ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Beyfortus 50 mg solution injectable en seringue préremplie Beyfortus 100 mg solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Beyfortus 50 mg solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 50 mg de nirsévimab dans 0,5 mL (100 mg/mL). Beyfortus 100 mg solution injectable en seringue préremplie
Chaque seringue préremplie contient 100 mg de nirsévimab dans 1 mL (100 mg/mL).

Le nirsévimab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1κ) produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient 0,1 mg de polysorbate 80 (E433) pour chaque dose de 50 mg (0,5 mL) et 0,2 mg pour chaque dose de 100 mg (1 mL) (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable
Solution limpide à opalescente, incolore à jaune, de pH 6.0.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Beyfortus est indiqué pour la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au virus respiratoire syncytial (VRS) chez :

- Les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS.
- Les enfants jusqu'à l'âge de 24 mois qui demeurent vulnérables à une infection sévère due au VRS au cours de leur deuxième saison de circulation du VRS (voir rubrique 5.1).

Beyfortus doit être utilisé conformément aux recommandations officielles en vigueur.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS

La dose recommandée est une dose unique de 50 mg administré par voie intramusculaire pour les nourrissons dont le poids est <5 kg et une dose unique de 100 mg administré par voie intramusculaire pour les nourrissons dont le poids est ≥5 kg.

Beyfortus doit être administré dès la naissance chez les nourrissons nés au cours de la saison d'épidémie à VRS. Pour les nourrissons nés en dehors de la saison, Beyfortus doit être administré idéalement avant la saison d'épidémie à VRS.

La posologie chez les nourrissons dont le poids est compris entre 1,0 kg et 1,6 kg est basée sur une extrapolation, aucune donnée clinique n'est disponible.
L'administration du traitement chez les nourrissons de moins de 1 kg est susceptible d'entraîner une exposition plus élevée que chez les nourrissons pesant plus de 1 kg. Par conséquent, les bénéfices et les risques de l'utilisation du nirsévimab chez les nourrissons de moins de 1 kg doivent être soigneusement évalués.

Les données disponibles sont limitées chez les nourrissons extrêmement prématurés âgés de moins de
8 semaines (âge gestationnel [AG] < 29 semaines). Il n'y a pas de données cliniques disponibles chez les nourrissons dont l'âge post-menstruel (âge gestationnel à la naissance + âge chronologique) est inférieur à 32 semaines (voir rubrique 5.1).
Enfants qui demeurent vulnérables à une infection sévère due au VRS au cours de leur deuxième saison de circulation du VRS
La dose recommandée est une dose unique de 200 mg administrée en deux injections intramusculaires (2 x 100 mg).
Beyfortus doit être administré idéalement avant le début de la deuxième saison d'épidémie à VRS.
Chez les individus devant subir une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle, une dose supplémentaire peut être administrée dès que l'individu est stable après l'intervention, afin de garantir des taux sériques de nirsévimab adaptés. Si l'intervention a lieu dans les 90 jours suivant l'administration de la première dose de Beyfortus, la dose supplémentaire au cours de la première saison d'épidémie à VRS doit être de 50 mg ou de 100 mg selon le poids, ou de 200 mg au cours de la deuxième saison d'épidémie à VRS. Au-delà de 90 jours, la dose supplémentaire peut être une dose unique de 50 mg indépendamment du poids au cours de la première saison d'épidémie à VRS, ou de 100 mg au cours de la deuxième saison d'épidémie à VRS, afin de couvrir le reste de la saison de circulation du VRS.

La sécurité et l'efficacité du nirsévimab chez les enfants âgés de 2 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration
Beyfortus doit être administré uniquement par voie intramusculaire.
Il doit être administré par voie intramusculaire, de préférence dans la partie antérolatérale de la cuisse. Le muscle fessier ne doit pas être utilisé systématiquement comme site d'injection en raison du risque de lésion du nerf sciatique. Si deux injections sont nécessaires, des sites d'injection différents doivent être utilisés.

Pour les instructions concernant les précautions particulières de manipulation du médicament, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité
Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hypersensibilité, notamment anaphylaxie
Des réactions graves d'hypersensibilité, ont été rapportées à la suite de l'administration de Beyfortus. Des cas d'anaphylaxie ont été observés avec des anticorps monoclonaux de type immunoglobuline G1 humaine (IgG1). En cas d'apparition de signes et symptômes d'anaphylaxie ou d'autre réaction cliniquement significative d'hypersensibilité, arrêter immédiatement l'administration et débuter un traitement médicamenteux et/ou des soins de soutien appropriés.

Troubles hémorragiques cliniquement significatifs
Comme pour tous les médicaments injectables en intramusculaire (IM), il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration du nirsévimab à des individus atteints de thrombopénie, ou d'un trouble de la coagulation.

Enfants immunodéprimés

Chez certains enfants immunodéprimés présentant des pathologies avec perte de protéines, une clairance élevée de nirsévimab a été observée au cours des études cliniques (voir rubrique 5.2), et le nirsévimab peut ne pas apporter le même niveau de protection chez ces individus.

Polysorbate 80 (E433)

Ce médicament contient 0,1 mg de polysorbate 80 pour chaque dose de 50 mg (0,5 mL) et 0,2 mg pour chaque dose de 100 mg (1 mL). Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Les anticorps monoclonaux n'ont généralement pas un potentiel d'interaction significatif car ils n'ont pas d'effet direct sur la famille d'enzymes des cytochromes P450 et ne sont pas des substrats de transporteurs hépatiques ou rénaux. Des effets indirects sur la famille d'enzymes des cytochromes P450 sont peu probables car la cible du nirsévimab est un virus exogène.

Le nirsévimab n'interfère pas avec la réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse (RT PCR) ou les tests diagnostiques rapides de détection d'antigène du VRS qui utilisent des anticorps ciblant le site antigénique I, II ou IV sur la protéine de fusion (F) du VRS, disponibles dans le commerce.

Administration concomitante avec des vaccins
Du fait que le nirsévimab est un anticorps monoclonal, autrement dit, un agent d'immunisation passive spécifique au VRS, il ne devrait pas interférer avec la réponse immunitaire active induite par les vaccins coadministrés.

L'expérience en matière d'administration concomitante avec des vaccins est limitée. Au cours des études cliniques, lorsque le nirsévimab a été administré avec les vaccins usuels de l'enfance, le profil de tolérance et de réactogénicité de la dose coadministrée était similaire à celui des vaccins de l'enfance administrés seuls. Le nirsévimab peut être coadministré avec les vaccins de l'enfance.
Le nirsévimab ne doit pas être mélangé à un vaccin dans une même seringue ou un même flacon (voir rubrique 6.2). En cas d'administration concomitante avec des vaccins injectables, chaque produit doit être administré à l'aide d'une seringue différente et à des sites d'injection distincts.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Sans objet.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance
L'effet indésirable le plus fréquent était les éruptions cutanées (0,7 %) survenues dans les 14 jours suivant l'administration. La majorité des cas étaient d'intensité légère à modérée. De plus, une fièvre et des réactions au site d'injection ont été rapportées à un taux respectif de 0,5 % et 0,3 % dans les 7 jours suivant l'administration. Les réactions au site d'injection étaient non graves.

Liste des effets indésirables
Le Tableau 1 présente les effets indésirables rapportés chez 2 966 nourrissons nés à terme et prématurés (AG ≥29 semaines) ayant reçu du nirsévimab dans le cadre d'études cliniques et dans le cadre de la surveillance après commercialisation (voir rubrique 4.4).
Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques contrôlées sont répertoriés par classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA. Au sein de chaque SOC, les termes préférentiels sont présentés par fréquence décroissante puis par gravité décroissante. La fréquence de survenue de chaque effet indésirable est définie comme suit : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100 à <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000 à <1/100) ; rare (≥1/10 000 à <1/1 000) ; très rare (<1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables

SOC MedDRA	**Terme préféré MedDRA**	**Fréquence**
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité[1]	Indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous- cutané	Eruptions cutanées[2]	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection[3]	Peu fréquent
	Fièvre	Peu fréquent

[1] Effet indésirable rapporté dans le cadre de notification spontanée.
[2] L'éruption cutanée était définie par les termes préférentiels groupés suivants : rash, rash maculopapuleux, rash maculeux.
[3] La réaction au site d'injection était définie par les termes préférentiels groupés suivants : réaction au site d'injection, douleur au site d'injection, induration au site d'injection, œdème au site d'injection, gonflement au site d'injection.

Nourrissons avec un risque plus élevé d'infection sévère par le VRS au cours de leur première saison de circulation du VRS
La sécurité d'emploi a été évaluée dans l'étude MEDLEY chez 918 nourrissons à risque plus élevé d'infection sévère par le VRS, dont 196 très grands prématurés (AG <29 semaines) et 306 nourrissons porteurs de maladie pulmonaire chronique ou d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative pendant leur première saison d'épidémie à VRS, qui ont reçu du nirsévimab (n=614) ou du palivizumab (n=304). Le profil de sécurité du nirsévimab chez les nourrissons l'ayant reçu au cours de leur première saison d'épidémie du VRS était comparable à celui du comparateur palivizumab et cohérent avec celui observé chez les nourrissons nés à terme et prématurés d'AG ≥29 semaines (études D5290C00003 et MELODY).

Enfants qui demeurent vulnérables à une infection sévère due au VRS au cours de leur deuxième saison de circulation du VRS
La sécurité d'emploi a été évaluée au cours de l'étude MEDLEY chez 220 enfants porteurs de maladie pulmonaire chronique du prématuré ou d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative qui ont reçu du nirsévimab ou du palivizumab au cours de leur première saison d'épidémie à VRS et qui ensuite ont reçu du nirsévimab lors de leur deuxième saison d'épidémie à VRS (180 sujets ont reçu du nirsévimab pendant les saisons 1 et 2, 40 ont reçu du palivizumab pendant la saison 1 et du nirsévimab pendant la saison 2). Le profil de sécurité du nirsévimab chez les enfants l'ayant reçu pendant leur deuxième saison d'épidémie à VRS était cohérent avec celui observé chez les nourrissons nés à terme et prématurés d'AG ≥ 29 semaines (études D5290C00003 et MELODY).
La sécurité d'emploi a également été évaluée au cours de l'étude MUSIC, étude en ouvert, non contrôlée, à dose unique, menée chez 100 nourrissons et enfants immunodéprimés d'âge ≤ 24 mois, qui ont reçu du nirsévimab lors de leur première ou deuxième saison d'épidémie à VRS. Les sujets présentaient au moins l'une des conditions suivantes : immunodéficience (combinée, en anticorps ou autre étiologie) (n = 33) ; corticothérapie systémique à forte dose (n = 29) ; greffe d'organe ou de moelle osseuse (n = 16) ; chimiothérapie immunosuppressive (n = 20) ; autre traitement immunosuppresseur (n = 15) et infection par le VIH (n = 8). Le profil de sécurité du nirsévimab était cohérent avec celui attendu pour une population d'enfants immunodéprimés et avec celui observé chez les nourrissons nés à terme et prématurés d'AG ≥ 29 semaines (études D5290C00003 et MELODY).

Le profil de sécurité du nirsévimab chez les enfants pendant leur deuxième saison d'épidémie à VRS était cohérent avec celui observé pendant leur première saison d'épidémie à VRS.

Nourrissons nés à terme et prématurés entrant dans leur première saison à VRS

La sécurité d'emploi du nirsévimab a également été évaluée au cours de l'étude HARMONIE, étude multicentrique randomisée, en ouvert, menée chez 8 034 nourrissons nés à terme et prématurés (AG ≥29 semaines) entrant dans leur première saison de VRS (non éligibles au palivizumab), qui ont reçu soit du nirsévimab (n=4 016) soit aucune intervention (n=4 018) pour la prévention des hospitalisations liées aux infections des voies respiratoires inférieures à VRS (IVRI VRS). Le profil de sécurité du nirsévimab administré lors de la première saison de VRS était cohérent avec le profil de sécurité du nirsévimab observé au cours des études contrôlées contre placebo (études D5290C00003 et MELODY).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé : www.afmps.be – Division Vigilance : Site internet :

www.notifieruneffetindesirable.be – E-mail : adr@fagg-afmps.be
Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage avec du nirsévimab. En cas de surdosage, il convient de surveiller la survenue d'effets indésirables chez le patient et de lui administrer un traitement symptomatique approprié.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Sérums immunisants et immunoglobulines, anticorps monoclonaux antiviraux, code ATC : J06BD08
Mécanisme d'action
Le nirsévimab est un anticorps monoclonal humain recombinant neutralisant à action prolongée de type IgG1κ dirigé contre la protéine F du VRS en conformation pré-fusion, qui a été modifié par une triple substitution d'acides aminés (YTE) dans la région Fc pour prolonger la demi-vie sérique. Le nirsévimab se lie à un épitope bien conservé du site antigénique Ø sur la protéine de pré-fusion avec des constantes de dissociation KD = 0,12 nM et KD = 1,22 nM respectivement pour les sous-types A et B du VRS. Le nirsévimab inhibe l'étape essentielle de fusion membranaire dans le processus de pénétration virale, en neutralisant le virus et en bloquant la fusion cellule-cellule.
Effets pharmacodynamiques

Activité antivirale
L'activité de neutralisation en culture cellulaire du nirsévimab contre le VRS a été mesurée dans un modèle dose-réponse en utilisant des cellules Hep2 en culture. Le nirsévimab a neutralisé des isolats de VRS A et de VRS B ayant respectivement des valeurs CE50 médianes de 3,2 ng/mL (intervalle de 0,48 à 15 ng/mL) et de 2,9 ng/mL (intervalle de 0,3 à 59,7 ng/mL). Les isolats cliniques de VRS (70 VRS A et 49 VRS B) ont été recueillis entre 2003 et 2017 auprès de patients des États-Unis, d'Australie, des Pays-Bas, d'Italie, de Chine et d'Israël et ont codé pour les polymorphismes de séquence F du VRS les plus fréquents trouvés parmi les souches en circulation.
Le nirsévimab a démontré qu'il se liait *in vitro* aux FcγRs humains immobilisés (FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB et FcγRIII) et qu'il avait une activité de neutralisation équivalente aux anticorps monoclonaux parents, IG7 et IG7TM (région Fc modifiée pour réduire la fonction de liaison et effectrice du FcR). Dans un modèle du rat du coton de l'infection à VRS, IG7 et IG7TM ont présenté une diminution dose-dépendante comparable de la réplication du VRS dans les poumons et les cornets nasaux, suggérant fortement que la protection contre l'infection à VRS dépend de l'activité de neutralisation du nirsévimab plutôt que de la fonction effectrice médiée par le Fc.
Résistance antivirale

En culture cellulaire
Des variants d'échappement ont été sélectionnés après trois passages en culture cellulaire des souches VRS A2 et B9320 en présence du nirsévimab. Les variants recombinants du VRS A qui ont montré une sensibilité réduite au nirsévimab incluaient ceux présentant les substitutions identifiées N67I+N208Y (103 fois par rapport à la référence). Les variants recombinants du VRS B qui ont montré une sensibilité réduite au nirsévimab incluaient ceux présentant les substitutions identifiées N208D (>90 000 fois), N208S (>24 000 fois), K68N+N201S (>13 000 fois) ou K68N+N208S (>90 000 fois). Toutes les substitutions associées à une résistance identifiées parmi les variants d'échappement neutralisants étaient situées dans le domaine de liaison au nirsévimab (acides aminés 6269 et 196212) et ont montré qu'elles réduisaient l'affinité de liaison à la protéine F du VRS.

Dans des études cliniques

Dans les études MELODY, MEDLEY et MUSIC, aucun sujet atteint d'une infection des voies respiratoires inférieures causée par le VRS nécessitant une prise en charge médicale (IVRI VRS PCM) n'a présenté d'isolat du VRS contenant des substitutions associées à une résistance au nirsévimab, quel que soit le groupe de traitement.

Dans l'étude D5290C00003 (sujets ayant reçu une dose unique de 50 mg de nirsévimab indépendamment du poids au moment de l'administration), 2 des 40 sujets du groupe nirsévimab atteints d'une IVRI VRS PCM présentaient un isolat du VRS contenant des substitutions associées à une résistance au nirsévimab. Aucun sujet du groupe placebo ne présentait d'isolat du VRS contenant des substitutions associées à une résistance au nirsévimab. Des variants recombinants du VRS B porteur des variations de la séquence de protéines F I64T+K68E+I206M+Q209R (>447,1 fois) ou N208S (>386,6 fois) identifiée dans le domaine de liaison au nirsévimab ont conféré une sensibilité réduite à la neutralisation du nirsévimab.
Le nirsévimab a conservé une activité contre le VRS recombinant porteur des substitutions associées à une résistance au palivizumab identifiées dans les études d'épidémiologie moléculaire et dans les variants d'échappement neutralisants du palivizumab. Il est possible que des variants résistants au nirsévimab présentent une résistance croisée à d'autres anticorps monoclonaux ciblant la protéine F du VRS.

Immunogénicité :

Des anticorps anti-médicament (*anti-drug antibodies*, ADA) sont fréquemment détectés.
Le test d'immunogénicité utilisé présente des limites dans la détection des ADA à un stade précoce (avant le Jour 361) en présence de concentrations élevées de médicament ; par conséquent, l'incidence des ADA n'a peut-être pas été déterminée de manière concluante. L'impact sur la clairance du nirsévimab est incertain. Les sujets qui étaient positifs aux ADA au Jour 361 présentaient des concentrations réduites de nirsévimab

au Jour 361 par rapport aux sujets qui recevaient du nirsévimab et étaient négatifs aux ADA.

L'impact des ADA sur l'efficacité de nirsévimab n'a pas été déterminé. Aucune preuve de l'impact des ADA sur la tolérance n'a été observée.

Efficacité clinique

L'efficacité et la tolérance du nirsévimab ont été évaluées dans le cadre de deux études multicentriques randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo (étude D5290C00003 [phase IIb] et étude MELODY [phase III]) pour la prévention des IVRI VRS PCM chez les nourrissons nés à terme et prématurés (AG ≥29 semaines) au cours de leur première saison VRS. La tolérance et la pharmacocinétique du nirsévimab ont également été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée versus palivizumab (étude MEDLEY [phase II/III]) chez des nourrissons d'AG <35 semaines à plus haut risque d'infection sévère par le VRS, parmi lesquels des nourrissons très grands prématurés (AG <29 semaines) et des nourrissons porteurs de maladie pulmonaire chronique des prématurés ou d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative, au cours de leur première saison VRS et des enfants porteurs d'une maladie pulmonaire chronique du prématuré ou d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative au cours de leur deuxième saison d'épidémie à VRS.
La tolérance et la pharmacocinétique du nirsévimab ont également été évaluées au cours d'une étude multicentrique, en ouvert, non contrôlée, à dose unique (étude MUSIC [Phase II]) chez des nourrissons et des enfants immunodéprimés âgés de ≤ 24 mois.

L'efficacité et la sécurité du nirsévimab ont également été évaluées au cours d'une étude multicentrique randomisée, en ouvert (étude HARMONIE, Phase IIIb), par rapport à l'absence d'intervention, pour la prévention des hospitalisations liées aux infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nourrissons nés à terme et prématurés (AG ≥ 29 semaines) nés au cours ou entrant dans leur première saison de VRS (non éligibles au palivizumab).

Efficacité contre une IVRI VRS PCM, une hospitalisation due à une IVRI VRS PCM, et une IVRI VRS PCM très sévère chez des nourrissons nés à terme et prématurés (études D5290C00003 et MELODY)

Au cours de l'étude D5290C00003, un total de 1 453 nourrissons grands prématurés et prématurés moyens (AG ≥29 à <35 semaines) ont été randomisés (2:1) à l'entrée dans leur première saison à VRS pour recevoir une dose intramusculaire unique de 50 mg de nirsévimab ou un placebo. Lors de la randomisation, 20,3 % étaient d'AG ≥29 à <32 semaines ; 79,7 % étaient d'AG ≥32 à <35 semaines ; 52,4 % étaient de sexe masculin ; 72,2 % étaient de type caucasien ; 17,6 % étaient d'origine africaine ; 1,0 % étaient d'origine asiatique ; 59,5 % pesaient <5 kg (17,0 % <2,5 kg) ; 17,3 % des nourrissons étaient âgés de ≤1,0 mois, 35,9 % étaient âgés de >1,0 à ≤3,0 mois, 32,6 % étaient âgés de >3,0 à ≤6,0 mois et 14,2 % étaient âgés de >6,0 mois.

Au cours de l'étude MELODY (cohorte principale), un total de 1 490 nourrissons nés à terme et prématurés (AG ≥35 semaines) ont été randomisés (2:1) à l'entrée dans leur première saison à VRS pour recevoir une dose intramusculaire unique de nirsévimab (50 mg de nirsévimab pour un poids <5 kg ou 100 mg de nirsévimab pour un poids ≥5 kg lors de l'administration) ou un placebo. Lors de la randomisation, 14,0 % étaient d'AG ≥35 à <37 semaines ; 86,0 % étaient d'AG ≥37 semaines ; 51,6 % étaient de sexe masculin ; 53,5 % étaient de type caucasien ; 28,4 % étaient d'origine africaine ; 3,6 % étaient d'origine asiatique ; 40,0 % pesaient <5 kg (2,5 % <2,5 kg) ; 24,5 % des nourrissons étaient âgés de ≤1,0 mois, 33,4 % étaient âgés de >1,0 à ≤3,0 mois, 32,1 % étaient âgés de >3,0 à ≤6,0 mois et 10,0 % étaient âgés de >6,0 mois.

Les études ont exclu les nourrissons présentant des antécédents de maladie pulmonaire chronique du prématuré/dysplasie bronchopulmonaire ou de cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative (à l'exception des nourrissons présentant une cardiopathie congénitale non compliquée).
Les caractéristiques démographiques et à la visite initiale (baseline) étaient comparables entre le groupe nirsévimab et le groupe placebo dans les deux études.

Le critère d'évaluation principal pour les études D5290C00003 et MELODY (cohorte principale) était l'incidence des infections des voies respiratoires inférieures nécessitant une prise en charge médicale (incluant les hospitalisations) causées par le VRS avec confirmation par RT-PCR (IVRI VRS PCM), principalement définies comme bronchiolite ou pneumonie, dans les 150 jours suivant l'administration. Une IVRI est définie par l'observation de l'un des signes suivants à l'examen physique indiquant une atteinte des voies respiratoires inférieures (ex. ronchi, râles, râles crépitants ou sibilants) ; et d'au moins un signe de sévérité clinique (augmentation de la fréquence respiratoire, hypoxémie, insuffisance hypoxémique ou respiratoire aiguë, survenue d'une apnée, battement des ailes du nez, tirage, gémissements ou déshydratation due à la détresse respiratoire). Le critère d'évaluation secondaire était l'incidence de l'hospitalisation chez les nourrissons atteints d'une IVRI VRS PCM. L'hospitalisation liée au VRS était définie comme une hospitalisation pour une IVRI avec un test VRS positif, ou une aggravation de la fonction respiratoire avec un test VRS positif chez un patient déjà hospitalisé. L'IVRI VRS PCM très sévère a également été évaluée, définie comme une IVRI VRS PCM avec hospitalisation et nécessité d'une supplémentation en oxygène ou de solutés intraveineux.

L'efficacité du nirsévimab chez des nourrissons nés à terme et prématurés (AG ≥29 SA) au cours de leur première saison VRS contre l'IVRI VRS PCM, l'IVRI VRS PCM avec hospitalisation et l'IVRI VRS PCM très sévère sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Efficacité chez les nourrissons nés à terme et prématurés contre l'IVRI VRS PCM, l'IVRI VRS PCM avec hospitalisation et l'IVRI VRS PCM très sévère durant les 150 jours suivant l'administration, dans les études D5290C00003 et MELODY (cohorte principale)

Groupe	Traitement	N	Incidence % (N)	Efficacitéa (IC à 95 %)
Efficacité chez les nourrissons contre l'IVRI VRS PCM durant les 150 jours suivant l'administration				
Grands prématurés et prématurés moyens AG ≥29 à <35 SA (étude D5290C00003)[b]	Nirsévimab	969	2,6 (25)	70,1 % (52,3, 81,2)[c]
	Placebo	484	9,5 (46)	
Nés à terme et prématurés légers AG ≥35 SA (étude MELODY cohorte principale)	Nirsévimab	994	1,2 (12)	74,5 % (49,6, 87,1)[c]
	Placebo	496	5,0 (25)	
Efficacité chez les nourrissons contre l'IVRI VRS PCM avec hospitalisation durant les 150 jours suivant l'administration				
Grands prématurés et prématurés moyens AG ≥29 à <35 SA (étude D5290C00003)[b]	Nirsévimab	969	0,8 (8)	78,4 % (51,9, 90,3)[c]
	Placebo	484	4,1 (20)	
Nés à terme et prématurés légers AG ≥35 SA (étude MELODY cohorte principale)	Nirsévimab	994	0,6 (6)	62,1 % (-8,6, 86,8)
	Placebo	496	1,6 (8)	
Efficacité chez les nourrissons contre l'IVRI VRS PCM très sévère durant les 150 jours suivant l'administration				
Grands prématurés et prématurés moyens AG ≥29 à <35 SA (étude D5290C00003)[b]	Nirsévimab	969	0,4 (4)	87,5 % (62,9, 95,8)[d]
	Placebo	484	3,3 (16)	
Nés à terme et prématurés légers AG ≥35 SA (étude MELODY cohorte principale)	Nirsévimab	994	0,5 (5)	64,2 % (-12,1, 88,6)[d]
	Placebo	496	1,4 (7)	

a Basé sur une réduction du risque relatif versus placebo
b Tous les sujets ayant reçu 50 mg quel que soit le poids
c Multiplicité pré-spécifiée contrôlée ; valeur de p =< 0,001.
d Pas de contrôle de la multiplicité.
Les résultats des analyses de sous-groupe du critère d'évaluation principal de l'efficacité par âge gestationnel, sexe, origine ethnique et région étaient cohérents avec ceux de la population générale.
La sévérité des cas survenus en dépit de l'administration du traitement chez les sujets hospitalisés pour une IVRI VRS PCM a été évaluée. Le pourcentage de sujets ayant nécessité une supplémentation en oxygène était de 44,4 % (4/9) vs 81,0 % (17/21), le pourcentage de sujets ayant nécessité une ventilation en pression positive continue [PPC]/canule nasale à haut débit [CNHD] était de 11,1 % (1/9) vs 23,8 % (5/21), et le pourcentage de sujets admis en unité de soins intensifs était de 0 % (0/9) vs 28,6 % (6/21), respectivement pour nirsévimab vs placebo.

L'étude MELODY a continué à recruter des nourrissons après l'analyse principale, et au total 3 012 nourrissons ont été randomisés pour recevoir Beyfortus (n=2 009) ou un placebo (n=1 003). L'efficacité du nirsévimab contre les IVRI VRS PCM, IVRI VRS PCM avec hospitalisation et IVRI VRS PCM très sévères durant les 150 jours après l'administration a montré une réduction du risque relatif de 76,4 % (IC à 95 % 62,3 ; 85,2), 76,8 % (IC à 95 % 49,4 ; 89,4) et 78,6 % (IC à 95 % 48,8 ; 91,0), respectivement.

Le taux d'évènements IVRI VRS PCM au cours de la deuxième saison (du jour 361 au jour 510 après l'administration) étaient similaires dans les deux groupes de traitement [19 (1,0 %) dans le groupe nirsévimab et 10 (1,0 %) dans le groupe placebo].

Efficacité contre l'IVRI VRS PCM chez les nourrissons à plus haut risque et chez les enfants qui demeurent vulnérables à une infection sévère due au VRS au cours de leur deuxième saison d'épidémie à VRS (études MEDLEY et MUSIC)
Au cours de l'étude MEDLEY, un total de 925 nourrissons à plus haut risque d'infection sévère par le VRS, parmi lesquels des nourrissons porteurs d'une maladie pulmonaire chronique du prématuré ou d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative et des nourrissons prématurés d'AG < 35 semaines, ont été randomisés à l'entrée dans leur première saison à VRS. Les nourrissons ont reçu une dose unique en IM (2:1) de nirsévimab (50 mg de nirsévimab pour un poids <5 kg ou 100 mg de nirsévimab pour un poids ≥5 kg lors de l'administration), suivie d'une dose intramusculaire mensuelle de placebo pendant 4 mois ou 1 dose intramusculaire mensuelle de 15 mg/kg de palivizumab pendant 5 mois. Lors de la randomisation, 21,6 % étaient d'AG<29 semaines ; 21,5 % étaient d'AG ≥29 à <32 semaines ; 41,9 % étaient d'AG ≥32 à <35 semaines ; 14,9 % étaient d'AG ≥35 semaines. Parmi ces nourrissons, 23,5 % étaient porteurs d'une maladie pulmonaire chronique du prématuré ; 11,2 % étaient porteurs d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative ; 53,5 % étaient de sexe masculin ; 79,2 % étaient de type caucasien ; 9,5 % étaient d'origine africaine ; 5,4 % étaient d'origine asiatique ; 56,5 % pesaient <5 kg (9,7 % pesaient <2,5 kg) ; 11,4

% des nourrissons étaient âgés de ≤1,0 mois, 33,8 % étaient âgés de >1,0 à ≤3,0 mois, 33,6 % étaient âgés de >3,0 mois à ≤6,0 mois et 21,2 % étaient âgés de >6,0 mois.

Les enfants avec un risque plus élevé d'infection sévère par le VRS porteurs d'une maladie pulmonaire chronique du prématuré ou d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative, âgés de ≤ 24 mois, qui demeurent vulnérables, ont continué à participer à l'étude pendant leur deuxième saison d'épidémie à VRS. Les sujets ayant reçu du nirsévimab au cours de leur première saison à VRS ont reçu une seconde dose unique de 200 mg en intramusculaire de nirsévimab en rentrant dans leur deuxième saison d'épidémie à VRS (n=180), suivie par une dose intramusculaire mensuelle de placebo pendant 4 mois. Les sujets ayant reçu du palivizumab au cours de leur première saison d'épidémie à VRS ont été re-randomisés 1:1 dans le groupe nirsévimab ou palivizumab au cours de leur deuxième saison d'épidémie à VRS. Les sujets du groupe nirsévimab (n=40) ont reçu une dose fixe unique de 200 mg, suivie par une dose intramusculaire mensuelle de placebo pendant 4 mois. Les sujets du groupe palivizumab (n=42) ont reçu 1 dose intramusculaire mensuelle de 15 mg/kg de palivizumab pendant 5 mois. Parmi ces enfants, 72,1 % étaient porteurs d'une maladie pulmonaire chronique du prématuré ; 30,9 % étaient porteurs d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative ; 57,6 % étaient de sexe masculin ; 85,9 % étaient de type caucasien ; 4,6 % étaient d'origine africaine ; 5,7 % étaient d'origine asiatique et 2,3 % pesaient < 7 kg. Les caractéristiques démographiques et à la visite initiale (baseline) étaient comparables entre les groupes nirsévimab/nirsévimab, palivizumab/nirsévimab et palivizumab/palivizumab.
L'efficacité du nirsévimab chez les nourrissons à plus haut risque d'infection sévère par le VRS parmi lesquels des nourrissons très grands prématurés (AG < 29 semaines) au cours de leur première saison d'épidémie à VRS et des enfants porteurs de maladie pulmonaire chronique du prématuré ou d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative âgés de ≤ 24 mois au cours leur de première ou deuxième saison d'épidémie à VRS, est extrapolée à partir de l'efficacité du nirsévimab dans les études D5290C00003 et MELODY (cohorte principale) sur la base de l'exposition pharmacocinétique (voir rubrique 5.2). Dans l'étude MEDLEY, l'incidence de l'IVRI VRS PCM durant les 150 jours suivant l'administration était de 0,6 % (4/616) dans le groupe nirsévimab et de 1,0 % (3/309) dans le groupe palivizumab au cours de la première saison d'épidémie à VRS. Il n'y a pas eu de cas d'IVRI VRS PCM durant les 150 jours suivant l'administration au cours de la deuxième saison d'épidémie à VRS.
Au cours de l'étude MUSIC, l'efficacité chez 100 nourrissons et enfants immunodéprimés ≤ 24 mois d'âge ayant reçu la dose recommandée de nirsévimab est extrapolée à partir de l'efficacité du nirsévimab au cours des études D5290C00003 et MELODY (cohorte principale) sur la base de l'exposition pharmacocinétique (voir rubrique 5.2). Il n'y a pas eu de cas d'IVRI VRS PCM durant les 150 jours suivant l'administration.
Efficacité contre les hospitalisations liées aux infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nourrissons nés à terme et prématurés (étude HARMONIE)
L'étude HARMONIE a randomisé un total de 8 058 nourrissons nés à terme et prématurés (AG ≥ 29 semaines) nés au cours ou entrant dans leur première saison de VRS pour recevoir une dose unique IM de nirsévimab (50 mg si poids < 5 kg ou 100 mg si poids ≥ 5 kg au moment de l'administration), ou aucune intervention. À la randomisation, l'âge médian était de 4 mois (intervalle de 0 à 12 mois). 48,6% des nourrissons étaient âgés de ≤ 3 mois ; 23,7 % étaient âgés de > 3 à ≤ 6 mois ; et 27,7 % étaient âgés de > 6 mois. Parmi ces nourrissons, 52,1 % étaient de sexe masculin et 47,9 % de sexe féminin. La moitié des nourrissons sont nés au cours de la saison épidémique du VRS. La plupart des participants étaient des nourrissons nés à terme, avec un âge gestationnel à la naissance ≥ 37 semaines (85,2 %).
Le critère d'évaluation principal de l'étude HARMONIE était l'incidence globale des hospitalisations liées aux infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS au cours de la saison du VRS chez les nourrissons nés à terme et prématurés, causées par une infection confirmée au VRS. L'efficacité du nirsévimab dans la prévention des hospitalisations liées aux infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS par rapport à l'absence d'intervention a été estimée en tenant compte de la durée de suivi pour simuler l'utilisation dans des conditions réelles. La durée médiane de suivi des participants était de 2,3 mois (intervalle de 0 à 7.0 mois) dans le groupe nirsévimab et de 2,0 mois (intervalle de 0 à 6,8 mois) dans le groupe sans intervention.
Des hospitalisations liées aux infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS sont survenues chez 11 des 4 037 nourrissons du groupe nirsévimab (taux d'incidence = 0,001) et chez 60 des 4 021 nourrissons du groupe sans intervention (taux d'incidence = 0,0086), correspondant à une efficacité de 83,2 % (IC à 95 %, 67,8 à 92,0) dans la prévention des hospitalisations liées aux infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS au cours de la saison du VRS, et l'efficacité s'est maintenue jusqu'à 180 jours après l'administration/randomisation (82,7 % ; IC à 95 %, 67,8 à 91,5).

Durée de la protection
D'après les données cliniques et pharmacocinétiques, la durée de protection conférée par le nirsévimab est d'au moins 5 à 6 mois.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du nirsévimab sont basées sur les données issues d'études individuelles et d'analyses pharmacocinétiques de population. La pharmacocinétique du nirsévimab était proportionnelle à la dose chez les enfants et les adultes après administration IM de doses cliniquement pertinentes sur un intervalle de doses de 25 mg à 300 mg.

Absorption

Après administration intramusculaire, la concentration maximale a été atteinte en 6 jours (intervalle de 1 à 28 jours) et la biodisponibilité absolue estimée était de 84 %.

Distribution

Le volume central et périphérique estimé de distribution du nirsévimab était respectivement de 216 mL et de 261 mL pour un nourrisson pesant 5 kg. Le volume de distribution augmente avec le poids.

Biotransformation

Le nirsévimab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1κ qui est dégradé par des enzymes protéolytiques largement réparties dans le corps et non métabolisé par les enzymes hépatiques.

Élimination

En tant qu'anticorps monoclonal, le nirsévimab est éliminé par catabolisme intracellulaire et rien n'indique une clairance médiée par la cible aux doses testées cliniquement.

La clairance estimée du nirsévimab était de 3,42 mL/jour pour un nourrisson pesant 5 kg et la demi-vie terminale était d'environ 71 jours. La clairance du nirsévimab augmente avec le poids.

Populations particulières

Origine ethnique

L'origine ethnique n'a eu aucun effet cliniquement significatif.

Insuffisance rénale

Anticorps monoclonal de type IgG caractéristique, le nirsévimab n'est pas éliminé par le rein en raison de sa masse moléculaire élevée et une modification de la fonction rénale ne devrait pas avoir d'impact sur la clairance du nirsévimab. Cependant, une augmentation de la clairance du nirsévimab a été observée au cours des études cliniques chez un sujet atteint d'un syndrome néphrotique.

Insuffisance hépatique

La principale voie d'élimination des anticorps monoclonaux de type IgG n'est pas la voie hépatique. Cependant, chez certains sujets souffrant d'une maladie hépatique chronique pouvant être associée à une perte de protéines, une augmentation de la clairance du nirsévimab a été observée au cours des études cliniques.

Nourrissons à plus haut risque et enfants qui demeurent vulnérables à une infection sévère par le VRS au cours de leur deuxième saison d'épidémie à VRS

Aucune influence significative de la maladie pulmonaire chronique du prématuré ou de la cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative sur la pharmacocinétique du nirsévimab n'a été observée. Les concentrations sériques au jour 151 dans l'étude MEDLEY étaient comparables à celles de l'étude MELODY.

Chez les enfants porteurs de maladie pulmonaire chronique du prématuré ou d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative (étude MEDLEY) et ceux qui sont immunodéprimés (étude MUSIC), qui ont reçu une dose de 200 mg en intramusculaire de nirsévimab au cours de leur deuxième saison d'épidémie à VRS, les expositions sériques au nirsévimab étaient légèrement plus élevées avec un chevauchement substantiel par rapport à celles observées dans l'étude MELODY (voir Tableau 3).

Tableau 3 : Expositions à la dose intramusculaire de nirsévimab, moyenne (écart-type) [plage], sur la base des paramètres pharmacocinétiques individuels de la population

Etude/Saison	N (ASC)	ASC_{0-365} mg*jour/mL	$ASC_{baseline\ CL}$ mg*jour/mL	N (concentration sérique Jour 151)	concentration sérique Jour 151 µg/mL
MELODY (Cohorte principale)	954	12,2 (3,5) [3,3-24,9]	21,3 (6,5) [5,2-48,7]	636	26,6 (11,1) [2,1-76,6]
MEDLEY/Saison 1	591	12,3 (3,3) [4,1-23,4]	22,6 (6,2) [7-43,8]	457	27,8 (11,1) [2,1-66,2]
MEDLEY/Saison 2	189	21,5 (5,5) [7,5-41,9]	23,6 (7,8) [8,2-56,4]	163	55,6 (22,8) [11,2-189,3]
MUSIC/Saison 1	46	11,2 (4,3) [1,2-24,6]	16,7 (7,3) [3,1-43,4]	37	25,6 (13,4) [5,1-67,4]
MUSIC/Saison 2	50	16 (6,3) [2,2-25,5]	21 (8,4) [5,6-35,5]	42	33,2 (19,3) [0,9-68,5]

ASC_{0-365}= aire sous la courbe de concentration en fonction du temps de 0-365 jours après l'administration de la dose ; $ASC_{baseline\ CL}$ = aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps dérivée des valeurs de clairance post hoc au moment de l'administration, conc sérique Jour 151 = concentration au jour 151, visite au jour 151 ± 14 jours.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Dans les études D5290C00003 et MELODY (cohorte principale), une corrélation positive a été observée entre une aire sous la courbe (ASC) sérique, basée sur la clairance à la visite initiale (baseline), supérieure à 12,8 mg jour/mL et une incidence d'IVRI VRS PCM inférieure. La posologie recommandée, à savoir l'administration d'une dose de 50 mg ou 100 mg en injection intramusculaire chez les nourrissons au cours de leur première saison à VRS et une dose de 200 mg en injection intramusculaire pour les enfants au cours de leur deuxième saison d'épidémie à VRS, a été retenue sur la base de ces résultats.

Dans l'étude MEDLEY, >80 % des nourrissons à plus haut risque d'infection sévère par le VRS, parmi lesquels de très grands prématurés (AG <29 SA) au cours de leur première saison d'épidémie à VRS et des nourrissons/enfants porteurs d'une maladie pulmonaire chronique du prématuré ou d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative au cours de leur première ou deuxième saison d'épidémie à VRS, ont atteint des expositions au nirsévimab associées à une protection contre le VRS (ASC sérique supérieure à 12,8 mg jour/mL) après une dose unique (voir rubrique 5.1).

Au cours de l'étude MUSIC, 75 % (72/96) des nourrissons/enfants immunodéprimés au cours de leur première ou deuxième saison d'épidémie à VRS, ont atteint des expositions au nirsévimab associées à une protection contre le VRS. En excluant 14 enfants présentant une clairance accrue du

nirsévimab, 87 % (71/82) ont atteint des expositions au nirsévimab associées à une protection contre le VRS.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée et de réactivité tissulaire croisée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-histidine
Chlorhydrate de L-histidine
Chlorhydrate de L-arginine
Saccharose
Polysorbate 80 (E433)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

4 ans

Beyfortus peut être conservé à température ambiante (entre 20°C et 25°C) à l'abri de la lumière pendant 48 heures au maximum. Une fois ce délai écoulé, la seringue doit être jetée.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
Ne pas agiter et ne pas exposer à la chaleur directe.
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Pour les conditions de conservation du médicament, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie siliconée en verre type I à embout luer lock munie d'une butée de piston à revêtement FluroTec.
Chaque seringue préremplie contient 0,5 mL ou 1 mL de solution.
Présentations :

- 1 ou 5 seringues préremplies sans aiguilles.
- 1 seringue préremplie conditionnée avec deux aiguilles distinctes de différentes tailles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament doit être administré par un professionnel de santé formé utilisant des techniques aseptiques afin de garantir la stérilité du produit. Contrôler à l'œil nu que le médicament ne présente aucune particule ni aucune décoloration avant l'administration. Le médicament est une solution limpide à opalescente, incolore à jaune. Ne pas injecter si le liquide est trouble, décoloré ou s'il contient de grandes particules ou des corps étrangers.

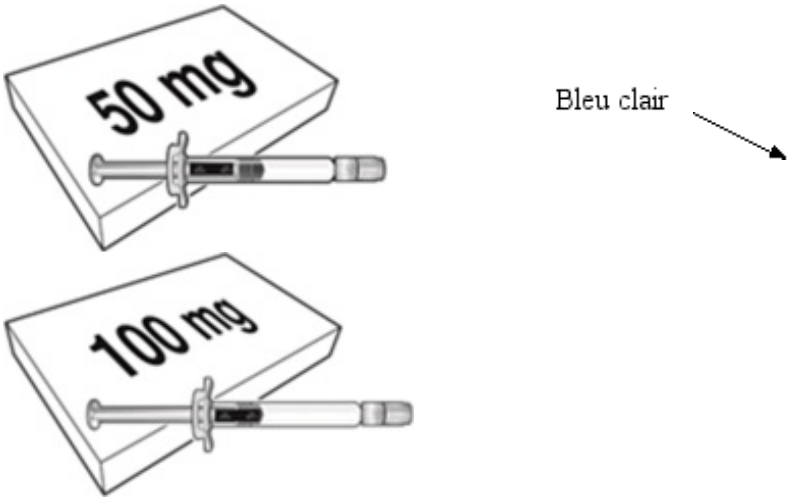
Ne pas utiliser si la seringue préremplie est tombée ou est endommagée ou si le joint de sécurité sur l'emballage extérieur a été brisé.

Instructions relatives à l'administration

Beyfortus est disponible sous la forme d'une seringue préremplie de 50 mg et d'une seringue préremplie de 100 mg. Vérifier les étiquettes collées sur l'emballage extérieur et sur la seringue préremplie pour vous assurer d'avoir choisi la présentation correcte requise de 50 mg ou de 100 mg.

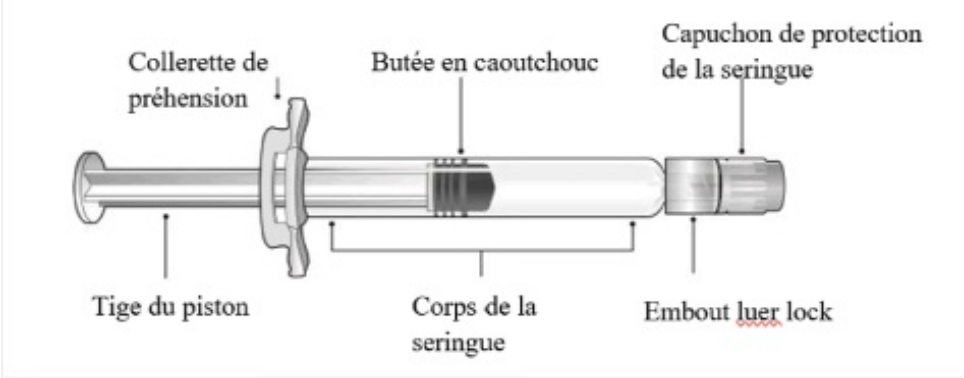
Seringue préremplie de Beyfortus 50 mg (50 mg/0,5 mL) avec tige de piston violette.

Seringue préremplie de Beyfortus 100 mg (100 mg/1 mL) avec tige de piston bleu clair.



Voir sur la figure 1 les composants de la seringue préremplie.

Figure 1 : Composants de la seringue Luer Lock



Étape 1 : En tenant le Luer Lock d'une main (éviter de tenir la tige du piston ou le corps de la seringue), dévisser le capuchon de protection de la seringue en le tournant dans le sens anti-horaire avec l'autre main.

Étape 2 : Fixer une aiguille sur la seringue préremplie en tournant délicatement l'aiguille, dans le sens horaire sur l'embout Luer Lock de la seringue préremplie, jusqu'à rencontrer une légère résistance.
Étape 3 : En tenant le corps de la seringue d'une main, tirer délicatement sur le capuchon protecteur de l'aiguille avec l'autre main pour l'enlever. Ne pas tenir la tige du piston pendant le retrait du capuchon protecteur de l'aiguille, au risque de déplacer la butée en caoutchouc. Ne pas toucher l'aiguille et ne pas la mettre en contact avec une surface. Ne pas remettre le capuchon protecteur sur l'aiguille et ne pas retirer l'aiguille de la seringue.

Étape 4 : Administrer tout le contenu de la seringue préremplie en injection intramusculaire, de préférence dans la face antérolatérale de la cuisse. Le muscle fessier ne doit pas être utilisé systématiquement comme site d'injection en raison du risque de lésion du nerf sciatique.

Étape 5 : Jetez immédiatement la seringue usagée, ainsi que l'aiguille, dans un conteneur pour objets tranchants ou conformément aux exigences locales.

Si deux injections sont nécessaires, répétez les étapes 1 à 5 dans un site d'injection différent.

Élimination
Chaque seringue préremplie est à usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie 82 avenue Raspail
94250 Gentilly France

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1689/001 50 mg, 1 seringue préremplie à usage unique EU/1/22/1689/002 50 mg, 1 seringue préremplie à usage unique avec aiguilles EU/1/22/1689/003 50 mg, 5 seringues préremplies à usage unique EU/1/22/1689/004 100 mg, 1 seringue préremplie à usage unique EU/1/22/1689/005 100 mg, 1 seringue préremplie à usage unique avec aiguilles EU/1/22/1689/006 100 mg, 5 seringues préremplies à usage unique

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 31 octobre 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

03/2026.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments
http://www.ema.europa.eu