

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Beyfortus 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Beyfortus 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Beyfortus 50 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 50 mg di nirsevimab in 0,5 mL (100 mg/mL).

Beyfortus 100 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 100 mg di nirsevimab in 1 mL (100 mg/mL).

Nirsevimab è un anticorpo monoclonale umano di immunoglobulina G1kappa (IgG1κ) prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene 0,1 mg di polisorbato 80 (E433) in ogni dose da 50 mg (0,5 mL) e 0,2 mg in ogni dose da 100 mg (1 mL) (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile)

Soluzione di aspetto da limpido a opalescente, da incolore a giallo, con pH 6,0.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Beyfortus è indicato nella prevenzione della patologia delle vie respiratorie inferiori causata dal virus respiratorio sinciziale (VRS) nei

- i. Neonati e bambini nella prima infanzia durante la loro prima stagione di VRS.
- ii. Bambini fino a 24 mesi di età che rimangono vulnerabili alla malattia severa da VRS durante la loro seconda stagione di VRS (vedere paragrafo 5.1).

L'uso di Beyfortus deve essere conforme alle raccomandazioni ufficiali disponibili.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Bambini nella prima infanzia durante la loro prima stagione di VRS

La dose raccomandata è una singola dose da 50 mg somministrata per via intramuscolare per i bambini nella prima infanzia con peso corporeo <5 kg e una singola dose da 100 mg somministrata per via intramuscolare per i bambini nella prima infanzia con peso corporeo ≥5 kg.

Beyfortus deve essere somministrato dalla nascita per bambini nella prima infanzia nati durante la stagione di VRS. Per gli altri nati fuori stagione Beyfortus deve essere somministrato idealmente prima dell'inizio della stagione di VRS.

Il dosaggio nei bambini nella prima infanzia con peso corporeo da 1,0 kg a <1,6 kg si basa su una estrapolazione, non sono disponibili dati clinici. Ci si aspetta che l'esposizione nei bambini nella prima infanzia <1 kg produca più elevate esposizioni rispetto a quelli aventi peso maggiore. I benefici e i rischi dell'uso di nirsevimab nei bambini nella prima infanzia <1 kg devono essere attentamente considerati.

Sono disponibili dati limitati nei bambini nella prima infanzia nati molto pretermine (Età Gestazionale [EG] <29 settimane) di età inferiore alle 8 settimane. Non sono disponibili dati clinici in bambini nella prima infanzia con età post-mestruale (età gestazionale alla nascita più età cronologica) inferiore a 32 settimane (vedere paragrafo 5.1).

Bambini che rimangono vulnerabili alla malattia severa da VRS durante la loro seconda stagione di VRS

La dose raccomandata è una dose singola da 200 mg somministrata in due iniezioni intramuscolari (2 x 100 mg). Beyfortus deve essere somministrato idealmente prima dell'inizio della seconda stagione di VRS.

Per individui sottoposti a cardiocirurgia con bypass cardiopolmonare, può essere somministrata una dose aggiuntiva non appena l'individuo è stabile dopo l'intervento chirurgico, per garantire livelli sierici adeguati di nirsevimab. Se entro 90 giorni dalla somministrazione della prima dose di Beyfortus, la dose aggiuntiva durante la prima stagione di VRS deve essere pari a 50 mg o a 100 mg in base al peso corporeo, o 200 mg durante la seconda stagione di VRS. Se sono trascorsi più di 90 giorni dalla prima dose, la dose aggiuntiva può essere una singola dose da 50 mg, indipendentemente dal peso corporeo, durante la prima stagione di VRS, o 100 mg durante la seconda stagione di VRS, per coprire la restante parte della stagione di VRS.

La sicurezza e l'efficacia di nirsevimab nei bambini di età compresa tra 2 e 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Beyfortus è solo per iniezione intramuscolare.

Viene somministrato per via intramuscolare, preferibilmente nella parte anterolaterale della coscia. Il muscolo del gluteo non deve essere usato spesso come sito di iniezione poiché si rischia di danneggiare il nervo sciatico. Se sono necessarie due iniezioni, devono essere utilizzati siti di iniezione diversi.

Per istruzioni sui requisiti di manipolazione speciali, vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità inclusa anafilassi

Gravi reazioni di ipersensibilità sono state segnalate dopo somministrazione di Beyfortus. Anafilassi è stata osservata con anticorpi monoclonali di immunoglobulina G1 (IgG1) umana. Se si manifestano segni e sintomi di anafilassi o un'altra reazione di ipersensibilità clinicamente significativa, interrompere immediatamente la somministrazione e avviare i medicinali e/o la terapia di supporto appropriati.

Disturbi emorragici clinicamente significativi

Come per le altre iniezioni per via intramuscolare, nirsevimab deve essere somministrato con cautela negli individui affetti da trombocitopenia o da qualsiasi patologia della coagulazione.

Polisorbato 80 (E433)

Questo medicinale contiene 0,1 mg di polisorbato 80 in ogni dose da 50 mg (0,5 mL) e 0,2 mg in ogni dose da 100 mg (1 mL). I polisorbati possono causare reazioni allergiche.

Bambini immunocompromessi

In alcuni bambini immunocompromessi affetti da condizioni di perdita di proteine, negli studi clinici è stata osservata una clearance elevata di nirsevimab (vedere paragrafo 5.2) e nirsevimab può non fornire lo stesso livello di protezione in questi individui.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati eseguiti studi di interazione. Gli anticorpi monoclonali non presentano in genere un potenziale significativo di interazione, poiché non agiscono direttamente sugli enzimi del citocromo P450 e non sono substrati dei trasportatori epatici o renali. Gli effetti indiretti sugli enzimi del citocromo P450 sono improbabili, poiché il bersaglio di nirsevimab è un virus esogeno.

Nirsevimab non interferisce con la reazione a catena della polimerasi-trascrittasi inversa (RT-PCR) o con i test diagnostici rapidi di rilevamento dell'antigene VRS che impiegano anticorpi disponibili in commercio mirati al sito antigenico I, II o IV sulla proteina di fusione (F) di VRS.

Somministrazione concomitante con vaccini

Poiché nirsevimab è un anticorpo monoclonale, che genera una immunizzazione passiva specifica per il VRS, non si prevede che esso interferisca con la risposta immunitaria attiva generata dai vaccini somministrati in concomitanza.

L'esperienza di somministrazione concomitante con i vaccini è limitata. Negli studi clinici, quando nirsevimab è stato somministrato con vaccini di routine dell'infanzia, il profilo di sicurezza e di reattogenicità dei vaccini somministrati in maniera concomitante è risultato simile a quello dei vaccini per l'infanzia somministrati singolarmente. Nirsevimab può essere somministrato contemporaneamente ai vaccini per l'infanzia.

Nirsevimab non deve essere miscelato con qualsiasi vaccino nella stessa siringa o flaconcino (vedere paragrafo 6.2). Quando somministrato in concomitanza con i vaccini iniettabili, deve essere somministrato con siringhe distinte e in siti di iniezione diversi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non pertinente.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa più frequente è stata l'eruzione cutanea (0,7%) che si è manifestata entro 14 giorni dalla somministrazione. La maggior parte dei casi è stata di intensità da lieve a moderata. Inoltre, sono state segnalate piressia e reazioni al sito di iniezione rispettivamente allo 0,5% e allo 0,3% entro 7 giorni dalla somministrazione. Le reazioni al sito di iniezione non erano gravi.

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 1 mostra le reazioni avverse osservate in 2 966 bambini nella prima infanzia nati a termine e pretermine (EG \geq 29 settimane) che hanno ricevuto nirsevimab in studi clinici e dopo la commercializzazione (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse riportate nelle sperimentazioni cliniche controllate sono classificate sulla base della Classificazione per sistemi e organi (*System Organ Class, SOC*) riportata nel Dizionario medico per le attività regolatorie (*Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA*). Entro ciascuna SOC, i termini preferiti sono disposti per frequenza decrescente e, quindi, per serietà decrescente. Le frequenze di manifestazione delle reazioni avverse sono definite come: molto comune (\geq 1/10); comune (\geq 1/100, $<$ 1/10); non comune (\geq 1/1 000, $<$ 1/100); raro (\geq 1/10 000, $<$ 1/1 000); molto raro ($<$ 1/10 000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse

SOC da MedDRA	Termine preferito secondo MedDRA	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità ^a	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea ^b	Non comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazione in sede di iniezione ^c	Non comune
	Piressia	Non comune

^a Reazione avversa da segnalazione spontanea

^b L'eruzione cutanea è stata definita sulla base del raggruppamento dei seguenti termini preferiti: eruzione cutanea, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea maculare.

^c La reazione in sede di iniezione è stata definita sulla base del raggruppamento dei seguenti termini preferiti: reazione in sede di iniezione, dolore in sede di iniezione, indurimento in sede di iniezione, edema in sede di iniezione, tumefazione in sede di iniezione.

Bambini nella prima infanzia esposti a maggior rischio di malattia severa da VRS nella loro prima stagione di VRS

La sicurezza è stata valutata nello studio MEDLEY su 918 bambini nella prima infanzia a maggior rischio di malattia severa da VRS, tra cui 196 bambini nella prima infanzia estremamente pretermine (EG $<$ 29 settimane) e 306 bambini nella prima infanzia con malattia polmonare cronica del prematuro o cardiopatia congenita emodinamicamente significativa entrati nella loro prima stagione di VRS e che

hanno ricevuto nirsevimab (n=614) o palivizumab (n=304). Il profilo di sicurezza di nirsevimab nei bambini nella prima infanzia che hanno ricevuto nirsevimab nella loro prima stagione di VRS era comparabile al medicinale di confronto palivizumab e coerente con il profilo di sicurezza di nirsevimab nei bambini nella prima infanzia a termine e pretermine con EG ≥ 29 settimane (D5290C00003 e MELODY).

Bambini nella prima infanzia che rimangono vulnerabili alla malattia severa da VRS nella loro seconda stagione

La sicurezza è stata valutata nello studio MEDLEY in 220 bambini con malattia polmonare cronica della prematurità o malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa che hanno ricevuto nirsevimab o palivizumab nella loro prima stagione di VRS e hanno continuato a ricevere nirsevimab nella loro seconda stagione di VRS (180 soggetti hanno ricevuto nirsevimab in entrambe le stagioni 1 e 2, 40 individui hanno ricevuto palivizumab nella stagione 1 e nirsevimab nella stagione 2). Il profilo di sicurezza di nirsevimab nei bambini che hanno ricevuto nirsevimab nella loro seconda stagione di VRS era coerente con il profilo di sicurezza di nirsevimab nei neonati a termine e pretermine EG ≥ 29 settimane (D5290C00003 e MELODY).

La sicurezza è stata valutata anche in MUSIC, uno studio in aperto, non controllato, a dose singola condotto su 100 neonati e bambini immunocompromessi di età inferiore o uguale a 24 mesi, che hanno ricevuto nirsevimab nella loro prima o seconda stagione di VRS. Questo includeva soggetti con almeno una delle seguenti condizioni: immunodeficienza (combinata, anticorpale o altra eziologia) (n = 33); terapia sistemica con corticosteroidi ad alte dosi (n=29); trapianto di organi o di midollo osseo (n=16); sottoposti a chemioterapia immunosoppressiva (n=20); altra terapia immunosoppressiva (n=15) e infezione da HIV (n=8). Il profilo di sicurezza di nirsevimab era coerente con quello atteso per una popolazione di bambini immunocompromessi e con il profilo di sicurezza di nirsevimab nei neonati a termine e pretermine EG ≥ 29 settimane (D5290C00003 e MELODY).

Il profilo di sicurezza di nirsevimab nei bambini durante la loro seconda stagione di VRS era coerente con il profilo di sicurezza di nirsevimab osservato durante la loro prima stagione di VRS.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta **tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

4.9 Sovradosaggio

Non vi è un trattamento specifico per il sovradosaggio con nirsevimab. In caso di sovradosaggio, il soggetto deve essere monitorato per la comparsa di reazioni avverse e deve ricevere un trattamento sintomatico adeguato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sieri immuni e immunoglobuline, anticorpi monoclonali antivirali, codice ATC: J06BD08

Meccanismo d'azione

Nirsevimab è un anticorpo monoclonale umano IgG1_K a lunga durata d'azione ricombinante neutralizzante contro la conformazione di prefusione della proteina F del VRS, modificato con una tripla sostituzione amminoacidica (YTE) nella regione Fc per prolungarne l'emivita sierica.

Nirsevimab si lega a un epitopo altamente conservato nel sito antigenico \emptyset della proteina di prefusione

con costanti di dissociazione $K_D = 0,12 \text{ nM}$ e $K_D = 1,22 \text{ nM}$ rispettivamente per i ceppi di sottotipo A e B del VRS. Nirsevimab inibisce la fase di fusione della membrana essenziale nel processo di ingresso virale, neutralizzando il virus e bloccando la fusione cellula-cellula.

Effetti farmacodinamici

Attività antivirale

L'attività di neutralizzazione su coltura cellulare di nirsevimab contro il VRS è stata misurata in un modello dose-risposta utilizzando colture di cellule Hep-2. Nirsevimab ha neutralizzato gli isolati A e B del VRS con valori mediani di EC_{50} rispettivamente pari a 3,2 ng/mL (intervallo da 0,48 a 15 ng/mL) e a 2,9 ng/mL (intervallo da 0,3 a 59,7 ng/mL). Gli isolati clinici del VRS (A VRS 70 e B VRS 49) sono stati raccolti tra il 2003 e il 2017 da soggetti di Stati Uniti, Australia, Paesi Bassi, Italia, Cina e Israele e hanno codificato i polimorfismi di sequenza F del VRS più comuni riscontrati tra i ceppi circolanti.

Nirsevimab ha dimostrato in vitro di legarsi ai recettori $Fc\gamma$ umani immobilizzati ($Fc\gamma RI$, $Fc\gamma RIIA$, $Fc\gamma RIIB$ e $Fc\gamma RIII$) e di avere un'attività neutralizzante equivalente rispetto agli anticorpi monoclonali originali, IG7 e IG7 TM (regione Fc modificata per ridurre il legame con il recettore Fc e la funzione effettrice). In un modello di ratto del cotone di un'infezione da VRS, IG7 e IG7-TM hanno mostrato una riduzione dose-dipendente comparabile della replicazione del VRS nei polmoni e nei turbinati nasali, suggerendo fortemente che la protezione dall'infezione da VRS dipende dall'attività di neutralizzazione di nirsevimab piuttosto che dalla funzione effettrice mediata da Fc.

Resistenza antivirale

In coltura cellulare

Le varianti "escape" sono state selezionate dopo tre passaggi in coltura cellulare dei ceppi A2 e B9320 del VRS in presenza di nirsevimab. Le varianti ricombinanti A del VRS che hanno mostrato una ridotta suscettibilità a nirsevimab includevano quelle con le sostituzioni identificate N67I+N208Y (103 volte rispetto al riferimento). Le varianti ricombinanti B del VRS che hanno mostrato una ridotta suscettibilità a nirsevimab includevano quelle con le sostituzioni identificate N208D (>90 000 volte), N208S (>24 000 volte), K68N+N201S (>13 000 volte) o K68N+N208S (>90 000 volte). Tutte le sostituzioni associate a resistenza identificate tra le varianti "escape" di neutralizzazione si trovavano nel sito di legame di nirsevimab (amminoacidi 62-69 e 196-212) e hanno dimostrato di ridurre affinità di legame alla proteina F del VRS.

Negli studi clinici

Negli studi MELODY, MEDLEY e MUSIC nessun soggetto con infezione delle vie respiratorie inferiori da VRS medicalmente assistito (*medically attended RSV lower respiratory tract infection, MA RSV LRTI*) ha presentato un isolato di VRS contenente sostituzioni associate a resistenza a nirsevimab in nessuno dei gruppi di trattamento.

Nello studio D5290C00003 (soggetti che hanno ricevuto una singola dose da 50 mg di nirsevimab indipendentemente dal peso al momento della somministrazione), 2 soggetti su 40 nel gruppo nirsevimab con MA RSV LRTI hanno presentato un isolato di VRS contenente sostituzioni associate a resistenza a nirsevimab. Nessun soggetto nel gruppo placebo ha presentato un isolato di VRS contenente sostituzioni associate a resistenza a nirsevimab. Le varianti ricombinanti B del VRS contenenti le variazioni di sequenza identificate della proteina F I64T+K68E+I206M+Q209R (>447,1 volte) o N208S (>386,6 volte) nel sito di legame di nirsevimab hanno conferito una ridotta suscettibilità alla neutralizzazione di nirsevimab.

Nirsevimab ha mantenuto l'attività contro il VRS ricombinante che ospita sostituzioni associate alla resistenza di palivizumab identificate in studi di epidemiologia molecolare e in varianti "escape" di

neutralizzazione di palivizumab. È possibile che le varianti resistenti a nirsevimab presentino resistenza crociata ad altri anticorpi monoclonali che hanno come bersaglio la proteina F del VRS.

Immunogenicità

Sono stati comunemente rilevati anticorpi anti-farmaco (ADA).

Il test di immunogenicità utilizzato presenta limitazioni nel rilevamento degli ADA con esordio precoce (prima del giorno 361) in presenza di elevate concentrazioni di farmaco; pertanto, l'incidenza degli ADA può non essere stata determinata in modo conclusivo. L'impatto sulla clearance di nirsevimab è incerto. I soggetti che erano ADA positivi al giorno 361 avevano concentrazioni ridotte di nirsevimab al giorno 361 rispetto ai soggetti che avevano ricevuto nirsevimab ed erano ADA negativi.

L'impatto degli ADA sull'efficacia di nirsevimab non è stato determinato. Non è stata osservata alcuna evidenza di un impatto degli ADA sulla sicurezza.

Efficacia clinica

L'efficacia e la sicurezza di nirsevimab sono state valutate in due studi multicentrici randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (D5290C00003 [Fase Ib] e MELODY [Fase III]) per la prevenzione di MA LRTI da VRS nei bambini nella prima infanzia a termine e pretermine (EG ≥ 29 settimane) entrati nella loro prima stagione di VRS. La sicurezza e la farmacocinetica di nirsevimab sono state valutate anche in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con palivizumab (MEDLEY [Fase II/III]) nei bambini nella prima infanzia con EG < 35 settimane a maggior rischio di malattia severa da VRS, compresi i bambini nella prima infanzia estremamente pretermine (EG < 29 settimane) e i bambini nella prima infanzia con malattia polmonare cronica del prematuro o cardiopatia congenita emodinamicamente significativa, entrati nella loro prima stagione di VRS e bambini con malattia polmonare cronica della prematurità o malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa che entrano nella loro seconda stagione di VRS. La sicurezza e la farmacocinetica di nirsevimab sono state valutate anche in uno studio multicentrico in aperto, non controllato, a dose singola (MUSIC [Fase II]) in neonati e bambini immunocompromessi di età ≤ 24 mesi.

Efficacia contro MA RSV LRTI, ospedalizzazione per MA RSV LRTI e MA RSV LRTI molto grave nei bambini nella prima infanzia a termine e pretermine (D5290C00003 e MELODY)

D5290C00003 ha randomizzato (2:1) un totale di 1 453 neonati molto e moderatamente pretermine (EG da ≥ 29 a < 35 settimane) entrati nella loro prima stagione di VRS a ricevere una singola dose intramuscolare da 50 mg di nirsevimab o placebo. Alla randomizzazione, il 20,3% aveva una EG da ≥ 29 a < 32 settimane; il 79,7% aveva una EG da ≥ 32 a < 35 settimane. Il 52,4% era di sesso maschile. Il 72,2% era di etnia bianca; il 17,6% era di origine africana; l'1,0% era asiatico. Il 59,5% pesava < 5 kg (l'17,0% $< 2,5$ kg). Il 17,3% dei bambini nella prima infanzia era di età $\leq 1,0$ mese, il 35,9% aveva un'età compresa tra $> 1,0$ e $\leq 3,0$ mesi, rispettivamente il 32,6% aveva da $> 3,0$ a $\leq 6,0$ mesi e il 14,2% aveva $> 6,0$ mesi.

Lo studio MELODY (Coorte primaria) ha randomizzato un totale di 1 490 neonati a termine e pretermine tardivi (EG ≥ 35 settimane) entrati nella loro prima stagione di VRS (2:1) a ricevere una singola dose intramuscolare di nirsevimab (50 mg di nirsevimab se < 5 kg di peso o 100 mg di nirsevimab se ≥ 5 kg di peso al momento della somministrazione) o placebo. Alla randomizzazione, il 14,0% aveva una EG da ≥ 35 a < 37 settimane; l'86,0% aveva una EG ≥ 37 settimane. Il 51,6% era di sesso maschile; il 53,5% era di etnia bianca; il 28,4% era di origine africana; il 3,6% era asiatico. Il 40,0% pesava < 5 kg (il 2,5% $< 2,5$ kg). Il 24,5% dei bambini nella prima infanzia era di età $\leq 1,0$ mese, il 33,4% aveva un'età compresa tra $> 1,0$ e $\leq 3,0$ mesi, rispettivamente il 32,1% aveva da $> 3,0$ a $\leq 6,0$ mesi e il 10,0% aveva $> 6,0$ mesi.

Gli studi hanno escluso i bambini nella prima infanzia con un'anamnesi di malattia polmonare cronica della prematurità/displasia broncopolmonare o cardiopatia congenita emodinamicamente significativa (fatta eccezione per la prima infanzia con cardiopatia congenita non complicata). I dati demografici e le caratteristiche al basale erano confrontabili tra il gruppo nirsevimab e il gruppo placebo in entrambi gli studi.

L'obiettivo primario (*primary endpoint*) degli studi D5290C00003 e MELODY (Coorte primaria) era l'incidenza di infezione delle vie respiratorie inferiori da VRS medicalmente assistita (inclusa l'ospedalizzazione) causata da VRS (MA RSV LRTI) confermato mediante RT-PCR, caratterizzata principalmente come bronchiolite o polmonite, fino a 150 giorni dopo la somministrazione. I segni di LRTI sono stati definiti dalla presenza di uno dei seguenti esiti all'esame obiettivo, indicativi di un coinvolgimento delle basse vie respiratorie (ad es., ronchi, rantoli, crepitii o sibili); e almeno un segno di gravità clinica (aumento della frequenza respiratoria, ipossiemia, insufficienza ipossica o ventilatoria acuta, apnea di nuova insorgenza, dilatazione nasale, restringimento nasale, grugniti o disidratazione dovuti al distress respiratorio). L'obiettivo secondario (*secondary endpoint*) era l'incidenza delle ospedalizzazioni nei bambini nella prima infanzia con MA RSV LRTI. L'ospedalizzazione dovuta al VRS è stata definita come ospedalizzazione per LRTI con test per VRS positivo o peggioramento dello stato respiratorio e test per VRS positivo in un paziente già ospedalizzato. È stata valutata anche la MA RSV LRTI molto grave, definita come MA RSV LRTI con ospedalizzazione e richiesta di ossigeno supplementare o fluidi per via endovenosa.

L'efficacia di nirsevimab nei bambini nella prima infanzia a termine e pretermine (EG \geq 29 settimane) entrati nella loro prima stagione di VRS contro la MA RSV LRTI, la MA RSV LRTI con ospedalizzazione e la MA RSV LRTI molto grave è mostrata nella Tabella 2.

Tabella 2: Efficacia nei bambini nella prima infanzia nati a termine e pretermine contro la MA RSV LRTI, la MA RSV LRTI con ospedalizzazione e MA RSV LRTI molto grave fino a 150 giorni dopo la somministrazione, negli studi D5290C00003 e MELODY (Coorte primaria)

Gruppo	Trattamento	N	Incidenza % (n)	Efficacia ^a (IC al 95%)
Efficacia nei bambini nella prima infanzia contro MA RSV LRTI fino a 150 giorni dopo la somministrazione				
Nati molto e moderatamente pretermine EG da ≥ 29 a < 35 settimane (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	2,6 (25)	70,1% (52,3, 81,2) ^c
	Placebo	484	9,5 (46)	
Nati a termine e pretermine tardivo EG ≥ 35 settimane (MELODY Coorte primaria)	Nirsevimab	994	1,2 (12)	74,5% (49,6, 87,1) ^c
	Placebo	496	5,0 (25)	
Efficacia nei bambini nella prima infanzia contro MA RSV LRTI con ospedalizzazione fino a 150 giorni dopo la somministrazione				
Nati molto e moderatamente pretermine EG da ≥ 29 a < 35 settimane (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	0,8 (8)	78,4% (51,9, 90,3) ^c
	Placebo	484	4,1 (20)	
Nati a termine e pretermine tardivo EG ≥ 35 settimane (MELODY Coorte primaria)	Nirsevimab	994	0,6 (6)	62,1% (-8,6, 86,8)
	Placebo	496	1,6 (8)	
Efficacia nei bambini nella prima infanzia contro MA RSV LRTI molto grave fino a 150 giorni dopo la somministrazione				
Nati molto e moderatamente pretermine EG da ≥ 29 a < 35 settimane (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	0,4 (4)	87,5% (62,9, 95,8) ^d
	Placebo	484	3,3 (16)	
Nati a termine e pretermine tardivo EG ≥ 35 settimane (MELODY Coorte primaria)	Nirsevimab	994	0,5 (5)	64,2% (-12,1, 88,6) ^d
	Placebo	496	1,4 (7)	

^a Basata sulla riduzione del rischio relativo rispetto al placebo

^b Tutti i soggetti che hanno ricevuto 50 mg indipendentemente dal peso al momento della somministrazione.

^c Controllo della molteplicità prespecificata; valore di $p = < 0,001$.

^d Non controllati per la molteplicità.

Le analisi di sottogruppo dell'obiettivo di efficacia primario (*primary efficacy endpoint*) per età gestazionale, sesso, etnia e regione geografica ha mostrato risultati coerenti con la popolazione complessiva.

È stata valutata la gravità degli eventi importanti relativi a soggetti ricoverati in ospedale per MA RSV LRTI. La percentuale per nirsevimab versus il placebo è stata rispettivamente del 44,4% (4/9) versus l'81,0% (17/21) dei soggetti che hanno richiesto ossigeno supplementare, dell'11,1% (1/9) versus il 23,8% (5/21) dei soggetti che hanno richiesto pressione positiva continua nelle vie aeree [*continuous positive airway pressure*, CPAP]/cannula nasale ad alto flusso [*high flow nasal cannula*, HFNC] e dello 0% (0/9) versus il 28,6% (6/21) dei soggetti ricoverati in unità di terapia intensiva.

Dopo l'analisi primaria, lo studio MELODY ha continuato l'arruolamento di bambini nella prima infanzia e, complessivamente, 3 012 bambini nella prima infanzia sono stati randomizzati a ricevere Beyfortus (n=2 009) o placebo (n=1 003). L'efficacia di nirsevimab contro MA RSV LRTI, MA RSV LRTI con ospedalizzazione e MA RSV LRTI molto grave fino a 150 giorni dopo la somministrazione,

si è manifestata, rispettivamente, con una riduzione del rischio relativo del 76,4% (95% CI 62,3, 85,2), 76,8% (95% CI 49,4, 89,4) e 78,6% (95% CI 48,8, 91,0).

Nella seconda stagione (dal 361° giorno al 510° giorno successivi alla dose *-post-dose-*), i tassi di eventi MA RSV LRTI furono simili in entrambi i gruppi di trattamento [19 (1,0%) dei soggetti che avevano ricevuto nirsevimab e 10 (1,0%) dei soggetti che avevano ricevuto placebo].

Efficacia contro MA RSV LRTI nei bambini nella prima infanzia a maggior rischio di e nei bambini che rimangono vulnerabili alla malattia severa da VRS nella loro seconda stagione (studi MEDLEY e MUSIC)

MEDLEY ha randomizzato (2:1) un totale di 925 bambini nella prima infanzia a maggior rischio di malattia da VRS grave compresi i bambini nella prima infanzia affetti da malattia polmonare cronica della prematurità o cardiopatia congenita emodinamicamente significativa e i bambini nella prima infanzia pretermine con EG <35 settimane, che entrano nella loro prima stagione di VRS. I bambini nella prima infanzia hanno ricevuto una singola dose intramuscolare (2:1) di nirsevimab (50 mg di nirsevimab se di peso <5 kg o di 100 mg di nirsevimab se di peso ≥5 kg al momento della somministrazione), seguita da 4 somministrazioni intramuscolari di placebo una volta al mese, o 5 dosi intramuscolari una volta al mese da 15 mg/kg di palivizumab. Alla randomizzazione, il 21,6% aveva una EG <29 settimane; il 21,5% aveva una EG da ≥29 a <32 settimane; il 41,9% aveva una EG da ≥32 a <35 settimane; il 14,9% aveva una EG ≥35 settimane. Di questi bambini nella prima infanzia, il 23,5% aveva una malattia polmonare cronica della prematurità; l'11,2% aveva una cardiopatia congenita emodinamicamente significativa. Il 53,5% era di sesso maschile. Il 79,2% era di etnia bianca; il 9,5% era di origine africana; il 5,4% era asiatico. Il 56,5% pesava <5 kg (il 9,76% pesava <2,5 kg). L'11,4% dei bambini nella prima infanzia aveva un'età ≤1,0 mesi, il 33,8% aveva un'età compresa tra >1,0 e ≤3,0 mesi, il 33,6% aveva un'età compresa tra >3,0 mesi e ≤6,0 mesi e il 21,2% aveva un'età >6,0 mesi.

I bambini a più alto rischio di malattia severa da VRS con malattia polmonare cronica della prematurità o malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa di età ≤24 mesi che rimangono vulnerabili hanno continuato lo studio per una seconda stagione di VRS. I soggetti che hanno ricevuto nirsevimab durante la loro prima stagione di VRS hanno ricevuto una seconda dose singola di 200 mg di nirsevimab all'inizio della loro seconda stagione di VRS (n=180) seguita da 4 dosi intramuscolari di placebo una volta al mese. I soggetti che hanno ricevuto palivizumab durante la loro prima stagione di VRS sono stati nuovamente randomizzati 1:1 al gruppo nirsevimab o al gruppo palivizumab entrando nella loro seconda stagione di VRS. I soggetti nel gruppo nirsevimab (n=40) hanno ricevuto una singola dose fissa di 200 mg seguita da 4 dosi intramuscolari di placebo una volta al mese. I soggetti nel gruppo palivizumab (n=42) hanno ricevuto 5 dosi intramuscolari una volta al mese da 15 mg/kg di palivizumab. Di questi bambini il 72,1% aveva una malattia polmonare cronica della prematurità, il 30,9% aveva una malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa; il 57,6% erano maschi; l'85,9% era bianco; il 4,6% era di origine africana; il 5,7% era asiatico; e il 2,3% pesava <7 kg. Le caratteristiche demografiche e basali erano comparabili tra i gruppi nirsevimab/nirsevimab, palivizumab/nirsevimab e palivizumab/palivizumab.

L'efficacia di nirsevimab nei bambini nella prima infanzia a maggior rischio di malattia severa da VRS, compresi i neonati estremamente prematuri (EG <29 settimane) che entrano nella loro prima stagione di VRS e i bambini con malattia polmonare cronica della prematurità o cardiopatia congenita emodinamicamente significativa di età ≤24 mesi che entrano nella loro prima o seconda stagione di VRS, è stabilita mediante estrapolazione dai dati di efficacia di nirsevimab negli studi D5290C00003 e MELODY (Coorte primaria) sulla base dell'esposizione farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2). Nello studio MEDLEY, l'incidenza di MA RSV LRTI fino a 150 giorni dopo la somministrazione è stata pari allo 0,6% (4/616) nel gruppo nirsevimab e all'1,0% (3/309) nel gruppo palivizumab nella prima stagione di VRS. Non si sono verificati casi di MA RSV LRTI nei 150 giorni successivi alla dose nella seconda stagione di VRS.

Nello studio MUSIC, l'efficacia in 100 neonati e bambini immunocompromessi di età ≤24 mesi che hanno ricevuto la dose raccomandata di nirsevimab è stabilita mediante estrapolazione dall'efficacia di

nirsevimab negli studi D5290C00003 e MELODY (coorte primaria) in base all'esposizione farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2). Non si sono verificati casi di MA RSV LRTI nei 150 giorni successivi alla dose.

Durata della protezione

Sulla base dei dati clinici e farmacocinetici, la durata della protezione offerta da nirsevimab è di almeno 5 mesi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche di nirsevimab si basano su dati provenienti da singoli studi e da analisi farmacocinetiche di popolazione. La farmacocinetica di nirsevimab è risultata proporzionale alla dose nei bambini e negli adulti dopo la somministrazione di dosi intramuscolari clinicamente rilevanti in un intervallo di dose compreso tra 25 mg e 300 mg.

Assorbimento

In seguito alla somministrazione intramuscolare, la concentrazione massima è stata raggiunta entro 6 giorni (intervallo da 1 a 28 giorni) e la biodisponibilità assoluta stimata è stata pari all'84%.

Distribuzione

Il volume di distribuzione centrale e periferico stimato di nirsevimab è stato, rispettivamente, pari a 216 mL e 261 mL per un neonato con peso pari a 5 kg. Il volume di distribuzione aumenta con l'aumentare del peso corporeo.

Biotrasformazione

Nirsevimab è un anticorpo monoclonale umano IgG1 κ che viene degradato dagli enzimi proteolitici ampiamente distribuiti nell'organismo e non è metabolizzato dagli enzimi epatici.

Eliminazione

Come anticorpo monoclonale tipico, nirsevimab viene eliminato dal catabolismo intracellulare e non vi è alcuna evidenza di clearance mediata dal bersaglio alle dosi clinicamente testate.

La clearance stimata di nirsevimab è stata di 3,42 mL/die per un neonato con un peso corporeo pari a 5 kg e l'emivita terminale è stata di circa 71 giorni. La clearance di nirsevimab aumenta con l'aumentare del peso corporeo.

Popolazioni speciali

Etnia

Non è stato riscontrato alcun effetto clinicamente rilevante legato alla etnia.

Compromissione renale

In quanto tipico anticorpo monoclonale IgG, nirsevimab non viene eliminato per via renale a causa del suo grande peso molecolare; non si prevede che una variazione della funzionalità renale influisca sulla clearance di nirsevimab. Tuttavia, in un individuo affetto da sindrome nefrosica, negli studi clinici è stato osservato un aumento della clearance di nirsevimab.

Compromissione epatica

Gli anticorpi monoclonali IgG non vengono eliminati principalmente attraverso la via epatica. Tuttavia, in alcuni individui affetti da malattia epatica cronica che può essere associata a perdita di proteine, negli studi clinici è stato osservato un aumento della clearance di nirsevimab.

Bambini nella prima infanzia esposti a maggior rischio e bambini che rimangono vulnerabili alla malattia severa da VRS nella loro seconda stagione

Non vi è stata alcuna significativa influenza della malattia polmonare cronica della prematurità o cardiopatia congenita emodinamicamente significativa sulla farmacocinetica di nirsevimab. Le concentrazioni sieriche al giorno 151 nello studio MEDLEY erano paragonabili a quelle dello studio MELODY.

Nei bambini con malattia polmonare cronica della prematurità o cardiopatia congenita emodinamicamente significativa (MEDLEY) e in quelli immunocompromessi (MUSIC), che hanno ricevuto una dose intramuscolare di 200 mg di nirsevimab nella loro seconda stagione, le esposizioni sieriche a nirsevimab erano leggermente più elevate con una sostanziale sovrapposizione rispetto ai bambini in MELODY (vedi Tabella 3).

Tabella 3: Esposizioni alla dose intramuscolare di nirsevimab, media (deviazione standard) [intervallo], derivate in base ai parametri farmacocinetici della popolazione individuale

Studio/Stagione	N (AUC)	AUC ₀₋₃₆₅ mg*giorno/mL	AUC _{basale CL} mg*giorno/mL	N (Conc sierica giorno 151)	Conc sierica giorno 151 µg/mL
MELODY (Coorte primaria)	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/Stagione 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/Stagione 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/Stagione 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/Stagione 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]

AUC₀₋₃₆₅ = area sotto la curva concentrazione-tempo da 0 a 365 giorni dopo la dose, AUC_{basale CL} = area sotto la curva concentrazione sierica-tempo derivata dai valori di clearance post hoc alla somministrazione, Conc sierica giorno 151 = concentrazione al giorno 151, giorno della visita 151 ± 14 giorni.

Relazione(i) farmacocinetica(che)/farmacodinamica(che)

Negli studi D5290C00003 e MELODY (Coorte primaria) è stata osservata una correlazione positiva tra un'AUC (*Area Under the Curve*, Area sotto la Curva) sierica, basata sulla clearance al basale, superiore a 12,8 mg die/mL e una minore incidenza di MA RSV LRTI. Sulla base di questi risultati, è stato scelto il regime di dosaggio raccomandato, che consiste in una dose intramuscolare pari a 50 mg o 100 mg per i bambini nella prima infanzia alla prima stagione di VRS e una dose intramuscolare di 200 mg per i bambini che entrano nella loro seconda stagione di VRS.

Nello studio MEDLEY, >80% dei bambini nella prima infanzia a maggior rischio di malattia severa da VRS, compresi i neonati nati estremamente pretermine (EG <29 settimane) che entrano nella loro prima stagione di VRS e i bambini nella prima infanzia/bambini con malattia polmonare cronica della prematurità o cardiopatia congenita emodinamicamente significativa che entrano nella loro prima o

seconda stagione di VRS, hanno raggiunto esposizioni a nirsevimab associate alla protezione da VRS (AUC sierica superiore a 12,8 mg die/mL) dopo una singola dose (vedere paragrafo 5.1).

Nello studio MUSIC, il 75% (72/96) dei bambini nella prima infanzia/bambini immunocompromessi che entravano nella loro prima o seconda stagione di VRS hanno raggiunto esposizioni a nirsevimab associate alla protezione da VRS. Escludendo 14 bambini con una maggiore clearance di nirsevimab, l'87% (71/82) ha raggiunto esposizioni a nirsevimab associate alla protezione da VRS.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e reattività tissutale crociata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina
L-istidina cloridrato
L-arginina cloridrato
Saccarosio
Polisorbato 80 (E433)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Beyfortus può essere conservato a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C) al riparo dalla luce, per un massimo di 8 ore. Dopo questo periodo di tempo, la siringa deve essere smaltita.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Non agitare o esporre al calore diretto.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringa preriempita in vetro siliconato e raccordo Luer-lock di tipo I con tappo dello stantuffo rivestito con FluroTec.

Ogni siringa preriempita contiene 0,5 mL o 1 mL di soluzione.

Dimensioni della confezione:

- 1 o 5 siringa(he) preriempita(e) senza aghi.

- 1 siringa preriempita confezionata con due aghi distinti di dimensioni diverse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Questo medicinale deve essere somministrato da un operatore sanitario qualificato, utilizzando tecniche asettiche per garantire la sterilità.

Ispezionare visivamente questo medicinale per escludere la presenza di particolato e alterazioni del colore prima della somministrazione. Questo medicinale è una soluzione da limpida a opalescente, da incolore a gialla. Non iniettare se il liquido è torbido, di colore alterato o se contiene particelle di grandi dimensioni o estranee.

Non usi questo medicinale se la siringa preriempita è caduta o è stata danneggiata o se il sigillo di sicurezza sulla scatola è stato rotto.

Istruzioni per la somministrazione

Beyfortus è disponibile in una siringa preriempita da 50 mg e 100 mg. Verificare le etichette riportate sulla confezione e sulla siringa preriempita per assicurarsi di aver selezionato la presentazione corretta da 50 mg o da 100 mg, a seconda delle necessità.

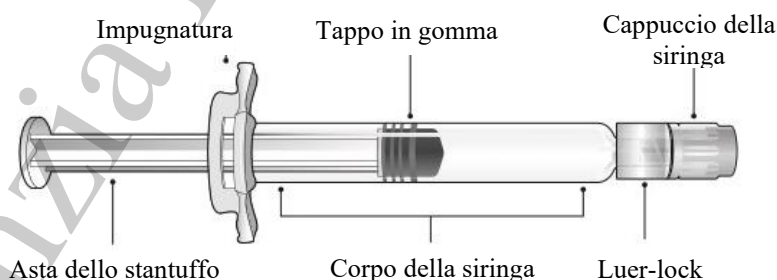
Beyfortus 50 mg (50 mg/0,5 mL) siringa preriempita con asta dello stantuffo viola.

Beyfortus 100 mg (100 mg/1 mL) siringa preriempita con asta dello stantuffo celeste.



Fare riferimento alla Figura 1 per i componenti della siringa preriempita.

Figura 1: componenti della siringa Luer-lock



Passaggio 1: Tenendo il Luer-lock in una mano (evitando di tenere l'asta dello stantuffo o il corpo della siringa), svitare il cappuccio della siringa ruotandolo in senso antiorario con l'altra mano.

Passaggio 2: Collegare un ago Luer lock alla siringa preriempita ruotando delicatamente l'ago in senso orario sulla siringa preriempita fino ad avvertire una leggera resistenza.

Passaggio 3: Tenere il corpo della siringa con una mano e togliere delicatamente il cappuccio dell'ago con l'altra mano. Non impugnare l'asta dello stantuffo mentre si rimuove il cappuccio dell'ago o il

tappo di gomma può muoversi. Non toccare l'ago ed evitare che questo entri in contatto con qualsiasi superficie. Non rimettere il cappuccio all'ago né staccarlo dalla siringa.

Passaggio 4: Somministrare l'intero contenuto della siringa preriempita come una iniezione intramuscolare, preferibilmente nella parte anterolaterale della coscia. Il muscolo del gluteo non deve essere usato di routine come sito di iniezione poiché si rischia di danneggiare il nervo sciatico.

Passaggio 5: Gettare immediatamente la siringa utilizzata, insieme all'ago, in un contenitore per lo smaltimento di oggetti appuntiti o in accordo con i requisiti locali.

Se è necessario somministrare due iniezioni, ripetere i passaggi da 1 a 5 in un diverso sito di iniezione.

Smaltimento

Ogni siringa preriempita è solo monouso. Qualsiasi medicinale inutilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1689/001	50 mg, 1 siringa preriempita monouso
EU/1/22/1689/002	50 mg, 1 siringa preriempita monouso con aghi
EU/1/22/1689/003	50 mg, 5 siringhe preriempite monouso
EU/1/22/1689/004	100 mg, 1 siringa preriempita monouso
EU/1/22/1689/005	100 mg, 1 siringa preriempita monouso con aghi
EU/1/22/1689/006	100 mg, 5 siringhe preriempite monouso

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 31 Ottobre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A . PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

AstraZeneca Pharmaceuticals LP Frederick Manufacturing Center (FMC)
633 Research Court
Frederick, Maryland
21703
Stati Uniti

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu,
Incheon, 21987,
Repubblica di Corea

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

AstraZeneca AB
Karlebyhusentren, Astraallen
152 57 Södertälje
Svezia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro i 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;

- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco