ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar BEYFORTUS™ de manera segura y eficaz. Consulta la información de prescripción completa de BEYFORTUS.

Inyección BEYFORTUS™ (nirsevimab-alip), para uso intramuscular

Aprobación inicial en los EE. UU.: 2023

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Advertencias y precauciones (5.1) 02/2024

INDICACIONES Y USO

BEYFORTUS es un inhibidor de fusión dirigido a la proteína F del virus respiratorio sincitial (VRS) indicado para la prevención de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores por VRS en los siguientes casos:

- Neonatos y lactantes nacidos durante o a inicios de su primera temporada de VRS. (1)
- Niños de hasta 24 meses que siguen siendo vulnerables a sufrir una enfermedad grave por el VRS durante su segunda temporada de VRS. (1)

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Administrar como inyección intramuscular. (2.1)
Posología recomendada:
Neonatos y lactantes nacidos durante o a inicios de su primera temporada de VRS:

- 50 mg si el peso corporal es inferior a 5 kg. (2.1)
- 100 mg si el peso corporal es igual o superior a 5 kg. (2.1)

Niños que siguen siendo vulnerables durante su segunda temporada de VRS:

- 200 mg (2 inyecciones de 100 mg). (2.1)

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Inyección:

- 50 mg/0.5 ml en una jeringa precargada de dosis única. (3)
- 100 mg/ml en una jeringa precargada de dosis única. (3)

CONTRAINDICACIONES

BEYFORTUS está contraindicado en el caso de lactantes y niños que tengan un historial de reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, a nirsevimab-alip o a cualquiera de sus excipientes. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Reacciones de hipersensibilidad que incluyen anafilaxia: Se han observado reacciones de hipersensibilidad graves después de la administración de BEYFORTUS. Estas reacciones incluyeron urticaria, disnea, cianosis y/o hipotonía. Se ha observado anafilaxia con anticuerpos monoclonales de inmunoglobulina G1 (IgG1) humana. Si se presentan signos y síntomas de anafilaxia u otras reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas, inicie el tratamiento adecuado. (5.1)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes fueron erupción cutánea (0.9 %) y reacciones en el punto de la inyección (0.3 %). (6.1)

Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, ponte en contacto con Sanofi llamando al 1-855-239-3678 o con la FDA llamando al 1-800-FDA-1088, o visitando el sitio www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

No se ha determinado la seguridad y la eficacia de BEYFORTUS en niños mayores de 24 meses. (8.4)

Consulta la sección 17 para ver la INFORMACIÓN DE CONSULTA PARA EL PACIENTE y la etiqueta de información para el paciente aprobada por la FDA

Revisado: 02/2024

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO
2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
2.1 Posología recomendada
2.2 Instrucciones de administración
3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES
4 CONTRAINDICACIONES
5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1 Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia
5.2 Uso en individuos con trastornos hemorrágicos clínicamente significativos
6 REACCIONES ADVERSAS
6.1 Experiencia en los ensayos clínicos
6.2 Experiencia luego de la comercialización
7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
7.1 Interferencia con los análisis de diagnóstico del VRS mediante RT-PCR o detección rápida de antígenos
8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
8.1 Embarazo
8.2 Lactancia
8.4 Uso pediátrico
10 SOBREDOSIS
11 DESCRIPCIÓN
12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
12.1 Mecanismo de acción
12.2 Farmacodinámica
12.3 Farmacocinética
12.4 Microbiología
12.6 Inmunogenicidad
13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, problemas de fertilidad
14 ESTUDIOS CLÍNICOS
14.1 Descripción de los ensayos clínicos
14.2 Prevención de la IVRI por VRS con AM en lactantes nacidos entre ≥29 y <35 semanas de edad gestacional (Ensayo 03)
14.3 Prevención de la IVRI por VRS con AM en lactantes nacidos con una edad gestacional ≥35 semanas (Ensayo 04)
14.4 Prevención de la IVRI por VRS con AM en lactantes nacidos con <35 semanas de edad gestacional y lactantes con EPC de prematuridad o ECC hemodinámicamente significativa (Ensayo 05)
16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
17 INFORMACIÓN DE CONSULTA PARA EL PACIENTE

*No se muestran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

BEYFORTUS está indicado para prevenir la enfermedad de las vías respiratorias inferiores por el virus respiratorio sincitial (VRS) en los siguientes casos:

- Neonatos y lactantes nacidos durante o a inicios de su primera temporada de VRS.
- Niños de hasta 24 meses que siguen siendo vulnerables a sufrir una enfermedad grave por el VRS durante su segunda temporada de VRS.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Posología recomendada

Neonatos y lactantes: primera temporada de VRS

En el caso de neonatos y lactantes nacidos durante o a inicios de la temporada de VRS, administrar BEYFORTUS desde el nacimiento. En el caso de lactantes nacidos fuera de la temporada de VRS, administrar BEYFORTUS una vez antes del inicio de la temporada de VRS teniendo en cuenta la duración de la protección proporcionada por BEYFORTUS *(consulta la sección Farmacología clínica [12.2])*.

La posología recomendada de BEYFORTUS en neonatos y lactantes nacidos durante o a inicios de su primera temporada de VRS se determina en función del peso corporal (consulta la Tabla 1) y se administra como una inyección intramuscular (IM) de dosis única.

Tabla 1 Posología recomendada de BEYFORTUS en neonatos y lactantes nacidos durante o a inicios de su primera temporada de VRS

Peso corporal en el momento de la administración	Posología recomendada
Menos de 5 kg	50 mg por inyección IM
5 kg o más	100 mg por inyección IM

Niños que siguen teniendo un mayor riesgo de sufrir una enfermedad grave por el VRS: segunda temporada de VRS

En los niños de hasta 24 meses que siguen teniendo un mayor riesgo de sufrir una enfermedad grave por VRS en su segunda temporada de VRS, la posología recomendada de BEYFORTUS es una dosis única de 200 mg administrada en dos inyecciones IM (2 x 100 mg).

Niños sometidos a cirugía cardíaca con *bypass* cardiopulmonar

En los niños sometidos a cirugía cardíaca con *bypass* cardiopulmonar, se recomienda administrar una dosis adicional de BEYFORTUS tan pronto como el niño se estabilice después de la cirugía para garantizar los niveles séricos adecuados de nirsevimab-alip. La posología recomendada de BEYFORTUS se administra como una inyección IM.

Primera temporada de VRS:

- Si la cirugía se va a llevar a cabo en un plazo de 90 días después de recibir BEYFORTUS, la dosis adicional debe basarse en el peso corporal en el momento de la administración de la dosis adicional. Consulta la Tabla 1 para ver la posología según el peso.
- Si han transcurrido más de 90 días desde la administración de BEYFORTUS, la dosis adicional debe ser de 50 mg, independientemente del peso corporal.

Segunda temporada de VRS:

- Si la cirugía se va a llevar a cabo en un plazo de 90 días después de recibir BEYFORTUS, la dosis adicional debe ser de 200 mg, independientemente del peso corporal.
- Si han transcurrido más de 90 días desde la administración de BEYFORTUS, la dosis adicional debe ser de 100 mg, independientemente del peso corporal.

2.2 Instrucciones de administración

BEYFORTUS debe ser administrado por un proveedor de atención médica.

Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de material particulado y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. BEYFORTUS es una solución de transparente a opalescente y de incolora a amarilla. No inyectar BEYFORTUS si el líquido está turbio, descolorido o contiene partículas grandes o materiales particulados extraños.

No usar si la jeringa precargada de BEYFORTUS se ha caído o dañado, si se ha roto el sello de seguridad de la caja o si ha pasado la fecha de caducidad.

BEYFORTUS está disponible en jeringas precargadas de 50 mg y 100 mg. Revisa las etiquetas de la caja de BEYFORTUS y de la jeringa precargada para asegurarte de que vas a usar el producto de 50 mg o 100 mg correcto.

Coadministración con vacunas infantiles y productos de inmunoglobulina

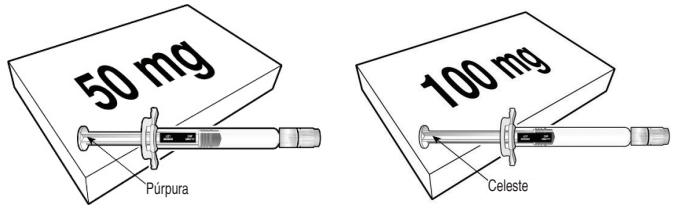
BEYFORTUS puede administrarse simultáneamente con vacunas infantiles *(consulta la sección Farmacología clínica [12.3])*. Cuando se administra simultáneamente con vacunas inyectables, estas deben administrarse en jeringas diferentes y en distintos puntos de inyección. No combines BEYFORTUS con otras vacunas o medicamentos en la misma jeringa o vial.

No hay información sobre la coadministración de BEYFORTUS con otros productos de inmunoglobulina. No se debe administrar palivizumab a lactantes que ya han recibido BEYFORTUS en la misma temporada. No hay datos sobre la sustitución de BEYFORTUS por palivizumab una vez iniciado el tratamiento profiláctico con palivizumab para la temporada de VRS. BEYFORTUS puede administrarse antes o durante la segunda temporada de VRS en niños de hasta 24 meses que sigan siendo vulnerables a sufrir una enfermedad grave por VRS y que hayan recibido palivizumab en su primera temporada de VRS *(consulta las secciones Reacciones adversas [6.1] y Estudios clínicos [14.3])*.

Instrucciones de administración con jeringas precargadas de dosis única

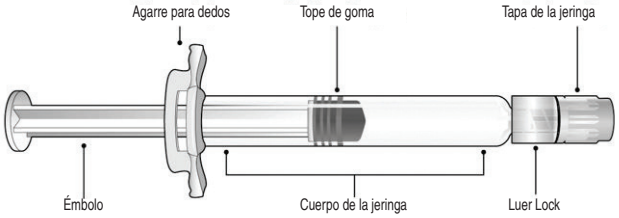
BEYFORTUS 50 mg (50 mg/0.5 ml)
jeringa precargada con émbolo púrpura.

BEYFORTUS 100 mg (100 mg/ml)
jeringa precargada con émbolo celeste



Consulta la Figura 1 para ver los componentes de la jeringa precargada.

Figura 1 Componentes de la jeringa Luer Lock



Paso 1: Sostén el Luer Lock con una mano (evita sostener la jeringa desde el émbolo o el cuerpo) y desenrosca la tapa de la jeringa en sentido antihorario con la otra mano.

Paso 2: Coloca la aguja Luer Lock en la jeringa precargada girando suavemente la aguja en sentido horario en la jeringa precargada hasta sentir una ligera resistencia.

Paso 3: Sostén el cuerpo de la jeringa con una mano y tira con cuidado de la tapa de la aguja hacia afuera con la otra mano. No sostengas la jeringa desde el émbolo mientras retiras la tapa de la aguja, ya que podrías mover el tope de goma. No toques la aguja ni permitas que esta toque ninguna superficie. No vuelvas a colocar la tapa de la aguja ni retires la aguja de la jeringa.

Paso 4: Administra todo el contenido de la jeringa precargada de BEYFORTUS en forma de inyección IM, preferiblemente en la región anterolateral del muslo. El músculo glúteo no debe usarse como punto de inyección debido al riesgo de dañar el nervio ciático.

Paso 5: Desecha la jeringa en un recipiente para objetos punzantes.

Si se necesita administrar dos inyecciones, repite los pasos del 1 al 5 en un punto de inyección diferente.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

BEYFORTUS es una solución de transparente a opalescente y de incolora a amarilla, y está disponible de las siguientes maneras:

- Inyección: 50 mg/0.5 ml en una jeringa precargada de dosis única.
- Inyección: 100 mg/ml en una jeringa precargada de dosis única.

4 CONTRAINDICACIONES

BEYFORTUS está contraindicado en el caso de lactantes y niños que tengan un historial de reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, a nirsevimab-alip o a cualquiera de los excipientes *(consulta las secciones Advertencias y precauciones [5.1] y Descripción [11])*.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de hipersensibilidad que incluyen anafilaxia

Se han observado reacciones de hipersensibilidad graves después de la administración de BEYFORTUS. Estas reacciones incluyeron urticaria, disnea, cianosis y/o hipotonía. Se ha observado anafilaxia con anticuerpos monoclonales de inmunoglobulina G1 (IgG1) humana. Si se presentan signos y síntomas de anafilaxia u otras reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas, inicie el tratamiento adecuado.

5.2 Uso en individuos con trastornos hemorrágicos clínicamente significativos

Al igual que cualquier otra inyección IM, BEYFORTUS debe administrarse con precaución en lactantes y niños con trombocitopenia, con algún trastorno de coagulación o en individuos en tratamiento anticoagulante.

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en los ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones que varían ampliamente, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con los índices de los ensayos clínicos de otro medicamento y podrían no reflejar los índices observados en la práctica.

Un total de 3,224 sujetos pediátricos recibieron la dosis recomendada de BEYFORTUS en ensayos clínicos de fase 2 y fase 3 (ensayos 03, 04 y 05), incluidos 2,119 lactantes que nacieron con una edad gestacional (EG) de 35 semanas o más, y 1,105 lactantes que nacieron con una EG inferior a 35 semanas. Un total de 247 lactantes de cualquier EG con enfermedad pulmonar crónica (EPC) de prematuridad o con enfermedad cardíaca congénita (ECC) hemodinámicamente significativa del Ensayo 05 recibieron la dosis recomendada de BEYFORTUS.

Neonatos y lactantes a inicios de su primera temporada de VRS (ensayos 03 y 04)

El Ensayo 03 fue un ensayo aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo realizado en lactantes prematuros nacidos con una EG superior o igual a 29 semanas e inferior a 35 semanas. Los sujetos fueron aleatorizados en una relación 2:1 para recibir BEYFORTUS (N=968) o placebo (N=479) mediante inyección IM. Todos los sujetos aleatorizados para recibir BEYFORTUS recibieron una dosis única IM de 50 mg, independientemente de su peso corporal. Solamente se presentan los datos de seguridad de los lactantes del grupo BEYFORTUS del Ensayo 03 que recibieron la dosis recomendada (lactantes que pesaban menos de 5 kg y que recibieron una dosis única IM de 50 mg de BEYFORTUS (N=572) o de placebo [N=288]).

El Ensayo 04 fue un ensayo en fase 3, aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo realizado en lactantes prematuros tardíos y nacidos a término con una EG superior o igual a 35 semanas. El Ensayo 04 inscribió a los sujetos secuencialmente en dos cohortes: la cohorte principal se usó para realizar el análisis principal de eficacia (*consulta la sección Estudios clínicos [14.3]*) y la evaluación de la seguridad, mientras que la cohorte de seguridad se usó principalmente para evaluar la seguridad. Todos los sujetos de ambas cohortes del Ensayo 04 fueron incluidos en el análisis de seguridad (BEYFORTUS N=1,998 y placebo N=996). Los sujetos del Ensayo 04 que pesaban menos de 5 kg recibieron una dosis única IM de 50 mg de BEYFORTUS, mientras que los lactantes con un peso superior o igual a 5 kg recibieron una dosis única IM de 100 mg.

Se combinaron los lactantes que recibieron la dosis recomendada en el Ensayo 03 con los lactantes del Ensayo 04 para evaluar la seguridad de BEYFORTUS (N=2,570) en comparación con placebo (N=1,284). En el momento de la aleatorización de esta población de seguridad de las cohortes de los ensayos 03 y 04, un 22 % de los lactantes nacieron con una EG igual o inferior a 35 semanas, un 10 % de los lactantes tenían una EG igual o superior a 35 semanas e inferior a 37 semanas; un 68 % tenían una EG igual o superior a 37 semanas; un 52 % eran masculinos; un 57 % eran de raza blanca; un 15 % eran de raza negra; un 4 % eran indios americanos/nativos de Alaska; un 4 % eran asiáticos; un 1 % eran isleños del Pacífico y un 19 % eran de otra raza o mestizos; un 30 % eran hispanos o latinos; un 73 % eran del hemisferio norte y un 53 % pesaba menos de 5 kg. La mediana de edad era de 2 meses; un 65 % tenía 3 meses o menos; un 28 % tenía entre más de 3 meses y 6 meses o menos, y un 7 % tenía más de 6 meses. (Consulta las secciones 14.2 y 14.3, Estudios clínicos, para ver una descripción de las poblaciones de eficacia en los ensayos 03 y 04). En ambos ensayos, los lactantes recibieron una dosis única IM de BEYFORTUS o placebo el primer día del estudio y fueron monitoreados durante al menos 60 minutos tras la administración de la dosis. Para evaluar la seguridad, se hizo seguimiento a los sujetos durante 360 días tras la administración de la dosis. Se notificaron reacciones adversas en el 1.2 % de los sujetos que recibieron BEYFORTUS; la mayoría (97 %) de las reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada.

La Tabla 2 resume las reacciones adversas ocurridas en el Ensayo 03 y en el Ensayo 04 (población de seguridad) en sujetos que recibieron la dosis recomendada de BEYFORTUS.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas con una incidencia superior a la del placebo en la población de seguridad* (ensayos 03 y 04)

Reacción adversa	BEYFORTUS N=2,570 %	Placebo N=1,284 %
Erupción cutánea† (ocurrida en un plazo de 14 días posteriores a la administración de la dosis)	0.9	0.6
Reacción en el punto de inyección‡ (ocurrida en un plazo de 7 días posteriores a la administración de la dosis)	0.3	0

* La población de seguridad incluye a todos los sujetos que recibieron la dosis recomendada de BEYFORTUS en los ensayos 03 y 04: cohorte principal y cohorte de seguridad del Ensayo 04; lactantes que pesaban menos de 5 kg y que recibieron la dosis recomendada de BEYFORTUS (dosis única IM de 50 mg) en el Ensayo 03.

† Las erupciones cutáneas se definieron mediante los siguientes términos preferidos agrupados: erupción cutánea, erupción macular, erupción maculopapular y erupción papular.

‡ Las reacciones en el punto de inyección se definieron mediante los siguientes términos preferidos agrupados: reacción en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, induración en el punto de inyección, edema en el punto de inyección e hinchazón en el punto de inyección.

Lactantes nacidos con <35 semanas de edad gestacional y lactantes y niños con EPC de prematuridad o ECC hemodinámicamente significativa (Ensayo 05)

Primera temporada de VRS

La seguridad de BEYFORTUS se evaluó en el Ensayo 05, un ensayo multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con palivizumab en lactantes con un alto riesgo de sufrir una enfermedad grave por VRS. Estos sujetos fueron aleatorizados en una relación 2:1 para recibir BEYFORTUS (N=614) o palivizumab (N=304) mediante inyección IM. Entre los 614 lactantes que recibieron BEYFORTUS hubo 128 lactantes prematuros nacidos con una EG inferior a 29 semanas, 390 lactantes prematuros nacidos con una EG de 29 semanas a menos de 35 semanas, y 96 lactantes prematuros tardíos y nacidos a término con una EG de 35 semanas o más. Entre los lactantes inscritos durante su primera temporada de VRS, la cantidad de lactantes con EPC de prematuridad o ECC hemodinámicamente significativa fue, en general, de 214 y 103, respectivamente, independientemente de la edad gestacional. De estos, 12 lactantes tenían EPC y ECC.

Los sujetos del Ensayo 05 que pesaban menos de 5 kg recibieron una dosis única IM de 50 mg de BEYFORTUS, mientras que los lactantes con un peso superior o igual a 5 kg recibieron una dosis única IM de 100 mg. BEYFORTUS se administró una vez en el primer día del estudio,

seguida de 4 dosis IM mensuales de placebo; palivizumab se administró por vía IM una vez al mes durante 5 meses. Todos los sujetos fueron monitoreados durante al menos 60 minutos tras la administración de la dosis. Para evaluar la seguridad, se hizo seguimiento a los sujetos durante 360 días tras la administración de la dosis.

Las reacciones adversas notificadas entre los sujetos del Ensayo 05 que recibieron BEYFORTUS en su primera temporada de VRS fueron similares a las notificadas entre sujetos que recibieron BEYFORTUS en los ensayos 03 y 04.

Segunda temporada de VRS (sujetos con EPC de prematuridad y ECC hemodinámicamente significativa)

Los sujetos con EPC de prematuridad o ECC hemodinámicamente significativa pudieron continuar en el Ensayo 05 y recibir BEYFORTUS o palivizumab antes de su segunda temporada de VRS. Todos los sujetos que recibieron BEYFORTUS en la primera temporada de VRS también recibieron BEYFORTUS en la segunda temporada de VRS (N=180). Los sujetos que recibieron palivizumab en la primera temporada de VRS fueron aleatorizados nuevamente para recibir BEYFORTUS (N=40) o palivizumab (N=42) en la segunda temporada de VRS.

Los datos de seguridad estuvieron disponibles durante 150 días posteriores a la administración de la dosis en niños con EPC o ECC que recibieron BEYFORTUS (N=220) o palivizumab (N=42) en su segunda temporada de VRS. El perfil de seguridad de BEYFORTUS en estos niños durante su segunda temporada de VRS fue coherente con el perfil de seguridad de BEYFORTUS observado durante su primera temporada de VRS.

6.2 Experiencia luego de la comercialización

Se han observado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de BEYFORTUS. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Reacciones de hipersensibilidad *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)].*

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Interferencia con los análisis de diagnóstico del VRS mediante RT-PCR o detección rápida de antígenos

Nirsevimab-alip no interfiere con los análisis de diagnóstico de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) ni la detección rápida de antígenos de VRS que emplean anticuerpos comerciales dirigidos al sitio antigénico I, II o IV de la proteína de fusión (F) del VRS. En caso de que los resultados de los análisis inmunológicos sean negativos cuando las observaciones clínicas sean coherentes con una infección por VRS, se recomienda confirmar con un análisis de RT-PCR.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

BEYFORTUS no está indicado para su uso en mujeres con capacidad reproductiva.

8.2 Lactancia

BEYFORTUS no está indicado para su uso en mujeres con capacidad reproductiva.

8.4 Uso pediátrico

Se determinó la seguridad y la eficacia de BEYFORTUS para la prevención de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores por VRS en neonatos y lactantes nacidos durante o a inicios de su primera temporada de VRS y en niños de hasta 24 meses de edad que siguen siendo vulnerables a sufrir una enfermedad grave por VRS hasta su segunda temporada de VRS. La seguridad y la eficacia de BEYFORTUS para esta indicación y las poblaciones se discuten a lo largo de la etiqueta.

El uso de BEYFORTUS para esta indicación está respaldado por la evidencia de estudios comparativos adecuados y bien controlados en neonatos y lactantes desde el nacimiento hasta los 12 meses de edad con datos farmacocinéticos y de seguridad adicionales en niños de hasta 24 meses de edad *(consulta las secciones Reacciones adversas [6.1], Farmacología clínica [12.3] y Estudios clínicos [14]).*

No se ha determinado la seguridad y la eficacia de BEYFORTUS en niños mayores de 24 meses.

10 SOBREDOSIS

Hay experiencia limitada de sobredosis con BEYFORTUS.

No hay un tratamiento específico para una sobredosis de BEYFORTUS. En caso de sufrir una sobredosis, se debe monitorear al individuo para detectar la aparición de reacciones adversas y proporcionarle tratamiento sintomático según sea necesario.

11 DESCRIPCIÓN

Nirsevimab-alip, un inhibidor de fusión dirigido a la proteína F del virus respiratorio sincitial, es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1 kappa (IgG1κ) humano producido en las células del ovario del hámster chino (OHC) mediante tecnología de ADN recombinante. Su peso molecular es de aproximadamente 146.3 kDa.

La inyección de BEYFORTUS (nirsevimab-alip) es una solución estéril, sin preservantes, de transparente a opalescente y de incolora a amarilla diseñada para la inyección intramuscular. Se suministra en una jeringa precargada de vidrio Luer Lock Tipo I siliconada y de dosis única con un tapón de émbolo recubierto de FluroTec.

Cada 0.5 ml contiene 50 mg de nirsevimab-alip, clorhidrato de arginina (8 mg), histidina (1.1 mg), clorhidrato de L-histidina monohidrato (1.6 mg), polisorbato 80 (0.1 mg), sacarosa (21 mg) y agua para inyecciones (USP). Su pH es de 6.0.

Cada 1 ml contiene 100 mg de nirsevimab-alip, clorhidrato de arginina (17 mg), histidina (2.2 mg), clorhidrato de L-histidina monohidrato (3.3 mg), polisorbato 80 (0.2 mg), sacarosa (41 mg) y agua para inyecciones (USP). Su pH es de 6.0.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

BEYFORTUS es un anticuerpo monoclonal con actividad anti-VRS *(consulta la sección Microbiología [12.4]).*

12.2 Farmacodinámica

Hay una correlación positiva entre un área bajo la curva de nirsevimab-alip en suero (basada en el aclaramiento basal) superior a 12.8 mg*día/ml y una menor incidencia de infección de las vías respiratorias inferiores por VRS con atención médica (IVRI por VRS con AM). Después de la administración IM de nirsevimab-alip en adultos, los niveles séricos de anticuerpos neutralizantes del VRS fueron aproximadamente 4 veces superiores a los valores iniciales 8 horas después de la administración de nirsevimab-alip, y alcanzaron sus niveles máximos al sexto día. No se ha determinado la seguridad y la eficacia de BEYFORTUS en adultos.

Duración de la protección

Según los datos clínicos, la duración de la protección ofrecida por una sola dosis de BEYFORTUS se extiende hasta los 5 meses.

12.3 Farmacocinética

La FC de nirsevimab-alip es proporcional a la dosis después de una única administración IM de dosis que varían entre 25 mg (0.5 veces la posología más baja aprobada recomendada) y 200 mg en sujetos pediátricos. Después de administrar la dosis recomendada, las exposiciones séricas de nirsevimab-alip fueron similares en neonatos y lactantes nacidos durante o a inicios de su primera temporada de VRS (ensayos 03 y 04), y en neonatos y lactantes nacidos con una EG inferior a 35 semanas (incluidos los nacidos con una EG inferior a 29 semanas) en su primera temporada de VRS (Ensayo 05), y en sujetos pediátricos de hasta 24 meses de edad con EPC o ECC en su primera y segunda temporada de VRS (Ensayo 05).

Absorción

La biodisponibilidad absoluta estimada de nirsevimab-alip es del 84 % y la mediana del tiempo (rango) hasta alcanzar la concentración máxima es de 6 (1, 28) días.

Distribución

El volumen total de distribución estimado de nirsevimab-alip es de 477 ml en lactantes que pesan 5 kg.

Eliminación

La vida media terminal de nirsevimab-alip es de aproximadamente 71 días y el aclaramiento estimado es de 3.42 ml/día en lactantes con un peso de 5 kg.

Metabolismo

Nirsevimab-alip se degrada en pequeños péptidos mediante vías catabólicas.

Poblaciones específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de nirsevimab-alip según la raza o la vulnerabilidad de sufrir una enfermedad grave por VRS (es decir, EPC, ECC, EG <29 semanas o estados de inmunodepresión). No se esperan efectos de insuficiencia renal o hepática sobre la farmacocinética de nirsevimab-alip.

Estudios de interacción farmacológica

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica con BEYFORTUS. No se prevé que nirsevimab-alip sea sustrato, inhibidor o inductor de las enzimas del citocromo P450 o de los sistemas transportadores, basándose en un conocimiento mecanístico de los anticuerpos monoclonales.

Estudios clínicos

Vacunas: Hay experiencia limitada con la coadministración de BEYFORTUS con otras vacunas. En los ensayos clínicos, cuando se administró BEYFORTUS de manera simultánea con las vacunas infantiles rutinarias, el perfil de seguridad y reactogenicidad del esquema coadministrado fue similar al de las vacunas infantiles administradas sin otra vacuna.

12.4 Microbiología

Mecanismo de acción

Nirsevimab-alip es un anticuerpo monoclonal IgG1κ humano recombinante que proporciona inmunidad pasiva al dirigirse a la conformación previa a la fusión de la proteína F del VRS. Nirsevimab-alip tiene una acción prolongada debido a una triple sustitución de aminoácidos (YTE) en la región Fc que aumenta la unión al receptor Fc neonatal y, por tanto, prolonga la vida media en suero. Nirsevimab-alip se une a un epítopo conservado en el sitio antigénico Ø de la proteína previa a la fusión con constantes de disociación K_D = 0.12 nM y K_D = 1.22 nM en las cepas de subtipo A y B del VRS, respectivamente; neutraliza el VRS mediante la inhibición de los cambios de conformación en la proteína F necesarios para la fusión de las membranas virales y celulares y la entrada del virus.

Actividad antiviral

La actividad de neutralización del cultivo celular de nirsevimab-alip contra el VRS se midió en un modelo de concentración-respuesta utilizando células Hep-2 cultivadas. Nirsevimab-alip neutralizó aislados clínicos del VRS recolectados de varios lugares del mundo entre 2003 y 2017 con valores medianos de CE_{50} del VRS A de 21 pM (3.2 ng/ml) (n=70; rango de 3 pM [0.48 ng/ml] a 100 pM [15 ng/ml]) y del VSR B de 19 pM (2.9 ng/ml) (n=49; rango de 2 pM [0.3 ng/ml] a 398 pM [59.7 ng/ml]).

Resistencia antiviral

En *cultivo* celular

Se seleccionaron variantes de escape después de tres subcultivos en cultivos celulares de las cepas A2 y B9320 del VRS en presencia de nirsevimab-alip. Las variantes recombinantes del VRS A que mostraron una susceptibilidad reducida a nirsevimab-alip en comparación con la cepa de referencia incluyeron aquellas con las sustituciones N67I+N208Y (reducción de 103 veces). Las variantes recombinantes del VRS B que mostraron una susceptibilidad reducida a nirsevimab-alip incluyeron aquellas con sustituciones N208D (cambio de >90,000 veces), N208S (cambio de >24,000 veces), K68N+N201S (cambio de >13,000 veces) y K68N+N208S (cambio de >90,000 veces). Todas las sustituciones asociadas a la resistencia identificadas entre las variantes de escape de neutralización estaban ubicadas en el sitio de unión de nirsevimab-alip (aminoácidos 62-69 y 196-212) y se demostró que reducían la afinidad de unión a la proteína F del VRS.

En ensayos de seguimiento

No se observaron polimorfismos que confirieran grandes reducciones en la susceptibilidad a nirsevimab-alip en aislados recolectados de 1956 a 2014 en el caso del VRS A y en raras ocasiones (<1 %) se observaron en el VRS B e incluyeron las sustituciones K65Q+K68N (cambio de 1,239 veces), K65Q+S211N (cambio de 36 veces) y L203I (cambio de 3,005 veces). En los estudios prospectivos, observacionales y globales de epidemiología molecular (OUTSMART-RSV e INFORM-RSV), la diversidad genética de las secuencias de la proteína F del VRS permaneció en niveles bajos (en la mayoría de los aminoácidos tanto en el VRS A como en el VRS B conservados en >99 %). Las variantes que albergaban sustituciones conocidas asociadas a la resistencia a nirsevimab-alip fueron raras (<1 %) e incluyeron las sustituciones N201T (cambio de >406 veces) y N201T+I206M+Q209R (cambio de >418 veces) del VRS B. Entre las variantes observadas con una susceptibilidad reducida se incluyen las sustituciones K68N (cambio de 13 veces) y S275F (cambio de 6 veces) del VRS A y las sustituciones K68N (cambio de 30 veces), K68Q+I206M+Q209R (cambio de 46 veces) y N201S (cambio de 127 veces) del VRS B. No se conoce la importancia clínica de estas reducciones de susceptibilidad. Desde 2015 hasta 2021, la mayoría de los residuos de aminoácidos en el sitio de unión de nirsevimab-alip se mantuvieron altamente conservados (>99 %) en todas las posiciones del VRS A y en 22 de las 25 posiciones del VRS B. Las sustituciones simultáneas de I206M+Q209R en el sitio de unión de nirsevimab-alip que se volvieron prevalentes en el VRS B desde 2017 no confirieron susceptibilidad reducida (cambio de <5 veces) a nirsevimab-alip. La sustitución de S211N, cuya prevalencia ha aumentado, también retiene la susceptibilidad a nirsevimab-alip, tanto de manera individual como en concurrencia con I206M+Q209R.

En ensayos clínicos
En el Ensayo 04 y el Ensayo 05 no se identificaron sustituciones conocidas asociadas a la resistencia a una frecuencia ≥25 % en ningún momento del muestreo. Actualmente, se están realizando pruebas fenotípicas de las sustituciones nuevas.
En el Ensayo 03 (sujetos que recibieron una dosis única de 50 mg de BEYFORTUS), 2 de los 40 sujetos con infección por VRS correspondiente a cualquier definición de caso presentaron una variante que contenía sustituciones asociadas a la resistencia a nirsevimab-alip. Los dos sujetos recibieron menos de la dosis recomendada de nirsevimab-alip y presentaron variantes del VRS B que albergaban sustituciones simultáneas de I64T+K68E+I206M+Q209R o una sustitución de N208S. Las sustituciones individuales de I64T, K68E y N208S redujeron la susceptibilidad a nirsevimab-alip (cambios en veces: >496, >283 y >387, respectivamente).
En el Ensayo 04, se detectó una variante del VRS B que albergaba una sustitución del sitio de unión L204S (sin datos fenotípicos) en conjunto con las sustituciones de I206M+Q209R+S211N (cambio de <5 veces) a una frecuencia de ≥25 % en un sujeto que recibió tratamiento con BEYFORTUS hasta el día 150. Se observó una variante del VRS B presente a una frecuencia de <25 % con sustituciones I64T+K68E (cambio de >280 veces) en un sujeto que recibió BEYFORTUS hasta el día 150.
Resistencia cruzada
Hay datos limitados disponibles que demuestran que las variantes resistentes a nirsevimab-alip pueden tener una resistencia cruzada a palivizumab. Palivizumab retuvo toda su potencia de neutralización contra las sustituciones asociadas a la resistencia identificadas en el Ensayo 03 y en el Ensayo 04. Nirsevimab-alip retuvo su actividad contra el VRS recombinante que albergaba sustituciones asociadas a la resistencia a palivizumab identificadas en los estudios de epidemiología molecular y en las variantes de escape de neutralización de palivizumab; la sustitución S275F redujo su susceptibilidad 6 veces.

12.6 Inmunogenicidad
La incidencia observada de los anticuerpos antifármacos (AAF) depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del análisis. Las diferencias en los métodos de análisis impiden realizar comparaciones significativas de la incidencia de los AAF en los estudios que se describen a continuación con la incidencia de los AAF de otros estudios, incluidos los de nirsevimab-alip o de otros productos de nirsevimab.
De 572 sujetos que recibían la dosis recomendada de nirsevimab-alip en el Ensayo 03, el 3.3 % (16/492) de los sujetos dieron positivo a AAF el día 361. Entre los 16 sujetos que dieron positivo a AAF, el 94 % (15/16) tuvo AAF contra YTE y ninguno dio positivo a anticuerpos neutralizantes contra nirsevimab-alip.
En el Ensayo 04, el 7 % (55/830) de los sujetos dio positivo a AAF en el día 361, de los cuales un 22 % (12/55) tuvo anticuerpos neutralizantes y un 96 % (53/55) tuvo AAF contra YTE.
En el Ensayo 05, entre los sujetos inscritos durante su primera temporada de VRS, un 6 % (32/534) dio positivo a AAF en el día 361. Entre los 32 sujetos que dieron positivo a AAF, el 6 % (2/32) tuvo anticuerpos neutralizantes contra nirsevimab-alip y el 97 % (31/32) tuvo anticuerpos contra la sustitución YTE.
No se pudo determinar el efecto de los AAF en las concentraciones séricas de nirsevimab-alip hasta el día 151 en los ensayos 03, 04 y 05. Los sujetos que recibieron BEYFORTUS y que desarrollaron anticuerpos antinirsevimab-alip presentaron concentraciones reducidas de nirsevimab-alip en el día 361 (entre un 50 % y un 60 % más bajas en comparación con los sujetos que recibieron BEYFORTUS y que no desarrollaron anticuerpos antinirsevimab-alip). Debido a la baja incidencia de AAF e IVRI por VRS con AM en los ensayos clínicos, no se conoce el efecto de estos AAF en la efectividad de BEYFORTUS.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, problemas de fertilidad
No se han realizado estudios de carcinogénesis, mutagénesis ni toxicidad reproductiva con BEYFORTUS.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Descripción de los ensayos clínicos
Se evaluó la eficacia y la seguridad de BEYFORTUS en lactantes nacidos a término y prematuros en los ensayos resumidos en la Tabla 3.

Tabla 3 Ensayos realizados con BEYFORTUS para la prevención de la IVRI por VRS con AM

Ensayo	Población	Grupos de estudio
D5290C00003 (Ensayo 03) NCT02878330	Lactantes nacidos con ≥29 a <35 semanas de EG a inicios de su primera temporada de VRS	BEYFORTUS (N=969)* Placebo (N=484)
D5290C00004 (Ensayo 04) NCT03979313	Lactantes nacidos con ≥35 semanas de EG a inicios de su primera temporada de VRS	**Cohorte principal†:** BEYFORTUS (N=994) Placebo (N=496) **Cohorte de seguridad‡:** BEYFORTUS (N=1,015) Placebo (N=507)
D5290C00005 (Ensayo 05) NCT03959488	Lactantes nacidos con <35 semanas de EG y lactantes nacidos con EPC o ECC a inicios de su primera temporada de VRS Lactantes solo con EPC o ECC a inicios de su segunda temporada de VRS	**Primera temporada de VRS:** BEYFORTUS (N=616) Palivizumab (N=304) **Segunda temporada de VRS:** BEYFORTUS (N=220) Palivizumab (N=42)

EG, edad gestacional; EPC, enfermedad pulmonar crónica; ECC, enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa

* En el análisis de eficacia se incluyeron todos los sujetos del Ensayo 03. Todos los sujetos del Ensayo 03 recibieron inyecciones IM de 50 mg de BEYFORTUS, independientemente de su peso corporal. La dosis recomendada de BEYFORTUS en neonatos y lactantes nacidos durante o a inicios de su primera temporada de VRS es una dosis única IM de 50 mg en sujetos con un peso <5 kg y de 100 mg en sujetos con un peso ≥5 kg *(consulta la sección Posología y administración [2.1]).*
† El análisis principal de la eficacia del Ensayo 04 se basa en los sujetos de la cohorte principal. Para ver la población de seguridad del Ensayo 04 *(consulta la sección Reacciones adversas [6.1]).*
‡ El análisis de seguridad del Ensayo 04 incluyó a la cohorte principal y a la cohorte de seguridad *(consulta la sección Reacciones adversas [6.1]).*

14.2 Prevención de la IVRI por VRS con AM en lactantes nacidos entre ≥29 y <35 semanas de edad gestacional (Ensayo 03)
El Ensayo 03 fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo para la prevención de la infección de las vías respiratorias inferiores por virus respiratorio sincitial con atención médica (IVRI por VRS con AM) realizado en lactantes prematuros nacidos con una edad gestacional (EG) igual o superior a 29 semanas e inferior a 35 semanas. Estos sujetos fueron aleatorizados en una relación 2:1 para recibir BEYFORTUS (N=969) o placebo (N=484) mediante inyección IM. Todos los sujetos del grupo de BEYFORTUS recibieron 50 mg IM de BEYFORTUS, independientemente de su peso corporal. La dosis recomendada de BEYFORTUS en neonatos y lactantes nacidos durante o a inicios de su primera temporada de VRS es una dosis única IM de 50 mg en sujetos con un peso inferior a 5 kg y de 100 mg en sujetos con un peso igual o superior a 5 kg *(consulta la sección Posología y administración [2.1]).*
En el momento de la aleatorización, un 20 % tenía una EG igual o superior a 29 semanas e inferior a 32 semanas; un 80 % tenía una EG igual o superior a 32 semanas e inferior a 35 semanas; un 52 % eran masculinos; un 72 % eran de raza blanca; un 18 % eran de raza negra; un 1 % eran asiáticos; un 1 % eran isleños del Pacífico y un 8 % eran de otra raza o mestizos; un 22 % eran hispanos o latinos; un 68 % eran del hemisferio norte. La mediana de edad era de 2.8 meses (rango: 0.1 a 11.9 meses); un 53 % tenía 3 meses o menos; un 33 % tenía entre más de 3 meses a 6 meses o menos, y un 14 % tenía más de 6 meses.
El criterio de valoración principal fue la incidencia de la IVRI por VRS con AM ocasionada por el VRS confirmado por RT-PCR, caracterizada predominantemente como bronquiolitis o neumonía hasta 150 días después de la administración de la dosis. La atención médica (AM) incluye todas las visitas al proveedor de atención médica como consultas médicas, atención urgente, visitas a urgencias y hospitalizaciones. Los signos de IVRI incluían roncus, estertores, crepitantes o sibilancias; y al menos un signo de empeoramiento de la gravedad clínica, incluido al menos uno de los siguientes: aumento de la frecuencia respiratoria, hipoxemia, insuficiencia hipóxica o ventilatoria aguda, aparición de apneas, aleteo nasal, retracciones, gruñidos o deshidratación por dificultad respiratoria. La incidencia de la IVRI por VRS con hospitalización fue un criterio de valoración secundario preespecificado. La hospitalización por VRS se definió como hospitalización por IVRI con resultado positivo en la prueba de detección de VRS.
La Tabla 4 muestra el resultado de eficacia principal del Ensayo 03.

Tabla 4 Incidencia de la IVRI por VRS con AM en lactantes nacidos con ≥29 semanas a <35 semanas hasta 150 días posteriores a la administración de la dosis (Ensayo 03)

	N	% de incidencia (n)	Eficacia* (IC de 95 %)
BEYFORTUS	969	2.6 % (25)	70.1 % (52.3, 81.2) †‡
Placebo	484	9.5 % (46)	

* Eficacia contra la IVRI por VRS con AM según la reducción relativa del riesgo frente a placebo ajustada por edad en el momento de la aleatorización y la asignación del hemisferio.
† valor de p = <0.001.
‡ En un análisis post hoc de todos los lactantes aleatorizados del Ensayo 03 con un peso <5 kg en el periodo inicial y que recibieron la dosis recomendada de BEYFORTUS, la eficacia contra la IVRI por VRS con AM, según la reducción relativa del riesgo frente a placebo, fue de un 86.2 % (95 % con un IC de 68.0, 94.0); la eficacia contra la IVRI por VRS con hospitalización según la reducción relativa del riesgo frente a placebo fue de un 86.5 % (95 % con un IC de 53.5, 96.1).

En el Ensayo 03, la eficacia de BEYFORTUS contra la IVRI por VRS con AM y hospitalización en lactantes nacidos con una EG igual o superior a 29 semanas e inferior a 35 semanas que recibieron una dosis única de 50 mg de BEYFORTUS, según la reducción relativa del riesgo, fue de un 78.4 % (95 % con un IC de 51.9, 90.3; p=0.0002) hasta 150 días posteriores a la administración de la dosis.

14.3 Prevención de la IVRI por VRS con AM en lactantes nacidos con una edad gestacional ≥35 semanas (Ensayo 04)
BEYFORTUS fue evaluado en un ensayo en fase 3, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo, el Ensayo 04, para la prevención de la IVRI por VRS con AM en lactantes nacidos a término y prematuros tardíos con una EG igual o superior a 35 semanas a inicios de su primera temporada de VRS.
La población del análisis principal (cohorte principal) incluyó a 1,490 lactantes nacidos a término y prematuros tardíos (con una EG igual o superior a 35 semanas). Los sujetos fueron aleatorizados en una relación 2:1 para recibir una dosis única IM de BEYFORTUS (N= 994) (50 mg de BEYFORTUS si pesaban menos de 5 kg o 100 mg de BEYFORTUS si pesaban 5 kg o más en el momento de la administración) o placebo (N=496). En el momento de la aleatorización, un 14 % tenía una EG igual o superior a 35 semanas e inferior a 37 semanas; un 86 % tenía una EG igual o superior a 37 semanas; un 52 % eran masculinos; un 53 % eran de raza blanca; un 28 % eran de raza negra; un 6 % eran indios americanos/nativos de Alaska; un 4 % eran asiáticos; un 1 % eran isleños del Pacífico y un 8 % eran de otra raza o mestizos; un 10 % eran hispanos o latinos; un 69 % eran del hemisferio norte y el 40 % pesaba menos de 5 kg. La mediana de edad era de 2.6 meses (rango: 0.03 a 11.10 meses); un 58 % tenía 3 meses o menos; un 32 % tenía entre más de 3 meses a 6 meses o menos, y un 10 % tenía más de 6 meses.

En el Ensayo 04, el criterio de valoración principal fue la incidencia de la IVRI por VRS con AM ocasionada por VRS confirmado por RT-PCR como se definió en el Ensayo 03. La incidencia de la IVRI por VRS con hospitalización fue un criterio de valoración secundario preespecificado. La hospitalización por VRS se definió como hospitalización por IVRI con resultado positivo en la prueba de detección de VRS.
La Tabla 5 muestra el resultado de eficacia principal del Ensayo 04.

Tabla 5 Incidencia de la IVRI por VRS con AM en lactantes nacidos con ≥35 semanas hasta 150 días posteriores a la administración de la dosis (Ensayo 04)*

	N	% de incidencia (n)	Eficacia† (IC de 95 %)
BEYFORTUS	994	1.2 % (12)	74.9 % (50.6, 87.3) ‡
Placebo	496	5.0 % (25)	

* El análisis principal de la eficacia del Ensayo 04 se basa en los sujetos de la cohorte principal.
† Eficacia contra la IVRI por VRS con AM según la reducción relativa del riesgo frente a placebo ajustada por edad en el momento de la aleatorización.
‡ valor de p = <0.001.
En el Ensayo 04, la eficacia de BEYFORTUS contra la IVRI por VRS con AM y hospitalización en lactantes nacidos con una EG igual o superior a 35 semanas y que recibieron una dosis única IM de 50 mg si tenían un peso inferior a 5 kg o de 100 mg si tenían un peso igual o superior a 5 kg, según la reducción relativa del riesgo, fue de un 60.2 % (95 % con un IC de -14.6, 86.2; p=0.09) hasta 150 días posteriores a la administración de la dosis.

14.4 Prevención de la IVRI por VRS con AM en lactantes nacidos con <35 semanas de edad gestacional y lactantes con EPC de prematuridad o ECC hemodinámicamente significativa (Ensayo 05)

La seguridad y la FC de BEYFORTUS se evaluaron en un ensayo en fase 2/3, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con palivizumab (Ensayo 05) en sujetos pediátricos nacidos con una EG inferior a 35 semanas y lactantes con EPC de prematuridad y ECC hemodinámicamente significativa. Este ensayo no tenía poder estadístico para determinar la eficacia; sin embargo, se evaluó la eficacia como criterio de valoración secundario. La eficacia de BEYFORTUS en lactantes prematuros (con una EG inferior a 35 semanas) durante su primera temporada de VRS y en sujetos pediátricos de hasta 24 meses de edad con EPC o ECC durante su primera temporada de VRS se determinó mediante la extrapolación de la eficacia de BEYFORTUS en el Ensayo 03 y el Ensayo 04 a la población inscrita en el Ensayo 05 basándose en exposiciones similares de nirsevimab-alip entre los sujetos inscritos en los ensayos 04 y 05 *(consulta la sección Farmacología clínica [12.3])*.

Ensayo 05: primera temporada de VRS

El Ensayo 05 incluyó lactantes con un mayor riesgo de sufrir una enfermedad grave por VRS a inicios de su primera temporada de VRS en una de las dos cohortes: lactantes prematuros (EG inferior a 35 semanas) y lactantes con EPC de prematuridad o ECC hemodinámicamente significativa. Un total de 925 lactantes fueron aleatorizados en una relación 2:1 en las cohortes de prematuros (n=615) y de EPC/ECC (n=310) para recibir BEYFORTUS o palivizumab. Los lactantes recibieron una dosis única IM de BEYFORTUS (50 mg si pesaban menos de 5 kg o 100 mg si pesaban 5 kg o más en el momento de la administración), seguida de 4 dosis IM de placebo una vez al mes o 5 dosis IM de 15 mg/kg de palivizumab una vez al mes, respectivamente. En el momento de la aleatorización, en la cohorte de lactantes prematuros, 77 lactantes (13 %) tenían una EG inferior a 29 semanas, mientras que 499 (81 %) tenían una EG igual o superior a 29 semanas e inferior a 35 semanas. En la cohorte de EPC/ECC, un 70 % tuvo EPC de prematuridad; un 34 % tenía ECC hemodinámicamente significativa; 123 lactantes (40 %) tenían una EG inferior a 29 semanas, un 28 % tenía una EG igual o superior a 29 semanas a menos de 35 semanas y un 32 % tenía una EG igual o superior a 35 semanas. En ambas cohortes, un 54 % eran masculinos; un 79 % eran de raza blanca; un 10 % eran de raza negra; un 5 % eran asiáticos; un 2 % eran indios americanos/nativos de Alaska; un 15 % eran hispanos o latinos; y un 57 % pesaban menos de 5 kg. La mediana de edad fue de 3.5 meses (rango: 0.07 a 12.3 meses); un 45 % tenía 3 meses o menos; un 34 % tenía entre más de 3 meses a 6 meses o menos, y un 21 % tenía más de 6 meses.
En la primera temporada de VRS del Ensayo 05, la incidencia de la IVRI por VRS con AM hasta 150 días posteriores a la dosis fue de un 0.6 % (4/616) en el grupo de BEYFORTUS y de un 1.0 % (3/309) en el grupo de palivizumab.

Ensayo 05: segunda temporada de VRS

Los sujetos pediátricos con EPC de prematuridad o ECC hemodinámicamente significativa de hasta 24 meses de edad siguieron en el ensayo durante la segunda temporada de VRS (n=262). Los sujetos que recibieron BEYFORTUS durante su primera temporada de VRS también recibieron una dosis única de 200 mg de BEYFORTUS a inicios de su segunda temporada de VRS seguida de 4 dosis IM de placebo (n=180) una vez al mes. Los sujetos que recibieron palivizumab durante su primera temporada de VRS fueron aleatorizados nuevamente en una relación de 1:1 para recibir BEYFORTUS o palivizumab a inicios de su segunda temporada de VRS. Cuarenta sujetos que recibieron palivizumab en la primera temporada de VRS recibieron una dosis única IM de BEYFORTUS seguida de 4 dosis IM de placebo una vez al mes en su segunda temporada de VRS, y 42 sujetos recibieron palivizumab (5 dosis IM de 15 mg/kg de palivizumab una vez al mes) en su primera y segunda temporada de VRS.
En la segunda temporada de VRS del Ensayo 05, no hubo casos de IVRI por VRS con AM hasta el día 150 posterior a la dosis en los sujetos que recibieron BEYFORTUS o palivizumab.

16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Suministro

La inyección de BEYFORTUS es una solución estéril, sin preservantes, de transparente a opalescente y de incolora a amarilla que se suministra de la siguiente manera:

- Una jeringa precargada de dosis única de 50 mg/0.5 ml por caja: NDC 49281-575-00
- Cinco jeringas precargadas de dosis única de 50 mg/0.5 ml por caja: NDC 49281-575-15
- Una jeringa precargada de dosis única de 100 mg/ml por caja: NDC 49281-574-88
- Cinco jeringas precargadas de dosis única de 100 mg/ml por caja: NDC 49281-574-15

Cada jeringa precargada de BEYFORTUS es de un solo uso.

Almacenamiento y manipulación

Almacenar refrigerado entre 36 °F y 46 °F (2 °C a 8 °C). BEYFORTUS puede mantenerse a una temperatura ambiente de 68 °F a 77 °F (20 °C a 25 °C) durante un máximo de 8 horas. Después de sacarse del refrigerador, BEYFORTUS debe usarse en un plazo de 8 horas; si excede dicho tiempo, debe desecharse.
Almacena BEYFORTUS en su caja original para protegerlo de la luz hasta el momento de su uso. No congelar. No agitar. No exponer al calor.

17 INFORMACIÓN DE CONSULTA PARA EL PACIENTE

Recomendar al cuidador del niño que lea la etiqueta de información para el paciente aprobada por la FDA (información para el paciente).

Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia

Informar al cuidador del paciente sobre los signos y síntomas de posibles reacciones de hipersensibilidad, y recomendar al cuidador que busque atención médica de inmediato si el niño experimenta una reacción de hipersensibilidad a BEYFORTUS *[consulta Advertencias y precauciones (5.1)]*.

Posología y administración

Informar al cuidador que el niño recibirá una dosis de BEYFORTUS mediante inyección IM administrada por un proveedor de atención médica. Si el niño sigue corriendo un mayor riesgo de contraer el VRS, es posible que reciba una segunda dosis en la segunda temporada de VRS *(consulta la sección Posología y administración [2.1])*.

Fabricado por: AstraZeneca AB, Södertälje, Suecia SE-15185

Licencia de EE. UU. núm. 2059

Distribuido por: Sanofi Pasteur, Inc., Swiftwater, PA 18370 EE. UU.

BEYFORTUS es una marca comercial del grupo de empresas Sanofi.

©AstraZeneca 2024

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
BEYFORTUS™ (Bei-for-tus)
(nirsevimab-alip)
inyección, para uso intramuscular

¿Qué es BEYFORTUS?

BEYFORTUS es un medicamento de venta con receta que se usa para ayudar a prevenir enfermedades pulmonares graves ocasionadas por el virus respiratorio sincitial (VRS) en los siguientes casos:

- Recién nacidos y bebés de menos de 1 año de edad nacidos durante o a inicios de su primera temporada de VRS.
- Niños de hasta 24 meses que siguen teniendo riesgo de sufrir una enfermedad grave por el VRS durante su segunda temporada de VRS.

BEYFORTUS es un anticuerpo que contiene nirsevimab-alip, el cual se usa para ayudar a prevenir enfermedades por VRS durante 5 meses.
Se desconoce si BEYFORTUS es seguro y eficaz en niños de más de 24 meses de edad.

Tu hijo/a no debe recibir BEYFORTUS si tiene un historial de reacciones alérgicas graves a nirsevimab-alip o a cualquiera de los ingredientes de BEYFORTUS. Consulta al final de este prospecto de Información para el Paciente para ver una lista completa de los ingredientes de BEYFORTUS.

Antes de que tu hijo/a reciba BEYFORTUS, infórmale a su proveedor de atención médica sobre todas las afecciones médicas de tu hijo/a, incluso si ha presentado lo siguiente:

- Si alguna vez ha tenido una reacción a BEYFORTUS.
- Si tiene problemas de hemorragia o hematomas. Si tu hijo/a tiene un problema de hemorragia o sufre hematomas fácilmente, la inyección puede provocar problemas.

I**nfórmale a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma tu hijo/a**, incluidos los medicamentos de venta libre y de venta con receta, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. Tu hijo/a lactante no debe recibir el medicamento llamado palivizumab si ya recibió BEYFORTUS en la misma temporada de VRS.

¿Cómo se administra BEYFORTUS?

- BEYFORTUS se administra mediante una inyección, normalmente en el músculo del muslo (pierna), por el proveedor de atención médica de tu hijo/a.
- **Tu hijo/a debe recibir BEYFORTUS antes o durante la temporada de VRS.** La temporada de VRS es la época del año en la que los contagios de VRS son más comunes, y suele producirse desde el otoño hasta la primavera. Tu proveedor de atención médica puede indicarte cuándo comienza la temporada de VRS en tu zona.
- **Tu hijo/a aún podría contraer una enfermedad por el VRS después de recibir BEYFORTUS.** Habla con el proveedor de atención médica de tu hijo/a sobre los síntomas a los que hay que prestar atención.
- Si tu hijo/a fue sometido a una operación del corazón, es posible que el proveedor de atención médica de tu hijo/a tenga que administrarle una inyección adicional de BEYFORTUS poco después de la operación.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de BEYFORTUS?

- Se han producido **reacciones alérgicas graves** con BEYFORTUS. Busca ayuda médica de inmediato si tu hijo/a tiene cualquiera de los siguientes signos o síntomas de una reacción alérgica grave:
  - hinchazón de la cara, la boca o la lengua
  - dificultad para tragar o respirar
  - falta de capacidad de respuesta
  - piel, labios o parte interior de las uñas de color azul
  - debilidad muscular
  - erupción cutánea, urticaria o prurito graves

Los efectos secundarios más comunes de BEYFORTUS son erupción cutánea y dolor, hinchazón o endurecimiento del punto de inyección de tu hijo/a. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de BEYFORTUS. Llama a tu médico para obtener información sobre los efectos secundarios. Puedes notificar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de BEYFORTUS.

A veces, los medicamentos se recetan para fines diferentes a los indicados en un prospecto de Información para el Paciente. Puedes pedirle a tu farmacéutico o proveedor de atención médica información sobre BEYFORTUS dirigida a profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de BEYFORTUS?

Ingrediente activo: nirsevimab-alip

Ingredientes inactivos: clorhidrato de arginina, histidina, clorhidrato de L-histidina monohidrato, polisorbato 80, sacarosa y agua para inyección.

Fabricado por: AstraZeneca AB, Södertälje, Suecia SE-15185
Licencia de EE. UU. núm. 2059
Distribuido por: Sanofi Pasteur, Inc., Swiftwater, PA 18370 EE. UU.
BEYFORTUS es una marca comercial del grupo de empresas Sanofi.
©AstraZeneca 2024
Para obtener más información, visita el sitio https://www.Beyfortus.com o llama al 1-855-239-3678 (1-855-BEYFORTUS).

Esta Información para el Paciente ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.
Fecha de emisión: febrero de 2024

MAT-US-2305876-v2.0-03/2024 Solamente Rx