

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Beyfortus 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Beyfortus 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Beyfortus 50 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 50 mg Nirsevimab in 0,5 ml (100 mg/ml).

Beyfortus 100 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 100 mg Nirsevimab in 1 ml (100 mg/ml).

Nirsevimab ist ein humaner monoklonaler Immunglobulin-G1 -kappa(IgG1 κ)-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Klare bis opaleszente, farblose bis gelbe Lösung mit einem pH-Wert von 6,0.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Beyfortus ist indiziert zur Prävention von Respiratorischen Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern während ihrer ersten RSV-Saison.

Beyfortus sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis ist eine 50-mg-Einmaldosis, intramuskulär angewendet, bei Säuglingen/Kleinkindern mit einem Körpergewicht < 5 kg sowie eine 100-mg-Einmaldosis, intramuskulär angewendet, bei Säuglingen/Kleinkindern mit einem Körpergewicht von ≥ 5 kg.

Beyfortus sollte vor Beginn der RSV-Saison angewendet werden oder ab der Geburt bei den Säuglingen/Kleinkindern, die während der RSV-Saison geboren werden.

Die Dosierung bei Säuglingen/Kleinkindern mit einem Körpergewicht von 1,0 kg bis < 1,6 kg basiert auf Extrapolation, es liegen keine klinischen Daten vor. Es ist zu erwarten, dass die Exposition von Säuglingen von < 1 kg zu höheren Expositionen führt als bei Säuglingen mit einem höheren Gewicht. Der Nutzen und die Risiken der Anwendung von

Nirsevimab bei Säuglingen < 1 kg sollten sorgfältig abgewogen werden.

Es liegen begrenzte Daten bei extrem Frühgeborenen (Gestationsalter [GA] < 29 Wochen) im Alter von weniger als 8 Wochen vor. Es liegen keine klinischen Daten bei Säuglingen/Kleinkindern mit einem postmenstruellen Alter (Gestationsalter bei Geburt plus chronologisches Alter) von weniger als 32 Wochen vor (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Säuglingen/Kleinkindern, bei denen eine Herzoperation mit einem kardiopulmonalen Bypass durchgeführt wird, kann eine zusätzliche Dosis angewendet werden, sobald der Säugling/das Kleinkind nach der Operation stabil ist, um einen ausreichenden Nirsevimab-Serumspiegel sicherzustellen. Wenn dies innerhalb von 90 Tagen nach der ersten Gabe von Beyfortus erfolgt, sollte die zusätzliche Dosis je nach Körpergewicht 50 mg oder 100 mg betragen. Wenn seit der ersten Dosis mehr als 90 Tage vergangen sind, kann als zusätzliche Dosis eine 50-mg-Einmaldosis unabhängig vom Körpergewicht gegeben werden, um die noch verbleibende RSV-Saison abzudecken.

Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei wiederholter Anwendung vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nirsevimab bei Kindern im Alter von 2 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Beyfortus darf ausschließlich als intramuskuläre Injektion angewendet werden.

Es wird intramuskulär verabreicht, vorzugsweise in den anterolateralen Oberschenkel. Aufgrund des Risikos einer Ischiasnerv-Schädigung sollte nicht routinemäßig in den Glutealmuskel injiziert werden.

Hinweise zur Anwendung

Beyfortus ist als 50-mg- und als 100-mg-Fertigspritze verfügbar. Überprüfen Sie die Dosisangabe auf dem Umkarton und auf dem Etikett der Fertigspritze, um sicherzustellen, dass Sie, je nach Bedarf, die richtige Dosisstärke mit 50 mg oder 100 mg gewählt haben.

Beyfortus 50 mg (50 mg/0,5 ml) Fertigspritze mit einem violetten Spritzenkolben.



Beyfortus 100 mg (100 mg/1 ml) Fertigspritze mit einem hellblauen Spritzenkolben.



Die Bestandteile der Fertigspritze sind in Abbildung 1 dargestellt.

Siehe Abbildung 1.

Schritt 1: Halten Sie den Luer-Lock-Anschluss mit einer Hand fest (halten Sie möglichst nicht den Spritzenkolben oder den Spritzenkörper fest) und schrauben Sie die Spritzenkappe ab, indem Sie sie mit der anderen Hand gegen den Uhrzeigersinn drehen.

Schritt 2: Befestigen Sie eine Luer-Lock-Nadel an der Fertigspritze, indem Sie die Nadel behutsam im Uhrzeigersinn auf die Fertigspritze aufschrauben, bis Sie einen leichten Widerstand spüren.

Schritt 3: Halten Sie den Spritzenkörper mit einer Hand fest und ziehen Sie die Nadelschutzkappe vorsichtig mit der anderen Hand gerade ab. Halten Sie den Spritzenkolben nicht fest, während Sie die Nadelschutzkappe abziehen, da sich sonst der Gummistopfen bewegen könnte. Fassen Sie die Nadel nicht an und lassen Sie diese nicht mit einer Oberfläche in Berührung kommen. Setzen Sie die Nadelschutzkappe nicht wieder auf die Fertigspritze auf und entfernen Sie nicht die Nadel von der Spritze.

Schritt 4: Geben Sie den gesamten Inhalt der Fertigspritze als intramuskuläre Injektion, vorzugsweise in den anterolateralen Oberschenkel. Aufgrund des Risikos einer Ischiasnerv-Schädigung sollte nicht routinemäßig in den Glutealmuskel injiziert werden.

4.3 Gegenanzeigen

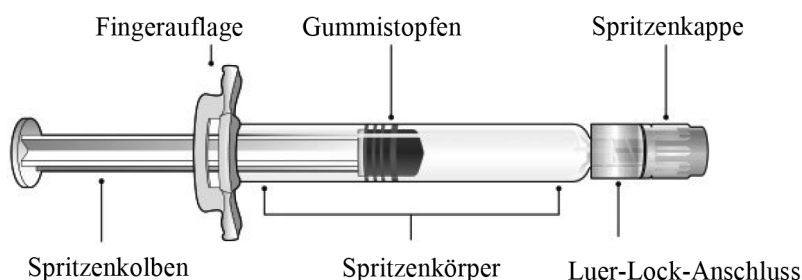
Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Abbildung 1: Bestandteile der Luer-Lock-Spritze



Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, wurden mit monoklonalen Antikörpern beobachtet. Wenn Anzeichen und Symptome einer klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion oder Anaphylaxie auftreten, ist die Anwendung sofort abzubrechen und eine geeignete Therapie mit Arzneimitteln und/oder unterstützende Therapie einzuleiten.

Klinisch relevante Erkrankungen des Blutes

Wie alle intramuskulären Injektionen sollte Nirsevimab mit Vorsicht bei Säuglingen/Kleinkindern mit Thrombozytopenie oder anderen Gerinnungsstörungen angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Monoklonale Antikörper haben in der Regel kein signifikantes Potenzial für Wechselwirkungen, da sie Cytochrom-P450-Enzyme (CYP) nicht direkt beeinflussen und keine Substrate von hepatischen oder renalen Transportern sind. Indirekte Effekte auf Cytochrom-P450-Enzyme sind unwahrscheinlich, da sich Nirsevimab gegen ein exogenes Virus richtet.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Impfstoffen

Da Nirsevimab ein monoklonaler Antikörper zur RSV-spezifischen passiven Immunisierung ist, ist nicht zu erwarten, dass es die aktive Immunantwort auf gleichzeitig angewendete Impfstoffe beeinflusst.

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit der gleichzeitigen Anwendung von Impfstoffen vor. In klinischen Studien, in denen Nirsevimab zusammen mit üblichen Kinderimpfstoffen gegeben wurde, war das Sicherheits- und Reaktogenitätsprofil des gleichzeitig angewendeten Regimes mit dem der allein angewendeten Kinderimpfstoffe vergleichbar. Nirsevimab kann gleichzeitig mit Kinderimpfstoffen gegeben werden.

Nirsevimab sollte nicht mit einem anderen Impfstoff in der gleichen Spritze oder Durchstechflasche vermischt werden (siehe Abschnitt 6.2). Wenn Nirsevimab gleichzeitig mit anderen Impfstoffen zur Injektion angewendet werden soll, sollten diese mit getrennten Spritzen an unterschiedlichen Injektionsstellen injiziert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Nicht zutreffend.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigste Nebenwirkung war Hautausschlag (0,7 %), der innerhalb von 14 Tagen nach der Anwendung auftrat. Die Mehrzahl

der Fälle war von leichter bis mittlerer Intensität. Darüber hinaus wurden Pyrexie und Reaktionen an der Injektionsstelle mit einer Rate von 0,5 % bzw. 0,3 % innerhalb von 7 Tagen nach der Anwendung berichtet. Die Reaktionen an der Injektionsstelle waren nicht schwerwiegend.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 1 sind die Nebenwirkungen dargestellt, die bei 2966 Neugeborenen und Frühgeborenen (GA ≥ 29 Wochen) berichtet wurden, die Nirsevimab in klinischen Studien erhielten.

Nebenwirkungen, die in kontrollierten klinischen Studien berichtet wurden, sind nach MedDRA-Systemorganklassen (*system organ class*, SOC) klassifiziert. Innerhalb jeder Systemorganklasse sind die bevorzugten Begriffe nach abnehmender Häufigkeit und dann nach abnehmendem Schweregrad dargestellt. Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1.

Säuglinge/Kleinkinder mit erhöhtem Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung

Die Sicherheit wurde zudem in der Studie MEDLEY bei 918 Säuglingen/Kleinkindern mit erhöhtem Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung untersucht. In die Studie wurden 196 extrem Frühgeborene (GA < 29 Wochen) und 306 Säuglinge/Kleinkinder mit Frühgeburt-bedingter chronischer Lungenerkrankung oder mit hämodynamisch relevantem angeborenem Herzfehler zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison eingeschlossen, die entweder Nirsevimab (614) oder Palivizumab (304) erhielten. Das Sicherheitsprofil von Nirsevimab war mit dem Komparator Palivizumab vergleichbar und entsprach dem Sicherheitsprofil bei Neugeborenen und Frühgeborenen GA ≥ 29 Wochen (D5290C00003 und MELODY).

Immunogenität

Wie alle therapeutischen Proteine hat Nirsevimab ein immunogenes Potenzial.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von

Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
 Paul-Ehrlich-Institut
 Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
 D-63225 Langen
 Tel: +49 (0) 6103 77 0
 Fax: +49 (0) 6103 77 1234
 Website: <http://www.pei.de>

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezielle Behandlung bei einer Überdosierung mit Nirsevimab. Im Fall einer Überdosierung sollte das Kind hinsichtlich Nebenwirkungen überwacht werden und, falls erforderlich, eine symptomatische Therapie erhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsensera und Immunglobuline, antivirale monoklonale Antikörper, ATC-Code: J06BD08

Wirkmechanismus

Nirsevimab ist ein rekombinanter, neutralisierender, humaner langwirksamer monoklonaler Immunglobulin-G1-kappa(IgG1κ)-Antikörper gegen die Präfusionskonformation des Fusionsproteins des Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV-F-Protein), der mit einer dreifachen Aminosäuresubstitution (YTE) in der Fc-Region modifiziert wurde, um die Serumhalbwertszeit zu verlängern. Nirsevimab bindet an ein hochkonserviertes Epitop an der Antigenbindungsstelle Ø des Präfusionsproteins mit Dissoziationskonstanten von $K_D = 0,12 \text{ nM}$ bzw. $K_D = 1,22 \text{ nM}$ für die RSV-Untergruppen RSV-A bzw. RSV-B. Nirsevimab hemmt den entscheidenden Membranfusionsschritt im Prozess des Virus-eintritts, neutralisiert das Virus und blockiert die Zellfusion.

Pharmakodynamische Wirkungen

Antivirale Aktivität

Die Neutralisationsaktivität von Nirsevimab gegenüber RSV wurde in Zellkultur in einem Dosis-Wirkungs-Modell mit kultivierten Hep-2-Zellen ermittelt. Nirsevimab neutralisierte RSV-A- und RSV-B-Isolate mit medianen EC_{50} -Werten von 3,2 ng/ml (Bereich 0,48 bis 15 ng/ml) bzw. 2,9 ng/ml (Bereich 0,3 bis 59,7 ng/ml). Die klinischen RSV-Isolate

Tabelle 1: Nebenwirkungen

MedDRA SOC	MedDRA-bevorzugter Begriff	Häufigkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautausschlag ^a	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Injektionsstelle ^b	Gelegentlich
	Pyrexie	Gelegentlich

^a Hautausschlag wurde mittels der folgenden zusammengefassten bevorzugten Begriffe definiert: Hautausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, makulöser Hautausschlag.

^b Reaktion an der Injektionsstelle wurde mittels der folgenden zusammengefassten bevorzugten Begriffe definiert: Reaktion an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Verhärtungen an der Injektionsstelle, Ödeme an der Injektionsstelle, Schwellungen an der Injektionsstelle.

(70 RSV A und 49 RSV B) wurden zwischen 2003 und 2017 von Personen in den Vereinigten Staaten von Amerika, Australien, den Niederlanden, Italien, China und Israel entnommen und kodierten die häufigsten RSV-F-Sequenzpolymorphismen, die unter den zirkulierenden Stämmen gefunden wurden.

Nirsevimab zeigte *in vitro* eine Bindung an immobilisierte humane Fc γ -Rezeptoren (Fc γ RI, Fc γ RIIA, Fc γ RIIB und Fc γ RIII) und eine gleichwertige neutralisierende Aktivität im Vergleich zu den parentalen monoklonalen Antikörpern, IG7 und IG7-TM (Fc-Region modifiziert zur Reduktion der Fc-Rezeptorbindung und der Effektorfunktion). In einem Tiermodell mit RSV-infizierten Baumwollratten zeigten IG7 und IG7-TM eine vergleichbare dosisabhängige Verringerung der RSV-Replikation in der Lunge und den Nasenmuscheln, was stark darauf hindeutet, dass der Schutz vor einer RSV-Infektion eher von der Neutralisationsaktivität von Nirsevimab abhängig ist als von einer Fc-vermittelten Effektorfunktion.

Antivirale Resistenz

In der Zellkultur

Escape-Varianten wurden nach drei Passagen in der Zellkultur von RSV-A2- und B9320-Stämmen in Gegenwart von Nirsevimab selektiert. Rekombinante RSV-A-Varianten, die eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Nirsevimab zeigten, waren unter anderem jene mit den identifizierten Substitutionen N671+N208Y (103-fach), Rekombinante RSV-B-Varianten, die eine geringere Empfindlichkeit gegenüber Nirsevimab zeigten, waren unter anderem solche mit den identifizierten Substitutionen N208D (> 90 000-fach), N208S (> 24 000-fach), K68N+N201S (> 13 000-fach) oder K68N+N208S (> 90 000-fach). Alle unter den Neutralisations-Escape-Varianten identifizierten Resistenz-assoziierten Substitutionen waren in der Nirsevimab-Bindungsstelle lokalisiert (Aminosäuren 62–69 und 196–212) und verringerten nachweislich die Bindungsaffinität an das RSV-Fusionsprotein.

In klinischen Studien

In den Studien MELODY und MEDLEY wies kein Teilnehmer mit medizinisch behandelter RSV-Infektion der unteren Atemwege (*medically-attended RSV-associated lower respiratory tract infection*, MA RSV LRTI) ein RSV-Isolat mit Nirsevimab-Resistenz-assoziierten Substitutionen in jeglicher Behandlungsgruppe auf.

In Studie D5290C00003 (Teilnehmer, die eine 50-mg-Einmaldosis Nirsevimab erhielten, unabhängig vom Körpergewicht zum Zeitpunkt der Verabreichung) wiesen 2 von 25 Teilnehmern in der Nirsevimab-Gruppe mit MA RSV LRTI ein RSV-Isolat mit Nirsevimab-Resistenz-assoziierten Substitutionen auf (RSV A: 0 von 11 Teilnehmern und RSV B: 2 von 14 Teilnehmern). In der Placebogruppe hatte kein Teilnehmer ein RSV-Isolat, das Nirsevimab-Resistenz-assoziierte Substitutionen enthielt. Rekombinante RSV-B-Varianten mit den identifizierten Sequenzvarianten I64T+K68E+I206M+Q209R (> 447,1-fach) oder N208S (> 386,6-fach) des F-Proteins in der Nirsevimab-Bindungs-

stelle führten zu einer geringeren Empfindlichkeit gegenüber einer Nirsevimab-Neutralisation.

Nirsevimab behielt seine Aktivität gegenüber rekombinanten RSV mit Palivizumab-Resistenz-assoziierten Substitutionen, die in molekularen epidemiologischen Studien und in Neutralisations-Escape-Varianten von Palivizumab identifiziert wurden. Varianten, die gegenüber Nirsevimab resistent sind, weisen möglicherweise eine Kreuzresistenz gegenüber anderen monoklonalen Antikörpern auf, die gegen das F-Protein von RSV gerichtet sind.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Nirsevimab wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen Studien (D5290C00003 [Phase IIb] und MELODY [Phase III]) zur Prävention von MA RSV LRTI bei Neugeborenen und Frühgeborenen (GA \geq 29 Wochen) zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison untersucht. Die Sicherheit und Pharmakokinetik von Nirsevimab wurde ebenfalls in einer randomisierten, doppelblinden, Palivizumab-kontrollierten multizentrischen Studie (MEDLEY [Phase II/III]) bei Säuglingen/Kleinkindern GA < 35 Wochen mit erhöhtem Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung, einschließlich extrem Frühgeborener (GA < 29 Wochen) und Säuglinge/Kleinkinder mit Frühgeburtbedingter chronischer Lungenerkrankung oder mit hämodynamisch relevantem angeborenem Herzfehler zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison untersucht.

Wirksamkeit gegen MA RSV LRTI, MA RSV LRTI mit Hospitalisierung und sehr schwere MA RSV LRTI bei Neugeborenen und Frühgeborenen (D5290C00003 und MELODY)

In Studie D5290C00003 wurden insgesamt 1453 sehr und mäßig Frühgeborene (GA \geq 29 bis < 35 Wochen) zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten eine intramuskuläre 50-mg-Einmaldosis Nirsevimab oder Placebo. Bei Randomisierung waren 20,3 % in GA \geq 29 bis < 32 Wochen, 79,7 % waren in GA \geq 32 bis < 35 Wochen, 52,4 % waren männlich, 72,2 % waren kaukasischer Abstammung, 17,6 % waren afrikanischer Abstammung, 1,0 % waren Asiaten, 59,5 % wogen < 5 kg (17,0 % < 2,5 kg). 17,3 % der Säuglinge/Kleinkinder waren \leq 1 Monat alt, 35,9 % waren > 1,0 Monat bis \leq 3,0 Monate, 32,6 % waren > 3,0 Monate bis \leq 6,0 Monate und 14,2 % waren > 6,0 Monate alt.

In MELODY (primäre Kohorte) wurden insgesamt 1490 Neugeborene und späte Frühgeborene (GA \geq 35 Wochen) zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten eine intramuskuläre Einmaldosis Nirsevimab (50 mg Nirsevimab bei einem Körpergewicht < 5 kg oder 100 mg Nirsevimab bei einem Körpergewicht \geq 5 kg zum Zeitpunkt der Anwendung) oder Placebo. Bei Randomisierung waren 14,0 % in GA \geq 35 bis < 37 Wochen und 86,0 % waren in GA \geq 37 Wochen, 51,6 % waren männlich, 53,5 % waren kaukasischer Abstammung, 28,4 % waren afrikanischer Abstammung, 3,6 % waren Asiaten, 40,0 % wogen < 5 kg (2,5 % < 2,5 kg). 24,5 % der

Säuglinge/Kleinkinder waren \leq 1 Monat alt, 33,4 % waren > 1,0 Monat bis \leq 3,0 Monate, 32,1 % waren > 3,0 Monate bis \leq 6,0 Monate und 10,0 % waren > 6,0 Monate alt.

Säuglinge/Kleinkinder mit einer chronischen Lungenerkrankung/bronchopulmonaler Dysplasie oder einem angeborenem Herzfehler (ausgenommen Säuglinge/Kleinkinder mit unkompliziertem angeborenem Herzfehler) in der Anamnese waren von den Studien ausgeschlossen.

Die Demografie- und Baseline-Charakteristika der Nirsevimab- und der Placebogruppen waren in beiden Studien vergleichbar.

Der primäre Endpunkt für die Studien D5290C00003 und MELODY (primäre Kohorte) war die Inzidenz medizinisch behandelter Infektionen der unteren Atemwege (einschließlich Hospitalisierung), die auf eine mittels Reverser-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) bestätigte RSV-Erkrankung (MA RSV LRTI) zurückzuführen waren, vorwiegend auftretend als Bronchiolitis oder Pneumonie, bis 150 Tage nach der Anwendung. Anzeichen von LRTI waren definiert als das Vorliegen eines der folgenden auf eine Infektion der unteren Atemwege hindeutenden Befundes (wie z.B. Rasselgeräusche, Röcheln, Keuchen oder Giemen) bei einer physischen Untersuchung und mindestens einem Anzeichen für einen erhöhten klinischen Schweregrad (erhöhte Atemfrequenz, Hypoxämie, akute hypoxische oder ventilatorische Insuffizienz, neu aufgetretene Apnoe, Nasenflügelatmen, Retraktionen, Ächzen oder Dehydrierung aufgrund von Atembeschwerden). Der sekundäre Endpunkt war die Hospitalisierungsinzidenz bei Säuglingen/Kleinkindern mit MA RSV LRTI. RSV-Hospitalisierung war definiert als Hospitalisierung aufgrund einer LRTI mit positivem RSV-Nachweis oder einer Verschlechterung des respiratorischen Status und eines positiven RSV-Nachweises bei einem bereits hospitalisierten Patienten. Sehr schwere MA RSV LRTI wurden ebenfalls untersucht, definiert als MA RSV LRTI mit Hospitalisierung und der Notwendigkeit von Sauerstoffzufuhr oder intravenöser Flüssigkeitsgabe.

Die Wirksamkeit von Nirsevimab bei Neugeborenen und Frühgeborenen (GA \geq 29 Wochen) zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison gegen MA RSV LRTI, MA RSV LRTI mit Hospitalisierung und sehr schwere MA RSV LRTI ist in Tabelle 2 dargestellt.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4.

Die Subgruppenanalysen für den primären Wirksamkeitsendpunkt nach Gestationsalter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit und Region zeigten, dass die Ergebnisse mit denen der Gesamtpopulation konsistent waren.

Die Schwere der Fälle von Durchbrüchen bei Teilnehmern, die aufgrund von MA RSV LRTI hospitalisiert waren, wurde bewertet. Bezogen auf Nirsevimab bzw. Placebo betrug der prozentuale Anteil der Teilnehmer, die eine zusätzliche Sauerstoffgabe benötigten, 44,4 % (4/9) versus 81,0 % (17/21), der prozentuale Anteil der Teilnehmer, die einen kontinuierlichen positiven Atemwegsdruck (*continuous positive airway pressure*, CPAP)/High-Flow-Nasenkanüle (HFNC) benötigten,

Tabelle 2: Wirksamkeit bei Neugeborenen und Frühgeborenen gegen MA RSV LRTI, MA RSV LRTI mit Hospitalisierung und gegen sehr schwere MA RSV LRTI bis 150 Tage nach Anwendung, in den Studien D5290C00003 und MELODY (primäre Kohorte)

Gruppe	Therapie	N	Inzidenz in % (n)	Wirksamkeit ^a (95 %-KI)
Wirksamkeit bei Säuglingen/Kleinkindern gegen MA RSV LRTI bis 150 Tage nach Anwendung				
Sehr und mäßig Frühgeborene GA ≥ 29 bis < 35 Wochen (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	2,6 (25)	70,1 % (52,3; 81,2) ^c
	Placebo	484	9,5 (46)	
Neugeborene und späte Frühgeborene GA ≥ 35 Wochen (MELODY, primäre Kohorte)	Nirsevimab	994	1,2 (12)	74,5 % (49,6; 87,1) ^c
	Placebo	496	5,0 (25)	
Wirksamkeit bei Säuglingen/Kleinkindern gegen MA RSV LRTI mit Hospitalisierung bis 150 Tage nach Anwendung				
Sehr und mäßig Frühgeborene GA ≥ 29 bis < 35 Wochen (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	0,8 (8)	78,4 % (51,9; 90,3) ^c
	Placebo	484	4,1 (20)	
Neugeborene und späte Frühgeborene GA ≥ 35 Wochen (MELODY, primäre Kohorte)	Nirsevimab	994	0,6 (6)	62,1 % (-8,6; 86,8)
	Placebo	496	1,6 (8)	
Wirksamkeit bei Säuglingen/Kleinkindern gegen sehr schwere MA RSV LRTI bis 150 Tage nach Anwendung				
Sehr und mäßig Frühgeborene GA ≥ 29 bis < 35 Wochen (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	0,4 (4)	87,5 % (62,9; 95,8) ^d
	Placebo	484	3,3 (16)	
Neugeborene und späte Frühgeborene GA ≥ 35 Wochen (MELODY, primäre Kohorte)	Nirsevimab	994	0,5 (5)	64,2 % (-12,1; 88,6) ^d
	Placebo	496	1,4 (7)	

^a Basierend auf einer relativen Risikoreduktion gegenüber Placebo.
^b Alle Teilnehmer, die 50 mg unabhängig vom Körpergewicht zum Zeitpunkt der Anwendung erhalten hatten.
^c Vordefiniert, Multiplizität-kontrolliert; p-Wert = < 0,001.
^d Nicht Multiplizität-kontrolliert.

betrug 11,1 % (1/9) versus 23,8 % (5/21), und 0 % (0/9) versus 28,6 % (6/21) wurden auf einer Intensivstation aufgenommen.

Nach der primären Analyse wurden weitere Säuglinge/Kleinkinder in MELODY eingeschlossen; insgesamt wurden 3012 Säuglinge/Kleinkinder randomisiert und erhielten Nirsevimab (2009) oder Placebo (1003). Die Wirksamkeit von Nirsevimab gegen MA RSV LRTI, MA RSV LRTI mit Hospitalisierung und gegen sehr schwere MA RSV LRTI bis 150 Tage nach Anwendung war eine relative Risikoreduktion von 76,4 % (95 %-KI 62,3; 85,2), 76,8 % (95 %-KI 49,4; 89,4) bzw. 78,6 % (95 %-KI 48,8; 91,0).

Wirksamkeit gegen MA RSV LRTI bei Säuglingen/Kleinkindern mit erhöhtem Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung (MEDLEY)

In MEDLEY wurden insgesamt 925 Säuglinge/Kleinkinder mit einem erhöhten Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison randomisiert, einschließlich Säuglinge/Kleinkinder mit chronischer Lungenerkrankung oder angeborenem Herzfehler sowie Frühgeborene (GA < 35 Wochen) zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison. Die Säuglinge/Kleinkinder erhielten entweder eine intramuskuläre Einzeldosis (2:1) Nirsevimab (50 mg Nirsevimab bei einem Körpergewicht < 5 kg oder 100 mg Nirsevimab bei einem Körpergewicht ≥ 5 kg zum Zeitpunkt der Anwendung) oder 5 monatliche intramuskuläre Injektionen von 15 mg/kg Palivizumab. Bei Randomisierung

waren 21,6 % GA < 29 Wochen, 21,5 % GA ≥ 29 bis < 32 Wochen, 41,9 % GA ≥ 32 bis < 35 Wochen und 14,9 % waren GA ≥ 35 Wochen. 23,6 % dieser Säuglinge/Kleinkinder hatten eine chronische Lungenerkrankung und 11,2 % hatten einen angeborenen Herzfehler, 53,5 % waren männlich, 79,2 % waren kaukasischer Abstammung, 9,5 % waren afrikanischer Abstammung, 5,4 % waren Asiaten, 56,5 % wogen < 5 kg (9,7 % wogen < 2,5 kg). 11,4 % der Säuglinge/Kleinkinder waren ≤ 1 Monat alt, 33,8 % waren > 1,0 Monat bis ≤ 3,0 Monate, 33,6 % waren > 3,0 Monate bis ≤ 6,0 Monate und 21,2 % waren > 6,0 Monate alt.

Die Wirksamkeit von Nirsevimab bei Säuglingen/Kleinkindern mit einem erhöhten Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung wurde aus den Wirksamkeitsdaten von Nirsevimab in den Studien D5290C00003 und MELODY (primäre Kohorte) basierend auf der pharmakokinetischen Exposition (siehe Abschnitt 5.2) extrapoliert. In der Studie MEDLEY betrug die Inzidenz von MA RSV LRTI bis 150 Tage nach der Anwendung 0,6 % (4/616) in der Nirsevimab-Gruppe und 1,0 % (3/309) in der Palivizumab-Gruppe.

Dauer des Schutzes

Auf Grundlage der klinischen Daten und der Pharmakokinetik-Daten beträgt die Dauer des Schutzes nach Anwendung von Nirsevimab mindestens 5 Monate.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Nirsevimab beruhen auf Daten aus einzelnen Studien sowie populationspharmakokinetischen Analysen. Die Pharmakokinetik von Nirsevimab war bei Säuglingen/Kleinkindern und Erwachsenen nach intramuskulärer Gabe von klinisch relevanten Dosen in einem Dosierungsbereich von 25 mg bis 300 mg dosisproportional.

Resorption

Nach intramuskulärer Anwendung wurde die Maximalkonzentration innerhalb von 6 Tagen erreicht (Bereich: 1 bis 28 Tage) und die geschätzte absolute Bioverfügbarkeit betrug 85 %.

Verteilung

Das geschätzte zentrale und periphere Verteilungsvolumen von Nirsevimab betrug 249 ml bzw. 241 ml bei einem 5 kg schweren Säugling/Kleinkind. Das Verteilungsvolumen nimmt mit steigendem Körpergewicht zu.

Biotransformation

Nirsevimab ist ein humaner monoklonaler Immunglobulin-G1-kappa(IgG1κ)-Antikörper, der durch im Körper weit verbreitete proteolytische Enzyme abgebaut und nicht durch Leberenzyme metabolisiert wird.

Elimination

Als typischer monoklonaler Antikörper wird Nirsevimab durch intrazellulären Katabolismus eliminiert, und es gibt keinen Hinweis auf eine Target-vermittelte Clearance in den klinisch geprüften Dosierungen.

Die geschätzte Clearance für Nirsevimab betrug 3,38 ml/Tag bei einem 5 kg schweren Säugling/Kleinkind, und die terminale Halbwertszeit betrug etwa 69 Tage. Die Nirsevimab-Clearance nimmt mit steigendem Körpergewicht zu.

Besondere Patientengruppen

Ethnische Zugehörigkeit

Die ethnische Zugehörigkeit hat keinen klinisch bedeutsamen Einfluss.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine klinischen Studien zur Untersuchung der Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Als typischer monoklonaler IgG-Antikörper wird Nirsevimab aufgrund seines hohen Molekulargewichts nicht über die Nieren eliminiert. Es ist nicht davon auszugehen, dass eine Veränderung der Nierenfunktion die Nirsevimab-Clearance beeinflusst.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine klinischen Studien zur Untersuchung der Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung durchgeführt. Da monoklonale IgG-Antikörper nicht primär über die Leber eliminiert werden, ist nicht zu erwarten, dass eine Veränderung der Leberfunktion die Nirsevimab-Clearance beeinflusst.

Säuglinge/Kleinkinder mit erhöhtem Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung

Es gab keine signifikanten Auswirkungen einer chronischen Lungenerkrankung oder eines angeborenen Herzfehlers auf die Pharmakokinetik von Nirsevimab.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Beziehung(en)

In den Studien D5290C00003 und MELODY (primäre Kohorte) wurde eine positive Korrelation zwischen der Serum-AUC (basierend auf der Clearance bei Baseline) oberhalb 12,8 mg*Tag/ml und einer geringeren Inzidenz von MA RSV LRTI beobachtet. Das empfohlene Dosierungsregime, bestehend aus einer intramuskulären 50-mg-Dosis oder 100-mg-Dosis für Säuglinge/Kleinkinder in ihrer ersten RSV-Saison, wurde basierend auf diesen Ergebnissen ausgewählt.

In der Studie MEDLEY erreichten > 80 % der Säuglinge/Kleinkinder mit erhöhtem Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung, einschließlich extrem Frühgeborener (GA < 29 Wochen) und Säuglinge/Kleinkinder mit chronischer Lungenerkrankung oder angeborenem Herzfehler, nach einer Einmaldosis Nirsevimab-Expositionen, die mit einem RSV-Schutz (Serum-AUC oberhalb 12,8 mg*Tag/ml) verbunden waren (siehe Abschnitt 5.1).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten aus Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Gewebe-Kreuzreaktivität lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Histidin
- Histidinhydrochlorid
- Argininhydrochlorid
- Saccharose
- Polysorbat 80
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Beyfortus darf für maximal 8 Stunden bei Raumtemperatur (20 °C–25 °C) und vor Licht geschützt aufbewahrt werden. Nach dieser Zeit muss die Spritze entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren.

Nicht schütteln. Nicht direkter Hitze aussetzen.

Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Für Hinweise zur Aufbewahrung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze aus silikonisiertem Typ-1-Glas mit Luer-Lock-Anschluss und einem mit FluroTec beschichteten Spritzenkolben.

Jede Fertigspritze enthält 0,5 ml oder 1 ml Lösung.

Packungsgrößen:

- 1 oder 5 Fertigspritze(n) ohne Nadeln.
- 1 Fertigspritze verpackt mit 2 separaten Nadeln unterschiedlicher Größe.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel soll von geschultem medizinischem Fachpersonal unter Anwendung aseptischer Techniken angewendet werden, um Sterilität zu gewährleisten.

Untersuchen Sie das Arzneimittel vor der Anwendung visuell auf sichtbare Partikel oder Verfärbungen. Das Arzneimittel ist eine klare bis opaleszente, farblose bis gelbe Lösung. Nicht injizieren, wenn die Flüssigkeit trübe oder verfärbt ist oder wenn sie große Partikel oder Fremdpartikel enthält.

Nicht anwenden, wenn die Fertigspritze heruntergefallen ist oder beschädigt wurde oder wenn das Sicherheitssiegel des Umkartons beschädigt ist.

Entsorgung

Jede Fertigspritze ist ausschließlich für den Einmalgebrauch. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

- EU/1/22/1689/001 50 mg, 1 Fertigspritze für den Einmalgebrauch
- EU/1/22/1689/002 50 mg, 1 Fertigspritze für den Einmalgebrauch mit Nadeln
- EU/1/22/1689/003 50 mg, 5 Fertigspritzen für den Einmalgebrauch
- EU/1/22/1689/004 100 mg, 1 Fertigspritze für den Einmalgebrauch
- EU/1/22/1689/005 100 mg, 1 Fertigspritze für den Einmalgebrauch mit Nadeln
- EU/1/22/1689/006 100 mg, 5 Fertigspritzen für den Einmalgebrauch

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
31. Oktober 2022

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

12. KONTAKTDATEN

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
D-65908 Frankfurt am Main

Tel.: 0800 54 54 010
medinfo.de@sanofi.com

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt