

▼ 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(IgG1κ)-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt wird.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 0,1 mg Polysorbat 80 (E 433) pro Dosisseinheit von 50 mg (0,5 ml) und 0,2 mg pro Dosisseinheit von 100 mg (1 ml) (siehe Abschnitt 4.4).

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 und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison.
- Kindern im Alter von bis zu 24 Monaten, die während ihrer zweiten RSV-Saison weiterhin anfällig für eine schwere RSV-Erkrankung sind (siehe Abschnitt 5.1).

Beyfortus sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Säuglinge während ihrer ersten RSV-Saison

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

Beyfortus sollte bei Säuglingen, die während der RSV-Saison geboren werden, ab Geburt verabreicht werden. Für diejenigen, die außerhalb der RSV-Saison geboren werden, sollte Beyfortus möglichst vor Beginn der RSV-Saison verabreicht werden.

Die Dosierung bei Säuglingen mit einem Körpergewicht von 1,0 kg bis < 1,6 kg basiert auf Extrapolation, es liegen keine klinischen Daten vor. Bei Säuglingen mit einem Gewicht von < 1 kg ist eine höhere Exposition zu erwarten 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 mit einem postmenstruellen Alter (Gestationsalter bei Geburt plus chronologisches Alter) von weniger als 32 Wochen vor (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder, die während ihrer zweiten RSV-Saison weiterhin anfällig für eine schwere RSV-Erkrankung sind

Die empfohlene Dosis ist eine 200-mg-Einmaldosis, angewendet als zwei intramuskuläre Injektionen (2 × 100 mg). Beyfortus sollte möglichst vor Beginn der zweiten RSV-Saison verabreicht werden.

Bei Kindern, bei denen eine Herzoperation mit einem kardiopulmonalen Bypass durchgeführt wird, kann eine zusätzliche Dosis angewendet werden, sobald das Kind 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 während der ersten RSV-Saison oder 200 mg während der zweiten RSV-Saison betragen. Wenn seit der ersten Dosis mehr als 90 Tage vergangen sind, kann als zusätzliche Dosis eine 50-mg-Einmaldosis unabhängig vom Körpergewicht während der ersten RSV-Saison oder 100 mg während der zweiten RSV-Saison gegeben werden, um die noch verbleibende RSV-Saison abzudecken.

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 Ischiasnervenschädigung sollte nicht routinemäßig in den Glutealmuskel injiziert werden. Wenn zwei Injektionen erforderlich sind, sollten verschiedene Injektionsstellen gewählt werden.

Hinweise zu besonderen Anforderungen an die Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

#### 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.

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Anaphylaxie

Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen wurden nach der Verabreichung von Beyfortus berichtet. Anaphylaxie wurde bei monoklonalen Antikörpern gegen menschliches Immunglobulin G1 (IgG1) beobachtet. Wenn Anzeichen und Symptome von Anaphylaxie oder einer anderen klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion 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 Kindern mit Thrombozytopenie oder anderen Gerinnungsstörungen angewendet werden.

Polysorbat 80 (E 433)

Dieses Arzneimittel enthält 0,1 mg Polysorbat 80 pro Dosisseinheit von 50 mg (0,5 ml) und 0,2 mg pro Dosisseinheit von 100 mg (1 ml). Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Immungeschwächte Kinder

Bei einigen immungeschwächten Kindern mit Proteinverlusterkrankungen wurde in klinischen Studien eine hohe Nirsevimab-Clearance beobachtet (siehe Abschnitt 5.2) und Nirsevimab bietet möglicherweise bei diesen Kindern nicht das gleiche Ausmaß an Schutz.

#### 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 hepatischer oder renaler Transporter sind. Indirekte Effekte auf Cytochrom-P450-Enzyme sind unwahrscheinlich, da sich Nirsevimab gegen ein exogenes Virus richtet.

Nirsevimab hat keinen Einfluss auf den diagnostischen RSV-Nachweis mittels Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) oder mittels Antigenschnelltests, bei denen handelsübliche Antikörper gegen die Antigenbindungsstellen I, II oder IV auf dem RSV-Fusions-(F-)Protein eingesetzt werden.

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 derselben 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 und 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 Ausschlag (0,7%), der innerhalb von 14 Tagen nach der Anwendung auftrat. Die Mehrzahl der Fälle war von leichter bis mittlerer Intensität. Darüber hinaus wurden Fieber 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 aufgeführt, die bei 2966 Neugeborenen und Frühgeborenen (GA ≥ 29 Wochen) berichtet wurden, die Nirsevimab in klinischen Studien erhielten, und in der Überwachung nach Markteinführung (siehe Abschnitt 4.4).

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 aufgeführt. 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 mit erhöhtem Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung in ihrer ersten Saison

Die Sicherheit wurde in der Studie MEDLEY bei 918 Säuglingen mit erhöhtem Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung untersucht, darunter 196 extrem Frühgeborene (GA < 29 Wochen) und 306 Säuglinge mit Frühgeburt-bedingter chronischer Lungen-

**Tabelle 1: Nebenwirkungen**

MedDRA SOC	MedDRA-bevorzugter Begriff	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit <sup>a</sup>	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag <sup>b</sup>	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktion an der Injektionsstelle <sup>c</sup>	Gelegentlich
	Fieber	Gelegentlich

<sup>a</sup> Nebenwirkung aus spontaner Berichterstattung.

<sup>b</sup> Ausschlag wurde mittels der folgenden zusammengefassten bevorzugten Begriffe definiert: Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, makulöser Ausschlag.

<sup>c</sup> Reaktion an der Injektionsstelle wurde mittels der folgenden zusammengefassten bevorzugten Begriffe definiert: Reaktion an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Ödem an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle.

erkrankung oder mit hämodynamisch relevantem angeborenem Herzfehler zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison eingeschlossen, die entweder Nirsevimab (n = 614) oder Palivizumab (n = 304) erhielten. Das Sicherheitsprofil von Nirsevimab bei Säuglingen, die Nirsevimab in ihrer ersten RSV-Saison erhielten, war mit dem Komparator Palivizumab vergleichbar und entsprach dem Sicherheitsprofil von Nirsevimab bei Neugeborenen und Frühgeborenen GA ≥ 29 Wochen (D5290C00003 und MELODY).

Kinder, die in ihrer zweiten Saison weiterhin anfällig für eine schwere RSV-Erkrankung sind

Die Sicherheit wurde in der Studie MEDLEY bei 220 Kindern mit Frühgeburt-bedingter chronischer Lungenerkrankung oder mit hämodynamisch relevantem angeborenem Herzfehler untersucht, die in ihrer ersten RSV-Saison Nirsevimab oder Palivizumab und die anschließend zu Beginn ihrer zweiten RSV-Saison Nirsevimab erhielten (180 Teilnehmer erhielten Nirsevimab sowohl in Saison 1 als auch Saison 2, 40 erhielten Palivizumab in Saison 1 und Nirsevimab in Saison 2). Das Sicherheitsprofil von Nirsevimab bei Kindern, die Nirsevimab in ihrer zweiten RSV-Saison erhielten, entsprach dem Sicherheitsprofil von Nirsevimab bei Neugeborenen und Frühgeborenen GA ≥ 29 Wochen (D5290C00003 und MELODY).

Die Sicherheit wurde außerdem in der Studie MUSIC untersucht, einer unverblindeten, nicht kontrollierten Einzeldosisstudie bei 100 immungeschwächten Säuglingen und Kindern im Alter von ≤ 24 Monaten, die Nirsevimab in ihrer ersten oder zweiten RSV-Saison erhielten. Hierzu gehörten Teilnehmer mit mindestens einer der folgenden Erkrankungen: Immunschwäche (kombiniert, Antikörper oder andere Ätiologie) (n = 33); systemische hoch dosierte Therapie mit Corticosteroiden (n = 29); Organ- oder Knochenmarktransplantation (n = 16); Behandlung mit einer immunsuppressiven Chemotherapie (n = 20); andere immunsuppressive Therapie (n = 15) und HIV-Infektion (n = 8). Das Sicherheitsprofil von Nirsevimab entsprach dem erwarteten Profil für eine Population immungeschwächter Kinder und dem Sicherheitsprofil von Nirsevimab bei Neugeborenen und Frühgeborenen GA ≥ 29 Wochen (D5290C00003 und MELODY).

Das Sicherheitsprofil von Nirsevimab bei Kindern während ihrer zweiten RSV-Saison entsprach dem Sicherheitsprofil von Nirse-

vimab, das während ihrer ersten RSV-Saison beobachtet wurde.

Neugeborene und Frühgeborene zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison

Die Sicherheit von Nirsevimab wurde auch in HARMONIE untersucht, einer randomisierten, offenen, multizentrischen Studie mit 8 034 Neugeborenen und Frühgeborenen (GA ≥ 29 Wochen) zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison (nicht für Palivizumab geeignet), die Nirsevimab (n = 4 016) oder keine Intervention (n = 4 018) zur Prävention einer Respiratorischen Synzytial-Virus-Infektion der unteren Atemwege (RSV LRTI) mit Hospitalisierung erhielten. Das Sicherheitsprofil von Nirsevimab in der ersten RSV-Saison entsprach dem Sicherheitsprofil von Nirsevimab in den placebokontrollierten Studien (D5290C00003 und MELODY).

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:

Deutschland  
 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>

Österreich  
 Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
 Traisengasse 5  
 A-1200 Wien  
 Fax: +43 (0) 50 555 36207  
 Website: <http://www.basg.gv.at>

**4.9 Überdosierung**

Es gibt keine spezifische 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: Immunsere 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  $\emptyset$  des Präfusionsproteins mit Dissoziationskonstanten von  $K_D = 0,12$  nM und  $K_D = 1,22$  nM für die RSV-Untergruppen RSV-A bzw. RSV-B. Nirsevimab hemmt den entscheidenden Membranfusionsschritt im Prozess des Viruseintritts, 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 (70 RSV A und 49 RSV B) wurden zwischen 2003 und 2017 Personen in den USA, Australien, den Niederlanden, Italien, China und Israel entnommen und kodierte die häufigsten RSV-F-Sequenzpolymorphismen, die unter den zirkulierenden Stämmen gefunden wurden.

Nirsevimab zeigte *in vitro* eine Bindung an immobilisierte humane Fcγ-Rezeptoren (FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB und FcγRIII) 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 N67I+N208Y (103-fach im Vergleich zur Referenz). 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, MEDLEY und MUSIC 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 40 Teilnehmern in der Nirsevimab-Gruppe mit MA RSV LRTI ein RSV-Isolat mit Nirsevimab-Resistenz-assoziierten Substitutionen auf. 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-Bindungsstelle führten zu einer geringeren Empfindlichkeit gegenüber einer Nirsevimab-Neutralisation.

Nirsevimab behält 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.

##### Immunogenität

Anti-Wirkstoff-Antikörper (*anti-drug-antibodies*, ADA) wurden häufig nachgewiesen.

Der verwendete Immunogenitätstest hat Limitierungen beim Nachweis von ADA zu einem frühen Zeitpunkt (vor Tag 361) in Anwesenheit hoher Arzneimittelkonzentrationen, weshalb die Inzidenz von ADA nicht abschließend bestimmt werden konnte. Die Auswirkung auf die Nirsevimab-Clearance ist ungewiss. Teilnehmer, die an Tag 361 ADA-positiv waren, zeigten an Tag 361 reduzierte Nirsevimab-Konzentrationen im Vergleich zu Teilnehmern, die Nirsevimab erhielten und ADA-negativ waren.

Die Auswirkung von ADA auf die Wirksamkeit von Nirsevimab wurde nicht ermittelt. Es wurden keine Hinweise auf einen Einfluss von ADA auf die Sicherheit beobachtet.

##### Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Nirsevimab wurden 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 wurden ebenfalls in einer randomisierten, doppelblinden, Palivizumab-kontrollierten multizentrischen Studie (MEDLEY [Phase II/III]) bei Säuglingen GA < 35 Wochen mit erhöhtem Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung, einschließlich extrem Frühgeborene (GA < 29 Wochen) und Säuglinge mit Frühgeburt-bedingter chronischer Lungenerkrankung oder mit hämodynamisch relevantem angeborenem Herzfehler, zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison, und bei Kindern mit Frühgeburt-bedingter chronischer Lungenerkrankung oder mit hämodynamisch relevantem angeborenem Herzfehler zu Beginn ihrer zweiten RSV-Saison untersucht.

Die Sicherheit und Pharmakokinetik von Nirsevimab wurden zudem in einer unverblindeten, nicht kontrollierten multizentrischen Einzeldosisstudie (MUSIC [Phase II]) bei immungeschwächten Säuglingen und Kindern im Alter von  $\leq$  24 Monaten untersucht.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Nirsevimab, im Vergleich zu keiner Intervention, wurden ebenfalls in einer randomisierten, offenen, multizentrischen Studie (HARMONIE, Phase IIb) zur Prävention von RSV LRTI mit Hospitalisierung bei Neugeborenen und Frühgeborenen (GA  $\geq$  29 Wochen) untersucht, die während ihrer ersten RSV-Saison geboren wurden oder in diese eintraten (nicht für Palivizumab geeignet).

##### 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 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 waren ≤ 1 Monat alt, 33,4% waren > 1,0 Monat bis ≤ 3,0 Monate, 32,1% waren > 3,0 Monate bis ≤ 6,0 Monate und 10,0% waren > 6,0 Monate alt.

Säuglinge mit Frühgeburt-bedingter chronischer Lungenerkrankung/bronchopulmonaler Dysplasie oder hämodynamisch relevantem angeborenem Herzfehler (ausgenommen Säuglinge 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 Reverse-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 Lunge, Lungenrasseln, Lungenknistern, pfeifendes Atmen) bei einer körperlichen 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 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 ≥ 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.

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

**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 <sup>a</sup> (95%-KI)
<b>Wirksamkeit bei Säuglingen gegen MA RSV LRTI bis 150 Tage nach Anwendung</b>				
Sehr und mäßig Frühgeborene GA ≥ 29 bis < 35 Wochen (D5290C00003) <sup>b</sup>	Nirsevimab	969	2,6 (25)	70,1 % (52,3; 81,2) <sup>c</sup>
	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) <sup>c</sup>
	Placebo	496	5,0 (25)	
<b>Wirksamkeit bei Säuglingen gegen MA RSV LRTI mit Hospitalisierung bis 150 Tage nach Anwendung</b>				
Sehr und mäßig Frühgeborene GA ≥ 29 bis < 35 Wochen (D5290C00003) <sup>b</sup>	Nirsevimab	969	0,8 (8)	78,4 % (51,9; 90,3) <sup>c</sup>
	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)	
<b>Wirksamkeit bei Säuglingen gegen sehr schwere MA RSV LRTI bis 150 Tage nach Anwendung</b>				
Sehr und mäßig Frühgeborene GA ≥ 29 bis < 35 Wochen (D5290C00003) <sup>b</sup>	Nirsevimab	969	0,4 (4)	87,5 % (62,9; 95,8) <sup>d</sup>
	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) <sup>d</sup>
	Placebo	496	1,4 (7)	

<sup>a</sup> Basierend auf einer relativen Risikoreduktion gegenüber Placebo.

<sup>b</sup> Alle Teilnehmer, die 50 mg unabhängig vom Körpergewicht zum Zeitpunkt der Anwendung erhalten hatten.

<sup>c</sup> Vordefiniert, Multiplizität-kontrolliert; p-Wert = < 0,001.

<sup>d</sup> Nicht Multiplizität-kontrolliert.

(continuous positive airway pressure, CPAP)/ High-Flow-Nasenkanüle (HFNC) benötigten, 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 in MELODY eingeschlossen; insgesamt wurden 3 012 Säuglinge randomisiert und erhielten Nirsevimab (n = 2 009) oder Placebo (n = 1 003). 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).

Die Raten von MA RSV LRTI Ereignissen in der zweiten Saison (Tag 361 bis Tag 510 nach Dosisgabe) waren in beiden Behandlungsgruppen ähnlich [19 (1,0%) Nirsevimab-Empfänger und 10 (1,0%) Placebo-Empfänger].

Wirksamkeit gegen MA RSV LRTI bei Säuglingen mit erhöhtem Risiko und Kindern, die in ihrer zweiten Saison weiterhin anfällig für eine schwere RSV-Erkrankung sind (MEDLEY und MUSIC)

In MEDLEY wurden insgesamt 925 Säuglinge mit einem erhöhten Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison randomisiert, einschließlich Säuglinge mit Frühgeburt-bedingter chronischer Lungenerkrankung oder hämodyna-

misch relevantem angeborenem Herzfehler, sowie Frühgeborene (GA < 35 Wochen) zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison. Die Säuglinge erhielten entweder eine intramuskuläre Einmaldosis (2 : 1) Nirsevimab (50 mg Nirsevimab bei einem Körpergewicht < 5 kg oder 100 mg Nirsevimab bei einem Körpergewicht ≥ 5 kg zum Zeitpunkt der Anwendung), gefolgt von 4 einmal monatlichen intramuskulären Gaben von Placebo oder 5 einmal 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. 23,5% dieser Säuglinge hatten eine Frühgeburt-bedingte chronische Lungenerkrankung und 11,2% hatten einen hämodynamisch relevanten 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 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.

Bei Kindern mit erhöhtem Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung mit Frühgeburt-bedingter chronischer Lungenerkrankung oder hämodynamisch relevantem angeborenem Herzfehler im Alter von ≤ 24 Monaten, die weiterhin anfällig waren, wurde die Studie für eine zweite RSV-Saison fortgesetzt.

Teilnehmer, die in ihrer ersten RSV-Saison Nirsevimab erhalten hatten, erhielten eine zweite Einzeldosis von 200 mg Nirsevimab zu Beginn ihrer zweiten RSV-Saison (n = 180), gefolgt von 4 einmal monatlichen intramuskulären Gaben von Placebo. Teilnehmer, die während ihrer ersten RSV-Saison Palivizumab erhalten hatten, wurden zu Beginn ihrer zweiten RSV-Saison erneut im Verhältnis 1 : 1 auf Nirsevimab oder Palivizumab randomisiert. Teilnehmer in der Nirsevimab-Gruppe (n = 40) erhielten eine einzelne Fixdosis von 200 mg, gefolgt von 4 einmal monatlichen intramuskulären Gaben von Placebo. Teilnehmer in der Palivizumab-Gruppe (n = 42) erhielten 5 einmal monatliche intramuskuläre Gaben von 15 mg/kg Palivizumab. Von diesen Kindern hatten 72,1 % eine Frühgeburt-bedingte chronische Lungenerkrankung und 30,9 % einen hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehler; 57,6 % waren männlich, 85,9 % kaukasischer Abstammung, 4,6 % waren afrikanischer Abstammung, 5,7 % waren Asiaten und 2,3 % wogen < 7 kg. Die Demografie- und Baseline-Charakteristika der Nirsevimab/Nirsevimab-, Palivizumab/Nirsevimab- und der Palivizumab/Palivizumab-Gruppe waren vergleichbar.

Die Wirksamkeit von Nirsevimab bei Säuglingen mit einem erhöhten Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung, einschließlich extrem Frühgeborene (GA < 29 Wochen) zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison und Kinder mit Frühgeburt-bedingter chronischer Lungenerkrankung oder hämodynamisch relevantem angeborenem Herzfehler im Alter von ≤ 24 Monaten zu Beginn ihrer ersten oder zweiten RSV-Saison, wurde durch Extrapolation aus den Wirksamkeitsdaten von Nirsevimab in den Studien D5290C00003 und MELODY (primäre Kohorte) basierend auf der pharmakokinetischen Exposition (siehe Abschnitt 5.2) ermittelt. In der Studie MEDLEY betrug die Inzidenz von MA RSV LRTI in der ersten RSV-Saison bis 150 Tage nach der Anwendung 0,6 % (4/616) in der Nirsevimab-Gruppe und 1,0 % (3/309) in der Palivizumab-Gruppe. In der zweiten RSV-Saison traten bis 150 Tage nach der Dosisgabe keine Fälle von MA RSV LRTI auf.

In der Studie MUSIC wurde die Wirksamkeit bei 100 immungeschwächten Säuglingen und Kindern im Alter von ≤ 24 Monaten, welche die empfohlene Dosierung von Nirsevimab erhielten, durch Extrapolation aus den Wirksamkeitsdaten von Nirsevimab in den Studien D5290C00003 und MELODY (primäre Kohorte) basierend auf der pharmakokinetischen Exposition (siehe Abschnitt 5.2) ermittelt. Bis 150 Tage nach der Dosisgabe traten keine Fälle von MA RSV LRTI auf.

#### Wirksamkeit gegen RSV LRTI mit Hospitalisierung bei Neugeborenen und Frühgeborenen (HARMONIE)

In der Studie HARMONIE wurden insgesamt 8 058 Neugeborene und Frühgeborene (GA ≥ 29 Wochen) randomisiert, die während ihrer ersten RSV-Saison geboren wurden oder in diese eintraten und entweder eine einmalige i. m. Dosis Nirsevimab (50 mg bei < 5 kg Körpergewicht oder 100 mg bei ≥ 5 kg Körpergewicht zum Zeitpunkt der Anwendung) oder keine Intervention erhiel-

ten. Bei der Randomisierung betrug das mediane Alter 4 Monate (Bereich: 0 bis 12 Monate). 48,6 % der Säuglinge waren ≤ 3 Monate alt, 23,7 % waren > 3 bis ≤ 6 Monate alt und 27,7 % waren > 6 Monate alt. Von diesen Säuglingen waren 52,1 % männlich und 47,9 % weiblich. Die Hälfte der Säuglinge wurde während der RSV-Saison geboren. Die meisten Teilnehmer waren Neugeborene mit einem Gestationsalter von ≥ 37 Wochen (85,2 %) bei der Geburt.

Der primäre Endpunkt der Studie HARMONIE war die Gesamtinzidenz von RSV LRTI mit Hospitalisierung während der RSV-Saison bei Neugeborenen und Frühgeborenen, verursacht durch eine bestätigte RSV-Infektion. Die Wirksamkeit von Nirsevimab bei der Prävention von RSV LRTI mit Hospitalisierung im Vergleich zu keiner Intervention wurde unter Berücksichtigung der Nachbeobachtungszeit geschätzt, um die Anwendung unter realen Bedingungen nachzubilden. Die mediane Nachbeobachtungszeit der Teilnehmer betrug 2,3 Monate (Bereich: 0 bis 7,0 Monate) in der Nirsevimab-Gruppe und 2,0 Monate (Bereich: 0 bis 6,8 Monate) in der Gruppe ohne Intervention.

RSV LRTI mit Hospitalisierung trat bei 11 von 4 037 Säuglingen in der Nirsevimab-Gruppe (Inzidenzrate = 0,001) und bei 60 von 4 021 Säuglingen in der Gruppe ohne Intervention (Inzidenzrate = 0,006) auf, was einer Wirksamkeit von 83,2 % (95 %-KI, 67,8 bis 92,0) bei der Prävention von RSV LRTI mit Hospitalisierung während der RSV-Saison entspricht. Die Wirksamkeit blieb über 180 Tage nach Anwendung/Randomisierung erhalten (82,7 %; 95 %-KI, 67,8 bis 91,5).

#### Dauer des Schutzes

Auf Grundlage der klinischen und pharmakokinetischen Daten beträgt die Dauer des Schutzes nach Anwendung von Nirsevimab mindestens 5 bis 6 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 Kindern 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 84 %.

#### Verteilung

Das geschätzte zentrale und periphere Verteilungsvolumen von Nirsevimab betrug 216 ml bzw. 261 ml bei einem 5 kg schweren Säugling. Das Verteilungsvolumen nimmt mit steigendem Körpergewicht zu.

#### Biotransformation

Nirsevimab ist ein humaner monoklonaler Immunglobulin-G1-kappa(IgG1κ)-Antikörper, der durch im Körper weit verbreitete proteo-

lytische 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 3,42 ml/Tag bei einem 5 kg schweren Säugling, und die terminale Halbwertszeit betrug etwa 71 Tage. Die Nirsevimab-Clearance nimmt mit steigendem Körpergewicht zu.

#### Besondere Patientengruppen

##### Ethnische Zugehörigkeit

Die ethnische Zugehörigkeit hat keinen klinisch bedeutsamen Einfluss.

##### Nierenfunktionsbeeinträchtigung

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. In klinischen Studien wurde jedoch bei einem Kind mit nephrotischem Syndrom eine erhöhte Nirsevimab-Clearance beobachtet.

##### Beeinträchtigung der Leber

Monoklonale IgG-Antikörper werden nicht primär über die Leber eliminiert. In klinischen Studien wurde jedoch bei einigen Kindern mit chronischer Lebererkrankung, die mit Proteinverlust verbunden sein kann, eine erhöhte Nirsevimab-Clearance beobachtet.

##### Säuglinge mit erhöhtem Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung und Kinder, die in ihrer zweiten Saison weiterhin anfällig für eine schwere RSV-Erkrankung sind

Es gab keine signifikante Auswirkung einer Frühgeburt-bedingten chronischen Lungenerkrankung oder eines hämodynamisch relevanten angeborenen Herzfehlers auf die Pharmakokinetik von Nirsevimab. Die Serumkonzentrationen an Tag 151 in MEDLEY waren mit denen in MELODY vergleichbar.

Bei Kindern mit Frühgeburt-bedingter chronischer Lungenerkrankung oder hämodynamisch relevantem angeborenem Herzfehler (MEDLEY) und bei immungeschwächten Kindern (MUSIC), die in ihrer zweiten Saison eine intramuskuläre Dosis von 200 mg Nirsevimab erhielten, waren die Serumexpositionen gegenüber Nirsevimab geringfügig höher als in MELODY und zeigten eine erhebliche Überlappung (siehe Tabelle 3).

Siehe Tabelle 3 auf Seite 6.

##### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

In den Studien D5290C00003 und MELODY (primäre Kohorte) wurden eine positive Korrelation zwischen der Serum-AUC (Area Under the Curve), 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 in ihrer ersten RSV-Saison und einer intramuskulären 200-mg-

**Tabelle 3: Nirsevimab-Expositionen nach intramuskulärer Dosisgabe, Mittelwert (Standardabweichung) [Bereich], abgeleitet auf Basis von individuellen populationspharmakokinetischen Parametern**

Studie/Saison	N (AUC)	AUC <sub>0-365</sub> mg × Tag/ml	AUC <sub>Baseline CL</sub> mg × Tag/ml	N (Serumkonz. Tag 151)	Serumkonz. Tag 151 µg/ml
MELODY (primäre Kohorte)	954	12,2 (3,5) [3,3–24,9]	21,3 (6,5) [5,2–48,7]	636	26,6 (11,1) [2,1–76,6]
MEDLEY/Saison 1	591	12,3 (3,3) [4,1–23,4]	22,6 (6,2) [7–43,8]	457	27,8 (11,1) [2,1–66,2]
MEDLEY/Saison 2	189	21,5 (5,5) [7,5–41,9]	23,6 (7,8) [8,2–56,4]	163	55,6 (22,8) [11,2–189,3]
MUSIC/Saison 1	46	11,2 (4,3) [1,2–24,6]	16,7 (7,3) [3,1–43,4]	37	25,6 (13,4) [5,1–67,4]
MUSIC/Saison 2	50	16 (6,3) [2,2–25,5]	21 (8,4) [5,6–35,5]	42	33,2 (19,3) [0,9–68,5]

AUC<sub>0-365</sub> = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve von 0–365 Tage nach Dosisgabe, AUC<sub>Baseline CL</sub> = Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve, abgeleitet aus den Post-hoc-Clearance-Werten bei Dosisgabe, Serumkonz. Tag 151 = Konzentration an Tag 151, Visite an Tag 151 ± 14 Tage.

Dosis für Kinder zu Beginn ihrer zweiten RSV-Saison, wurde basierend auf diesen Ergebnissen ausgewählt.

In der Studie MEDLEY erreichten > 80 % der Säuglinge mit erhöhtem Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung, einschließlich extrem Frühgeborene (GA < 29 Wochen) zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison und Säuglinge/Kinder mit Frühgeburt-bedingter chronischer Lungenerkrankung oder hämodynamisch relevantem angeborenem Herzfehler, zu Beginn ihrer ersten oder zweiten RSV-Saison nach einer Einmaldosis Nirsevimab-Expositionen, die mit einem RSV-Schutz (Serum-AUC oberhalb 12,8 mg × Tag/ml) verbunden waren (siehe Abschnitt 5.1).

In der Studie MUSIC erreichten 75 % (72/96) der immungeschwächten Säuglinge/Kinder zu Beginn ihrer ersten oder zweiten RSV-Saison Nirsevimab-Expositionen, die mit einem RSV-Schutz verbunden waren. Nach Ausschluss von 14 Kindern mit erhöhter Nirsevimab-Clearance erreichten 87 % (71/82) der Teilnehmer Nirsevimab-Expositionen, die mit einem RSV-Schutz verbunden waren.

**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 (E 433)
- 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**

4 Jahre

Beyfortus darf für maximal 48 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.

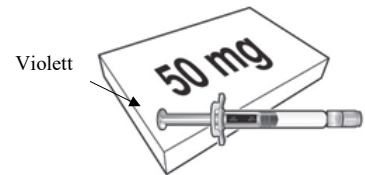
Untersuchen Sie das Arzneimittel vor der Anwendung visuell auf sichtbare Partikel und Verfärbungen. Das Arzneimittel ist eine klare bis opaleszente, farblose bis gelbe Lösung. Nicht injizieren, wenn die Flüssigkeit trübe oder verfärbt ist oder wenn sie große Partikel oder Fremdpartikel enthält.

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

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



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

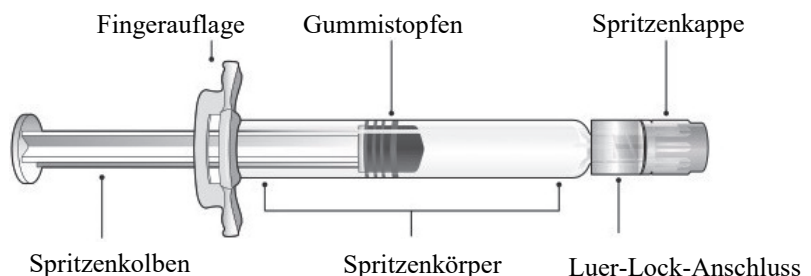


Die Bestandteile der Fertigspritze sind in Abbildung 1 dargestellt.

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.

**Abbildung 1:** Bestandteile der Luer-Lock-Spritze



**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 Ischiasnervenschädigung sollte nicht routinemäßig in den Glutealmuskel injiziert werden.

**Schritt 5:** Entsorgen Sie die benutzte Fertigspritze zusammen mit der Nadel umgehend in einem durchstichsicheren Abwurfbehälter oder entsprechend den nationalen Anforderungen.

Wenn zwei Injektionen erforderlich sind, wiederholen Sie die Schritte 1–5 an einer anderen Injektionsstelle.

Entsorgung

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Frankreich

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

- 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**

März 2026

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

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Deutschland

Verschreibungspflichtig.

Österreich

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.

**12. KONTAKTDATEN**

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

Deutschland

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](mailto:medinfo.de@sanofi.com)

Österreich

sanofi-aventis GmbH  
Turm A, 29. OG  
Wienerbergstraße 11  
A-1100 Wien  
Telefon: +43 1 80 185-0

Rote Liste Service GmbH

[www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt

