

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Beyfortus 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Beyfortus 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Beyfortus 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 50 mg nirsevimabu v 0,5 ml (100 mg/ml).

Beyfortus 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 100 mg nirsevimabu v 1 ml (100 mg/ml).

Nirsevimab je humánní monoklonální protilátka třídy imunoglobulinu G1 kappa (IgG1 κ) produkována linií ovariálních buněk křečička čínského (CHO) technologií rekombinantní DNA.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,1 mg polysorbátu 80 (E 433) v jedné 50mg dávce (0,5 ml) a 0,2 mg v jedné 100mg dávce (1 ml) (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Čirý až opalizující , bezbarvý až žlutý roztok, pH 6,0.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Beyfortus je indikován k prevenci onemocnění dolních cest dýchacích respiračním syncytiálním virem (RSV) u:

- i. novorozenců a kojenců během jejich první sezóny RSV.
- ii. dětí do věku 24 měsíců, u nichž přetrvává riziko závažného onemocnění RSV během jejich druhé sezóny RSV (viz bod 5.1).

Beyfortus má být používán v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Novorozenci/kojenci během jejich první sezóny RSV

Doporučená dávka je jednorázová dávka 50 mg podaná intramuskulárně pro novorozence/kojence s tělesnou hmotností < 5 kg a jednorázová dávka 100 mg podaná intramuskulárně pro novorozence/kojence s tělesnou hmotností ≥ 5 kg.

Přípravek Beyfortus má být podáván od narození novorozencům/kojencům narozeným během sezóny RSV. Ostatním novorozencům/kojencům, narozeným mimo sezónu, má být přípravek Beyfortus podáván ideálně před sezónou RSV.

Dávkování u novorozenců/kojenců s tělesnou hmotností od 1,0 kg do <1,6 kg je založeno na extrapolaci, nejsou k dispozici žádné klinické údaje. Očekává se, že expozice u novorozenců/kojenců s tělesnou hmotností < 1 kg povede k vyšším expozicím než u novorozenců/kojenců s vyšší tělesnou hmotností. Je třeba pečlivě zvážit přínosy a rizika použití nirsevimabu u novorozenců/kojenců s tělesnou hmotností < 1 kg.

K dispozici jsou omezené údaje u extrémně předčasně narozených novorozenců/kojenců (gestační věk [GA] < 29 týdnů) mladších než 8 týdnů. Nejsou k dispozici žádné klinické údaje u novorozenců/kojenců s postmenstruačním věkem (gestační věk při narození plus chronologický věk) méně než 32 týdnů (viz bod 5.1).

Děti, u nichž přetrvává riziko závažného onemocnění RSV během jejich druhé sezóny RSV

Doporučenou dávkou je jednorázová dávka 200 mg rozdělená do dvou intramuskulárních injekcí (2x100 mg). Přípravek Beyfortus má být podáván ideálně před začátkem druhé sezóny RSV.

U jedinců podstupujících kardiokirurgický výkon s kardiopulmonálním bypassem může být podána další dávka, jakmile je jedinec po operaci stabilní, aby byly zajištěny adekvátní sérové hladiny nirsevimabu. Pokud tato situace nastane do 90 dnů po podání první dávky přípravku Beyfortus, další dávka během první sezóny RSV má být 50 mg nebo 100 mg podle tělesné hmotnosti nebo 200 mg během druhé sezóny RSV. Pokud od první dávky uplynulo více než 90 dní, další dávkou může být jednorázová dávka 50 mg bez ohledu na tělesnou hmotnost během první sezóny RSV nebo 100 mg během druhé sezóny RSV, aby pokryla zbytek sezóny RSV.

Bezpečnost a účinnost nirsevimabu u dětí a dospívajících ve věku od 2 do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Beyfortus je určen pouze k podání intramuskulární injekcí.

Přípravek se podává intramuskulárně, přednostně do anterolaterální strany stehna. *M. gluteus* nemá být rutinně používán jako místo injekce kvůli riziku poškození *n. ischiadici*. Pokud je nutné podat dvě injekce, mají být aplikovány do různých míst vpichu.

Pokyny pro zvláštní požadavky pro zacházení s přípravkem viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivita včetně anafylaxe

Po podání přípravku Beyfortus byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce. U humánních monoklonálních protilátek třídy imunoglobulinu G1 (IgG1) byla pozorována anafylaxe. Pokud se objeví známky a příznaky anafylaxe nebo jiné klinicky významné hypersenzitivní reakce, je třeba okamžitě přerušit podávání a zahájit podávání vhodných léčivých přípravků a/nebo podpůrnou léčbu.

Klinicky významné krvácivé stavy

Stejně jako u jiných intramuskulárních injekcí je třeba nirsevimab podávat s opatrností jedincům s trombocytopenií nebo jakoukoli poruchou koagulace.

Imunokompromitované děti

U některých imunokompromitovaných dětí se stavy spojenými se ztrátami bílkovin byla v klinických studiích pozorována vysoká clearance nirsevimabu (viz bod 5.2) a u těchto jedinců nemusí nirsevimab poskytovat stejnou úroveň ochrany.

Polysorbát 80 (E 433)

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,1 mg polysorbátu 80 v jedné 50mg dávce (0,5 ml) a 0,2 mg v jedné 100mg dávce (1 ml). Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Monoklonální protilátky typicky nemají významný interakční potenciál, protože přímo neovlivňují enzymy cytochromu P450 a nejsou substráty jaterních nebo renálních transportérů. Nepřímé účinky na enzymy cytochromu P450 jsou nepravděpodobné, protože cílem nirsevimabu je exogenní virus.

Nirsevimab neinterferuje s polymerázovou řetězovou reakcí s reverzní transkriptázou (RT-PCR) nebo diagnostickými testy pro rychlou detekci antigenu RSV, které využívají komerčně dostupné protilátky cílené na antigenní místa I, II nebo IV na RSV fúzním (F) proteinu.

Současné podávání s vakcínami

Vzhledem k tomu, že nirsevimab je monoklonální protilátka, pasivní imunizace specifická pro RSV, neočekává se, že bude interferovat s aktivní imunitní odpovědí na souběžně podávané vakcíny.

Zkušenosti se současným podáváním s vakcínami jsou omezené. V klinických studiích, kdy byl nirsevimab podáván s rutinními dětskými vakcínami, byl profil bezpečnosti a reaktogenity souběžně podávaného režimu podobný jako u dětských vakcín podávaných samostatně. Nirsevimab lze podávat současně s dětskými vakcínami.

Nirsevimab se nesmí mísit ve stejné injekční stříkačce nebo injekční lahvičce s žádnou vakcínou (viz bod 6.2). Pokud je podáván současně s injekčními vakcínami, musí být podávány samostatnými injekčními stříkačkami a do různých míst vpichu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Není relevantní.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějším nežádoucím účinkem byla vyrážka (0,7 %) vyskytující se do 14 dnů po dávce. Většina případů byla mírné až střední intenzity. Dále byly hlášeny pyrexie a reakce v místě vpichu v míře 0,5 % a 0,3 % během 7 dnů po podání dávky. Reakce v místě vpichu byly nezávažné.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 1 uvádí nežádoucí účinky hlášené u 2966 v termínu a předčasně narozených malých dětí (GA $\geq$ 29 týdnů), které dostávaly nirsevimab v klinických studiích, a po uvedení přípravku na trh (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky hlášené z kontrolovaných klinických studií jsou zařazeny podle tříd orgánových systémů MedDRA (SOC). V rámci každé SOC jsou preferované termíny uspořádány s klesající frekvencí a poté klesající závažností. Frekvence výskytu nežádoucích účinků jsou definovány jako: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Tříd orgánových systémů MedDRA	Preferovaný termín dle MedDRA	Frekvence
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita ^a	Není známo
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka ^b	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě vpichu ^c	Méně časté
	Horečka	Méně časté

^a Nežádoucí reakce ze spontánních hlášení

^b Vyrážka byla definována následujícími seskupenými preferovanými termíny: vyrážka, makulopapulární vyrážka, makulární vyrážka.

^c Reakce v místě vpichu byla definována pomocí následujících seskupených preferovaných pojmů: reakce v místě vpichu, bolest v místě vpichu, indurace v místě vpichu, edém v místě vpichu, otok v místě vpichu.

Malé děti s vyšším rizikem závažného onemocnění RSV během jejich první sezóny RSV

Ve studii MEDLEY byla hodnocena bezpečnost u 918 malých dětí s vyšším rizikem závažného onemocnění RSV, včetně 196 extrémně předčasně narozených malých dětí (GA $<$ 29 týdnů) a 306 malých dětí s chronickým plicním onemocněním nedonošených nebo hemodynamicky významným vrozeným srdečním onemocněním, které vstoupily do své první sezóny RSV a dostávaly nirsevimab (n=614) nebo palivizumab (n=304). Bezpečnostní profil nirsevimabu u dětí, které dostaly nirsevimab během jejich první sezóny RSV, byl srovnatelný s komparátorem palivizumabem a konzistentní s bezpečnostním profilem nirsevimabu u donošených a předčasně narozených dětí GA $\geq$ 29 týdnů (D5290C00003 a MELODY).

Děti, u nichž přetrvává riziko závažného onemocnění RSV během jejich druhé sezóny RSV

Bezpečnost byla hodnocena ve studii MEDLEY u 220 dětí s chronickým plicním onemocněním nedonošených nebo hemodynamicky významnou vrozenou srdeční vadou, které dostaly nirsevimab nebo palivizumab během jejich první sezóny RSV a pokračovaly v léčbě nirsevimabem při vstupu do jejich druhé sezóny RSV (180 subjektů dostalo nirsevimab během první i druhé sezóny a 40 subjektů dostalo palivizumab během první sezóny a nirsevimab během druhé sezóny RSV). Bezpečnostní profil nirsevimabu u dětí, které dostaly nirsevimab během jejich druhé sezóny RSV byl konzistentní s bezpečnostním profilem nirsevimabu u donošených a nedonošených dětí GA $\geq$ 29 týdnů (D5290C00003 a MELODY).

Bezpečnost byla hodnocena též ve studii MUSIC, otevřené, nekontrolované studii s jednou dávkou u 100 imunokompromitovaných dětí ve věku $\leq$ 24 měsíců, které dostaly nirsevimab během jejich první nebo druhé sezóny RSV. To zahrnovalo subjekty s alespoň jedním z následujících stavů: imunodeficience (kombinovaná, protilátková nebo jiné etiologie) (n=33); systémová vysokodávková terapie kortikosteroidy (n=29); transplantace orgánu nebo kostní dřeně (n=16); podávání imunosupresivní chemoterapie (n=20); jiná imunosupresivní terapie (n=15) a HIV infekce (n=8). Bezpečnostní profil nirsevimabu byl konzistentní s profilem, který se očekává u populace imunokompromitovaných dětí a s bezpečnostním profilem nirsevimabu u donošených a nedonošených dětí GA $\geq$ 29 týdnů (D5290C00003 a MELODY).

Bezpečnostní profil nirsevimabu u dětí během jejich druhé sezóny RSV byl konzistentní s bezpečnostním profilem nirsevimabu pozorovaným během jejich první sezóny RSV.

Malé děti narozené v termínu či předčasně a vstupující do své první sezóny RSV

Bezpečnost nirsevimabu byla také hodnocena ve studii HARMONIE, randomizované otevřené multicentrické studii u 8 034 v termínu a předčasně narozených malých dětí (GV $\geq$ 29 týdnů) vstupujících do první sezóny RSV (nevhodní pro palivizumab), kteří dostávali nirsevimab (n=4 016) nebo žádnou intervenci (n=4 018) jako prevenci hospitalizace v důsledku infekce dolních cest dýchacích respiračním syncytiálním virem (RSV LRTI). Bezpečnostní profil nirsevimabu podávaného v první sezóně RSV byl konzistentní s bezpečnostním profilem nirsevimabu v placebem kontrolovaných studiích (D5290C00003 a MELODY).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Neexistuje žádná specifická léčba předávkování nirsevimabem. V případě předávkování má být jedinec sledován pro výskyt nežádoucích účinků a má mu být poskytnuta odpovídající symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hyperimunní séra a imunoglobuliny, antivirové monoklonální protilátky, ATC kód: J06BD08

Mechanismus účinku

Nirsevimab je rekombinantní neutralizační humánní IgG1κ dlouhodobě působící monoklonální protilátka k prefuzní konformaci F proteinu RSV, která byla modifikována trojitou aminokyselinovou substitucí (YTE) v oblasti Fc, aby se prodloužil poločas rozpadu v séru. Nirsevimab se váže na vysoce konzervovaný epitop v antigenním místě Ø na prefuzním proteinu s disociačními konstantami $KD = 0,12 \text{ nM}$ a $KD = 1,22 \text{ nM}$ pro kmeny RSV podtypu A resp. B. Nirsevimab inhibuje zásadní krok membránové fúze v procesu vstupu viru, neutralizuje virus a blokuje fúzi mezi buňkami.

Farmakodynamické účinky

Antivirová aktivita

Neutralizační aktivita nirsevimabu proti RSV na buněčné kultuře byla měřena v modelu odpovědi na dávku s použitím kultivovaných buněk Hep-2. Nirsevimab neutralizoval izoláty RSV A a RSV B s mediánem hodnot EC_{50} 3,2 ng/ml (v rozmezí 0,48 až 15 ng/ml) a 2,9 ng/ml (v rozmezí 0,3 až 59,7 ng/ml). Klinické izoláty RSV (70 RSV A a 49 RSV B) byly shromážděny v letech 2003 až 2017 od subjektů ze Spojených států, Austrálie, Nizozemska, Itálie, Číny a Izraele a kódovaly nejběžnější polymorfismy sekvence F RSV nalezené mezi cirkulujícími kmeny.

Nirsevimab prokázal *in vitro* vazbu na imobilizované lidské FcγR (FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB a FcγRIII) a ekvivalentní neutralizační aktivitu ve srovnání s parentálními monoklonálními protilátkami, IG7 a IG7 TM (Fc oblast modifikovaná pro snížení vazby FcR a efektorové funkce). V modelu infekce RSV u křečků bavlíkových vykazovaly IG7 a IG7 TM srovnatelné, na dávce závislé, snížení replikace RSV v plicích a na nosních skořepkách, což silně naznačuje, že ochrana před infekcí RSV je závislá spíše na neutralizační aktivitě nirsevimabu než na efektorové funkci zprostředkované Fc.

Antivirová rezistence

V buněčné kultuře

Únikové varianty byly vybrány po třech pasážováních v buněčné kultuře kmenů RSV A2 a B9320 v přítomnosti nirsevimabu. Rekombinantní varianty RSV A, které vykazovaly sníženou citlivost na nirsevimab, zahrnovaly varianty s identifikovanými substitucemi N67I+N208Y (103násobně ve srovnání s referencí). Rekombinantní varianty RSV B, které vykazovaly sníženou citlivost na nirsevimab, zahrnovaly varianty s identifikovanými substitucemi N208D (>90 000krát), N208S (>24 000krát), K68N+N201S (>13 000násobně) nebo K68N+N2008S (>9násobně). Všechny rezistence spojené se substitucí identifikované mezi neutralizačními únikovými variantami byly lokalizovány ve vazebném místě nirsevimabu (aminokyseliny 62-69 a 196-212) a bylo prokázáno, že snižují vazebnou afinitu k proteinu RSV F.

V klinických studiích

Ve studiích MELODY, MEDLEY a MUSIC neměl žádný subjekt s lékařsky ošetřenou RSV infekcí dolních cest dýchacích (MA RSV LRTI) izolát RSV obsahující substituce spojené s rezistencí na nirsevimab v jakékoli léčebné skupině.

V D5290C00003 (subjekty, které dostaly jednorázovou dávku 50 mg nirsevimabu bez ohledu na tělesnou hmotnost v době podání dávky), 2 ze 40 subjektů ve skupině s nirsevimabem s MA RSV LRTI měly izolát RSV obsahující substituce spojené s rezistencí na nirsevimab. Žádný subjekt ve skupině s placebem neměl izolát RSV obsahující substituci spojenou s rezistencí na nirsevimab. Rekombinantní varianty RSV B obsahující identifikované variace sekvence proteinu I64T+K68E+I206M+Q209R (>447,1násobek) nebo N208S (>386,6násobek) F proteinu ve vazebném místě nirsevimabu propůjčily sníženou citlivost k neutralizaci nirsevimabu.

Nirsevimab si zachoval aktivitu proti rekombinantnímu RSV nesoucímu substituce spojené s rezistencí k palivizumabu identifikované v molekulárně epidemiologických studiích a ve variantách

palivizumabu unikajícímu neutralizaci. Je možné, že varianty rezistentní na nirsevimab by mohly mít zkříženou rezistenci na jiné monoklonální protilátky zacílené na F protein RSV.

Imunogenita

Protilátky proti léčivu (ADA) byly běžně detekovány.

Použitý test imunogenity má omezení při detekci časného nástupu tvorby ADA (před dnem 361) v přítomnosti vysokých koncentrací léčiva, proto nemusela být incidence ADA jednoznačně stanovena. Vliv na clearance nirsevimabu není jasný. Subjekty, které byly ADA-pozitivní ke dni 361, měly snížené koncentrace nirsevimabu ve dni 361 ve srovnání se subjekty, které dostaly nirsevimab a byly ADA-negativní.

Vliv ADA na účinnost nirsevimabu nebyl stanoven. Nebyl pozorován žádný důkaz vlivu ADA na bezpečnost.

Klinická účinnost

Účinnost a bezpečnost nirsevimabu byly hodnoceny ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných multicentrických studiích (D5290C00003 [fáze IIb] a MELODY [fáze III]) k prevenci MA RSV LRTI v termínu a předčasně narozených malých dětí (GA ≥ 29 týdnů) v jejich první sezóně RSV. Bezpečnost a farmakokinetika nirsevimabu byly také hodnoceny v randomizované, dvojitě zaslepené, multicentrické studii kontrolované palivizumabem (MEDLEY [Fáze II/III]) u malých dětí GA < 35 týdnů s vyšším rizikem závažného onemocnění RSV, včetně extrémně předčasně narozených malých dětí (GA < 29 týdnů) a malých dětí s chronickým plicním onemocněním nedonošených nebo hemodynamicky významnou vrozenou srdeční vadou, které vstupují do své první sezóny RSV, a dětí s chronickým plicním onemocněním nedonošených nebo hemodynamicky významnou vrozenou srdeční vadou vstupujících do jejich druhé sezóny RSV. Bezpečnost a farmakokinetika nirsevimabu byly též hodnoceny v otevřené nekontrolované multicentrické studii s podáním jednorázové dávky (MUSIC [Fáze II]) u imunokompromitovaných dětí ve věku ≤ 24 měsíců.

Účinnost a bezpečnost nirsevimabu byly také hodnoceny v jedné randomizované otevřené multicentrické studii (HARMONIE, fáze IIIb), ve srovnání s žádnou intervencí, kvůli prevenci RSV LRTI hospitalizace u v termínu a předčasně narozených malých dětí (GV ≥ 29 týdnů) narozených během první sezóny RSV nebo do ní vstupujících (nevhodní pro palivizumab).

Účinnost proti MA RSV LRTI, MA RSV LRTI hospitalizaci a velmi těžké MA RSV LRTI u v termínu a předčasně narozených malých dětí (D5290C00003 a MELODY)

Studie D5290C00003 randomizovala celkem 1453 velmi a středně předčasně narozených malých dětí (GA ≥ 29 až < 35 týdnů), které vstoupily do své první sezóny RSV (2:1), aby dostaly jednu intramuskulární dávku 50 mg nirsevimabu nebo placebo. Při randomizaci bylo 20,3 % v GA ≥ 29 až < 32 týdnů; 79,7 % bylo v GA ≥ 32 až < 35 týdnů; 52,4 % byli chlapci; 72,2 % byli běloši; 17,6 % bylo afrického původu; 1,0 % byli Asijci; 59,5 % mělo tělesnou hmotnost < 5 kg (17,0 % < 2,5 kg); 17,3 % malých dětí bylo ve věku $\leq 1,0$ měsíce, 35,9 % bylo ve věku > 1,0 až $\leq 3,0$ měsíce, 32,6 % bylo ve věku > 3,0 až $\leq 6,0$ měsíce a 14,2 % bylo > 6,0 měsíce.

Studie MELODY (primární kohorta) randomizovala celkem 1490 donošených a pozdně předčasně narozených malých dětí (GA ≥ 35 týdnů), které vstoupily do své první sezóny RSV (2:1), aby dostali jednu intramuskulární dávku nirsevimabu (50 mg nirsevimabu, pokud byla jejich tělesná hmotnost < 5 kg nebo 100 mg nirsevimabu, pokud je jejich hmotnost ≥ 5 kg v době podání) nebo placebo. Při randomizaci bylo 14,0 % v GA ≥ 35 až < 37 týdnů; 86,0 % bylo v GA ≥ 37 týdnů; 51,6 % byli chlapci; 53,5 % byli běloši; 28,4 % bylo afrického původu; 3,6 % byli Asijci; 40,0 % s tělesnou hmotností < 5 kg (2,5 % < 2,5 kg); 24,5 % malých dětí bylo ve věku $\leq 1,0$ měsíce, 33,4 % bylo ve

věku > 1,0 až ≤ 3,0 měsíce, 32,1 % bylo ve věku > 3,0 až ≤ 6,0 měsíce a 10,0 % bylo ve věku > 6,0 měsíce.

Ze studií byly vyloučeny malé děti s anamnézou chronického onemocnění plic nedonošených /bronchopulmonální dysplazie nebo hemodynamicky významné vrozené srdeční vady (kromě malých dětí s nekomplikovanou vrozenou srdeční vadou). Demografické a výchozí charakteristiky byly srovnatelné mezi skupinou s nirsevimabem a skupinou s placebem v obou studiích.

Primárním cílovým parametrem pro D5290C00003 a MELODY (primární kohorta) byla incidence lékařsky ošetřené infekce dolních cest dýchacích (včetně hospitalizace) způsobené RT-PCR potvrzeným RSV (MA RSV LRTI), charakterizované převážně jako bronchiolitida nebo pneumonie, během 150 dnů po podání dávky. Znamky LRTI byly definovány jedním z následujících nálezů při fyzikálním vyšetření indikujícím postižení dolních cest dýchacích (např. chropy, šelesty, krepitus nebo sípání); a alespoň jedna známka klinické závažnosti (zvýšená dechová frekvence, hypoxemie, akutní hypoxické nebo ventilační selhání, nově vzniklá apnoe, rozšiřování chřípí, retrakce, chrčení nebo dehydratace v důsledku respirační tísně). Sekundárním cílovým parametrem byla incidence hospitalizací u malých dětí s MA RSV LRTI. Hospitalizace RSV byla definována jako hospitalizace pro LRTI s pozitivním testem RSV, nebo zhoršením respiračního stavu a pozitivním testem RSV u již hospitalizovaného pacienta. Byla také hodnocena velmi závažná MA RSV LRTI, definovaná jako MA RSV LRTI s hospitalizací a požadavkem na doplňkový kyslík nebo intravenózní tekutiny.

Účinnost nirsevimabu u v termínu a předčasně narozených malých dětí (GA ≥ 29 týdnů) vstupujících do své první sezóny RSV proti MA RSV LRTI, MA RSV LRTI s hospitalizací a velmi těžkým MA RSV LRTI je znázorněna v tabulce 2).

Tabulka 2: Účinnost u v termínu a předčasně narozených malých dětí proti MA RSV LRTI, MA RSV LRTI s hospitalizací a velmi těžké MA RSV LRTI do 150 dnů po dávce, D5290C00003 a MELODY (primární kohorta)

Skupina	Léčba	n	Incidence % (n)	Účinnost ^a (95% CI)
Účinnost u malých dětí proti MA RSV LRTI po dobu 150 dnů po dávce				
Velmi a středně předčasně narozené malé děti GA ≥ 29 až < 35 týdnů (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	2,6 (25)	70,1% (52,3; 81,2) ^c
	Placebo	484	9,5 (46)	
Donošené a pozdně předčasně narozené malé děti GA ≥ 35 týdnů (MELODY primární kohorta)	Nirsevimab	994	1,2 (12)	74,5% (49,6; 87,1) ^c
	Placebo	496	5,0 (25)	
Účinnost u malých dětí proti MA RSV LRTI s hospitalizací do 150 dnů po dávce				
Velmi a středně předčasně narozené malé děti GA ≥ 29 až < 35 týdnů (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	0,8 (8)	78,4% (51,9; 90,3) ^c
	Placebo	484	4,1 (20)	
Donošené a pozdně předčasně narozené malé dětiGA ≥ 35 týdnů (MELODY primární kohorta)	Nirsevimab	994	0,6 (6)	62,1% (-8,6; 86,8)
	Placebo	496	1,6 (8)	
Účinnost u malých dětí proti velmi těžké MA RSV LRTI do 150 dnů po dávce				
Velmi a středně předčasně narozené malé dětiGA ≥ 29 až < 35 týdnů (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	0,4 (4)	87,5% (62,9; 95,8) ^d
	Placebo	484	3,3 (16)	
Donošené a pozdně předčasně narozené malé děti GA ≥ 35 týdnů (MELODY primární kohorta)	Nirsevimab	994	0,5 (5)	64,2% (-12,1; 88,6) ^d
	Placebo	496	1,4 (7)	

^a Založeno na relativním snížení rizika oproti placebu

^b Všechny subjekty, které dostaly 50 mg, nezávisle na hmotnosti v době dávkování.

^c Předem specifikovaná řízená multiplicita; p-hodnota ≤ 0,001.

^d Nekontrolovaná multiplicita.

Analýzy podskupin primárního cílového parametru účinnosti podle gestačního věku, pohlaví, rasy a regionu ukázaly, že výsledky byly v souladu s celkovou populací.

Byla hodnocena závažnost průlomových případů pacientů hospitalizovaných pro MA RSV LRTI. Procento subjektů, které vyžadovaly doplňkový kyslík, bylo 44,4 % (4/9) vs. 81,0 % (17/21), subjektů, které vyžadovaly kontinuální pozitivní tlak v dýchacích cestách [CPAP]/vysokoprůtokovou nosní kanylu [HFNC], bylo 11,1 % (1/9) vs. 23,8 % (5/21) a 0 % (0/9) vs. 28,6 % (6/21) subjektů bylo přijato na jednotku intenzivní péče ve skupině s nirsevimabem vs. placebo.

Po primární analýze pokračovala studie MELODY v zařazování malých dětí a celkem bylo randomizováno 3012 malých dětí, které dostávaly přípravek Beyfortus (n=2009) nebo placebo (n=1003). Účinnost nirsevimabu proti MA RSV LRTI, MA RSV LRTI s hospitalizací a velmi závažným MA RSV LRTI během 150 dnů po podání dávky byla stanovena jako relativní snížení rizika o 76,4 % (95% CI 62,3; 85,2), 76,8 % (95% CI 49,4; 89,4) a 78,6 % (95 % CI 48,8; 91,0).

Míra výskytu MA RSV LRTI ve druhé sezóně (den 361 až 510 po dávce) byla podobná v obou léčebných skupinách [19 (1,%) příjemců nirsevimabu a 10 (1,0 %) příjemců placeba].

Účinnost proti MA RSV LRTI u malých dětí s vyšším rizikem a dětí, u nichž přetrvává riziko závažného onemocnění RSV během jejich druhé sezóny RSV (MEDLEY a MUSIC)

Studie MEDLEY randomizovala celkem 925 malých dětí s vyšším rizikem těžkého onemocnění RSV, včetně malých dětí s chronickým plicním onemocněním nedonošených nebo hemodynamicky významnou vrozenou srdeční vadou a předčasně narozených dětí GA < 35 týdnů, které vstoupily do své první sezóny RSV. Malé děti dostaly jednu intramuskulární dávku (2:1) nirsevimabu (50 mg nirsevimabu, pokud byla jejich tělesná hmotnost < 5 kg nebo 100 mg nirsevimabu, pokud byla jejich tělesná hmotnost ≥ 5 kg v době podání) následovanou 4 intramuskulárními dávkami placeba jednou měsíčně nebo 5 intramuskulárních dávek palivizumabu v dávce 15 mg/kg jednou měsíčně. Při randomizaci bylo 21,6 % v GA < 29 týdnů; 21,5 % bylo v GA ≥ 29 až < 32 týdnů; 41,9 % bylo v GA ≥ 32 až < 35 týdnů; 14,9 % bylo GA ≥ 35 týdnů. Z těchto dětí mělo 23,5 % chronické onemocnění plic nedonošených; 11,2 % mělo hemodynamicky významnou vrozenou srdeční vadu; 53,5 % byli chlapci; 79,2 % byli běloši; 9,5 % bylo afrického původu; 5,4 % byli Asijci; 56,5 % mělo tělesnou hmotnost < 5 kg (9,7 % mělo tělesnou hmotnost < 2,5 kg); 11,4 % malých dětí bylo ve věku ≤ 1,0 měsíce, 33,8 % bylo ve věku > 1,0 až ≤ 3,0 měsíce, 33,6 % bylo ve věku > 3,0 měsíce až ≤ 6,0 měsíce a 21,2 % bylo ve věku > 6,0 měsíce.

Děti s vyšším rizikem závažného onemocnění RSV s chronickým onemocněním plic nedonošených nebo hemodynamicky významnou vrozenou srdeční vadou ve věku ≤ 24 měsíců, u nichž přetrvává riziko závažného onemocnění, pokračovaly ve studii druhou sezónu RSV. Subjekty, které dostaly nirsevimab během jejich první sezóny RSV, dostaly při jejich vstupu do jejich druhé sezóny RSV druhou jednorázovou dávku 200 mg nirsevimabu (n=180), následovanou 4 intramuskulárními dávkami placeba jednou měsíčně. Subjekty, které dostaly palivizumab během jejich první sezóny RSV, byly při vstupu do jejich druhé sezóny RSV znovu randomizovány v poměru 1:1 do skupiny buď s nirsevimabem, anebo s palivizumabem. Subjekty ve skupině s nirsevimabem (n=40) dostaly jednotlivou fixní dávku 200 mg následovanou 4 intramuskulárními dávkami placeba jednou měsíčně. Subjekty ve skupině s palivizumabem (n=42) dostaly 5 intramuskulárních injekcí palivizumabu v dávce 15 mg/kg jednou měsíčně. Z těchto dětí mělo 72,1% chronické onemocnění plic nedonošených; 30,9% hemodynamicky významnou vrozenou srdeční vadu; 57,6% bylo mužského pohlaví; 85,9% bylo bílé rasy; 4,6% bylo afrického původu; 5,7% bylo Asijců a 2,3% mělo tělesnou hmotnost <7 kg. Demografické a základní charakteristiky byly srovnatelné mezi skupinami s nirsevimabem/nirsevimabem, palivizumabem/nirsevimabem a palivizumabem/ palivizumabem.

Účinnost nirsevimabu u malých dětí s vyšším rizikem závažného onemocnění RSV, včetně extrémně nedonošených dětí (GA <29 týdnů) vstupujících do jejich první sezóny RSV, a dětí s chronickým onemocněním plic nedonošených nebo hemodynamicky významnou vrozenou srdeční vadou ve věku

≤24 měsíců vstupujících do jejich první nebo druhé sezóny RSV, je stanovena extrapolací z účinnosti nirsevimabu v D5290C00003 a MELODY (primární kohorta) na základě farmakokinetické expozice (viz bod 5.2). V MEDLEY byla incidence MA RSV LRTI během 150 dnů po dávce 0,6 % (4/616) ve skupině s nirsevimabem a 1,0 % (3/309) ve skupině s palivizumabem v první sezóně RSV. Ve druhé sezóně RSV se nevyskytly žádné případy MA RSV LRTI během 150 dní po dávce.

Ve studii MUSIC je účinnost u 100 imunokompromitovaných dětí ve věku ≤24 měsíců, které dostaly doporučenou dávku nirsevimabu, stanovena extrapolací z účinnosti nirsevimabu ve studiích D5290C00003 a MELODY (primární kohorta) na základě farmakokinetické expozice (viz bod 5.2). Nevyskytly se žádné případy MA RSV LRTI během 150 dní po dávce.

Účinnost proti RSV LRTI hospitalizaci u v termínu a předčasně narozených malých dětí (HARMONIE)

Studie HARMONIE randomizovala celkem 8 058 v termínu a předčasně narozených malých dětí (GV ≥ 29) narozených během první sezóny RSV nebo do ní vstupujících, aby jim byla podána jednorázová intramuskulární dávka nirsevimabu (50 mg, pokud byla v době podání tělesná hmotnost < 5 kg, nebo 100 mg, pokud byla v době podání tělesná hmotnost ≥ 5 kg) nebo bez intervence. Při randomizaci byl medián věku 4 měsíce (rozmezí: 0 až 12 měsíců). 48,6 % malých dětí bylo ve věku ≤ 3 měsíce; 23,7 % bylo ve věku >3 až ≤6 měsíců; a 27,7 % bylo ve věku > 6 měsíců. Z těchto malých dětí bylo 52,1 % mužského pohlaví a 47,9 % ženského pohlaví. Polovina malých dětí se narodila během sezóny RSV. Většina účastníků byla narozená v termínu s gestačním věkem při narození ≥ 37 týdnů (85,2 %).

Primárním cílovým parametrem studie HARMONIE byla celková incidence RSV LRTI hospitalizace během sezóny RSV u v termínu a předčasně narozených malých dětí způsobená potvrzenou infekcí RSV. Účinnost nirsevimabu v prevenci RSV LRTI hospitalizace ve srovnání s žádnou intervencí byla odhadnuta s ohledem na dobu sledování k napodobení použití v reálných podmínkách. Medián doby sledování účastníků byl 2,3 měsíce (rozmezí: 0 až 7,0 měsíců) ve skupině s nirsevimabem a 2,0 měsíce (rozmezí: 0 až 6,8 měsíce) ve skupině bez intervence.

K RSV LRTI hospitalizaci došlo u 11 ze 4 037 malých dětí ve skupině s nirsevimabem (míra výskytu = 0,001) a u 60 ze 4 021 malých dětí ve skupině bez intervence (míra výskytu = 0,006), což odpovídá účinnosti 83,2 % (95% CI, 67,8 až 92,0) v prevenci RSV LRTI hospitalizací během sezóny RSV, a účinnost přetrvávala 180 dní po podání/randomizaci (82,7 %; 95% CI, 67,8 až 91,5).

Doba trvání ochrany

Na základě klinických a farmakokinetických dat trvá ochrana poskytovaná nirsevimabem nejméně 5 – 6 měsíců.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti nirsevimabu jsou založeny na datech z jednotlivých studií a populačních farmakokinetických analýz. Farmakokinetika nirsevimabu byla úměrná dávce u dětí a dospělých po podání klinicky relevantních intramuskulárních dávek v rozmezí dávek 25 mg až 300 mg.

Absorpce

Po intramuskulárním podání bylo maximální koncentrace dosaženo během 6 dnů (rozmezí 1 až 28 dnů) a odhadovaná absolutní biologická dostupnost byla 84 %.

Distribuce

Odhadovaný centrální a periferní distribuční objem nirsevimabu byl 216 ml a 261 ml pro malé děti o tělesné hmotnosti 5 kg. Distribuční objem se zvyšuje s rostoucí tělesnou hmotností.

Biotransformace

Nirsevimab je lidská monoklonální protilátka IgG1κ, která je degradována proteolytickými enzymy široce distribuovanými v těle a není metabolizována jaterními enzymy.

Eliminace

Jako typická monoklonální protilátka je nirsevimab eliminován intracelulárním katabolismem a při klinicky testovaných dávkách neexistuje žádný důkaz o cílové clearance.

Odhadovaná clearance nirsevimabu byla 3,42 ml/den pro malé děti o tělesné hmotnosti 5 kg a terminální poločas byl přibližně 71 dní. Clearance nirsevimabu se zvyšuje s rostoucí tělesnou hmotností.

Zvláštní populace

Rasa

Rasa neměla klinicky relevantní vliv.

Porucha funkce ledvin

Jako typická monoklonální protilátka IgG se nirsevimab nevyklučuje ledvinami kvůli své velké molekulové hmotnosti, neočekává se, že by změna funkce ledvin ovlivňovala clearance nirsevimabu. U jednoho jedince s nefrotickým syndromem však byla v klinických studiích pozorována zvýšená clearance nirsevimabu.

Porucha funkce jater

Monoklonální protilátky IgG nejsou primárně odstraňovány jaterní cestou. U některých jedinců s chronickým jaterním onemocněním, které může souviset se ztrátami proteinů, byla v klinických studiích pozorována zvýšená clearance nirsevimabu.

Malé děti s vyšším rizikem a děti, u nichž přetrvává riziko závažného onemocnění RSV během jejich druhé sezóny RSV

Nebyl zjištěn významný vliv chronického onemocnění plic nedonošených nebo hemodynamicky významné vrozené srdeční vady na farmakokinetiku nirsevimabu. Sérové koncentrace ke dni 151 ve studii MEDLEY byly srovnatelné s koncentracemi ve studii MELODY.

U dětí s chronickým onemocněním plic nedonošených nebo hemodynamicky významnou vrozenou srdeční vadou (MEDLEY) a u imunokompromitovaných dětí (MUSIC), které dostávaly intramuskulární dávku 200 mg nirsevimabu během jejich druhé sezóny, byly sérové expozice nirsevimabu lehce vyšší s podstatným překryvem pozorovaným ve studii MELODY (viz tabulka 3).

Tabulka 3: Expozice intramuskulární dávce nirsevimabu, průměr (standardní odchylka) [rozměří], derivováno na základě farmakokinetických parametrů individuálních populací

Studie/Sezóna	n (AUC)	AUC ₀₋₃₆₅ mg*den/ml	AUC _{výchozí CL} mg*den/ml	n (den 151 sérová koncentrace)	den 151 (sérová koncentrace) µg/ml
MELODY (Primární kohorta)	954	12,2 (3,5) [3,3-24,9]	21,3 (6,5) [5,2-48,7]	636	26,6 (11,1) [2,1-76,6]
MEDLEY/Sezóna 1	591	12,3 (3,3) [4,1-23,4]	22,6 (6,2) [7-43,8]	457	27,8 (11,1) [2,1-66,2]

MEDLEY/ Sezóna 2	189	21,5 (5,5) [7,5-41,9]	23,6 (7,8) [8,2-56,4]	163	55,6 (22,8) [11,2-189,3]
MUSIC/ Sezóna 1	46	11,2 (4,3) [1,2-24,6]	16,7 (7,3) [3,1-43,4]	37	25,6 (13,4) [5,1-67,4]
MUSIC/ Sezóna 2	50	16 (6,3) [2,2-25,5]	21 (8,4) [5,6-35,5]	42	33,2 (19,3) [0,9-68,5]

AUC_{0-365} = plocha pod křivkou sérové koncentrace v čase 0-365 dní po dávce, $AUC_{výchozí\ CL}$ = plocha pod křivkou sérové koncentrace v čase odvozená z *post hoc* hodnot clearance při dávkování, den 151 sérová koncentrace = koncentrace ve dni 151, den návštěvy 151 ± 14 dní.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Ve studiích D5290C00003 a MELODY (primární kohorta) byla pozorována pozitivní korelace mezi sérovou AUC (plocha pod křivkou), na základě clearance na počátku léčby, nad 12,8 mg*den/ml a nižší incidencí MA RSV LRTI. Na základě těchto výsledků byl zvolen doporučený dávkový režim sestávající z intramuskulární dávky 50 mg nebo 100 mg pro malé děti v jejich první sezóně RSV a z intramuskulární dávky 200 mg u dětí vstupujících do jejich druhé sezóny RSV.

Ve studii MEDLEY > 80 % kojenců s vyšším rizikem závažného onemocnění RSV, včetně kojenců narozených extrémně předčasně (GA < 29 týdnů) vstupujících do jejich první sezóny RSV a kojenců/děti s chronickým onemocněním plic nedonošených nebo hemodynamicky významnou vrozenou srdeční vadou, vstupujících do jejich první nebo druhé sezóny RSV, dosáhlo expozice nirsevimabem spojené s ochranou RSV (sérová AUC nad 12,8 mg*den/ml) po jedné dávce (viz bod 5.1).

Ve studii MUSIC dosáhlo 75 % (72/96) imunokompromitovaných dětí vstupujících do jejich první nebo druhé sezóny RSV expozice nirsevimabu spojené s ochranou proti RSV. Po vyloučení 14 dětí se zvýšenou clearance nirsevimabu dosáhlo 87 % (71/82) dětí expozic nirsevimabu spojených se ochranou proti RSV.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje na základě studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a studií zkřížené reaktivity tkání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Histidin-hydrochlorid
Arginin-hydrochlorid
Sacharosa
Polysorbát 80 (E 433)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

Přípravek Beyfortus může být uchováván při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C), pokud je chráněn před světlem, po dobu maximálně 48 hodin. Po uplynutí této doby musí být injekční stříkačka zlikvidována.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Netřeste a nevystavujte přímému teplu.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Předplněná injekční stříkačka ze silikonizovaného skla třídy I se závitem Luer lock a s pístem potaženým FluroTec.

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 0,5 ml nebo 1 ml roztoku.

Velikosti balení:

- 1 nebo 5 předplněných injekčních stříkaček bez jehel.
- 1 předplněná injekční stříkačka zabalená se dvěma samostatnými jehlami různých velikostí.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tento léčivý přípravek má být podáván vyškoleným zdravotnickým pracovníkem za použití aseptických technik k zajištění sterility.

Před podáním léčivého přípravku vizuálně zkontrolujte, zda neobsahuje částice a nezměnil barvu. Tento přípravek je čirý až opalizující, bezbarvý až žlutý roztok. Přípravek nepodávejte, pokud je tekutina zakalená, má změněnou barvu nebo obsahuje velké částice nebo cizorodé částice.

Nepoužívejte, pokud předplněná injekční stříkačka spadla nebo byla poškozena nebo byl porušen uzávěr garantující neporušenost obalu na krabičce.

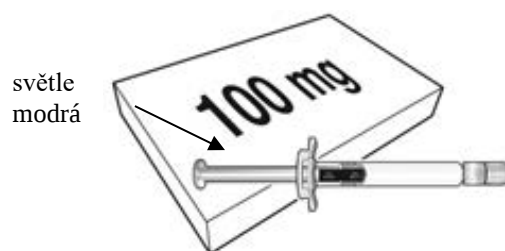
Pokyny pro podání

Přípravek Beyfortus je dostupný jako 50mg a 100mg předplněná injekční stříkačka. Zkontrolujte štítky na krabičce přípravku Beyfortus a předplněné injekční stříkačky, abyste se ujistili, že jste vybrali správnou sílu přípravku, 50mg nebo 100mg podle potřeby.

Beyfortus 50 mg (50 mg/0,5 ml) předplněná injekční stříkačka s purpurovým pístem.

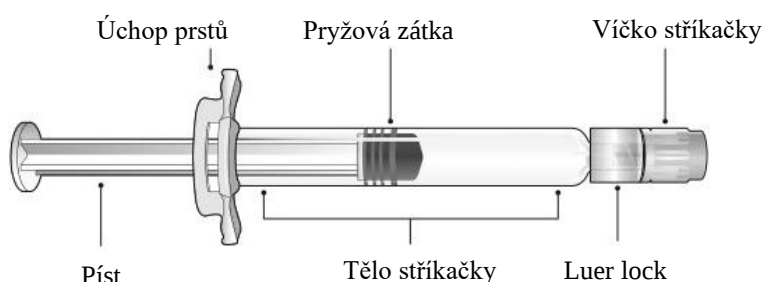


Beyfortus 100 mg (100 mg/1 ml) předplněná injekční stříkačka se světle modrým pístem.



Na obrázku 1 jsou uvedeny součásti předplněné injekční stříkačky.

Obrázek 1: Součásti injekční stříkačky Luer lock



Krok 1: Držte injekční stříkačku Luer lock v jedné ruce (nedržte píst nebo tělo stříkačky) a druhou rukou odšroubujte víčko injekční stříkačky otáčením proti směru hodinových ručiček.

Krok 2: Připojte jehlu Luer lock k předplněné injekční stříkačce jemným otáčením jehly ve směru hodinových ručiček na předplněnou injekční stříkačku, dokud neucítíte lehký odpor.

Krok 3: Jednou rukou držte tělo stříkačky a druhou rukou opatrně stáhněte kryt jehly. Při odstraňování krytu jehly nadržte píst, protože by se pryžová zátka mohla pohnout. Nedotýkejte se jehly a jehlou se nedotýkejte žádného povrchu. Nenasazujte kryt jehly zpět na jehlu ani jehlu neoddělujte od injekční stříkačky.

Krok 4: Celý obsah předplněné injekční stříkačky aplikujte jako intramuskulární injekci, nejlépe do anterolaterální strany stehna. *M. gluteus* nemá být rutinně používán jako místo injekce kvůli riziku poškození *n. ischiadici*.

Krok 5: Použitou injekční stříkačku spolu s jehlou ihned vyhoďte do nádoby na ostré předměty nebo v souladu s místními požadavky.

Pokud jsou nutné dvě injekce, opakujte kroky 1–5 a aplikujte do jiného místa vpichu.

Likvidace

Jedna předplněná injekční stříkačka je určena pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail

94250 Gentilly
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1689/001	50 mg, 1 jednodávková předplněná injekční stříkačka
EU/1/22/1689/002	50 mg, 1 jednodávková předplněná injekční stříkačka s jehlami
EU/1/22/1689/003	50 mg, 5 jednodávkových předplněných injekčních stříkaček
EU/1/22/1689/004	100 mg, 1 jednodávková předplněná injekční stříkačka
EU/1/22/1689/005	100 mg, 1 jednodávková předplněná injekční stříkačka s jehlami
EU/1/22/1689/006	100 mg, 5 jednodávkových předplněných injekčních stříkaček

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31. října 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

AstraZeneca Pharmaceuticals LP Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, Maryland
21703
Spojené státy americké

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu,
Incheon, 21987,
Korejská republika

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

AstraZeneca AB
Karlebyhusentren, Astraallen
152 57 Södertälje
Švédsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,

- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA NA 1 NEBO 5 PŘEDPLNĚNÝCH STŘÍKAČEK; S JEHLAMI NEBO BEZ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Beyfortus 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
nirsevimab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 50 mg nirsevimabu v 0,5 ml (100 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, histidin-hydrochlorid, arginin-hydrochlorid, sacharosa, polysorbát 80 (E433), voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka
1 předplněná injekční stříkačka se 2 jehlami
5 předplněných injekčních stříkaček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem, netřeste a nevystavujte přímému teplu.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1689/001	1 předplněná injekční stříkačka
EU/1/22/1689/002	1 předplněná injekční stříkačka se 2 jehlami
EU/1/22/1689/003	5 předplněných injekčních stříkaček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Beyfortus 50 mg injekce
nirsevimab
i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**KRABÍČKA NA 1 NEBO 5 PŘEDPLNĚNÝCH STŘÍKAČEK; S JEHLAMI NEBO BEZ****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Beyfortus 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
nirsevimab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 100 mg nirsevimabu v 1 ml (100 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, histidin-hydrochlorid, arginin-hydrochlorid, sacharosa, polysorbát 80 (E433), voda pro injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka
1 předplněná injekční stříkačka se 2 jehlami
5 předplněných injekčních stříkaček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární použití
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem, netřeste a nevystavujte přímému teplu.
Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1689/004	1 předplněná injekční stříkačka
EU/1/22/1689/005	1 předplněná injekční stříkačka se 2 jehlami
EU/1/22/1689/006	5 předplněná injekční stříkačka

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Beyfortus 100 mg injekce
nirsevimab
i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Beyfortus 50 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce Beyfortus 100 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce nirsevimab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než bude Vašemu dítěti podán tento přípravek, protože obsahuje důležité informace pro Vás a Vaše dítě.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Beyfortus a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než je přípravek Beyfortus podán Vašemu dítěti
3. Jak a kdy se přípravek Beyfortus podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Beyfortus uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Beyfortus a k čemu se používá

Co je přípravek Beyfortus

Beyfortus je lék podávaný ve formě injekce k ochraně dětí do věku 2 let před respiračním syncytiálním virem (RSV). RSV je běžný virus postihující dýchací cesty, který obvykle způsobuje mírné příznaky podobné nachlazení. Zejména u dětí náchylných k onemocnění a starších dospělých však může RSV způsobit závažné onemocnění, včetně bronchiolitidy (zánět drobných průdušek - průdušinek) a pneumonie (zápal plic), které mohou vést k hospitalizaci nebo dokonce úmrtí. Virus je obvykle častější během zimy.

Beyfortus obsahuje léčivou látku nirsevimab, což je protilátka [protein (bílkovina) určený k navázání na konkrétní cíl], která se váže na protein, který RSV potřebuje k infikování těla. Navázáním na tento protein Beyfortus blokuje jeho působení, čímž brání viru ve vstupu do lidských buněk a jejich infikování.

K čemu se přípravek Beyfortus používá

Beyfortus je lék na ochranu Vašeho dítěte před onemocněním RSV.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než je přípravek Beyfortus podán Vašemu dítěti

Vašemu dítěti nesmí být přípravek Beyfortus podán, jestliže je alergické na nirsevimab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Informujte svého dětského lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud se to týká Vašeho dítěte. Pokud si nejste jistý(á), zeptejte se před podáním léku Vašeho dětského lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Pokud Vaše dítě vykazuje známky závažné alergické reakce, okamžitě kontaktujte lékaře.

Upozornění a opatření

Okamžitě informujte svého lékaře nebo vyhledejte lékařskou pomoc, pokud zaznamenáte jakékoli známky **alergické reakce**, jako jsou:

- potíže s dýcháním nebo polykáním
- otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla
- silné svědění kůže s červenou vyrážkou nebo vyvýšenými hrbolky

Před podáním přípravku Beyfortus Vašemu dítěti se poraďte se zdravotnickým pracovníkem, pokud má Vaše dítě nízký počet krevních destiček (které napomáhají srážení krve), problémy s krvácením nebo se mu snadno tvoří modřiny nebo pokud užívá antikoagulanty (léky k předcházení tvorby krevních sraženin).

U některých chronických zdravotních stavů, kdy dochází ke ztrátě většího množství bílkovin močí nebo střevem, například nefrotický syndrom a chronické onemocnění jater, může být ochrana přípravkem Beyfortus snížena.

Přípravek Beyfortus obsahuje 0,1 mg polysorbátu 80 v jedné 50mg dávce (0,5 ml) a 0,2 mg v jedné 100mg dávce (1 ml). Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud má Vaše dítě nějaké známé alergie.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento přípravek dětem a dospívajícím ve věku od 2 do 18 let, protože nebyl v této věkové skupině studován.

Další léčivé přípravky a přípravek Beyfortus

Není známo, že by se přípravek Beyfortus vzájemně ovlivňoval s jinými léky. Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které Vaše dítě užívá, které v nedávné době užívalo nebo které možná bude užívat.

Beyfortus může být podán současně s vakcínami, které jsou součástí národního očkovacího programu.

3. Jak a kdy se přípravek Beyfortus podává

Přípravek Beyfortus podává zdravotnický pracovník injekcí do svalu. Obvykle se podává do vnější části stehna.

Doporučená dávka je:

- 50 mg pro děti s tělesnou hmotností méně než 5 kg a 100 mg pro děti s tělesnou hmotností 5 kg nebo více v jejich první sezóně RSV.
- 200 mg pro děti, u nichž přetrvává riziko těžkého průběhu onemocnění RSV v jejich druhé sezóně RSV (podává se formou 2 injekcí po 100 mg do různých míst vpichu).

Přípravek Beyfortus má být podán před sezónou RSV. Výskyt viru je obvykle častější během zimy (známé jako sezóna RSV). Pokud se Vaše dítě narodí v zimě, přípravek Beyfortus má být podán po narození.

Pokud má Vaše dítě podstoupit operaci srdce (kardiochirurgický výkon), může mu být po operaci podána další dávka přípravku Beyfortus, aby byla zajištěna dostatečná ochrana po zbytek sezóny RSV.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky mohou zahrnovat:

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 dětí)

- vyrážka
- reakce v místě vpichu (tj. zarudnutí, otok a bolest v místě vpichu injekce)
- horečka

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- alergické reakce

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Beyfortus uchovávat

Lékař, lékárník nebo zdravotní sestra jsou odpovědní za uchovávání tohoto léčivého přípravku a správnou likvidaci veškerého nepoužitého přípravku. Následující informace jsou určeny pro zdravotnické pracovníky.

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a předplněné stříkačce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Po vyjmutí z chladničky musí být přípravek Beyfortus uchováván při pokojové teplotě (20 °C – 25 °C), chráněn před světlem a použit do 48 hodin nebo musí být zlikvidován.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Chraňte před mrazem, netřeste a nevystavujte přímému teplu.

Všechn nepoužitý lék nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Beyfortus obsahuje

Léčivou látkou je nirsevimab.

Jedna předplněná injekční stříkačka s 0,5 ml roztoku obsahuje 50 mg nirsevimabu.

Jedna předplněná injekční stříkačka s 1 ml roztoku obsahuje 100 mg nirsevimabu.

Dalšími složkami jsou: histidin, histidin-hydrochlorid, arginin-hydrochlorid, sacharosa, polysorbát 80 (E 433), voda pro injekci.

Jak přípravek Beyfortus vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Beyfortus je bezbarvý až žlutý injekční roztok.

Beyfortus je k dispozici jako:

- 1 nebo 5 předplněných injekčních stříkaček bez jehel.
- 1 předplněná injekční stříkačka zabalená se dvěma samostatnými jehlami různých velikostí.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francie

Výrobce

AstraZeneca AB
Karlabyhusentren, Astraallen
152 57 Södertälje
Švédsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 2 710.54.00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 4516 7000

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 54 54 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.

Τηλ: +30.210.8009111

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél: 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI

Tel: + 353 (0) 1 4035 600

Ísland

Vistor ehf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 2 710.54.00

Magyarország

sanofi-aventis zrt

Tel.: +36 1 505 0055

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

Sanofi-aventis Norge AS

Tlf: + 47 67 10 71 00

Österreich

Sanofi-Aventis GmbH

Tel: +43 1 80 185-0

Polska

Sanofi Sp. z o. o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: + 351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40(21) 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 8 634 50 00

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Pro zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků má být jasně zaznamenán název a číslo šarže podávaného přípravku.

Před podáním přípravku Beyfortus vizuálně zkontrolujte, zda neobsahuje částice a nezměnil barvu. Beyfortus je čirý až opalizující, bezbarvý až žlutý roztok. Beyfortus nepodávejte, pokud je tekutina zakalená, má změněnou barvu nebo obsahuje velké částice nebo cizorodé částice.

Nepoužívejte, pokud předplněná injekční stříkačka Beyfortus spadla nebo byla poškozena nebo byla porušen uzávěr garantující neporušenost obalu na krabici.

Aplikujte celý obsah předplněné injekční stříkačky jako intramuskulární injekci, nejlépe do anterolaterální části stehna. *M. gluteus* nemá být rutinně používán jako místo injekce kvůli riziku poškození *n.ischiadici*.