



BEYFORTUS[®]

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

BEYFORTUS®
nirsevimabe

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de 100 mg/mL de nirsevimabe em embalagem com 1 seringa preenchida contendo 1 mL de solução e duas agulhas separadas de tamanhos diferentes.

Solução injetável de 100 mg/mL de nirsevimabe em embalagem com 1 seringa preenchida contendo 0,5 mL de solução e duas agulhas separadas de tamanhos diferentes.

Todas as agulhas são estéreis e para uso único.

VIA INTRAMUSCULAR **USO PEDIÁTRICO**

COMPOSIÇÃO

BEYFORTUS:

- Cada 1,0 mL da solução injetável contém 100 mg de nirsevimabe (100 mg/mL).
- Cada 0,5 mL da solução injetável contém 50 mg de nirsevimabe (100 mg/mL).

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, cloridrato de arginina, sacarose, polissorbato 80 e água para injetáveis.

Nirsevimabe é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina humana G1 kappa (IgG1κ) produzido em células de ovário de hamster chinês (CHO) por tecnologia de DNA recombinante.

1. INDICAÇÕES

BEYFORTUS é indicado para a prevenção da doença do trato respiratório inferior causada pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR) em:

- Recém-nascidos e bebês lactentes entrando ou durante sua primeira temporada do VSR.
- Crianças de até 24 meses de idade que permanecem vulneráveis à doença grave causada pelo VSR até a sua segunda temporada do VSR, que pode incluir, mas não se limita a crianças com:
 - Doença pulmonar crônica da prematuridade (DPC)
 - Doença cardíaca congênita hemodinamicamente significativa (DCC)
 - Imunocomprometidos
 - Síndrome de Down
 - Fibrose cística
 - Doença neuromuscular
 - Anomalias congênitas das vias aéreas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a segurança de BEYFORTUS foram avaliadas em dois estudos multicêntricos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (D5290C00003 e MELODY) para a prevenção de infecção do trato respiratório inferior (ITRI) por VSR com necessidade de atendimento médico (AM) em bebês a termo e prematuros (Idade Gestacional [IG] $\geq$ 29 semanas) entrando em sua primeira temporada de VSR. A segurança e farmacocinética (PK) de BEYFORTUS também foram avaliadas em um estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego, controlado por palivizumabe (MEDLEY) em bebês com maior risco de doença grave por VSR, incluindo bebês extremamente prematuros (IG $<$ 29 semanas) e bebês com DPC da prematuridade, ou DCC hemodinamicamente significativa, entrando em sua primeira temporada de VSR, e crianças com DPC ou DCC entrando em sua segunda temporada de VSR.

A segurança e a PK de BEYFORTUS também foram avaliadas em um estudo multicêntrico aberto, não controlado, de dose única (MUSIC) em crianças imunocomprometidas $\leq$ 24 meses de idade.

A eficácia e a segurança de BEYFORTUS também foram avaliadas em um ensaio clínico multicêntrico aberto e randomizado (HARMONIE, Fase IIIb), em comparação com nenhuma intervenção, para a prevenção de hospitalização por ITRI por VSR em bebês a termo e prematuros (IG ≥ 29 semanas) nascidos durante ou entrando em sua primeira temporada de VSR (não elegíveis para palivizumabe).

Eficácia contra Infecção do trato respiratório inferior por VSR com necessidade de atendimento médico (ITRI por VSR AM), hospitalização decorrente de ITRI por VSR AM e ITRI por VSR AM muito grave em bebês a termo e prematuros (D5290C00003 e MELODY)

O estudo D5290C00003 randomizou um total de 1.453 recém-nascidos muito e moderadamente prematuros (IG ≥ 29 a < 35 semanas) entrando em sua primeira temporada de VSR (2:1) para receber uma dose única intramuscular (IM) de 50 mg de BEYFORTUS ou placebo. Na randomização, 20,3% tinham IG ≥ 29 a < 32 semanas; 79,7% tinham IG ≥ 32 a < 35 semanas; 52,4% eram do sexo masculino; 72,2% eram brancos; 17,6% eram de origem africana; 1,0% eram asiáticos; e 59,5% pesavam < 5 kg. A idade média era de 2,8 meses (intervalo: 0,1 a 11,9 meses); 53,2% tinham $\leq 3,0$ meses; 32,6% tinham $> 3,0$ a $\leq 6,0$ meses e 14,2% tinham $> 6,0$ meses de idade.

O estudo MELODY (Coorte primária) randomizou um total de 1.490 bebês a termo e prematuros tardios (IG ≥ 35 semanas) entrando em sua primeira temporada de VSR (2:1) para receber uma dose única IM de BEYFORTUS (50 mg de BEYFORTUS se < 5 kg de peso ou 100 mg de BEYFORTUS se ≥ 5 kg de peso no momento da administração) ou placebo. Na randomização, 14,0% tinham IG ≥ 35 a < 37 semanas; 86,0% tinham IG ≥ 37 semanas; 51,6% eram do sexo masculino; 53,5% eram brancos; 28,4% eram de origem africana; 3,6% eram asiáticos; e 40,0% pesavam < 5 kg. A idade média era de 2,60 meses (variação: 0,03 a 11,10 meses); 57,9% tinham $\leq 3,0$ meses; 32,1% tinham $> 3,0$ a $\leq 6,0$ meses e 10,0% tinham $> 6,0$ meses de idade. O estudo MELODY continuou a recrutar bebês após a análise primária e o total de 3.012 bebês (todos os indivíduos) foram randomizados para receber BEYFORTUS (2.009) ou placebo (1.003). Na randomização, 12,0% tinham IG ≥ 35 a < 37 semanas; 88,0% tinham IG ≥ 37 semanas; 52,3% eram do sexo masculino; 52,9% eram brancos; 14,5% eram de origem africana; 5,3% eram asiáticos; e 39,6% pesavam < 5 kg. A média de idade foi de 2,53 meses (variação: 0,00 a 14,00 meses); 59,0% tinham $\leq 3,0$ meses; 31,8% tinham $> 3,0$ a $\leq 6,0$ meses e 9,1% tinham $> 6,0$ meses de idade.

As características demográficas e basais foram comparáveis entre o grupo com BEYFORTUS e placebo em ambos os estudos.

O desfecho primário para o D5290C00003 e o MELODY (Coorte primária) foi a incidência de infecção do trato respiratório inferior com necessidade de atendimento médico (incluindo hospitalização) causada pelo VSR confirmada por RT-PCR (ITRI por VSR AM caracterizada predominantemente como bronquiolite ou pneumonia, até 150 dias após a administração. Os sinais de ITRI foram definidos por um dos seguintes achados no exame físico indicando envolvimento do trato respiratório inferior (por exemplo, roncos, estertores, crepitações ou sibilos); e pelo menos um sinal de gravidade clínica (aumento da frequência respiratória, hipoxemia, hipóxia aguda ou insuficiência respiratória apneia de início recente, aleteonasal, retrações, gemidos ou desidratação devido à dificuldade respiratória). BEYFORTUS demonstrou eficácia em ambos os ensaios individuais em bebês a termo e prematuros (IG ≥ 29 semanas) entrando em sua primeira temporada de VSR, Tabela 1.

Tabela 1: Eficácia em bebês a termo e prematuros contra ITRI por VSR AM até 150 dias após a dose, D5290C00003 e MELODY (Coorte primária)

Grupo	Tratamento	N	Incidência % (n)	Eficácia ^a (IC de 95%) ^a
Bebês muito e moderadamente prematuros com IG ≥ 29 a < 35 semanas (D5290C00003)	BEYFORTUS	969	2,6 (25)	70,1% (52,3, 81,2) p $< 0,0001$
	Placebo	484	9,5 (46)	
Bebês a termo e prematuros tardios com IG ≥ 35 semanas; MELODY (coorte primária)	BEYFORTUS	994	1,2 (12)	74,5% (49,6, 87,1) p $< 0,0001$
	Placebo	496	5,0 (25)	

^a Com base na redução do risco relativo versus placebo. Multiplicidade pré-especificada controlada.

As análises de subgrupo do desfecho primário de eficácia por idade gestacional, sexo, raça e região mostraram resultados consistentes com a população geral.

A incidência de hospitalização em lactentes com ITRI por VSR AM e ITRI por VSR AM muito grave foram avaliadas. A

internação por VSR foi definida como internação por ITRI com teste de VSR positivo, ou piora do quadro respiratório e teste de VSR positivo em paciente já hospitalizado. ITRI por VSR AM muito grave foi definida como ITRI por VSR AM com hospitalização e necessidade de oxigênio suplementar ou fluidos intravenosos (IV). A eficácia de BEYFORTUS nos estudos D5290C00003 e o MELODY (todos os indivíduos) em bebês a termo e prematuros (IG $\geq$ 29 semanas) entrando em sua primeira temporada de VSR contra ITRI por VSR AM com hospitalização e ITRI por VSR AM muito grave são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2: Eficácia em bebês a termo e prematuros contra ITRI por VSR AM com hospitalização e ITRI por VSR AM muito grave até 150 dias após a dose, D5290C00003 e MELODY (Todos os indivíduos)

Grupo	Tratamento	N	Incidência % (n)	Eficácia ^a (IC de 95%)
Eficácia em bebês contra ITRI por VSR AM com hospitalização até 150 dias após a dose				
Bebês muito e moderadamente prematuros com IG ≥ 29 a < 35 semanas (D5290C00003)	BEYFORTUS	969	0,8 (8)	78,4% (51,9, 90,3) ^b
	Placebo	484	4,1 (20)	
Bebês a termo e prematuros tardios com IG ≥ 35 semanas; MELODY (todos os indivíduos)	BEYFORTUS	2009	0,4 (9)	76,8% (49,4, 89,4) ^c
	Placebo	1003	2,0 (20)	
Eficácia em bebês contra ITRI por VSR AM muito grave até 150 dias após a dose				
Bebês muito e moderadamente prematuros com IG ≥ 29 a < 35 semanas (D5290C00003)	BEYFORTUS	969	0,4 (4)	87,5% (62,9, 95,8) ^d
	Placebo	484	3,3 (16)	
Bebês a termo e prematuros tardios com IG ≥ 35 semanas; MELODY (todos os indivíduos)	BEYFORTUS	2009	0,3 (7)	78,6% (48,8, 91,0) ^d
	Placebo	1003	1,7 (17)	

^a Com base na redução do risco relativo *versus* placebo.

^b Multiplicidade pré-especificada controlada; valor p < 0,001.

^c Pré-especificado após a revelação dos resultados da coorte primária, sem controle de multiplicidade.

^d Não é controlado por multiplicidade.

No D5290C00003 os bebês que receberam a dose recomendada (50 mg se peso corporal < 5 kg no momento da administração), a eficácia de BEYFORTUS contra ITRI por VSR AM, ITRI por VSR AM com hospitalização e ITRI por VSR AM muito grave em bebês muito e moderadamente prematuros (IG $\geq$ 29 a < 35 semanas) foi de 86,2% (IC 95% 68,0, 94,0), 86,5% (IC 95% 53,5, 96,1) e 100,0% (IC 95% 79,7, não avaliado), respectivamente.

Uma análise conjunta de D5290C00003 (dose recomendada) e MELODY (coorte primária) foi especificada após a revelação dos dados de D5290C00003. A eficácia de BEYFORTUS contra ITRI por VSR AM, ITRI por VSR AM com hospitalização e ITRI por VSR AM muito grave até 150 dias após a dose foi de 79,5% (95% CI 65,9, 87,7), 77,3% (95% CI 50,3, 89,7) e 86,0% (IC 95% 62,5, 94,8), respectivamente.

A gravidade dos novos casos em pacientes hospitalizados em decorrência de ITRI por VSR AM foi avaliada. A porcentagem de participantes que necessitaram de oxigênio suplementar foi de 44,4% (4/9) vs 81,0% (17/21), participantes que necessitaram de pressão positiva contínua nas vias aéreas [CPAP]/cânula nasal de alto fluxo [HFNC] foi de 11,1% (1/9) vs. 23,8% (5/21), e 0% (0/9) vs. 28,6% (6/21) participantes foram internados na unidade de terapia intensiva, para BEYFORTUS vs placebo.

Eficácia contra ITRI por VSR AM em bebês e crianças vulneráveis à doença grave causada pelo VSR (MEDLEY e MUSIC)

O MEDLEY randomizou um total de 925 bebês com maior risco de doença grave causada pelo VSR, incluindo bebês com DPC ou DCC e bebês prematuros com IG < 35 semanas, entrando em sua primeira temporada de VSR. Os bebês receberam uma dose única IM (2:1) de BEYFORTUS (50 mg de BEYFORTUS se < 5 kg de peso ou 100 mg de BEYFORTUS se $\geq$ 5 kg de peso no momento da administração), seguida de 4 doses IM uma vez por mês de placebo, ou 5 doses IM uma vez ao mês de 15 mg/kg de palivizumabe. Na randomização, 21,6% tinham IG < 29 semanas; 21,5% tinham IG $\geq$ 29 a < 32 semanas; 41,9% tinham IG $\geq$ 32 a < 35 semanas; 14,9% tinham IG $\geq$ 35 semanas. Desses bebês, 23,5% apresentavam DPC; 11,2% apresentavam DCC; 53,5% eram do sexo masculino; 79,2% eram brancos; 9,5% eram de origem africana; 5,4% eram asiáticos; e 56,5% pesavam < 5 kg. A idade média era de 3,46 meses (intervalo: 0,07 a 12,25 meses); 45,2% tinham $\leq$ 3,0 meses; 33,6% tinham > 3,0 meses a $\leq$ 6,0 meses e 21,2% tinham > 6,0 meses de idade.

As crianças com maior risco com DPC ou DCC com ≤ 24 meses de idade continuaram no estudo para uma segunda temporada de VSR. Os participantes da pesquisa que receberam BEYFORTUS durante sua primeira temporada de VSR receberam uma segunda dose única de 200 mg de BEYFORTUS entrando em sua segunda temporada de VSR (180) seguida de 4 doses IM uma vez por mês de placebo. Os participantes da pesquisa que receberam palivizumabe durante sua primeira temporada de VSR foram novamente randomizados 1:1 para o grupo com BEYFORTUS ou palivizumabe entrando em sua segunda temporada de VSR. Os participantes do grupo de BEYFORTUS (40) receberam uma única dose fixa de 200 mg seguida de 4 doses IM uma vez ao mês de placebo. Os participantes do grupo de palivizumabe (42) receberam 5 doses IM uma vez por mês de 15 mg/kg de palivizumabe. Destas crianças, 72,1% apresentavam DPC, 30,9% apresentavam DCC; 57,6% eram do sexo masculino; 85,9% eram brancos; 4,6% eram de origem africana; 5,7% eram asiáticos; e 2,3% pesavam < 7 kg. As características demográficas e basais foram comparáveis entre os grupos de BEYFORTUS/BEYFORTUS, palivizumabe/BEYFORTUS e palivizumabe/palivizumabe.

A eficácia de BEYFORTUS em bebês com maior risco de doença grave causada pelo VSR, incluindo bebês extremamente prematuros (IG < 29 semanas) e bebês com DPC ou DCC, e em crianças com DPC ou DCC ≤ 24 meses de idade entrando na segunda temporada de VSR está estabelecida por extrapolação da eficácia de BEYFORTUS no D5290C00003 e no MELODY com base na exposição PK. No MEDLEY, a incidência de ITRI por VSR AM até 150 dias após a dose foi de 0,6% (4/616) no grupo de BEYFORTUS e 1,0% (3/309) no grupo de palivizumabe. Não houve casos de ITRI por VSR AM até 150 dias na segunda temporada de VSR.

No MUSIC, a eficácia de BEYFORTUS em bebês e crianças imunocomprometidas com ≤ 24 meses entrando em sua primeira ou segunda temporada de VSR que receberam a dose recomendada de BEYFORTUS foi estabelecida por extrapolação da eficácia de BEYFORTUS nos estudos D5290C00003 e no MELODY com base na exposição PK. Não houve casos de ITRI por VSR AM até 150 dias após a dose.

Eficácia contra hospitalização por ITRI por VSR em bebês a termo e prematuros (HARMONIE)

O HARMONIE randomizou um total de 8.058 bebês nascidos a termo e prematuros (IG ≥ 29 semanas) entrando ou durante a sua primeira temporada de VSR para receber uma dose única IM de BEYFORTUS (50 mg se < 5 kg de peso ou 100 mg se ≥ 5 kg de peso no momento da dosagem). Na randomização, a idade mediana foi de 4 meses (intervalo: 0 a 12 meses). 48,6% dos bebês tinham idade ≤ 3 meses; 23,7% tinham idade > 3 a ≤ 6 meses; e 27,7% tinham idade > 6 meses. Destes bebês, 52,1% eram do sexo masculino e 47,9% do sexo feminino. Metade dos bebês nasceu durante a temporada de VSR. A maioria dos participantes eram bebês a termo, com idade gestacional ao nascer ≥ 37 semanas (85,2%).

O desfecho primário do estudo HARMONIE foi a incidência geral de hospitalização por ITRI por VSR durante a temporada de VSR em bebês nascidos a termo e prematuros, causada por infecção confirmada por VSR. A eficácia do nirsevimabe na prevenção de hospitalização por ITRI por VSR, em comparação com a ausência de intervenção para VSR, foi estimada considerando o tempo de acompanhamento para simular o uso em condições reais. O tempo mediano de acompanhamento dos participantes foi de 2,3 meses (intervalo: 0 a 7,0 meses) no grupo com nirsevimabe e de 2,0 meses (intervalo: 0 a 6,8 meses) no grupo sem intervenção.

Hospitalizações por ITRI por VSR ocorreram em 10 de 4.037 crianças no grupo nirsevimabe (taxa de incidência = 0,001) e em 60 de 4.021 crianças no grupo sem intervenção (taxa de incidência = 0,008), correspondendo a uma eficácia superior de 83,2% (IC 95%, 67,8 a 92,0; $p < 0,0001$) na prevenção de hospitalizações por ITRI por VSR.

A Análise Primária foi conduzida para avaliar a eficácia do nirsevimabe em condições reais. Após a Análise Primária, a Análise do Primeiro Ano foi conduzida para avaliar a eficácia contra hospitalizações por ITRI por VSR 150 e 180 dias após a administração.

Desfechos de eficácia em 150 dias após a administração/randomização

Hospitalizações por ITRI por VSR ocorreram em 12 de 4.038 crianças no grupo com nirsevimabe (taxa de incidência = 0,001) e em 67 de 4.019 crianças no grupo sem intervenção (taxa de incidência = 0,003) em 150 dias após a administração/randomização, correspondendo a uma eficácia de 82,4% (IC 95%, 67,3 a 91,4; $p < 0,0001$).

Desfechos de eficácia em 180 dias após a administração/randomização

A eficácia do nirsevimabe observada na análise primária foi mantida e consistente em 180 dias. Hospitalizações por ITRI por VSR ocorreram em 12 de 4.038 crianças no grupo nirsevimabe (taxa de incidência = 0,001) e em 68 de 4.019 crianças no grupo sem intervenção (taxa de incidência = 0,003) até 180 dias após a dosagem/randomização, correspondendo a uma eficácia de 82,7% (IC de 95%, 67,8 a 91,5; $p < 0,0001$).

Duração da proteção

A duração mínima da proteção oferecida por uma dose única de nirsevimabe é de pelo menos 5 a 6 meses com base em dados clínicos e farmacocinéticos.

Referências Bibliográficas

Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *N Engl J Med*. 2022;386(9):892-4.

Domachowske JB, Khan AA, Esser MT, Jensen K, Takas T, Villafana T, et al. Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of MEDI8897, an Extended Half-life Single-dose Respiratory Syncytial Virus Prefusion F-targeting Monoclonal Antibody Administered as a Single Dose to Healthy Preterm Infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2018;37(9):886-892 CRA.

Griffin MP, Khan AA, Esser MT, Jensen K, Takas T, Kankam MK et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI8897, the Respiratory Syncytial Virus Prefusion F-Targeting Monoclonal Antibody with an Extended Half-Life, in Healthy Adults. *Antimicrob*.

Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *NEJM* 2020; 383 (5) 415-425 (CRA).

Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Cots MB, Bosheva M, Madhi S, et al, Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med*. 2022;386:837-846.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

Nirsevimabe é um anticorpo monoclonal IgG1κ humano neutralizante recombinante de ação prolongada contra a conformação de pré-fusão da proteína F do VSR que foi modificada com uma substituição tripla de aminoácidos (YTE) na região Fc para prolongar a meia-vida sérica. Nirsevimabe liga-se a um epítipo altamente conservado no sítio antigênico Ø na proteína de pré-fusão com constantes de dissociação $K_D = 0,12 \text{ nM}$ e $K_D = 1,22 \text{ nM}$ para cepas de VSR subtipo A e B, respectivamente. O nirsevimabe inibe a etapa essencial de fusão da membrana no processo de penetração viral, neutralizando o vírus e bloqueando a fusão célula a célula.

O potencial de proteção rápida foi avaliado em um modelo de rato de algodão de infecção por VSR usando uma versão não YTE de nirsevimabe (IG7). A administração intramuscular 1 dia antes da inoculação com VSR A ou B forneceu proteção completa da replicação viral nos tratos respiratórios superior e inferior.

Propriedades Farmacodinâmicas

Atividade antiviral

A atividade de neutralização de nirsevimabe contra o VSR em cultura celular foi medida em um modelo de dose-resposta usando células Hep-2 cultivadas. Nirsevimabe neutralizou isolados de VSR A e VSR B com valores médios de EC_{50} de 3,2 ng/mL (intervalo de 0,48 a 15 ng/mL) e 2,9 ng/mL (intervalo de 0,3 a 59,7 ng/mL), respectivamente. Os isolados clínicos de VSR (70 VSR A e 49 VSR B) foram coletados entre 2003 e 2017 de indivíduos nos Estados Unidos, Austrália, Países Baixos, Itália, China e Israel e codificavam os polimorfismos de sequência F de VSR mais comuns encontrados entre as cepas circulantes.

Nirsevimabe demonstrou ligação “in vitro” a FcγRs humanos imobilizados (FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB e FcγRIII) e atividade neutralizante equivalente em comparação com anticorpos monoclonais parentais, IG7 e IG7-TM (região Fc modificada para reduzir a ligação de FcR e a função efetora). Em um modelo de rato do algodão de infecção por VSR, IG7 e IG7-TM exibiram redução dependente da dose comparável na replicação de VSR nos pulmões e cornetos nasais, sugerindo fortemente que a proteção contra a infecção por VSR é dependente da atividade de neutralização de nirsevimabe em vez da função efetora mediada por Fc.

Resistência antiviral

Em culturas celulares

As variantes de escape foram selecionadas após três passagens na cultura de células das cepas A2 e B9320 do VSR na

presença de nirsevimabe. As variantes recombinantes de VSR A que mostraram suscetibilidade reduzida ao nirsevimabe incluíram aquelas com substituições identificadas N67I:N208Y (103 vezes em comparação com a referência). As variantes recombinantes de VSR B que mostraram suscetibilidade reduzida ao nirsevimabe incluíram aquelas com substituições identificadas N208D (>90.000 vezes), N208S (>24.000 vezes), K68N:N201S (>13.000 vezes) ou K68N:N208S (>90.000 vezes). Todas as substituições associadas à resistência identificadas entre as variantes de escape de neutralização estavam localizadas no sítio de ligação de nirsevimabe (aminoácidos 62-69 e 196-212) e mostraram reduzir a afinidade de ligação à proteína F do VSR.

Em estudos de vigilância

Em estudos prospectivos, observacionais e globais de epidemiologia molecular (OUTSMART-RSV e INFORM-RSV), a diversidade genética das sequências da proteína F do VSR permaneceu baixa (a maioria dos aminoácidos no VSR A e VSR B > 99% conservados) e a prevalência de variantes que abrigam substituições associadas à resistência ao nirsevimabe tem sido rara (<1%). Desde 2015, a maioria dos resíduos de aminoácidos no sítio de ligação do nirsevimabe permaneceu altamente conservada (> 99%) em todas as posições no VSR A e em 22 das 25 posições no VSR B. Mutações de ocorrência concomitante I206M:Q209R no sítio de ligação que se tornaram prevalentes no VSR B desde 2017 mantêm a suscetibilidade total ao nirsevimabe (I206M:Q209R, alteração de 0,23 vezes). A substituição S211N que se expandiu em prevalência também mantém a suscetibilidade ao nirsevimabe, tanto individualmente (alteração de 1,2 vezes) quanto como substituições de ocorrência concomitante (I206M:Q209R:S211N, alteração de 0,5 vezes).

Em estudos clínicos

No MELODY, MEDLEY, MUSIC e em participantes da pesquisa que receberam a dose recomendada de 50 mg de nirsevimabe se tivessem <5 kg de peso no D5290C00003, nenhum participante da pesquisa com infecção do trato respiratório inferior pelo VSR com necessidade de atendimento médico (ITRI por VSR AM) ou qualquer definição de caso de VSR apresentou um isolado de VSR contendo uma substituição de consenso associada à resistência ao nirsevimabe em nenhum grupo de tratamento.

No D5290C00003 (participantes da pesquisa que receberam uma dose única de 50 mg de nirsevimabe), 2 de 40 participantes com infecções por VSR correspondentes a qualquer definição de caso apresentaram uma variante contendo substituições associadas à resistência ao nirsevimabe. As variantes do tipo B do VSR ocorreram em dois participantes da pesquisa que receberam a dose abaixo da recomendada de nirsevimabe e abrigaram substituições de ocorrência concomitante I64T:K68E:I206M:Q209R ou a substituição N208S que mostrou suscetibilidade reduzida ao nirsevimabe ($IC_{50} > ULOQ$). As substituições associadas à resistência não foram identificadas como variantes principais em nenhum momento de amostragem nos estudos MELODY, MEDLEY ou MUSIC, inclusive após o dia 361, quando os títulos de nirsevimabe diminuíram.

Estão disponíveis dados mínimos que mostram que as variantes resistentes ao nirsevimabe podem ter resistência cruzada a outros anticorpos monoclonais com alvo na proteína F do VSR; palivizumabe manteve a potência de neutralização total contra substituições associadas resistentes identificadas no D5290C00003. Nirsevimabe manteve a atividade contra substituições associadas à resistência ao palivizumabe que abrigam o VSR recombinante identificadas em estudos de epidemiologia molecular e em variantes de escape de neutralização do palivizumabe.

Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

No D5290C00003 e no MELODY (Coorte primária) foi observada uma correlação positiva entre uma AUC sérica (com base no “clearance” no período basal) acima de 12,8 mg*dia/mL e uma incidência mais baixa de ITRI por VSR AM. O regime de dosagem recomendado constituído por uma dose IM de 50 mg ou 100 mg para bebês em sua primeira temporada de VSR e uma dose IM de 200 mg para crianças entrando em sua segunda temporada de VSR foi selecionado com base nesses resultados.

Imunogenicidade

Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe potencial para imunogenicidade. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de positividade de anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo a metodologia do ensaio, manuseio da amostra, momento da coleta da amostra, medicamentos concomitantes e a população pediátrica estudada. Por essas razões, a comparação da incidência de anticorpos contra nirsevimabe com outros produtos pode ser enganosa.

No D5290C00003 e no MELODY foram detectados anticorpos anti-nirsevimabe em 148/2493 (5,9%) bebês que receberam

uma dose única de nirsevimabe no regime de dosagem recomendado durante o período de 361 dias após à administração da dose e 110/2404 (4,6%) testaram positivo para anticorpos antidroga (ADA) contra o domínio YTE. No MELODY 26/1876 (1,4%) dos participantes da pesquisa testaram positivo para anticorpos neutralizantes do nirsevimabe. Para participantes da pesquisa que receberam uma dose única de nirsevimabe em sua primeira temporada de VSR no MEDLEY, anticorpos anti-nirsevimabe foram detectados em 32/587 (5,5%) dos bebês durante o período de 361 dias após a administração da dose. Anticorpos neutralizantes do nirsevimabe foram detectados em 2/564 (0,4%) dos bebês e 29/564 (5,1%) dos bebês com teste positivo para ADA contra o domínio YTE. Dos 180 participantes da pesquisa que receberam nirsevimabe em duas temporadas consecutivas de VSR, 8 participantes (4,4%) e 13 participantes (7,2%) tornaram-se positivos para ADA pela primeira vez, na primeira ou na segunda temporada de VSR, respectivamente. Apenas um participante testou ADA positivo em ambas as temporadas. Na segunda temporada de VSR, 8 participantes apresentaram ADA anti-YTE e um dos participantes também apresentou anticorpos neutralizantes. Para os participantes que receberam nirsevimabe em sua primeira ou segunda temporada de VSR no MUSIC, anticorpos anti-nirsevimabe foram detectados em 11/97 (11,3%) das crianças durante o período de 361 dias após a administração da dose. Anticorpos neutralizantes do nirsevimabe foram detectados em 1/97 (1,0%) das crianças e 11/97 (11,3%) das crianças testaram positivo para ADA contra o domínio YTE.

O desenvolvimento de ADA contra nirsevimabe parece não ter efeito clinicamente relevante em seu “clearance” (até 5 meses), na eficácia ou segurança.

Propriedades Farmacocinéticas (PK)

As propriedades PK do nirsevimabe são baseadas em dados de estudos individuais e análises PK populacionais. A PK do nirsevimabe foi proporcional à dose em crianças e adultos após a administração de doses IM clinicamente relevantes em uma faixa de dose de 25 mg a 300 mg.

Absorção

A meia-vida de absorção estimada após a administração IM foi de 1,7 dias, e a biodisponibilidade absoluta estimada foi de 84% com base na análise PK populacional. O tempo médio até a concentração máxima foi de 6 dias (intervalo de 1 a 28 dias).

Distribuição

Com base na análise PK populacional, o volume de distribuição central e periférico estimado de nirsevimabe foi de 216 mL e 261 mL, respectivamente, para uma criança pesando 5 kg.

Metabolismo

Nirsevimabe é um anticorpo monoclonal IgG1κ humano que é degradado por enzimas proteolíticas amplamente distribuídas no organismo e não metabolizado por enzimas hepáticas.

Eliminação

Como um anticorpo monoclonal típico, o nirsevimabe é eliminado por catabolismo intracelular e não há evidência de “clearance” mediado por alvo nas doses testadas clinicamente.

Com base na análise PK populacional, o “clearance” estimado ou depuração estimada de nirsevimabe foi de 3,42 mL/dia para uma criança pesando 5 kg e a meia-vida terminal foi de aproximadamente 71 dias.

Populações especiais

Gênero

O gênero não teve efeito sobre a farmacocinética do nirsevimabe.

Raça e Etnia

Com base na análise PK populacional, não houve efeito clinicamente relevante da raça e etnia na PK do nirsevimabe.

Comprometimento renal

Como um anticorpo monoclonal IgG típico, nirsevimabe não é eliminado por via renal devido ao seu grande peso molecular, não se espera que a alteração da função renal influencie o “clearance” do nirsevimabe.

No entanto, em um indivíduo com síndrome nefrótica, foi observado um aumento da eliminação de nirsevimabe em estudos clínicos.

Comprometimento hepático

Como os anticorpos monoclonais IgG não são eliminados principalmente pela via hepática, não se espera que a alteração da função hepática influencie o “clearance” do nirsevimabe.

No entanto, em alguns indivíduos com doença hepática crônica, que pode estar associada a perda de proteína, um aumento na eliminação de nirsevimabe foi observado em estudos clínicos.

Bebês risco aumentado e crianças vulneráveis à doença grave causada pelo VSR na segunda temporada.

Não houve influência significativa da DPC ou DCC na PK do nirsevimabe com base na análise PK populacional. As concentrações séricas no dia 151 no MEDLEY foram comparáveis às do MELODY.

Em bebês nascidos extremamente prematuros (IG <29 semanas) entrando em sua primeira temporada de VSR e crianças com DPC ou DCC entrando em sua primeira ou segunda temporada de VSR (MEDLEY), os critérios de aceitação pré-definidos para extrapolação foram atendidos; >80% dos bebês/crianças atingiram exposições ao nirsevimabe associadas à proteção do VSR após uma dose única.

No MUSIC, 75% (72/96) dos bebês/crianças imunocomprometidos que entraram na primeira ou segunda temporada de VSR alcançaram exposições séricas ao nirsevimabe associadas à proteção ao VSR. Ao excluir 14 crianças com condições de perda de proteína, conforme evidenciado pelo aumento da eliminação de nirsevimabe, 87% (71/82) alcançaram exposições ao nirsevimabe associadas à proteção ao VSR.

Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade de dose única

Nenhum estudo formal de toxicidade de dose única de nirsevimabe foi realizado.

Toxicidade de dose repetida

Não foram observados achados significativos de um estudo de toxicidade de dose repetida em macacos cynomolgus (níveis de dose de até 300 mg/kg IV ou 300 mg IM).

Genotoxicidade

Não foram realizados estudos de genotoxicidade com BEYFORTUS.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com BEYFORTUS.

Toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento

Estudos de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento não foram realizados com BEYFORTUS.

Outros estudos de toxicidade

Os resultados de estudos de reatividade cruzada de tecidos contra painéis de tecidos humanos, incluindo tecidos juvenis, neonatais e fetais, não mostraram coloração de nenhum tecido humano, como esperado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

BEYFORTUS é contraindicado em indivíduos com histórico de reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia, à substância ativa ou a qualquer um dos seus excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade incluindo anafilaxia

Reações de hipersensibilidade grave, foram reportadas após administração de BEYFORTUS. Foi observada anafilaxia com outros anticorpos monoclonais Imunoglobulina humana IgG1. Se ocorrerem sinais e sintomas de anafilaxia ou outro clinicamente significativo, descontinuar imediatamente a administração e iniciar medicamentos apropriados e/ou terapia de suporte.

Uso em indivíduos com distúrbios hemorrágicos clinicamente significativos

Como com qualquer outra injeção IM, BEYFORTUS deve ser administrado com cautela a indivíduos com trombocitopenia, com qualquer distúrbio de coagulação ou em uso de terapia anticoagulante.

Uso em indivíduos com condições de perda de proteína

Em alguns indivíduos com condições de perda de proteína, um aumento da eliminação de nirsevimabe foi observado em estudos clínicos (consulte o item 3). O nirsevimabe pode não fornecer o mesmo nível de proteção em indivíduos com perda significativa de proteína.

Gravidez

BEYFORTUS é indicado apenas para crianças com menos de 2 anos de idade. Não há dados com humano ou animal disponíveis para avaliar os riscos associados na gravidez.

Lactação

BEYFORTUS é indicado apenas para crianças com menos de 2 anos de idade. Não há dados com humano ou animal disponíveis para avaliar o impacto do nirsevimabe na produção de leite, sua presença no leite materno ou seus efeitos no bebê amamentado.

Fertilidade

BEYFORTUS é indicado apenas para crianças com menos de 2 anos de idade. Não há dados com humano ou animal disponíveis para possíveis efeitos na fertilidade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação. Anticorpos monoclonais normalmente não têm potencial significativo de interação medicamentosa, pois não afetam diretamente as enzimas do citocromo P450 e não são substratos de transportadores hepáticos ou renais.

As interações medicamentosas mediadas pelo nirsevimabe são improváveis, pois o alvo do nirsevimabe é um vírus exógeno.

O nirsevimabe não interfere na reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR) ou nos ensaios de diagnóstico de VSR de detecção rápida de antígeno que empregam anticorpos comercialmente disponíveis com alvo no sítio antigênico I, II ou IV na proteína de fusão (F) do VSR.

Administração concomitante com vacinas

Como o nirsevimabe é um anticorpo monoclonal, uma imunização passiva específica para o VSR, não se espera que interfira na resposta imune ativa às vacinas administradas concomitantemente.

A experiência de administração concomitante com vacinas é limitada. Em estudos clínicos, quando o nirsevimabe foi administrado com vacinas infantis de rotina, o perfil de segurança e reatogenicidade do regime administrado concomitantemente foi semelhante ao das vacinas infantis administradas isoladamente. Nirsevimabe pode ser administrado concomitantemente com vacinas infantis.

Nirsevimabe não deve ser misturado com nenhuma vacina na mesma seringa ou ampola (consulte a seção POSOLOGIA - Incompatibilidades). Quando administrado concomitantemente com vacinas injetáveis, deve ser administrado em seringas separadas e em locais de injeção diferentes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

BEYFORTUS deve ser armazenado em geladeira (2°C a 8°C). Não congelar, agitar ou expor ao calor. Mantenha a seringa preenchida em sua embalagem original para proteger da luz.

BEYFORTUS pode ser mantido à temperatura ambiente (30°C) por um período máximo de 8 horas, período após o qual não deverá retornar para a refrigeração, e deverá ser descartado.

BEYFORTUS tem validade de 48 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

BEYFORTUS é apresentado como uma solução límpida a opalescente, incolor a amarela, com pH 6,0. A seringa preenchida é feita de vidro Luer lock Tipo I siliconizada com uma rolha de êmbolo revestida com FluroTec.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Bebês entrando em sua primeira temporada de VSR

A dose recomendada através da injeção intramuscular é:

- uma dose única fixa de 50 mg para recém-nascidos e lactentes com peso corporal < 5 kg.
- uma dose única fixa de 100 mg para lactentes com peso corporal $\geq$ 5 kg.

BEYFORTUS deve ser administrado a partir do nascimento para bebês nascidos durante a temporada de VSR. Para bebês nascidos fora da temporada, BEYFORTUS deve ser administrado de preferência antes da próxima temporada de VSR.

Crianças que permanecem vulneráveis à doença grave causada pelo VSR entrando na sua segunda temporada de VSR

A dose recomendada é uma dose única de 200 mg administrada em duas injeções intramusculares (2 x 100 mg). Para indivíduos submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (bypass cardiopulmonar), recomenda-se que uma dose adicional de nirsevimabe seja administrada assim que o indivíduo estiver estável após a cirurgia para garantir níveis séricos adequados de nirsevimabe. Se essa dose adicional ocorrer dentro de 90 dias após o recebimento da primeira dose de BEYFORTUS, a dose adicional durante a primeira temporada de VSR deve ser de 50 mg ou 100 mg de acordo com o peso corporal, ou 200 mg durante a segunda temporada de VSR. Se tiverem transcorridos mais de 90 dias desde a primeira dose, a dose adicional pode ser uma dose única de 50 mg independentemente do peso corporal durante a primeira temporada de VSR, ou 100 mg durante a segunda temporada de VSR, para cobrir o restante da temporada de VSR.

População especial

Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de BEYFORTUS não foram estabelecidas em crianças com mais de 24 meses de idade.

Pacientes idosos

A segurança e eficácia de BEYFORTUS não foram estabelecidas na população idosa.

Comprometimento hepático

Ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Comprometimento renal

Ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Método de administração

BEYFORTUS é uma injeção destinada para aplicação intramuscular (IM) por um profissional de saúde.

BEYFORTUS é administrado por via intramuscular, preferencialmente na face anterolateral da coxa. O músculo glúteo não deve ser usado rotineiramente como local de injeção devido ao risco de lesão do nervo ciático. Se forem necessárias duas injeções, devem ser usados locais de injeção diferentes.

Algumas apresentações de BEYFORTUS são comercializadas com agulhas de tamanhos diferentes. No momento do uso, o profissional de saúde deverá decidir sobre qual das duas agulhas será utilizada, levando em consideração características do

paciente, como tamanho e gordura corporal. O comprimento de agulha indicado é de 16 mm para neonatos (até 28 dias de vida) e de 25 mm para lactentes de 1 a 24 meses. Ressalta-se, entretanto, que tais medidas devem ser consideradas como orientações de referência, sendo imprescindível a avaliação da massa muscular para a escolha do tamanho de agulha mais adequado em cada caso.¹

Instruções de uso, manuseio e descarte

Cada seringa preenchida de BEYFORTUS é destinada a um único uso.

Inspecione visualmente BEYFORTUS quanto a material particulado e descoloração antes da administração. BEYFORTUS é uma solução límpida a opalescente, incolor a amarela. Não injete BEYFORTUS se o líquido estiver turvo, descolorido ou conter partículas grandes ou partículas estranhas.

Não usar se a seringa preenchida de BEYFORTUS tiver caída ou estiver danificada, se o lacre de segurança da embalagem estiver rompido ou se o prazo de validade tiver expirado.

Instruções para administração

BEYFORTUS está disponível em seringas preenchidas de 100 mg/mL contendo 0,5 mL e 1 mL. Verifique os rótulos da embalagem de BEYFORTUS e da seringa preenchida para certificar-se de que selecionou a apresentação correta de 0,5 mL ou 1 mL, conforme necessário.

BEYFORTUS (100 mg/mL) seringa preenchida contendo 0,5 mL, com haste do êmbolo roxo.

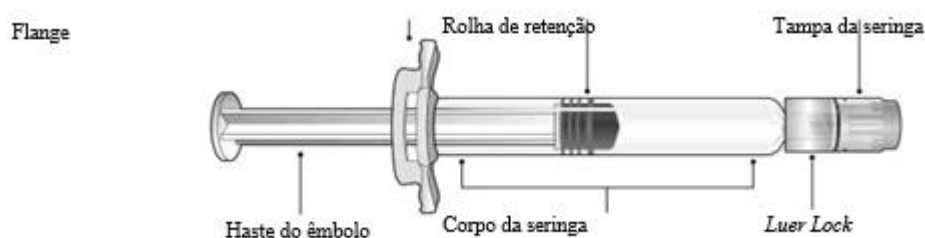


BEYFORTUS (100 mg/mL) seringa preenchida contendo 1 mL, com haste do êmbolo azul claro.



Consulte a Figura 1 para verificar os componentes da seringa preenchida.

Figura 1: Componentes da seringa *Luer lock*



Etapa 1: Segurando o bico *Luer lock* em uma mão (evite segurar a haste do êmbolo ou o corpo da seringa), retire a tampa da seringa girando-a no sentido anti-horário com a outra mão.

Etapa 2: Coloque uma agulha *Luer lock* na seringa preenchida girando suavemente a agulha no sentido horário na seringa preenchida até sentir uma ligeira resistência.

Etapa 3: Segure o corpo da seringa com uma mão e puxe cuidadosamente a tampa da agulha com a outra mão. Não segure a haste do êmbolo ao remover a tampa da agulha pois a rolha de retenção pode se mover. Não toque na agulha nem a deixe tocar em nenhuma superfície. Não volte a tampar a agulha nem a retire da seringa.

¹ Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

Etapa 4: Administre todo o conteúdo da seringa preenchida com BEYFORTUS como uma injeção intramuscular, preferencialmente na face anterolateral da coxa. O músculo glúteo não deve ser usado rotineiramente como local de injeção devido ao risco de lesão do nervo ciático.

Etapa 5: Descarte a seringa usada imediatamente, juntamente com a agulha, em um recipiente para descarte de objetos perfurocortantes ou de acordo com as exigências locais.

Se forem necessárias duas injeções, repita as etapas 1-5 em um local de injeção diferente.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

No geral, 2.966 bebês a termo e prematuros (IG $\geq$ 29 semanas) receberam nirsevimabe em dois estudos clínicos controlados por placebo (D5290C00003 e MELODY).

A Tabela 3 apresenta as reações adversas da análise agrupada do D5290C00003 e do MELODY (todos os participantes da pesquisa).

As reações adversas relatadas em estudos clínicos controlados são classificadas pela classe de sistema de órgãos (SOC) do MedDRA. Dentro de cada SOC, os termos preferidos são organizados por frequência decrescente e depois por gravidade decrescente. As frequências de ocorrência de reações adversas são definidas, quando aplicáveis, como: muito comum ($\geq$ 10%); comum ($\geq$ 1 a $<$ 10%); incomum ($\geq$ 0,1 a $<$ 1%); rara ($\geq$ 0,01 a $<$ 0,1%); muito rara ($<$ 0,01%) e desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 3: Reações adversas

SOC do MedDRA	Termo Preferido do MedDRA	Frequência
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Erupção cutânea ¹	Incomum
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Reação no local da injeção ²	Incomum
	Pirexia ³	Incomum

¹ Erupção cutânea foi definida pelos seguintes termos preferidos agrupados: erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea macular, que ocorreu dentro de 14 dias após a dose.

² Reação no local da injeção foi definida pelos seguintes termos preferidos agrupados: reação no local da injeção, dor no local da injeção, endurecimento no local da injeção, edema no local da injeção, inchaço no local da injeção, que ocorreu dentro de 7 dias após a dose.

³ Pirexia que ocorreu dentro de 7 dias após a dose.

Bebês com risco aumentado e crianças vulneráveis a doença grave causada pelo VSR

A segurança foi avaliada no MEDLEY em 918 bebês com maior risco de doença grave causada pelo VSR, incluindo 196 bebês extremamente prematuros (IG $<$ 29 semanas) e 306 bebês com DPC ou DCC entrando em sua primeira temporada de VSR, que receberam nirsevimabe (614) ou palivizumabe (304). O perfil de segurança do nirsevimabe em bebês que receberam nirsevimabe na primeira temporada de VSR foi comparável ao do comparador palivizumabe e consistente com o perfil de segurança do nirsevimabe em bebês a termo e prematuros com IG $\geq$ 29 semanas (D5290C00003 e MELODY). A segurança foi avaliada no MEDLEY em 220 crianças com DPC ou DCC que receberam nirsevimabe ou palivizumabe em sua primeira temporada de VSR e passaram a receber nirsevimabe ao entrar na segunda temporada de VSR. O perfil de segurança do nirsevimabe em crianças que receberam nirsevimabe na primeira e segunda temporada de VSR (180) foi comparável ao das crianças que receberam palivizumabe na primeira temporada de VSR e depois nirsevimabe na segunda temporada de VSR (40). O perfil de segurança do nirsevimabe nessas crianças de ambos os braços foi consistente com o perfil de segurança do nirsevimabe em bebês a termo e prematuros com IG $\geq$ 29 semanas (D5290C00003 e MELODY) e comparável a crianças que receberam palivizumabe em ambas as temporadas de VSR.

A segurança também foi avaliada no MUSIC, um estudo aberto, não controlado, de dose única em 100 bebês e crianças imunocomprometidos $\leq$ 24 meses, que receberam nirsevimabe em sua primeira ou segunda temporada de VSR. Incluiu

indivíduos com pelo menos uma das seguintes condições: imunodeficiência (combinada, anticorpo ou outra etiologia) (33); terapia com corticosteroide sistêmico em altas doses (29); transplante de órgão ou medula óssea (16); recebendo quimioterapia imunossupressora (20); outra terapia imunossupressora (15) e infecção pelo HIV (8). O perfil de segurança de nirsevimabe administrado na primeira ou na segunda temporada de VSR foi consistente com o esperado para uma população de crianças imunocomprometidas e com o perfil de segurança de nirsevimabe em bebês a termo e prematuros com IG $\geq$ 29 semanas (D5290C00003 e MELODY).

Bebês a termo e prematuros entrando em sua primeira temporada de VSR

A segurança de BEYFORTUS também foi avaliada no HARMONIE, um ensaio clínico multicêntrico, aberto e randomizado, com 8.034 recém-nascidos a termo e prematuros (IG $\geq$ 29 semanas) entrando ou durante a sua primeira temporada de VSR (não elegíveis para palivizumabe), que receberam nirsevimabe (4.016) ou nenhuma intervenção (4.018) para a prevenção de hospitalização por ITRI por VSR. O perfil de segurança do nirsevimabe administrado na primeira temporada de VSR foi consistente com o perfil de segurança do nirsevimabe nos ensaios controlados por placebo (D5290C00003 e MELODY).

Experiência pós comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso pós-aprovação de BEYFORTUS. Como essas reações são relatadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar de forma confiável sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Reações de hipersensibilidade – frequência desconhecida.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A experiência de superdosagem com nirsevimabe é muito limitada.

Não existe tratamento específico para uma superdosagem com nirsevimabe. Em caso de superdosagem, o paciente deve ser monitorado quanto à ocorrência de reações adversas e receber tratamento sintomático conforme apropriado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Registro: 1.8326.0502

Importado e Registrado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano - SP

CNPJ: 10.588.595/0010-92

Produzido por:

Patheon Manufacturing Services LLC

Greenville – Estados Unidos

Ou

Patheon Manufacturing Services LLC

Ridgefield – Estados Unidos



IB220626

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 22/06/2026.



BEYFORTUS[®]

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

SUS

Beyfortus®
nirsevimabe

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de 100 mg/mL de nirsevimabe em embalagem com 1 seringa preenchida contendo 1 mL de solução e duas agulhas separadas de tamanhos diferentes.

Solução injetável de 100 mg/mL de nirsevimabe em embalagem com 1 seringa preenchida contendo 0,5 mL de solução e duas agulhas separadas de tamanhos diferentes.

Todas as agulhas são estéreis e para uso único.

USO INTRAMUSCULAR USO PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

BEYFORTUS:

- Cada 1,0 mL da solução injetável contém 100 mg de nirsevimabe (100 mg/mL).
- Cada 0,5 mL da solução injetável contém 50 mg de nirsevimabe (100 mg/mL).

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, cloridrato de arginina, sacarose, polissorbato 80 e água para injetáveis.

Nirsevimabe é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina humana G1 kappa (IgG1κ) produzido em células de ovário de hamster chinês (CHO) por tecnologia de DNA recombinante.

1. INDICAÇÕES

BEYFORTUS é indicado para a prevenção da doença do trato respiratório inferior causada pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR) em:

- Recém-nascidos e bebês lactentes entrando ou durante sua primeira temporada do VSR.
- Crianças de até 24 meses de idade que permanecem vulneráveis à doença grave causada pelo VSR até a sua segunda temporada do VSR, que pode incluir, mas não se limita a crianças com:
 - Doença pulmonar crônica da prematuridade (DPC)
 - Doença cardíaca congênita hemodinamicamente significativa (DCC)
 - Imunocomprometidos
 - Síndrome de Down
 - Fibrose cística
 - Doença neuromuscular
 - Anomalias congênitas das vias aéreas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a segurança de BEYFORTUS foram avaliadas em dois estudos multicêntricos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo (D5290C00003 e MELODY) para a prevenção de infecção do trato respiratório inferior (ITRI) por VSR com necessidade de atendimento médico (AM) em bebês a termo e prematuros (Idade Gestacional [IG] ≥ 29 semanas) entrando em sua primeira temporada de VSR. A segurança e farmacocinética (PK) de BEYFORTUS também foram avaliadas em um estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego, controlado por palivizumabe (MEDLEY) em bebês com maior risco de doença grave por VSR, incluindo bebês extremamente prematuros (IG < 29 semanas) e bebês com DPC da prematuridade, ou DCC hemodinamicamente significativa, entrando em sua primeira temporada de VSR, e crianças com DPC ou DCC entrando em sua segunda temporada de VSR.

A segurança e a PK de BEYFORTUS também foram avaliadas em um estudo multicêntrico aberto, não controlado, de dose única (MUSIC) em crianças imunocomprometidas ≤ 24 meses de idade.

A eficácia e a segurança de BEYFORTUS também foram avaliadas em um ensaio clínico multicêntrico aberto e randomizado (HARMONIE, Fase IIb), em comparação com nenhuma intervenção, para a prevenção de hospitalização por

ITRI por VSR em bebês a termo e prematuros (IG ≥ 29 semanas) nascidos durante ou entrando em sua primeira temporada de VSR (não elegíveis para palivizumabe).

Eficácia contra Infecção do trato respiratório inferior por VSR com necessidade de atendimento médico (ITRI por VSR AM), hospitalização decorrente de ITRI por VSR AM e ITRI por VSR AM muito grave em bebês a termo e prematuros (D5290C00003 e MELODY)

O estudo D5290C00003 randomizou um total de 1.453 recém-nascidos muito e moderadamente prematuros (IG ≥ 29 a < 35 semanas) entrando em sua primeira temporada de VSR (2:1) para receber uma dose única intramuscular (IM) de 50 mg de BEYFORTUS ou placebo. Na randomização, 20,3% tinham IG ≥ 29 a < 32 semanas; 79,7% tinham IG ≥ 32 a < 35 semanas; 52,4% eram do sexo masculino; 72,2% eram brancos; 17,6% eram de origem africana; 1,0% eram asiáticos; e 59,5% pesavam < 5 kg. A idade média era de 2,8 meses (intervalo: 0,1 a 11,9 meses); 53,2% tinham $\leq 3,0$ meses; 32,6% tinham $> 3,0$ a $\leq 6,0$ meses e 14,2% tinham $> 6,0$ meses de idade.

O estudo MELODY (Coorte primária) randomizou um total de 1.490 bebês a termo e prematuros tardios (IG ≥ 35 semanas) entrando em sua primeira temporada de VSR (2:1) para receber uma dose única IM de BEYFORTUS (50 mg de BEYFORTUS se < 5 kg de peso ou 100 mg de BEYFORTUS se ≥ 5 kg de peso no momento da administração) ou placebo. Na randomização, 14,0% tinham IG ≥ 35 a < 37 semanas; 86,0% tinham IG ≥ 37 semanas; 51,6% eram do sexo masculino; 53,5% eram brancos; 28,4% eram de origem africana; 3,6% eram asiáticos; e 40,0% pesavam < 5 kg. A idade média era de 2,60 meses (variação: 0,03 a 11,10 meses); 57,9% tinham $\leq 3,0$ meses; 32,1% tinham $> 3,0$ a $\leq 6,0$ meses e 10,0% tinham $> 6,0$ meses de idade. O estudo MELODY continuou a recrutar bebês após a análise primária e o total de 3.012 bebês (todos os indivíduos) foram randomizados para receber BEYFORTUS (2.009) ou placebo (1.003). Na randomização, 12,0% tinham IG ≥ 35 a < 37 semanas; 88,0% tinham IG ≥ 37 semanas; 52,3% eram do sexo masculino; 52,9% eram brancos; 14,5% eram de origem africana; 5,3% eram asiáticos; e 39,6% pesavam < 5 kg. A média de idade foi de 2,53 meses (variação: 0,00 a 14,00 meses); 59,0% tinham $\leq 3,0$ meses; 31,8% tinham $> 3,0$ a $\leq 6,0$ meses e 9,1% tinham $> 6,0$ meses de idade.

As características demográficas e basais foram comparáveis entre o grupo com BEYFORTUS e placebo em ambos os estudos.

O desfecho primário para o D5290C00003 e o MELODY (Coorte primária) foi a incidência de infecção do trato respiratório inferior com necessidade de atendimento médico (incluindo hospitalização) causada pelo VSR confirmada por RT-PCR (ITRI por VSR AM caracterizada predominantemente como bronquiolite ou pneumonia, até 150 dias após a administração. Os sinais de ITRI foram definidos por um dos seguintes achados no exame físico indicando envolvimento do trato respiratório inferior (por exemplo, roncosp, estertores, crepitações ou sibilos); e pelo menos um sinal de gravidade clínica (aumento da frequência respiratória, hipoxemia, hipóxia aguda ou insuficiência respiratória apneia de início recente, aleteonasp, retrações, gemidos ou desidratação devido à dificuldade respiratória). BEYFORTUS demonstrou eficácia em ambos os ensaios individuais em bebês a termo e prematuros (IG ≥ 29 semanas) entrando em sua primeira temporada de VSR, Tabela 1.

Tabela 1: Eficácia em bebês a termo e prematuros contra ITRI por VSR AM até 150 dias após a dose, D5290C00003 e MELODY (Coorte primária)

Grupo	Tratamento	N	Incidência % (n)	Eficácia ^a (IC de 95%) ^a
Bebês muito e moderadamente prematuros com IG ≥ 29 a < 35 semanas (D5290C00003)	BEYFORTUS	969	2,6 (25)	70,1% (52,3, 81,2) p $< 0,0001$
	Placebo	484	9,5 (46)	
Bebês a termo e prematuros tardios com IG ≥ 35 semanas; MELODY (coorte primária)	BEYFORTUS	994	1,2 (12)	74,5% (49,6, 87,1) p $< 0,0001$
	Placebo	496	5,0 (25)	

^a Com base na redução do risco relativo *versus* placebo. Multiplicidade pré-especificada controlada.

As análises de subgrupo do desfecho primário de eficácia por idade gestacional, sexo, raça e região mostraram resultados consistentes com a população geral.

A incidência de hospitalização em lactentes com ITRI por VSR AM e ITRI por VSR AM muito grave foram avaliadas. A internação por VSR foi definida como internação por ITRI com teste de VSR positivo, ou piora do quadro respiratório e teste de VSR positivo em paciente já hospitalizado. ITRI por VSR AM muito grave foi definida como ITRI por VSR AM com hospitalização e necessidade de oxigênio suplementar ou fluidos intravenosos (IV). A eficácia de BEYFORTUS nos

estudos D5290C00003 e o MELODY (todos os indivíduos) em bebês a termo e prematuros (IG $\geq$ 29 semanas) entrando em sua primeira temporada de VSR contra ITRI por VSR AM com hospitalização e ITRI por VSR AM muito grave são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2: Eficácia em bebês a termo e prematuros contra ITRI por VSR AM com hospitalização e ITRI por VSR AM muito grave até 150 dias após a dose, D5290C00003 e MELODY (Todos os indivíduos)

Grupo	Tratamento	N	Incidência % (n)	Eficácia ^a (IC de 95%)
Eficácia em bebês contra ITRI por VSR AM com hospitalização até 150 dias após a dose				
Bebês muito e moderadamente prematuros com IG ≥ 29 a < 35 semanas (D5290C00003)	BEYFORTUS	969	0,8 (8)	78,4% (51,9, 90,3) ^b
	Placebo	484	4,1 (20)	
Bebês a termo e prematuros tardios com IG ≥ 35 semanas; MELODY (todos os indivíduos)	BEYFORTUS	2009	0,4 (9)	76,8% (49,4, 89,4) ^c
	Placebo	1003	2,0 (20)	
Eficácia em bebês contra ITRI por VSR AM muito grave até 150 dias após a dose				
Bebês muito e moderadamente prematuros com IG ≥ 29 a < 35 semanas (D5290C00003)	BEYFORTUS	969	0,4 (4)	87,5% (62,9, 95,8) ^d
	Placebo	484	3,3 (16)	
Bebês a termo e prematuros tardios com IG ≥ 35 semanas; MELODY (todos os indivíduos)	BEYFORTUS	2009	0,3 (7)	78,6% (48,8, 91,0) ^d
	Placebo	1003	1,7 (17)	

^a Com base na redução do risco relativo *versus* placebo.

^b Multiplicidade pré-especificada controlada; valor p < 0,001.

^c Pré-especificado após a revelação dos resultados da coorte primária, sem controle de multiplicidade.

^d Não é controlado por multiplicidade.

No D5290C00003 os bebês que receberam a dose recomendada (50 mg se peso corporal < 5 kg no momento da administração), a eficácia de BEYFORTUS contra ITRI por VSR AM, ITRI por VSR AM com hospitalização e ITRI por VSR AM muito grave em bebês muito e moderadamente prematuros (IG $\geq$ 29 a < 35 semanas) foi de 86,2% (IC 95% 68,0, 94,0), 86,5% (IC 95% 53,5, 96,1) e 100,0% (IC 95% 79,7, não avaliado), respectivamente.

Uma análise conjunta de D5290C00003 (dose recomendada) e MELODY (coorte primária) foi especificada após a revelação dos dados de D5290C00003. A eficácia de BEYFORTUS contra ITRI por VSR AM, ITRI por VSR AM com hospitalização e ITRI por VSR AM muito grave até 150 dias após a dose foi de 79,5% (95% CI 65,9, 87,7), 77,3% (95% CI 50,3, 89,7) e 86,0% (IC 95% 62,5, 94,8), respectivamente.

A gravidade dos novos casos em pacientes hospitalizados em decorrência de ITRI por VSR AM foi avaliada. A porcentagem de participantes que necessitaram de oxigênio suplementar foi de 44,4% (4/9) vs 81,0% (17/21), participantes que necessitaram de pressão positiva contínua nas vias aéreas [CPAP]/cânula nasal de alto fluxo [HFNC] foi de 11,1% (1/9) vs. 23,8% (5/21), e 0% (0/9) vs. 28,6% (6/21) participantes foram internados na unidade de terapia intensiva, para BEYFORTUS vs placebo.

Eficácia contra ITRI por VSR AM em bebês e crianças vulneráveis à doença grave causada pelo VSR (MEDLEY e MUSIC)

O MEDLEY randomizou um total de 925 bebês com maior risco de doença grave causada pelo VSR, incluindo bebês com DPC ou DCC e bebês prematuros com IG < 35 semanas, entrando em sua primeira temporada de VSR. Os bebês receberam uma dose única IM (2:1) de BEYFORTUS (50 mg de BEYFORTUS se < 5 kg de peso ou 100 mg de BEYFORTUS se $\geq$ 5 kg de peso no momento da administração), seguida de 4 doses IM uma vez por mês de placebo, ou 5 doses IM uma vez ao mês de 15 mg/kg de palivizumabe. Na randomização, 21,6% tinham IG < 29 semanas; 21,5% tinham IG $\geq$ 29 a < 32 semanas; 41,9% tinham IG $\geq$ 32 a < 35 semanas; 14,9% tinham IG $\geq$ 35 semanas. Desses bebês, 23,5% apresentavam DPC; 11,2% apresentavam DCC; 53,5% eram do sexo masculino; 79,2% eram brancos; 9,5% eram de origem africana; 5,4% eram asiáticos; e 56,5% pesavam < 5 kg. A idade média era de 3,46 meses (intervalo: 0,07 a 12,25 meses); 45,2% tinham $\leq$ 3,0 meses; 33,6% tinham > 3,0 meses a $\leq$ 6,0 meses e 21,2% tinham > 6,0 meses de idade.

As crianças com maior risco com DPC ou DCC com $\leq$ 24 meses de idade continuaram no estudo para uma segunda temporada de VSR. Os participantes da pesquisa que receberam BEYFORTUS durante sua primeira temporada de VSR receberam uma segunda dose única de 200 mg de BEYFORTUS entrando em sua segunda temporada de VSR (180)

seguida de 4 doses IM uma vez por mês de placebo. Os participantes da pesquisa que receberam palivizumabe durante sua primeira temporada de VSR foram novamente randomizados 1:1 para o grupo com BEYFORTUS ou palivizumabe entrando em sua segunda temporada de VSR. Os participantes do grupo de BEYFORTUS (40) receberam uma única dose fixa de 200 mg seguida de 4 doses IM uma vez ao mês de placebo. Os participantes do grupo de palivizumabe (42) receberam 5 doses IM uma vez por mês de 15 mg/kg de palivizumabe. Destas crianças, 72,1% apresentavam DPC, 30,9% apresentavam DCC; 57,6% eram do sexo masculino; 85,9% eram brancos; 4,6% eram de origem africana; 5,7% eram asiáticos; e 2,3% pesavam < 7 kg. As características demográficas e basais foram comparáveis entre os grupos de BEYFORTUS/BEYFORTUS, palivizumabe/BEYFORTUS e palivizumabe/palivizumabe.

A eficácia de BEYFORTUS em bebês com maior risco de doença grave causada pelo VSR, incluindo bebês extremamente prematuros (IG < 29 semanas) e bebês com DPC ou DCC, e em crianças com DPC ou DCC ≤ 24 meses de idade entrando na segunda temporada de VSR está estabelecida por extrapolação da eficácia de BEYFORTUS no D5290C00003 e no MELODY com base na exposição PK. No MEDLEY, a incidência de ITRI por VSR AM até 150 dias após a dose foi de 0,6% (4/616) no grupo de BEYFORTUS e 1,0% (3/309) no grupo de palivizumabe. Não houve casos de ITRI por VSR AM até 150 dias na segunda temporada de VSR.

No MUSIC, a eficácia de BEYFORTUS em bebês e crianças imunocomprometidas com ≤ 24 meses entrando em sua primeira ou segunda temporada de VSR que receberam a dose recomendada de BEYFORTUS foi estabelecida por extrapolação da eficácia de BEYFORTUS nos estudos D5290C00003 e no MELODY com base na exposição PK. Não houve casos de ITRI por VSR AM até 150 dias após a dose.

Eficácia contra hospitalização por ITRI por VSR em bebês a termo e prematuros (HARMONIE)

O HARMONIE randomizou um total de 8.058 bebês nascidos a termo e prematuros (IG ≥ 29 semanas) entrando ou durante a sua primeira temporada de VSR para receber uma dose única IM de BEYFORTUS (50 mg se < 5 kg de peso ou 100 mg se ≥ 5 kg de peso no momento da dosagem). Na randomização, a idade mediana foi de 4 meses (intervalo: 0 a 12 meses). 48,6% dos bebês tinham idade ≤ 3 meses; 23,7% tinham idade > 3 a ≤ 6 meses; e 27,7% tinham idade > 6 meses. Destes bebês, 52,1% eram do sexo masculino e 47,9% do sexo feminino. Metade dos bebês nasceu durante a temporada de VSR. A maioria dos participantes eram bebês a termo, com idade gestacional ao nascer ≥ 37 semanas (85,2%).

O desfecho primário do estudo HARMONIE foi a incidência geral de hospitalização por ITRI por VSR durante a temporada de VSR em bebês nascidos a termo e prematuros, causada por infecção confirmada por VSR. A eficácia do nirsevimabe na prevenção de hospitalização por ITRI por VSR, em comparação com a ausência de intervenção para VSR, foi estimada considerando o tempo de acompanhamento para simular o uso em condições reais. O tempo mediano de acompanhamento dos participantes foi de 2,3 meses (intervalo: 0 a 7,0 meses) no grupo com nirsevimabe e de 2,0 meses (intervalo: 0 a 6,8 meses) no grupo sem intervenção.

Hospitalizações por ITRI por VSR ocorreram em 10 de 4.037 crianças no grupo nirsevimabe (taxa de incidência = 0,001) e em 60 de 4.021 crianças no grupo sem intervenção (taxa de incidência = 0,008), correspondendo a uma eficácia superior de 83,2% (IC 95%, 67,8 a 92,0; p < 0,0001) na prevenção de hospitalizações por ITRI por VSR.

A Análise Primária foi conduzida para avaliar a eficácia do nirsevimabe em condições reais. Após a Análise Primária, a Análise do Primeiro Ano foi conduzida para avaliar a eficácia contra hospitalizações por ITRI por VSR 150 e 180 dias após a administração.

Desfechos de eficácia em 150 dias após a administração/randomização

Hospitalizações por ITRI por VSR ocorreram em 12 de 4.038 crianças no grupo com nirsevimabe (taxa de incidência = 0,001) e em 67 de 4.019 crianças no grupo sem intervenção (taxa de incidência = 0,003) em 150 dias após a administração/randomização, correspondendo a uma eficácia de 82,4% (IC 95%, 67,3 a 91,4; p < 0,0001).

Desfechos de eficácia em 180 dias após a administração/randomização

A eficácia do nirsevimabe observada na análise primária foi mantida e consistente em 180 dias. Hospitalizações por ITRI por VSR ocorreram em 12 de 4.038 crianças no grupo nirsevimabe (taxa de incidência = 0,001) e em 68 de 4.019 crianças no grupo sem intervenção (taxa de incidência = 0,003) até 180 dias após a dosagem/randomização, correspondendo a uma eficácia de 82,7% (IC de 95%, 67,8 a 91,5; p < 0,0001).

Duração da proteção

A duração mínima da proteção oferecida por uma dose única de nirsevimabe é de pelo menos 5 a 6 meses com base em dados clínicos e farmacocinéticos.

Referências Bibliográficas

Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *N Engl J Med*. 2022;386(9):892-4.

Domachowske JB, Khan AA, Esser MT, Jensen K, Takas T, Villafana T, et al. Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of MEDI8897, an Extended Half-life Single-dose Respiratory Syncytial Virus Prefusion F-targeting Monoclonal Antibody Administered as a Single Dose to Healthy Preterm Infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2018;37(9):886-892 CRA.

Griffin MP, Khan AA, Esser MT, Jensen K, Takas T, Kankam MK et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI8897, the Respiratory Syncytial Virus Prefusion F-Targeting Monoclonal Antibody with an Extended Half-Life, in Healthy Adults. *Antimicrob*.

Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *NEJM* 2020; 383 (5) 415-425 (CRA).

Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Cots MB, Bosheva M, Madhi S, et al, Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med*. 2022;386:837-846.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação

Nirsevimabe é um anticorpo monoclonal IgG1κ humano neutralizante recombinante de ação prolongada contra a conformação de pré-fusão da proteína F do VSR que foi modificada com uma substituição tripla de aminoácidos (YTE) na região Fc para prolongar a meia-vida sérica. Nirsevimabe liga-se a um epítipo altamente conservado no sítio antigênico Ø na proteína de pré-fusão com constantes de dissociação $K_D = 0,12 \text{ nM}$ e $K_D = 1,22 \text{ nM}$ para cepas de VSR subtipo A e B, respectivamente. O nirsevimabe inibe a etapa essencial de fusão da membrana no processo de penetração viral, neutralizando o vírus e bloqueando a fusão célula a célula.

O potencial de proteção rápida foi avaliado em um modelo de rato de algodão de infecção por VSR usando uma versão não YTE de nirsevimabe (IG7). A administração intramuscular 1 dia antes da inoculação com VSR A ou B forneceu proteção completa da replicação viral nos tratos respiratórios superior e inferior.

Propriedades Farmacodinâmicas

Atividade antiviral

A atividade de neutralização de nirsevimabe contra o VSR em cultura celular foi medida em um modelo de dose-resposta usando células Hep-2 cultivadas. Nirsevimabe neutralizou isolados de VSR A e VSR B com valores médios de EC_{50} de 3,2 ng/mL (intervalo de 0,48 a 15 ng/mL) e 2,9 ng/mL (intervalo de 0,3 a 59,7 ng/mL), respectivamente. Os isolados clínicos de VSR (70 VSR A e 49 VSR B) foram coletados entre 2003 e 2017 de indivíduos nos Estados Unidos, Austrália, Países Baixos, Itália, China e Israel e codificavam os polimorfismos de sequência F de VSR mais comuns encontrados entre as cepas circulantes.

Nirsevimabe demonstrou ligação “in vitro” a FcγRs humanos imobilizados (FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB e FcγRIII) e atividade neutralizante equivalente em comparação com anticorpos monoclonais parentais, IG7 e IG7-TM (região Fc modificada para reduzir a ligação de FcR e a função efectora). Em um modelo de rato do algodão de infecção por VSR, IG7 e IG7-TM exibiram redução dependente da dose comparável na replicação de VSR nos pulmões e cornetos nasais, sugerindo fortemente que a proteção contra a infecção por VSR é dependente da atividade de neutralização de nirsevimabe em vez da função efectora mediada por Fc.

Resistência antiviral

Em culturas celulares

As variantes de escape foram selecionadas após três passagens na cultura de células das cepas A2 e B9320 do VSR na presença de nirsevimabe. As variantes recombinantes de VSR A que mostraram suscetibilidade reduzida ao nirsevimabe

incluíram aquelas com substituições identificadas N67I:N208Y (103 vezes em comparação com a referência). As variantes recombinantes de VSR B que mostraram suscetibilidade reduzida ao nirsevimabe incluíram aquelas com substituições identificadas N208D (>90.000 vezes), N208S (>24.000 vezes), K68N:N201S (>13.000 vezes) ou K68N:N208S (>90.000 vezes). Todas as substituições associadas à resistência identificadas entre as variantes de escape de neutralização estavam localizadas no sítio de ligação de nirsevimabe (aminoácidos 62-69 e 196-212) e mostraram reduzir a afinidade de ligação à proteína F do VSR.

Em estudos de vigilância

Em estudos prospectivos, observacionais e globais de epidemiologia molecular (OUTSMART-RSV e INFORM-RSV), a diversidade genética das sequências da proteína F do VSR permaneceu baixa (a maioria dos aminoácidos no VSR A e VSR B > 99% conservados) e a prevalência de variantes que abrigam substituições associadas à resistência ao nirsevimabe tem sido rara (<1%). Desde 2015, a maioria dos resíduos de aminoácidos no sítio de ligação do nirsevimabe permaneceu altamente conservada (> 99%) em todas as posições no VSR A e em 22 das 25 posições no VSR B. Mutações de ocorrência concomitante I206M:Q209R no sítio de ligação que se tornaram prevalentes no VSR B desde 2017 mantêm a suscetibilidade total ao nirsevimabe (I206M:Q209R, alteração de 0,23 vezes). A substituição S211N que se expandiu em prevalência também mantém a suscetibilidade ao nirsevimabe, tanto individualmente (alteração de 1,2 vezes) quanto como substituições de ocorrência concomitante (I206M:Q209R:S211N, alteração de 0,5 vezes).

Em estudos clínicos

No MELODY, MEDLEY, MUSIC e em participantes da pesquisa que receberam a dose recomendada de 50 mg de nirsevimabe se tivessem <5 kg de peso no D5290C00003, nenhum participante da pesquisa com infecção do trato respiratório inferior pelo VSR com necessidade de atendimento médico (ITRI por VSR AM) ou qualquer definição de caso de VSR apresentou um isolado de VSR contendo uma substituição de consenso associada à resistência ao nirsevimabe em nenhum grupo de tratamento.

No D5290C00003 (participantes da pesquisa que receberam uma dose única de 50 mg de nirsevimabe), 2 de 40 participantes com infecções por VSR correspondentes a qualquer definição de caso apresentaram uma variante contendo substituições associadas à resistência ao nirsevimabe. As variantes do tipo B do VSR ocorreram em dois participantes da pesquisa que receberam a dose abaixo da recomendada de nirsevimabe e abrigaram substituições de ocorrência concomitante I64T:K68E:I206M:Q209R ou a substituição N208S que mostrou suscetibilidade reduzida ao nirsevimabe ($IC_{50} > ULOQ$). As substituições associadas à resistência não foram identificadas como variantes principais em nenhum momento de amostragem nos estudos MELODY, MEDLEY ou MUSIC, inclusive após o dia 361, quando os títulos de nirsevimabe diminuíram.

Estão disponíveis dados mínimos que mostram que as variantes resistentes ao nirsevimabe podem ter resistência cruzada a outros anticorpos monoclonais com alvo na proteína F do VSR; palivizumabe manteve a potência de neutralização total contra substituições associadas resistentes identificadas no D5290C00003. Nirsevimabe manteve a atividade contra substituições associadas à resistência ao palivizumabe que abrigam o VSR recombinante identificadas em estudos de epidemiologia molecular e em variantes de escape de neutralização do palivizumabe.

Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica

No D5290C00003 e no MELODY (Coorte primária) foi observada uma correlação positiva entre uma AUC sérica (com base no “clearance” no período basal) acima de 12,8 mg*dia/mL e uma incidência mais baixa de ITRI por VSR AM. O regime de dosagem recomendado constituído por uma dose IM de 50 mg ou 100 mg para bebês em sua primeira temporada de VSR e uma dose IM de 200 mg para crianças entrando em sua segunda temporada de VSR foi selecionado com base nesses resultados.

Imunogenicidade

Tal como acontece com todas as proteínas terapêuticas, existe potencial para imunogenicidade. A detecção da formação de anticorpos é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. Além disso, a incidência observada de positividade de anticorpos (incluindo anticorpos neutralizantes) em um ensaio pode ser influenciada por vários fatores, incluindo a metodologia do ensaio, manuseio da amostra, momento da coleta da amostra, medicamentos concomitantes e a população pediátrica estudada. Por essas razões, a comparação da incidência de anticorpos contra nirsevimabe com outros produtos pode ser enganosa.

No D5290C00003 e no MELODY foram detectados anticorpos anti-nirsevimabe em 148/2493 (5,9%) bebês que receberam uma dose única de nirsevimabe no regime de dosagem recomendado durante o período de 361 dias após a administração da dose e 110/2404 (4,6%) testaram positivo para anticorpos antidroga (ADA) contra o domínio YTE. No

MELODY 26/1876 (1,4%) dos participantes da pesquisa testaram positivo para anticorpos neutralizantes do nirsevimabe. Para participantes da pesquisa que receberam uma dose única de nirsevimabe em sua primeira temporada de VSR no MEDLEY, anticorpos anti-nirsevimabe foram detectados em 32/587 (5,5%) dos bebês durante o período de 361 dias após a administração da dose. Anticorpos neutralizantes do nirsevimabe foram detectados em 2/564 (0,4%) dos bebês e 29/564 (5,1%) dos bebês com teste positivo para ADA contra o domínio YTE. Dos 180 participantes da pesquisa que receberam nirsevimabe em duas temporadas consecutivas de VSR, 8 participantes (4,4%) e 13 participantes (7,2%) tornaram-se positivos para ADA pela primeira vez, na primeira ou na segunda temporada de VSR, respectivamente. Apenas um participante testou ADA positivo em ambas as temporadas. Na segunda temporada de VSR, 8 participantes apresentaram ADA anti-YTE e um dos participantes também apresentou anticorpos neutralizantes. Para os participantes que receberam nirsevimabe em sua primeira ou segunda temporada de VSR no MUSIC, anticorpos anti-nirsevimabe foram detectados em 11/97 (11,3%) das crianças durante o período de 361 dias após a administração da dose. Anticorpos neutralizantes do nirsevimabe foram detectados em 1/97 (1,0%) das crianças e 11/97 (11,3%) das crianças testaram positivo para ADA contra o domínio YTE.

O desenvolvimento de ADA contra nirsevimabe parece não ter efeito clinicamente relevante em seu “clearance” (até 5 meses), na eficácia ou segurança.

Propriedades Farmacocinéticas (PK)

As propriedades PK do nirsevimabe são baseadas em dados de estudos individuais e análises PK populacionais. A PK do nirsevimabe foi proporcional à dose em crianças e adultos após a administração de doses IM clinicamente relevantes em uma faixa de dose de 25 mg a 300 mg.

Absorção

A meia-vida de absorção estimada após a administração IM foi de 1,7 dias, e a biodisponibilidade absoluta estimada foi de 84% com base na análise PK populacional. O tempo médio até a concentração máxima foi de 6 dias (intervalo de 1 a 28 dias).

Distribuição

Com base na análise PK populacional, o volume de distribuição central e periférico estimado de nirsevimabe foi de 216 mL e 261 mL, respectivamente, para uma criança pesando 5 kg.

Metabolismo

Nirsevimabe é um anticorpo monoclonal IgG1κ humano que é degradado por enzimas proteolíticas amplamente distribuídas no organismo e não metabolizado por enzimas hepáticas.

Eliminação

Como um anticorpo monoclonal típico, o nirsevimabe é eliminado por catabolismo intracelular e não há evidência de “clearance” mediado por alvo nas doses testadas clinicamente.

Com base na análise PK populacional, o “clearance” estimado ou depuração estimada de nirsevimabe foi de 3,42 mL/dia para uma criança pesando 5 kg e a meia-vida terminal foi de aproximadamente 71 dias.

Populações especiais

Gênero

O gênero não teve efeito sobre a farmacocinética do nirsevimabe.

Raça e Etnia

Com base na análise PK populacional, não houve efeito clinicamente relevante da raça e etnia na PK do nirsevimabe.

Comprometimento renal

Como um anticorpo monoclonal IgG típico, nirsevimabe não é eliminado por via renal devido ao seu grande peso molecular, não se espera que a alteração da função renal influencie o “clearance” do nirsevimabe.

No entanto, em um indivíduo com síndrome nefrótica, foi observado um aumento da eliminação de nirsevimabe em estudos clínicos.

Comprometimento hepático

Como os anticorpos monoclonais IgG não são eliminados principalmente pela via hepática, não se espera que a alteração da função hepática influencie o “clearance” do nirsevimabe.

No entanto, em alguns indivíduos com doença hepática crônica, que pode estar associada a perda de proteína, um aumento na eliminação de nirsevimabe foi observado em estudos clínicos.

Bebês com risco aumentado e crianças vulneráveis à doença grave causada pelo VSR na segunda temporada.

Não houve influência significativa da DPC ou DCC na PK do nirsevimabe com base na análise PK populacional. As concentrações séricas no dia 151 no MEDLEY foram comparáveis às do MELODY.

Em bebês nascidos extremamente prematuros (IG <29 semanas) entrando em sua primeira temporada de VSR e crianças com DPC ou DCC entrando em sua primeira ou segunda temporada de VSR (MEDLEY), os critérios de aceitação pré-definidos para extrapolação foram atendidos; >80% dos bebês/crianças atingiram exposições ao nirsevimabe associadas à proteção do VSR após uma dose única.

No MUSIC, 75% (72/96) dos bebês/crianças imunocomprometidos que entraram na primeira ou segunda temporada de VSR alcançaram exposições séricas ao nirsevimabe associadas à proteção ao VSR. Ao excluir 14 crianças com condições de perda de proteína, conforme evidenciado pelo aumento da eliminação de nirsevimabe, 87% (71/82) alcançaram exposições ao nirsevimabe associadas à proteção ao VSR.

Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade de dose única

Nenhum estudo formal de toxicidade de dose única de nirsevimabe foi realizado.

Toxicidade de dose repetida

Não foram observados achados significativos de um estudo de toxicidade de dose repetida em macacos cynomolgus (níveis de dose de até 300 mg/kg IV ou 300 mg IM).

Genotoxicidade

Não foram realizados estudos de genotoxicidade com BEYFORTUS.

Carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com BEYFORTUS.

Toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento

Estudos de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento não foram realizados com BEYFORTUS.

Outros estudos de toxicidade

Os resultados de estudos de reatividade cruzada de tecidos contra painéis de tecidos humanos, incluindo tecidos juvenis, neonatais e fetais, não mostraram coloração de nenhum tecido humano, como esperado.

4. CONTRAINDICAÇÕES

BEYFORTUS é contraindicado em indivíduos com histórico de reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia, à substância ativa ou a qualquer um dos seus excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade incluindo anafilaxia

Reações de hipersensibilidade grave, foram reportadas após administração de BEYFORTUS. Foi observada anafilaxia com outros anticorpos monoclonais Imunoglobulina humana IgG1. Se ocorrerem sinais e sintomas de anafilaxia ou outro clinicamente significativo, descontinuar imediatamente a administração e iniciar medicamentos apropriados e/ou terapia de suporte.

Uso em indivíduos com distúrbios hemorrágicos clinicamente significativos

Como com qualquer outra injeção IM, BEYFORTUS deve ser administrado com cautela a indivíduos com

trombocitopenia, com qualquer distúrbio de coagulação ou em uso de terapia anticoagulante.

Uso em indivíduos com condições de perda de proteína

Em alguns indivíduos com condições de perda de proteína, um aumento da eliminação de nirsevimabe foi observado em estudos clínicos (consulte o item 3). O nirsevimabe pode não fornecer o mesmo nível de proteção em indivíduos com perda significativa de proteína.

Gravidez

BEYFORTUS é indicado apenas para crianças com menos de 2 anos de idade. Não há dados com humano ou animal disponíveis para avaliar os riscos associados na gravidez.

Lactação

BEYFORTUS é indicado apenas para crianças com menos de 2 anos de idade. Não há dados com humano ou animal disponíveis para avaliar o impacto do nirsevimabe na produção de leite, sua presença no leite materno ou seus efeitos no bebê amamentado.

Fertilidade

BEYFORTUS é indicado apenas para crianças com menos de 2 anos de idade. Não há dados com humano ou animal disponíveis para possíveis efeitos na fertilidade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação. Anticorpos monoclonais normalmente não têm potencial significativo de interação medicamentosa, pois não afetam diretamente as enzimas do citocromo P450 e não são substratos de transportadores hepáticos ou renais.

As interações medicamentosas mediadas pelo nirsevimabe são improváveis, pois o alvo do nirsevimabe é um vírus exógeno.

O nirsevimabe não interfere na reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR) ou nos ensaios de diagnóstico de VSR de detecção rápida de antígeno que empregam anticorpos comercialmente disponíveis com alvo no sítio antigênico I, II ou IV na proteína de fusão (F) do VSR.

Administração concomitante com vacinas

Como o nirsevimabe é um anticorpo monoclonal, uma imunização passiva específica para o VSR, não se espera que interfira na resposta imune ativa às vacinas administradas concomitantemente.

A experiência de administração concomitante com vacinas é limitada. Em estudos clínicos, quando o nirsevimabe foi administrado com vacinas infantis de rotina, o perfil de segurança e reatogenicidade do regime administrado concomitantemente foi semelhante ao das vacinas infantis administradas isoladamente. Nirsevimabe pode ser administrado concomitantemente com vacinas infantis.

Nirsevimabe não deve ser misturado com nenhuma vacina na mesma seringa ou ampola (consulte a seção POSOLOGIA - Incompatibilidades). Quando administrado concomitantemente com vacinas injetáveis, deve ser administrado em seringas separadas e em locais de injeção diferentes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

BEYFORTUS deve ser armazenado em geladeira (2°C a 8°C). Não congelar, agitar ou expor ao calor. Mantenha a seringa preenchida em sua embalagem original para proteger da luz.

BEYFORTUS pode ser mantido à temperatura ambiente (30°C) por um período máximo de 8 horas, período após o qual não deverá retornar para a refrigeração, e deverá ser descartado.

BEYFORTUS tem validade de 48 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

BEYFORTUS é apresentado como uma solução límpida a opalescente, incolor a amarela, com pH 6,0. A seringa

preenchida é feita de vidro Luer lock Tipo I siliconizada com uma rolha de êmbolo revestida com FluroTec.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Bebês entrando em sua primeira temporada de VSR

A dose recomendada através da injeção intramuscular é:

- uma dose única fixa de 50 mg para recém-nascidos e lactentes com peso corporal < 5 kg.
- uma dose única fixa de 100 mg para lactentes com peso corporal $\geq$ 5 kg.

BEYFORTUS deve ser administrado a partir do nascimento para bebês nascidos durante a temporada de VSR. Para bebês nascidos fora da temporada, BEYFORTUS deve ser administrado de preferência antes da próxima temporada de VSR.

Crianças que permanecem vulneráveis à doença grave causada pelo VSR entrando na sua segunda temporada de VSR

A dose recomendada é uma dose única de 200 mg administrada em duas injeções intramusculares (2 x 100 mg). Para indivíduos submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (bypass cardiopulmonar), recomenda-se que uma dose adicional de nirsevimabe seja administrada assim que o indivíduo estiver estável após a cirurgia para garantir níveis séricos adequados de nirsevimabe. Se essa dose adicional ocorrer dentro de 90 dias após o recebimento da primeira dose de BEYFORTUS, a dose adicional durante a primeira temporada de VSR deve ser de 50 mg ou 100 mg de acordo com o peso corporal, ou 200 mg durante a segunda temporada de VSR. Se tiverem transcorridos mais de 90 dias desde a primeira dose, a dose adicional pode ser uma dose única de 50 mg independentemente do peso corporal durante a primeira temporada de VSR, ou 100 mg durante a segunda temporada de VSR, para cobrir o restante da temporada de VSR.

População especial

Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de BEYFORTUS não foram estabelecidas em crianças com mais de 24 meses de idade.

Pacientes idosos

A segurança e eficácia de BEYFORTUS não foram estabelecidas na população idosa.

Comprometimento hepático

Ver item 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS.

Comprometimento renal

Ver item 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS.

Método de administração

BEYFORTUS é uma injeção destinada para aplicação intramuscular (IM) por um profissional de saúde.

BEYFORTUS é administrado por via intramuscular, preferencialmente na face anterolateral da coxa. O músculo glúteo não deve ser usado rotineiramente como local de injeção devido ao risco de lesão do nervo ciático. Se forem necessárias duas injeções, devem ser usados locais de injeção diferentes.

Algumas apresentações de BEYFORTUS são comercializadas com agulhas de tamanhos diferentes. No momento do uso, o profissional de saúde deverá decidir sobre qual das duas agulhas será utilizada, levando em consideração características do paciente, como tamanho e gordura corporal. O comprimento de agulha indicado é de 16 mm para neonatos (até 28 dias de

vida) e de 25 mm para lactentes de 1 a 24 meses. Ressalta-se, entretanto, que tais medidas devem ser consideradas como orientações de referência, sendo imprescindível a avaliação da massa muscular para a escolha do tamanho de agulha mais adequado em cada caso.¹

Instruções de uso, manuseio e descarte

Cada seringa preenchida de BEYFORTUS é destinada a um único uso.

Inspecione visualmente BEYFORTUS quanto a material particulado e descoloração antes da administração. BEYFORTUS é uma solução límpida a opalescente, incolor a amarela. Não injete BEYFORTUS se o líquido estiver turvo, descolorido ou contiver partículas grandes ou partículas estranhas.

Não usar se a seringa preenchida de BEYFORTUS tiver caída ou estiver danificada, se o lacre de segurança da embalagem estiver rompido ou se o prazo de validade tiver expirado.

Instruções para administração

BEYFORTUS está disponível em seringas preenchidas de 100 mg/mL contendo 0,5 mL e 1 mL. Verifique os rótulos da embalagem de BEYFORTUS e da seringa preenchida para certificar-se de que selecionou a apresentação correta de 0,5 mL ou 1 mL, conforme necessário.

BEYFORTUS (100 mg/mL) seringa preenchida contendo 0,5 mL, com haste do êmbolo roxo.



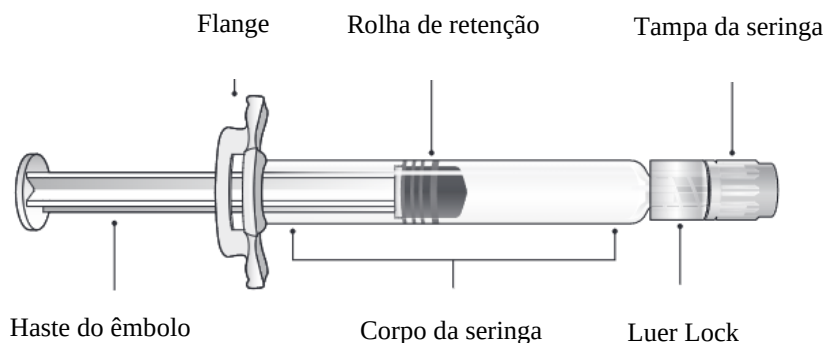
BEYFORTUS (100 mg/mL) seringa preenchida contendo 1 mL, com haste do êmbolo azul claro.



¹ Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

Consulte a Figura 1 para verificar os componentes da seringa preenchida.

Figura 1: Componentes da seringa *Luer lock*



Etapa 1: Segurando o bico *Luer lock* em uma mão (evite segurar a haste do êmbolo ou o corpo da seringa), retire a tampa da seringa girando-a no sentido anti-horário com a outra mão.

Etapa 2: Coloque uma agulha *Luer lock* na seringa preenchida girando suavemente a agulha no sentido horário na seringa preenchida até sentir uma ligeira resistência.

Etapa 3: Segure o corpo da seringa com uma mão e puxe cuidadosamente a tampa da agulha com a outra mão. Não segure a haste do êmbolo ao remover a tampa da agulha pois a rolha de retenção pode se mover. Não toque na agulha nem a deixe tocar em nenhuma superfície. Não volte a tampar a agulha nem a retire da seringa.

Etapa 4: Administre todo o conteúdo da seringa preenchida com BEYFORTUS como uma injeção intramuscular, preferencialmente na face anterolateral da coxa. O músculo glúteo não deve ser usado rotineiramente como local de injeção devido ao risco de lesão do nervo ciático.

Etapa 5: Descarte a seringa usada imediatamente, juntamente com a agulha, em um recipiente para descarte de objetos perfurocortantes ou de acordo com as exigências locais.

Se forem necessárias duas injeções, repita as etapas 1-5 em um local de injeção diferente.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

No geral, 2.966 bebês a termo e prematuros ($IG \geq 29$ semanas) receberam nirsevimabe em dois estudos clínicos controlados por placebo (D5290C00003 e MELODY).

A Tabela 3 apresenta as reações adversas da análise agrupada do D5290C00003 e do MELODY (todos os participantes da pesquisa).

As reações adversas relatadas em estudos clínicos controlados são classificadas pela classe de sistema de órgãos (SOC) do MedDRA. Dentro de cada SOC, os termos preferidos são organizados por frequência decrescente e depois por gravidade decrescente. As frequências de ocorrência de reações adversas são definidas, quando aplicáveis, como: muito comum ($\geq 10\%$); comum (≥ 1 a $< 10\%$); incomum ($\geq 0,1$ a $< 1\%$); rara ($\geq 0,01$ a $< 0,1\%$); muito rara ($< 0,01\%$) e desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 3: Reações adversas

SOC do MedDRA	Termo Preferido do MedDRA	Frequência
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	Erupção cutânea ¹	Incomum
Distúrbios gerais e condições no local de administração	Reação no local da injeção ²	Incomum
	Pirexia ³	Incomum

¹ Erupção cutânea foi definida pelos seguintes termos preferidos agrupados: erupção cutânea, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea macular, que ocorreu dentro de 14 dias após a dose.

² Reação no local da injeção foi definida pelos seguintes termos preferidos agrupados: reação no local da injeção, dor no local da injeção, endurecimento no local da injeção, edema no local da injeção, inchaço no local da injeção, que ocorreu dentro de 7 dias após a dose.

³ Pirexia que ocorreu dentro de 7 dias após a dose.

Bebês com risco aumentado e crianças vulneráveis a doença grave causada pelo VSR

A segurança foi avaliada no MEDLEY em 918 bebês com maior risco de doença grave causada pelo VSR, incluindo 196 bebês extremamente prematuros (IG < 29 semanas) e 306 bebês com DPC ou DCC entrando em sua primeira temporada de VSR, que receberam nirsevimabe (614) ou palivizumabe (304). O perfil de segurança do nirsevimabe em bebês que receberam nirsevimabe na primeira temporada de VSR foi comparável ao do comparador palivizumabe e consistente com o perfil de segurança do nirsevimabe em bebês a termo e prematuros com IG ≥ 29 semanas (D5290C00003 e MELODY). A segurança foi avaliada no MEDLEY em 220 crianças com DPC ou DCC que receberam nirsevimabe ou palivizumabe em sua primeira temporada de VSR e passaram a receber nirsevimabe ao entrar na segunda temporada de VSR. O perfil de segurança do nirsevimabe em crianças que receberam nirsevimabe na primeira e segunda temporada de VSR (180) foi comparável ao das crianças que receberam palivizumabe na primeira temporada de VSR e depois nirsevimabe na segunda temporada de VSR (40). O perfil de segurança do nirsevimabe nessas crianças de ambos os braços foi consistente com o perfil de segurança do nirsevimabe em bebês a termo e prematuros com IG ≥ 29 semanas (D5290C00003 e MELODY) e comparável a crianças que receberam palivizumabe em ambas as temporadas de VSR.

A segurança também foi avaliada no MUSIC, um estudo aberto, não controlado, de dose única em 100 bebês e crianças imunocomprometidos ≤ 24 meses, que receberam nirsevimabe em sua primeira ou segunda temporada de VSR. Incluiu indivíduos com pelo menos uma das seguintes condições: imunodeficiência (combinada, anticorpo ou outra etiologia) (33); terapia com corticosteroide sistêmico em altas doses (29); transplante de órgão ou medula óssea (16); recebendo quimioterapia imunossupressora (20); outra terapia imunossupressora (15) e infecção pelo HIV (8). O perfil de segurança de nirsevimabe administrado na primeira ou na segunda temporada de VSR foi consistente com o esperado para uma população de crianças imunocomprometidas e com o perfil de segurança de nirsevimabe em bebês a termo e prematuros com IG ≥ 29 semanas (D5290C00003 e MELODY).

Bebês a termo e prematuros entrando em sua primeira temporada de VSR

A segurança de BEYFORTUS também foi avaliada no HARMONIE, um ensaio clínico multicêntrico, aberto e randomizado, com 8.034 recém-nascidos a termo e prematuros (IG ≥ 29 semanas) entrando ou durante a sua primeira temporada de VSR (não elegíveis para palivizumabe), que receberam nirsevimabe (4.016) ou nenhuma intervenção (4.018) para a prevenção de hospitalização por ITRI por VSR. O perfil de segurança do nirsevimabe administrado na primeira temporada de VSR foi consistente com o perfil de segurança do nirsevimabe nos ensaios controlados por placebo (D5290C00003 e MELODY).

Experiência pós comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o uso pós-aprovação de BEYFORTUS. Como essas reações são relatadas voluntariamente a partir de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar de forma confiável sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Reações de hipersensibilidade – frequência desconhecida.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A experiência de superdosagem com nirsevimabe é muito limitada.

Não existe tratamento específico para uma superdosagem com nirsevimabe. Em caso de superdosagem, o paciente deve ser monitorado quanto à ocorrência de reações adversas e receber tratamento sintomático conforme apropriado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

USO SOB PRESCRIÇÃO VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

Registro: 1.8326.0502

Importado e Registrado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano - SP

CNPJ: 10.588.595/0010-92

Produzido por:

Patheon Manufacturing Services LLC

Greenville – Estados Unidos

Ou

Patheon Manufacturing Services LLC

Ridgefield – Estados Unidos

IB220626

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 22/06/2026.

 Atendimento ao consumidor
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014



Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/Notificação que Altera a Bula				Dados das Alterações de Bulas		
Data Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data Expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões VP/VPS	Apresentações Relacionadas
29/01/2024	0107866/24-2	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	15/12/2022	5055690/22-8	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	30/10/2023	Dizeres legais	VP/VPS	100 MG/ML SOL INJ IM CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML 100 MG/ML SOL INJ IM CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + 2 AGU 100 MG/ML SOL INJ IM CT SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML 100 MG/ML SOL INJ IM CT SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML + 2 AGU
			04/12/2023	1372459/23-2	11979 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Menor (*)	04/12/2023			
			04/12/2023	1372455/23-0	11979 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 41. Alteração de instalação de fabricação do produto terminado - Menor (*)	04/12/2023			

22/11/2024	1600034/24-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	- Características farmacológicas - Contraindicações - Advertências e precauções - Posologia e modo de usar - Reações adversas - Quais os males que este medicamento pode me causar? - Dizeres legais	VP/VPS	TODAS
02/04/2025	0452938/25-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	01/07/2025	0894363/24-0	11958 - PRODUTOS BIOLÓGIC OS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	24/03/2025	7.CUIDADOS DE ARMAZENAMEN TO DO MEDICAMENTO	VPS	TODAS
09/05/2025	0629490/25-2	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	Alterações editoriais	VPS	TODAS

01/12/2025	1548672/25-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	16/09/2024	1268692/24-1	12271 - Inclusão de rotulagem - Nova destinação	25/10/2024	Inclusão destinação governamental	VP/VPS	TODAS
08/12/2025	1577518/25-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP APRESENTAÇÃO S 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? VPS APRESENTAÇÃO S 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	100 MG/ML SOL INJ IM CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + 2 AGU 100 MG/ML SOL INJ IM CT SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML + 2 AGU
22/06/2026	0609567/26-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP/VPS: DIZERES LEGAIS	VP/VPS	100 MG/ML SOL INJ IM CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + 2 AGU 100 MG/ML SOL INJ IM CT SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML + 2 AGU

24/06/2026	0620373/26-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VPS: 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMEN TO DO MEDICAMENTO	VPS	100 MG/ML SOL INJ IM CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + 2 AGU 100 MG/ML SOL INJ IM CT SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML + 2 AGU
06/07/2026	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	VP/VPS: DIZERES LEGAIS	VP/VPS	100 MG/ML SOL INJ IM CT SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML + 2 AGU 100 MG/ML SOL INJ IM CT SER PREENC VD TRANS X 1,0 ML + 2 AGU