio de 1,2 veces en IC₅₀) como sustituciones concurrentes (I206M:Q209R:S211N, cambio de 0,5 veces en IC₅₀).

En ensayos clínicos

En MELODY, MEDLEY y MUSIC, ningún sujeto con infección de las vías respiratorias inferiores por VRS atendida médicamente (IRAB por VRS) ni ninguna definición de caso de VRS tuvo un aislado de VRS que contuviera una sustitución de consenso asociada a la resistencia a Nirsevimab en ningún grupo de tratamiento.

En los sujetos del Estudio 3 que recibieron una dosis única de 50 mg de Nirsevimab independientemente del peso, 2 de 40 sujetos con infecciones por VRS correspondientes a cualquier definición de caso tuvieron una variante que contenía sustituciones asociadas a la resistencia a Nirsevimab. Se produjeron variantes del VRS B en dos sujetos que recibieron menos de la dosis recomendada de Nirsevimab y albergaron las sustituciones simultáneas I64T:K68E:I206M:Q209R o la sustitución N208S, ambas mostraron una menor susceptibilidad a Nirsevimab (cambio >447 veces y >386 veces en la IC₅₀, respectivamente).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BEYFORTUS SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

Nirsevimab mantuvo la actividad contra las sustituciones asociadas a la resistencia al palivizumab portadoras del VRS recombinante identificadas en estudios epidemiológicos moleculares y en variantes de escape de neutralización de palivizumab.

Aunque palivizumab mantuvo la potencia de neutralización completa contra las sustituciones asociadas a la resistencia a Nirsevimab identificadas en el Estudio 3, es posible que las variantes resistentes a Nirsevimab pudieran tener resistencia cruzada a otros anticuerpos monoclonales dirigidos a la proteína F del VRS

16 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Toxicología general

No se observaron hallazgos significativos en un estudio de toxicidad de dosis repetidas en monos cynomolgus (niveles de dosis de hasta 300 mg/kg IV o 300 mg IM).

Los resultados de los estudios de reactividad cruzada de tejidos contra paneles de tejidos humanos, incluidos tejidos juveniles, neonatales y fetales, como se esperaba, no mostraron tinción de ningún tejido humano.

Carcinogenicidad

Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal, como tal, no se han realizado estudios de carcinogenicidad para evaluar el potencial carcinogénico de Nirsevimab.

Genotoxicidad

Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal, como tal, no se han realizado estudios de genotoxicidad para evaluar el potencial genotóxico de Nirsevimab.

Toxicología reproductiva y del desarrollo

No se han realizado estudios para evaluar los efectos de Nirsevimab sobre la fertilidad, el desarrollo embriofetal y el desarrollo pre/posnatal, ya que Nirsevimab se une a una diana vírica específica que no se expresa en modelos preclínicos ni en humanos, y la población clínica prevista (lactantes y niños) no incluye a mujeres en edad fértil.

PRESENTACIONES:

Jeringa prellenada de 0,5 **mL** de solución contiene 50 mg de Nirsevimab.

Jeringa prellenada de 1 **mL** de solución contiene 100 mg de Nirsevimab

Cada jeringa prellenada se encuentra en las siguientes presentaciones:

- **X** jeringas prellenadas empacadas sin agujas
- **X** jeringa prellenada empacada con dos agujas separadas de diferentes tamaños.
Todas las agujas son estériles y de un solo uso.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN:

Jeringa prellenada sin abrir

Conservar refrigerado (entre 2 a 8° C). Después de sacarlo de la heladera, **Beyfortus** debe utilizarse dentro de las 8 horas o desecharse.

No congelar, agitar ni exponer al calor.

REF: RF2082089/23

REG.ISP N° B-3015/23

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BEYFORTUS SOLUCIÓN INYECTABLE 100 mg/1 mL**

Conservar la jeringa prellenada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Importado por: **SANOFI PASTEUR S.A.** Tel.: 2 3340 8400