

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

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

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

Aprobación inicial en los EE. UU.: 2023

INDICACIONES Y USO

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

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

POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN

Administrar como inyección intramuscular. (2.1)

Posología recomendada:

Neonatos y lactantes nacidos durante o a inicios de su primera temporada de VRS:

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

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

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

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Inyección:

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

REACCIONES ADVERSAS

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

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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

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

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

Revisado: 10/2025

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

- 1 INDICACIONES Y USO
- 2 POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN
 - 2.1 Posología recomendada
 - 2.2 Instrucciones de administración
- 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES
- 4 CONTRAINDICACIONES
- 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
 - 5.1 Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia
 - 5.2 Uso en individuos con trastornos hemorrágicos clínicamente significativos
- 6 REACCIONES ADVERSAS
 - 6.1 Experiencia en los ensayos clínicos
 - 6.2 Experiencia luego de la comercialización
- 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
 - 7.1 Interferencia con los análisis de diagnóstico del VRS mediante RT-PCR o detección rápida de antígenos
- 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
 - 8.1 Embarazo
 - 8.2 Lactancia
 - 8.4 Uso pediátrico

- 10 SOBREDOSIS
- 11 DESCRIPCIÓN
- 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
 - 12.1 Mecanismo de acción
 - 12.2 Farmacodinámica
 - 12.3 Farmacocinética
 - 12.4 Microbiología
 - 12.6 Inmunogenicidad
- 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
 - 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, problemas de fertilidad
- 14 ESTUDIOS CLÍNICOS
 - 14.1 Descripción de los ensayos clínicos
 - 14.2 Prevención de la IVRI por VRS con AM en lactantes nacidos entre ≥29 y <35 semanas de edad gestacional (Ensayo 03)
 - 14.3 Prevención de la IVRI por VRS con AM en lactantes nacidos con una edad gestacional ≥35 semanas (Ensayo 04)
 - 14.4 Prevención de la IVRI por VRS con AM en lactantes nacidos con <35 semanas de edad gestacional y lactantes con EPC de prematuridad o ECC hemodinámicamente significativa (Ensayo 05)
 - 14.5 Prevención de la hospitalización por la IVRI por VRS en lactantes a término y prematuros (ensayo 09)
- 16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
- 17 INFORMACIÓN DE CONSULTA PARA EL PACIENTE
 - *No se muestran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

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

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

2 POSOLÓGIA Y ADMINISTRACIÓN
2.1 Posología recomendada
Primera temporada de VRS para neonatos y lactantes
En el caso de neonatos y lactantes nacidos durante la temporada de VRS, administrar BEYFORTUS desde el nacimiento. En el caso de neonatos y lactantes nacidos fuera de la temporada de VRS, administrar BEYFORTUS una vez antes del inicio de la temporada de VRS teniendo en cuenta la duración de la protección proporcionada por BEYFORTUS (consulta la sección Farmacología clínica [12.2]).
La posología recomendada de BEYFORTUS en neonatos y lactantes nacidos durante o a inicios de su primera temporada de VRS se determina en función del peso corporal (consulta la Tabla 1) y se administra como una inyección intramuscular (IM) de dosis única.

Tabla 1 Posología recomendada de BEYFORTUS para la primera temporada de VRS

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

Segunda temporada de VRS para niños que siguen teniendo un mayor riesgo de sufrir una enfermedad grave por el VRS
En los niños de hasta 24 meses, sin importar su peso corporal, que siguen teniendo un mayor riesgo de sufrir una enfermedad grave por VRS en su segunda temporada de VRS, consulta la Tabla 2 abajo para conocer la posología recomendada.

Tabla 2 Posología recomendada de BEYFORTUS para la segunda temporada de VRS para niños que siguen teniendo un mayor riesgo de sufrir una enfermedad grave por el VRS

Edad del niño al momento de la administración	Posología recomendada
Hasta 24 meses*	200 mg administrados como dos inyecciones IM de (2 x 100 mg)

*Sin importar el peso corporal

Primera y segunda temporada de VRS para niños sometidos a cirugía cardíaca con bypass cardiopulmonar.

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

Primera temporada de VRS:

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

Segunda temporada de VRS:

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

2.2 Instrucciones de administración

BEYFORTUS debe ser administrado por un proveedor de atención médica.

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

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

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

Coadministración con vacunas infantiles y productos de inmunoglobulina

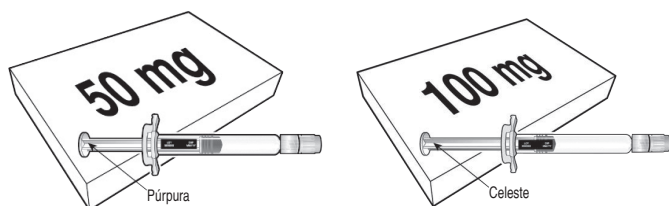
BEYFORTUS puede administrarse simultáneamente con vacunas infantiles (consulta la sección *Farmacología clínica* [12.3]). Cuando se administra simultáneamente con vacunas inyectables, estas deben administrarse en jeringas diferentes y en distintos puntos de inyección. No combines BEYFORTUS con otras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

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

Instrucciones de administración con jeringas precargadas de dosis única

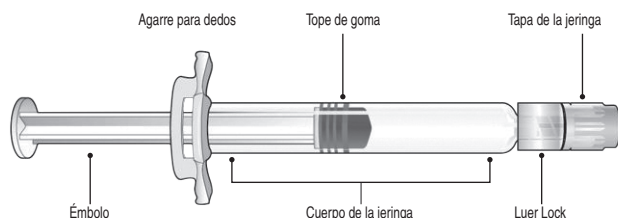
BEYFORTUS 50 mg (50 mg/0.5 ml)
jeringa precargada con émbolo púrpura.

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



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

Figura 1 Componentes de la jeringa Luer Lock



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

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

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

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

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

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

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

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

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

4 CONTRAINDICACIONES

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

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de hipersensibilidad que incluyen anafilaxia

Se han observado reacciones de hipersensibilidad graves después de la administración de

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

5.2 Uso en individuos con trastornos hemorrágicos clínicamente significativos

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

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en los ensayos clínicos

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

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

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

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

El Ensayo 04 fue un ensayo en fase 3, aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo realizado en lactantes prematuros tardíos y nacidos a término con una EG superior o igual a 35 semanas. El Ensayo 04 inscribió a los sujetos secuencialmente en dos cohortes: la cohorte principal se usó para realizar el análisis principal de eficacia (consulta la sección *Estudios clínicos* [14.3]) y la evaluación de la seguridad, mientras que la cohorte de seguridad se usó principalmente para evaluar la seguridad. Todos los sujetos de ambas cohortes del Ensayo 04 fueron incluidos en el análisis de seguridad (BEYFORTUS N=1,997 y placebo N=997). Los sujetos del Ensayo 04 que pesaban menos de 5 kg recibieron una dosis única IM de 50 mg de BEYFORTUS, mientras que los lactantes con un peso superior o igual a 5 kg recibieron una dosis única IM de 100 mg.

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

La Tabla 3 resume las reacciones adversas ocurridas en el Ensayo 03 y en el Ensayo 04 (población de seguridad) en sujetos que recibieron la dosis recomendada de BEYFORTUS.

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas con una incidencia superior a la del placebo en la población de seguridad* (ensayos 03 y 04)

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

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

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

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

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

Primera temporada de VRS

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

Los sujetos del Ensayo 05 que pesaban menos de 5 kg recibieron una dosis única IM de 50 mg de BEYFORTUS, mientras que los lactantes con un peso superior o igual a 5 kg recibieron una dosis única IM de 100 mg. BEYFORTUS se administró una vez en el primer día del estudio, seguida de 4 dosis IM mensuales de placebo; palivizumab se administró por vía IM una vez al mes durante 5 meses. Todos los sujetos fueron monitoreados durante al menos 60 minutos tras la administración de la dosis. Para evaluar la seguridad, se hizo seguimiento a los sujetos durante 360 días tras la administración de la dosis.

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

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

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

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

Lactantes a término y prematuros que entran en su primera temporada de VRS (ensayo 09)

La seguridad de BEYFORTUS se evaluó en el ensayo 09, un ensayo multicéntrico aleatorizado y de etiqueta abierta en el que participaron 8,034 lactantes a término y prematuros (EG igual o superior a 29 semanas) que entraban en su primera temporada del VRS (no aptos para palivizumab) y que recibieron BEYFORTUS (N = 4,016) o ninguna intervención (N = 4,018) para la prevención de la hospitalización por la IVRI por VRS. Se realizó un seguimiento de los sujetos durante 365 días después de la dosis (grupo de BEYFORTUS) o después de la aleatorización (grupo sin intervención) para evaluar la seguridad. El perfil de seguridad de BEYFORTUS administrado en la primera temporada del VRS fue coherente con el perfil de seguridad de BEYFORTUS en los ensayos 03 y 04 controlados con placebo.

6.2 Experiencia luego de la comercialización

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

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

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

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

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

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

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

8.2 Lactancia

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

8.4 Uso pediátrico

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

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

El uso de BEYFORTUS en esta población se respalda con lo siguiente:

- Ensayo 03, un ensayo multicéntrico aleatorizado, con doble enmascaramiento controlado con placebo para la prevención de MA RSV LRTI, realizado en lactantes prematuros nacidos con una EG mayor que o igual a 29 semanas, y menos de 35 semanas al ingresar a su primera temporada de VRS;

- Ensayo 04, un ensayo multicéntrico con doble enmascaramiento controlado con placebo, para la prevención de MA RSV LRTI en lactantes a término y prematuros tardíos con una EG mayor que o igual a 35 semanas al ingresar a su primera temporada de VRS;

- Ensayo 05, un ensayo multicéntrico aleatorizado en fase 2/3, con doble enmascaramiento controlado con palivizumab en sujetos pediátricos nacidos con una EG inferior a 35 semanas y lactantes con EPC de prematuridad o ECC hemodinámicamente significativa que ingresen a su primera o segunda temporada de VRS.

Además, BEYFORTUS se evaluó en un ensayo de dosis única, sin control, de etiqueta abierta (Ensayo 08) en 100 lactantes y niños que tuvieran 24 meses o menos, quienes recibieron BEYFORTUS en su primera o segunda temporada de VRS, y quienes hayan tenido una amplia variedad de enfermedades subyacentes o tratamientos que generaran un compromiso inmunológico. El perfil de seguridad de BEYFORTUS administrado en el Ensayo 08 fue coherente con el perfil de seguridad de los otros ensayos de BEYFORTUS en lactantes y niños [consulta Farmacología clínica (12.3)].

El ensayo 09 es un ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta, de fase 3b de BEYFORTUS comparado con la ausencia de intervención para la prevención de la hospitalización en lactantes a término y prematuros (EG igual o superior a 29 semanas) nacidos durante o a inicios de su primera temporada del VRS [véanse Reacciones adversas (6.1) y Estudios clínicos (14.5)].

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

10 SOBREDOSIS

Hay experiencia limitada de sobredosis con BEYFORTUS.

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

11 DESCRIPCIÓN

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

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

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

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

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

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

12.2 Farmacodinámica

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

Duración de la protección

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

12.3 Farmacocinética

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

Absorción

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

Distribución

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

Eliminación

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

Metabolismo

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

Poblaciones específicas

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

Las concentraciones media y media del suero nirsevimab-alip en el Ensayo 8 fueron menores que las concentraciones en los Ensayos 04 y 05. Sin embargo, las exposiciones del Ensayo 08 estuvieron dentro del rango que mostró ser eficaz en quienes recibieron la posología recomendada en los Ensayos 03, 04 y 05 [consulta Uso pediátrico (8.4)].

Estudios de interacción farmacológica

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

Estudios clínicos

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

12.4 Microbiología

Mecanismo de acción

Nirsevimab-alip es un anticuerpo monoclonal IgG1κ humano recombinante que proporciona

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

Actividad antiviral

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

Resistencia antiviral

En cultivo celular

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

En ensayos de seguimiento

No se observaron polimorfismos que confirieran grandes reducciones en la susceptibilidad a nirsevimab-alip en aislados recolectados de 1956 a 2014 en el caso del VRS A y en raras ocasiones (<1 %) se observaron en el VRS B e incluyeron las sustituciones K65Q+K68N (cambio de 1,239 veces), K65Q+S211N (cambio de 36 veces) y L203I (cambio de 3,005 veces). En los estudios prospectivos, observacionales y globales de epidemiología molecular (OUTSMART-RSV e INFORM-RSV), la diversidad genética de las secuencias de la proteína F del VRS permaneció en niveles bajos (en la mayoría de los aminoácidos tanto en el VRS A como en el VRS B conservados en >99 %). Las variantes que albergaban sustituciones conocidas asociadas a la resistencia a nirsevimab-alip fueron raras (<1 %) e incluyeron las sustituciones K68Q (>cambio de 369 veces), N201T (cambio de >406 veces) y N201T+I206M+Q209R (cambio de >418 veces) del VRS B. Entre las variantes observadas con una susceptibilidad reducida se incluyeron las sustituciones K68N (cambio de 13 veces), K68N (cambio de 5 veces) y S275F (cambio de 6 veces) del VRS A y las sustituciones K68N (cambio de 30 veces), K68Q+I206M+Q209R (cambio de 46 veces) y N201S (cambio de 127 veces) y N201S+I206M+Q209R (cambio de 17 veces) del VRS B. No se conoce la importancia clínica de estas reducciones de susceptibilidad. Desde 2015 hasta 2021, la mayoría de los residuos de aminoácidos en el sitio de unión de nirsevimab-alip se mantuvieron altamente conservados (>99 %) en todas las posiciones del VRS A y en 22 de las 25 posiciones del VRS B. Las sustituciones simultáneas de I206M+Q209R en el sitio de unión de nirsevimab-alip que se volvieron prevalentes en el VRS B desde 2017 no confirieron susceptibilidad reducida (cambio de <5 veces) a nirsevimab-alip. La sustitución de S211N, cuya prevalencia ha aumentado, también retiene la susceptibilidad a nirsevimab-alip, tanto de manera individual como en concurrencia con I206M+Q209R.

En ensayos clínicos

En el Ensayo 04, Ensayo 05 y Ensayo 08 no se identificaron sustituciones conocidas asociadas a la resistencia a una frecuencia $\geq 25 \%$ en ningún momento del muestreo. Actualmente, se están realizando pruebas fenotípicas de las sustituciones nuevas.

En el Ensayo 03 (sujetos que recibieron una dosis única de 50 mg de BEYFORTUS), 2 de los 40 sujetos con infección por VRS correspondiente a cualquier definición de caso presentaron una variante que contenía sustituciones asociadas a la resistencia a nirsevimab-alip. Los dos sujetos recibieron menos de la dosis recomendada de nirsevimab-alip y presentaron variantes del VRS B que albergaban sustituciones simultáneas de I64T+K68E+I206M+Q209R o una sustitución de N208S. Las sustituciones individuales de I64T, K68E y N208S redujeron la susceptibilidad a nirsevimab-alip (cambios en veces: >496, >283 y >387, respectivamente).

En el Ensayo 04, se detectó una variante del VRS B que albergaba una sustitución del sitio de unión L204S (sin datos fenotípicos) en conjunto con las sustituciones de I206M+Q209R+S211N (cambio de <5 veces) a una frecuencia de $\geq 25 \%$ en un sujeto que recibió tratamiento con BEYFORTUS hasta el día 150. Se observó una variante del VRS B presente a una frecuencia de <25 % con sustituciones I64T+K68E (cambio de >280 veces) y N208I (cambio de >600 veces) en un sujeto donde cada uno recibió BEYFORTUS hasta el día 150, y se observó una sustitución de VRS B N201D (cambio de >613 veces) en un sujeto después del día 150. Además, se observó una sustitución de VRS A K209E (cambio de 135 veces) en una frecuencia de <25 % en un sujeto después del día 150.

Resistencia cruzada

Hay datos limitados disponibles que demuestran que las variantes resistentes a nirsevimab-alip pueden tener una resistencia cruzada a palivizumab. Palivizumab retuvo toda su potencia de neutralización contra las sustituciones asociadas a la resistencia identificadas en el Ensayo 03 y en el Ensayo 04. Nirsevimab-alip retuvo su actividad contra el VRS recombinante que albergaba sustituciones asociadas a la resistencia a palivizumab identificadas en los estudios de epidemiología molecular y en las variantes de escape de neutralización de palivizumab; la sustitución S275F redujo su susceptibilidad 6 veces.

12.6 Inmunogenicidad

La incidencia observada de los anticuerpos antifármacos (AAF) depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del análisis. Las diferencias en los métodos de análisis impiden realizar comparaciones significativas de la incidencia de los AAF en los estudios que se describen a continuación con la incidencia de los AAF de otros estudios, incluidos los de nirsevimab-alip o de otros productos de nirsevimab.

De 572 sujetos que recibían la dosis recomendada de nirsevimab-alip en el Ensayo 03, el 3.3 % (16/492) de los sujetos dieron positivo a AAF el día 361. Entre los 16 sujetos que dieron positivo a AAF, el 94 % (15/16) tuvo AAF contra YTE y ninguno dio positivo a anticuerpos neutralizantes contra nirsevimab-alip.

En el Ensayo 04, el 5 % (95/1778) de los sujetos dio positivo a AAF en el día 361, de los cuales un 21 % (20/95) tuvo anticuerpos neutralizantes y un 77 % (73/95) tuvo AAF contra YTE.

En el Ensayo 05, entre los sujetos inscritos durante su primera temporada de VRS, un 6 % (32/538) dio positivo a AAF en el día 361. Entre los 32 sujetos que dieron positivo a AAF, el 6 % (2/32) tuvo anticuerpos neutralizantes contra nirsevimab-alip y el 91 % (29/32) tuvo anticuerpos contra la sustitución YTE. De los 180 sujetos que recibieron nirsevimab-alip en dos temporadas de VRS consecutivas, en el día 361 de la temporada 2, el 9 % (13/144) de los sujetos dieron positivo por AAF. Entre los 13 sujetos positivos por AAF, un 8 % (1/13) tenía anticuerpos neutralizantes contra nirsevimab-alip y 62 % (8/13) tenía anticuerpos contra YTE. No se pudo determinar el efecto de los AAF en las concentraciones séricas de nirsevimab-alip hasta el día 151 en los ensayos 03, 04, 05 y 08. Los sujetos que recibieron BEYFORTUS y que desarrollaron anticuerpos antinirsevimab-alip presentaron concentraciones reducidas de nirsevimab-alip en el día 361 (entre un 40 % y un 60 % más bajas en comparación con los sujetos que recibieron BEYFORTUS y que no desarrollaron anticuerpos antinirsevimab-alip). Debido a la baja incidencia de AAF e IVRI por VRS con AM en los ensayos clínicos, no se conoce el efecto de estos AAF en la efectividad de BEYFORTUS.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, problemas de fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogénesis, mutagénesis ni toxicidad reproductiva con BEYFORTUS.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Descripción de los ensayos clínicos

Se evaluó la eficacia y la seguridad de BEYFORTUS en lactantes nacidos a término y prematuros en los ensayos resumidos en la Tabla 4.

Tabla 4 Ensayos realizados con BEYFORTUS para la prevención de la IVRI por VRS con AM

Ensayo	Población	Grupos de estudio
D5290C00003 (Ensayo 03) NCT02878330	Lactantes nacidos con ≥ 29 a <35 semanas de EG a inicios de su primera temporada de VRS	BEYFORTUS (N=969)* Placebo (N=484)
D5290C00004 (Ensayo 04) NCT03979313	Lactantes nacidos con ≥ 35 semanas de EG a inicios de su primera temporada de VRS	Cohorte principal[†]: BEYFORTUS (N=994) Placebo (N=496) Cohorte de seguridad[‡]: BEYFORTUS (N=1,015) Placebo (N=507)
D5290C00005 (Ensayo 05) NCT03959488	Lactantes nacidos con <35 semanas de EG y lactantes nacidos con EPC o ECC a inicios de su primera temporada de VRS. Lactantes solo con EPC o ECC a inicios de su segunda temporada de VRS	Primera temporada de VRS: BEYFORTUS (N=616) Palivizumab (N=309) Segunda temporada de VRS: BEYFORTUS (N=220) Palivizumab (N=42)
VAS00006 (Ensayo 09) NCT05437510	Lactantes nacidos ≥ 29 semanas de EG que entran en su primera temporada del VRS.	BEYFORTUS (N = 4,016) Sin intervención (N = 4,018)

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

* En el análisis de eficacia se incluyeron todos los sujetos del Ensayo 03. Todos los sujetos del Ensayo 03 recibieron inyecciones IM de 50 mg de BEYFORTUS, independientemente de su peso corporal. La dosis recomendada de BEYFORTUS en neonatos y lactantes nacidos durante o a inicios de su primera temporada de VRS es una dosis única IM de 50 mg en sujetos con un peso <5 kg y de 100 mg en sujetos con un peso $\geq 5 \text{ kg}$ (consulta la sección Posología y administración [2.1]).

† El análisis principal de la eficacia del Ensayo 04 se basa en los sujetos de la cohorte principal. Para ver la población de seguridad del Ensayo 04 (consulta la sección Reacciones adversas [6.1]).

‡ El análisis de seguridad del Ensayo 04 incluyó a la cohorte principal y a la cohorte de seguridad (consulta la sección Reacciones adversas [6.1]).

14.2 Prevención de la IVRI por VRS con AM en lactantes nacidos entre ≥ 29 y <35 semanas de edad gestacional (Ensayo 03)

El Ensayo 03 fue un ensayo multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo para la prevención de la infección de las vías respiratorias inferiores por virus respiratorio sincitial con atención médica (IVRI por VRS con AM) realizado en lactantes prematuros nacidos con una edad gestacional (EG) igual o superior a 29 semanas e inferior a 35 semanas. Estos sujetos fueron aleatorizados en una relación 2:1 para recibir BEYFORTUS (N=969) o placebo (N=484) mediante inyección IM. Todos los sujetos del grupo de BEYFORTUS recibieron 50 mg IM de BEYFORTUS, independientemente de su peso corporal. La dosis recomendada de BEYFORTUS en neonatos y lactantes nacidos durante o a inicios de su primera temporada de VRS es una dosis única IM de 50 mg en sujetos con un peso inferior a 5 kg y de 100 mg en sujetos con un peso igual o superior a 5 kg (consulta la sección Posología y administración [2.1]).

En el momento de la aleatorización, un 20 % tenía una EG igual o superior a 29 semanas e inferior a 32 semanas; un 80 % tenía una EG igual o superior a 32 semanas e inferior a 35 semanas; un 52 % era masculino; un 72 % era de raza blanca; un 18 % era de raza negra; un 1 % era asiático; un 1 % era isleño del Pacífico y un 8 % era de otra raza o mestizo; un 22 % era hispano o latino; un 68 % era del hemisferio norte. La media de edad era de 2.8 meses

(rango: 0.1 a 11.9 meses); un 53 % tenía 3 meses o menos; un 33 % tenía entre más de 3 meses a 6 meses o menos, y un 14 % tenía más de 6 meses.

El criterio de valoración principal fue la incidencia de la IVRI por VRS con AM ocasionada por el VRS confirmado por RT-PCR, caracterizada predominantemente como bronquiolitis o neumonía hasta 150 días después de la administración de la dosis. La atención médica (AM) incluye todas las visitas al proveedor de atención médica como consultas médicas, atención urgente, visitas a urgencias y hospitalizaciones. Los signos de IVRI incluían roncus, estertores, crepitantes o sibilancias; y al menos un signo de empeoramiento de la gravedad clínica, incluido al menos uno de los siguientes: aumento de la frecuencia respiratoria, hipoxemia, insuficiencia hipóxica o ventilatoria aguda, aparición de apneas, aleteo nasal, retracciones, gruñidos o deshidratación por dificultad respiratoria. La incidencia de la IVRI por VRS con hospitalización fue un criterio de valoración secundario preespecificado. La hospitalización por VRS se definió como hospitalización por IVRI con resultado positivo en la prueba de detección de VRS.

La Tabla 5 muestra el resultado de eficacia principal del Ensayo 03.

Tabla 5 Incidencia de la IVRI por VRS con AM en lactantes nacidos con ≥ 29 semanas a < 35 semanas hasta 150 días posteriores a la administración de la dosis (Ensayo 03)

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

* Eficacia contra la IVRI por VRS con AM según la reducción relativa del riesgo frente a placebo ajustada por edad en el momento de la aleatorización y la asignación del hemisferio.

† valor de $p = < 0.001$.

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

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

14.3 Prevención de la IVRI por VRS con AM en lactantes nacidos con una edad gestacional ≥ 35 semanas (Ensayo 04)

BEYFORTUS fue evaluado en un ensayo en fase 3, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con placebo, el Ensayo 04, para la prevención de la IVRI por VRS con AM en lactantes nacidos a término y prematuros tardíos con una EG igual o superior a 35 semanas a inicios de su primera temporada de VRS.

La población del análisis principal (cohorte principal) incluyó a 1,490 lactantes nacidos a término y prematuros tardíos (con una EG igual o superior a 35 semanas). Los sujetos fueron aleatorizados en una relación 2:1 para recibir una dosis única IM de BEYFORTUS (N= 994) (50 mg de BEYFORTUS si pesaban menos de 5 kg o 100 mg de BEYFORTUS si pesaban 5 kg o más en el momento de la administración) o placebo (N=496). En el momento de la aleatorización, un 14 % tenía una EG igual o superior a 35 semanas e inferior a 37 semanas; un 86 % tenía una EG igual o superior a 37 semanas; un 52 % era masculino; un 53 % eran de raza blanca; un 28 % eran de raza negra; un 6 % eran indios americanos/nativos de Alaska; un 4 % eran asiáticos; un 1 % eran isleños del Pacífico y un 8 % eran de otra raza o mestizos; un 10 % eran hispanos o latinos; un 69 % eran del hemisferio norte y el 40 % pesaba menos de 5 kg. La media de edad era de 2.6 meses (rango: 0.03 a 11.10 meses); un 58 % tenía 3 meses o menos; un 32 % tenía entre más de 3 meses a 6 meses o menos, y un 10 % tenía más de 6 meses.

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

La Tabla 6 muestra el resultado de eficacia principal del Ensayo 04.

Tabla 6 Incidencia de la IVRI por VRS con AM en lactantes nacidos con ≥ 35 semanas hasta 150 días posteriores a la administración de la dosis (Ensayo 04)*

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

* El análisis principal de la eficacia del Ensayo 04 se basa en los sujetos de la cohorte principal.

† Eficacia contra la IVRI por VRS con AM según la reducción relativa del riesgo frente a placebo ajustada por edad en el momento de la aleatorización.

* valor de $p = < 0.001$.

En el Ensayo 04, la eficacia de BEYFORTUS contra la IVRI por VRS con AM y hospitalización en lactantes nacidos con una EG igual o superior a 35 semanas y que recibieron una dosis única IM de 50 mg si tenían un peso inferior a 5 kg o de 100 mg si tenían un peso igual o superior a 5 kg, según la reducción relativa del riesgo, fue de un 60.2 % (95 % con un IC de -14.6, 86.2; $p = 0.09$) hasta 150 días posteriores a la administración de la dosis.

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

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

Ensayo 05: primera temporada de VRS

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

En la primera temporada de VRS del Ensayo 05, la incidencia de la IVRI por VRS con AM hasta 150 días posteriores a la dosis fue de un 0.6 % (4/616) en el grupo de BEYFORTUS y de un 1.0 % (3/309) en el grupo de palivizumab.

Ensayo 05: segunda temporada de VRS

Los sujetos pediátricos con EPC de prematuridad o ECC hemodinámicamente significativa de hasta 24 meses de edad siguieron en el ensayo durante la segunda temporada de VRS (n=262). Los sujetos que recibieron BEYFORTUS durante su primera temporada de VRS también recibieron una dosis única de 200 mg de BEYFORTUS a inicios de su segunda temporada de VRS seguida de 4 dosis IM de placebo (n=180) una vez al mes. Los sujetos que recibieron palivizumab durante su primera temporada de VRS fueron aleatorizados nuevamente en una relación de 1:1 para recibir BEYFORTUS o palivizumab a inicios de su segunda temporada de VRS. Cuarenta sujetos que recibieron palivizumab en la primera temporada de VRS recibieron una dosis única IM de BEYFORTUS seguida de 4 dosis IM de placebo una vez al mes en su segunda temporada de VRS, y 42 sujetos recibieron palivizumab (5 dosis IM de 15 mg/kg de palivizumab una vez al mes) en su primera y segunda temporada de VRS.

En la segunda temporada de VRS del Ensayo 05, no hubo casos de IVRI por VRS con AM hasta el día 150 posterior a la dosis en los sujetos que recibieron BEYFORTUS o palivizumab.

14.5 Prevención de la hospitalización por la IVRI por VRS en lactantes a término y prematuros (ensayo 09)

El ensayo 09 es un ensayo aleatorizado, de etiqueta abierta, de fase 3b en el que participaron 8,058 lactantes a término y prematuros (EG igual o superior a 29 semanas) nacidos durante o a inicios de su primera temporada del VRS, que recibieron una dosis única IM de BEYFORTUS (50 mg si pesaban menos de 5 kg o 100 mg si pesaban 5 kg o más en el momento de la administración) o ninguna intervención. El ensayo se llevó a cabo en condiciones reales en el Reino Unido (51% de los sujetos), Francia (27%) y Alemania (22%). En el momento de la aleatorización, la media de edad era de 4 meses (rango: 0 a 12 meses); el 49% de los lactantes tenía menos de 3 meses; el 24% tenía más de 3 meses y menos de 6 meses, y el 28% tenía más de 6 meses. De estos lactantes, el 52% era masculino y el 48% era femenino. La mayoría de los sujetos era lactante a término, con una edad gestacional al nacer superior o igual a 37 semanas (85%). La mitad de los sujetos nació durante la temporada del VRS. La mayoría de los sujetos (99%) del grupo BEYFORTUS recibió su dosis de BEYFORTUS durante la temporada del VRS. El criterio de valoración principal del ensayo 09 fue la incidencia global de hospitalizaciones por la IVRI causadas por infección confirmada por el VRS durante la temporada del VRS. Se realizó un seguimiento de los sujetos hasta el final de la temporada del VRS para evaluar la eficacia y hasta el día 365 para evaluar la seguridad. La media del tiempo de seguimiento de la eficacia desde la intervención o la aleatorización hasta el final de la temporada del VRS fue de 2.3 meses (intervalo: 0 a 7.0 meses) en el grupo BEYFORTUS y de 2.0 meses (intervalo: 0 a 6.8 meses) en el grupo sin intervención. Se produjeron hospitalizaciones por la IVRI por VRS en 11 de los 4,037 lactantes del grupo BEYFORTUS (tasa de incidencia = 0.001) y en 60 de los 4,021 lactantes del grupo sin intervención (tasa de incidencia = 0.006) durante la temporada del VRS, lo que supone una eficacia basada en una reducción del riesgo relativo del 83.2% (IC del 95%: 67.8-92.0).

16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Suministro

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

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

Cada jeringa precargada de BEYFORTUS es de un solo uso.

Almacenamiento y manipulación

Almacenar refrigerado entre 36 °F y 46 °F (2 °C a 8 °C). BEYFORTUS puede mantenerse a una

temperatura ambiente de 68 °F a 77 °F (20 °C a 25 °C) durante un máximo de 8 horas. Después de sacarse del refrigerador, BEYFORTUS debe usarse en un plazo de 8 horas; si excede dicho tiempo, debe desecharse.

Almacena BEYFORTUS en su caja original para protegerlo de la luz hasta el momento de su uso. No congelar. No agitar. No exponer al calor.

17 INFORMACIÓN DE CONSULTA PARA EL PACIENTE

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

Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia

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

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE BEYFORTUS® (Bei-for-tus) (nirsevimab-alip) inyección, para uso intramuscular
¿Qué es BEYFORTUS? BEYFORTUS es un medicamento de venta con receta que se usa para ayudar a prevenir enfermedades pulmonares graves ocasionadas por el virus respiratorio sincitial (VRS) en los siguientes casos: • Recién nacidos y bebés de menos de 1 año de edad nacidos durante o a inicios de su primera temporada de VRS. • Niños de hasta 24 meses que siguen teniendo riesgo de sufrir una enfermedad grave por el VRS durante su segunda temporada de VRS. BEYFORTUS es un anticuerpo que contiene nirsevimab-alip, el cual se usa para ayudar a prevenir enfermedades por VRS durante 5 meses. Se desconoce si BEYFORTUS es seguro y eficaz en niños de más de 24 meses de edad.
Tu hijo/a no debe recibir BEYFORTUS si tiene un historial de reacciones alérgicas graves a nirsevimab-alip o a cualquiera de los ingredientes de BEYFORTUS. Consulta al final de este prospecto de Información para el Paciente para ver una lista completa de los ingredientes de BEYFORTUS.
Antes de que tu hijo/a reciba BEYFORTUS, infórmale a su proveedor de atención médica sobre todas las afecciones médicas de tu hijo/a, incluso si ha presentado lo siguiente: • Si alguna vez ha tenido una reacción a BEYFORTUS. • Si tiene problemas de hemorragia o hematomas. Si tu hijo/a tiene un problema de hemorragia o sufre hematomas fácilmente, la inyección puede provocar problemas. Infórmale a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma tu hijo/a, incluidos los medicamentos de venta libre y de venta con receta, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. Tu hijo/a lactante no debe recibir el medicamento llamado palivizumab si ya recibió BEYFORTUS en la misma temporada de VRS.
¿Cómo se administra BEYFORTUS? • BEYFORTUS se administra mediante una inyección, normalmente en el músculo del muslo (pierna), por el proveedor de atención médica de tu hijo/a. • Tu hijo/a debe recibir BEYFORTUS antes o durante la temporada de VRS. La temporada de VRS es la época del año en la que los contagios de VRS son más comunes, y suele producirse desde el otoño hasta la primavera. Tu proveedor de atención médica puede indicarte cuándo comienza la temporada de VRS en tu zona. • Tu hijo/a aún podría contraer una enfermedad por el VRS después de recibir BEYFORTUS. Habla con el proveedor de atención médica de tu hijo/a sobre los síntomas a los que hay que prestar atención. • Si tu hijo/a fue sometido a una operación del corazón, es posible que el proveedor de atención médica de tu hijo/a tenga que administrarle una inyección adicional de BEYFORTUS poco después de la operación.

Posología y administración

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

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

Licencia de EE. UU. Núm. 1725

En: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Frederick, MD 21703 USA

BEYFORTUS es una marca comercial del grupo de empresas Sanofi.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de BEYFORTUS?	
• Se han producido reacciones alérgicas graves con BEYFORTUS. • Busca ayuda médica de inmediato si tu hijo/a tiene cualquiera de los siguientes signos o síntomas de una reacción alérgica grave:	
◆ hinchazón de la cara, la boca o la lengua ◆ dificultad para tragar o respirar ◆ falta de capacidad de respuesta	◆ piel, labios o parte interior de las uñas de color azul ◆ debilidad muscular ◆ erupción cutánea, urticaria o prurito graves
Los efectos secundarios más comunes de BEYFORTUS son erupción cutánea y dolor, hinchazón o endurecimiento del punto de inyección de tu hijo/a. Estos no son todos los posibles efectos secundarios de BEYFORTUS. Llama a tu médico para obtener información sobre los efectos secundarios. Puedes notificar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.	
Información general sobre el uso seguro y eficaz de BEYFORTUS. A veces, los medicamentos se recetan para fines diferentes a los indicados en un prospecto de Información para el Paciente. Puedes pedirle a tu farmacéutico o proveedor de atención médica información sobre BEYFORTUS dirigida a profesionales de la salud.	
¿Cuáles son los ingredientes de BEYFORTUS? Ingrediente activo: nirsevimab-alip Ingredientes inactivos: clorhidrato de arginina, histidina, clorhidrato de L-histidina monohidrato, polisorbato 80, sacarosa y agua para inyección.	
Fabricado por: Sanofi Pasteur Inc. Swiftwater, PA 18370 EE. UU. Licencia de EE. UU. Núm. 1725 En: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Frederick, MD 21703 USA BEYFORTUS es una marca comercial del grupo de empresas Sanofi. Para obtener más información, visita el sitio https://www.Beyfortus.com/us-es o llama al 1-855-239-3678 (1-855-BEYFORTUS).	

Esta Información para el Paciente ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

Revisado: octubre de 2025

MAT-US-2305876-v4.0-11/2025

Solamente Rx

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use BEYFORTUS® safely and effectively. See full prescribing information for BEYFORTUS.

BEYFORTUS® (nirsevimab-alip) injection, for intramuscular use
Initial U.S. Approval: 2023

INDICATIONS AND USAGE

BEYFORTUS is a respiratory syncytial virus (RSV) F protein-directed fusion inhibitor indicated for the prevention of RSV lower respiratory tract disease in:

- Neonates and infants born during or entering their first RSV season. (1)
- Children up to 24 months of age who remain vulnerable to severe RSV disease through their second RSV season. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Administer as an intramuscular injection. (2.1)
Recommended dosage:
Neonates and infants born during or entering their first RSV season:

- 50 mg if less than 5 kg in body weight. (2.1)
- 100 mg if greater than or equal to 5 kg in body weight. (2.1)

Children who remain vulnerable through their second RSV season:

- 200 mg (2 × 100 mg injections). (2.1)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Injection:

- 50 mg/0.5 mL in a single-dose pre-filled syringe. (3)

- 100 mg/mL in a single-dose pre-filled syringe. (3)

CONTRAINDICATIONS

BEYFORTUS is contraindicated in infants and children with a history of serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, to nirsevimab-alip or to any of the excipients. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hypersensitivity Reactions Including Anaphylaxis: Serious hypersensitivity reactions have been reported following BEYFORTUS administration. These reactions included urticaria, dyspnea, cyanosis, and/or hypotonia. Anaphylaxis has been observed with human immunoglobulin G1 (IgG1) monoclonal antibodies. If signs and symptoms of anaphylaxis or other clinically significant hypersensitivity reactions occur, initiate appropriate treatment. (5.1)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions were rash (0.9%) and injection site reactions (0.3%). (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Sanofi at 1-855-239-3678 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

The safety and effectiveness of BEYFORTUS in children older than 24 months of age have not been established. (8.4)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling

Revised: 10/2025

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1	INDICATIONS AND USAGE
2	DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1	Recommended Dosage
2.2	Administration Instructions
3	DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4	CONTRAINDICATIONS
5	WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1	Hypersensitivity Reactions Including Anaphylaxis
5.2	Use in Individuals with Clinically Significant Bleeding Disorders
6	ADVERSE REACTIONS
6.1	Clinical Trials Experience
6.2	Postmarketing Experience
7	DRUG INTERACTIONS
7.1	Interference with RT-PCR or Rapid Antigen Detection RSV Diagnostic Assays
8	USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1	Pregnancy
8.2	Lactation
8.4	Pediatric Use

10	OVERDOSAGE
11	DESCRIPTION
12	CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1	Mechanism of Action
12.2	Pharmacodynamics
12.3	Pharmacokinetics
12.4	Microbiology
12.6	Immunogenicity
13	NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1	Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14	CLINICAL STUDIES
14.1	Description of Clinical Trials
14.2	Prevention of MA RSV LRTI in Infants Born at ≥29 to <35 Weeks Gestational Age (Trial 03)
14.3	Prevention of MA RSV LRTI in Infants Born at ≥35 Weeks Gestational Age (Trial 04)
14.4	Prevention of MA RSV LRTI in Infants Born at <35 Weeks Gestational Age and Infants with CLD of Prematurity or Hemodynamically Significant CHD (Trial 05)
14.5	Prevention of RSV LRTI Hospitalization in Term and Preterm Infants (Trial 09)
16	HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17	PATIENT COUNSELING INFORMATION
*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed	

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

BEYFORTUS is indicated for the prevention of Respiratory Syncytial Virus (RSV) lower respiratory tract disease in:

- Neonates and infants born during or entering their first RSV season.
- Children up to 24 months of age who remain vulnerable to severe RSV disease through their second RSV season.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

First RSV Season for Neonates and Infants

For neonates and infants born during the RSV season, administer BEYFORTUS starting from birth. For neonates and infants born outside the RSV season, administer BEYFORTUS once prior to the start of the RSV season considering duration of protection provided by BEYFORTUS [see Clinical Pharmacology (12.2)].

The recommended dosage of BEYFORTUS for neonates and infants born during or entering their first RSV season is based on body weight (see Table 1) and is administered as a single intramuscular (IM) injection.

Table 1 Recommended Dosage of BEYFORTUS for the First RSV Season

Body Weight at Time of Dosing	Recommended Dosage
Less than 5 kg	50 mg by IM injection
5 kg and greater	100 mg by IM injection

Second RSV Season for Children Who Remain at Increased Risk for Severe RSV Disease

For children up to 24 months of age, regardless of body weight, who remain at increased risk for severe RSV disease in their second RSV season, refer to Table 2 below for recommended dosage.

Table 2 Recommended Dosage of BEYFORTUS for the Second RSV Season for Children Who Remain at Increased Risk for Severe RSV Disease

Child's Age at Time of Dosing	Recommended Dosage
Up to 24 months of age ¹	200 mg administered as two IM injections of (2 × 100 mg)

¹Regardless of body weight

First and Second RSV Season for Children Undergoing Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass For children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass, an additional dose of BEYFORTUS is recommended as soon as the child is stable after surgery to ensure adequate nirsevimab-alip serum levels. The recommended dosage of BEYFORTUS is administered as an IM injection.

First RSV season:

- If surgery is within 90 days after receiving BEYFORTUS, the additional dose should be based on body weight at the time of the additional dose. Refer to Table 1 for weight-based dosing.
- If more than 90 days have elapsed since receiving BEYFORTUS, the additional dose should be 50 mg regardless of body weight.

Second RSV season:

- If surgery is within 90 days after receiving BEYFORTUS, the additional dose should be 200 mg, regardless of body weight.
- If more than 90 days have elapsed since receiving BEYFORTUS, the additional dose should be 100 mg, regardless of body weight.

2.2 Administration Instructions

BEYFORTUS must be administered by a healthcare provider.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. BEYFORTUS is a clear to opalescent, colorless to yellow solution. Do not inject BEYFORTUS if the liquid is cloudy, discolored, or it contains large particles or foreign particulate matter.

Do not use if the BEYFORTUS pre-filled syringe has been dropped or damaged, the security seal on the carton has been broken, or the expiration date has passed.

BEYFORTUS is available in a 50 mg and a 100 mg pre-filled syringe. Check the labels on the BEYFORTUS carton and pre-filled syringe to ensure the correct 50 mg or 100 mg product is being used.

Co-administration with Childhood Vaccines and Immunoglobulin Products

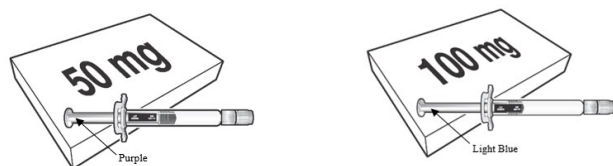
BEYFORTUS can be given concomitantly with childhood vaccines [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. When administered concomitantly with injectable vaccines, they should be given with separate syringes and at different injection sites. Do not mix BEYFORTUS with any vaccines or medications in the same syringe or vial.

There is no information regarding co-administration of BEYFORTUS with other immunoglobulin products. Palivizumab should not be administered to infants who have already received BEYFORTUS in the same season. There are no data regarding substitution of BEYFORTUS for palivizumab once prophylaxis treatment is initiated with palivizumab for the RSV season. BEYFORTUS may be administered prior to or during the second RSV season to children up to 24 months of age who remain vulnerable to severe RSV disease, and who received palivizumab in their first RSV season [see *Adverse Reactions* (6.1) and *Clinical Studies* (14.3)].

Administration Instructions for Single-Dose Pre-filled Syringe

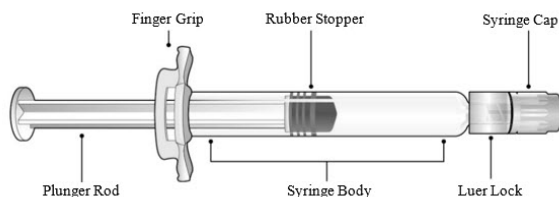
BEYFORTUS 50 mg (50 mg/0.5 mL) pre-filled syringe with a purple plunger rod.

BEYFORTUS 100 mg (100 mg/mL) pre-filled syringe with a light blue plunger rod.



Refer to Figure 1 for pre-filled syringe components.

Figure 1 Luer Lock Syringe Components



Step 1: Holding the Luer lock in one hand (avoid holding the plunger rod or syringe body), unscrew the syringe cap by twisting it counter-clockwise with the other hand.

Step 2: Attach a Luer lock needle to the pre-filled syringe by gently twisting the needle clockwise onto the pre-filled syringe until slight resistance is felt.

Step 3: Hold the syringe body with one hand and carefully pull the needle cover straight off with the other hand. Do not hold the plunger rod while removing the needle cover or the rubber stopper may move. Do not touch the needle or let it touch any surface. Do not recap the needle or detach it from the syringe.

Step 4: Administer the entire contents of the BEYFORTUS pre-filled syringe as an IM injection, preferably in the anterolateral aspect of the thigh. The gluteal muscle should not be used as an injection site because of the risk of damage to the sciatic nerve.

Step 5: Discard syringe into a sharps container.

If two injections are required, repeat Steps 1–5 in a different injection site.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

BEYFORTUS is a clear to opalescent, colorless to yellow solution available as follows:

- Injection: 50 mg/0.5 mL in a single-dose pre-filled syringe.
- Injection: 100 mg/mL in a single-dose pre-filled syringe.

4 CONTRAINDICATIONS

BEYFORTUS is contraindicated in infants and children with a history of serious hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, to nirsevimab-alip or to any of the excipients [see *Warnings and Precautions* (5.1) and *Description* (11)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions Including Anaphylaxis

Serious hypersensitivity reactions have been reported following BEYFORTUS administration. These reactions included urticaria, dyspnea, cyanosis, and/or hypotonia. Anaphylaxis has been observed with human immunoglobulin G1 (IgG1) monoclonal antibodies. If signs and symptoms of anaphylaxis or other clinically significant hypersensitivity reactions occur, initiate appropriate treatment.

5.2 Use in Individuals with Clinically Significant Bleeding Disorders

As with any other IM injections, BEYFORTUS should be given with caution to infants and children with thrombocytopenia, any coagulation disorder, or to individuals on anticoagulation therapy.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

A total of 3,224 pediatric subjects received the recommended dose of BEYFORTUS in Phase 2 and Phase 3 clinical trials (Trials 03, 04, and 05) including 2,119 infants who were born at 35 weeks gestational age (GA) or older, and 1,105 infants who were born at less than 35 weeks GA. A total of 247 infants of any GA with chronic lung disease (CLD) of prematurity or hemodynamically significant congenital heart disease (CHD) in Trial 05 received the recommended dose of BEYFORTUS.

Neonates and Infants Entering Their First RSV Season (Trial 03 and Trial 04)

Trial 03 was a randomized, double-blind placebo-controlled trial conducted in preterm infants born at a GA of greater than or equal to 29 weeks to less than 35 weeks. Subjects were randomized 2:1 to receive BEYFORTUS (N=968) or placebo (N=479) by IM injection. All subjects randomized to BEYFORTUS received a single 50 mg IM dose regardless of body weight. Safety data in Trial 03 are presented only for the infants in the BEYFORTUS arm who received the recommended dose [infants who weighed less than 5 kg and who received a single dose of 50 mg BEYFORTUS IM (N=572) or placebo (N=288)].

Trial 04 was a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial conducted in late preterm and term infants born at greater than or equal to 35 weeks GA. Trial 04 enrolled subjects sequentially into two cohorts: the Primary Cohort was used for the primary efficacy analysis [see *Clinical Studies* (14.3)] and for assessment of safety, and the Safety Cohort was used primarily for safety assessment. All subjects from both cohorts of Trial 04 were included in the safety analysis (BEYFORTUS N=1,997 and placebo N=997). Subjects in Trial 04 weighing less than 5 kg received a single 50 mg IM dose of BEYFORTUS and infants weighing greater than or equal to 5 kg received a single 100 mg IM dose. Infants who received the recommended dose in Trial 03 and infants in Trial 04 were pooled to evaluate the safety of BEYFORTUS (N=2,570) compared to placebo (N=1,284). At randomization, in this pooled Safety Population from Trials 03 and 04 cohorts, 22% of infants were born at less than 35 weeks GA, 10% of infants were GA greater than or equal to 35 weeks and less than 37 weeks; 68% were GA greater than or equal to 37 weeks; 52% were male; 57% were White; 15% were Black; 4% were American Indian/Alaskan native; 4% were Asian; 1% were Pacific Islander; and 19% were Other or Mixed Race; 30% were Hispanic or Latino; 73% were from Northern Hemisphere; and 53% weighed less than 5 kg. The median age was 2 months; 65% were less than or equal to 3 months; 28% were greater than 3 to less than or equal to 6 months, and 7% were greater than 6 months of age. (Refer to Sections 14.2 and 14.3, Clinical Studies, for a description of the efficacy populations in Trials 03 and 04). In both trials, infants received a single dose of IM BEYFORTUS or placebo on Study Day 1 and were monitored for at least 60 minutes post-dose. Subjects were followed for 360 days post-dose to assess safety. Adverse reactions were reported in 1.2% of subjects who received BEYFORTUS; most (97%) of adverse reactions were mild to moderate in intensity.

Table 3 summarizes the adverse reactions that occurred in Trial 03 and Trial 04 (Safety Population) in subjects who received the recommended dose of BEYFORTUS.

Table 3 Adverse Reactions Reported at an Incidence Higher Than Placebo in the Safety Population (Trials 03 and 04)

Adverse Reaction	BEYFORTUS N=2,570 %	Placebo N=1,284 %
Rash [†] (occurring within 14 days post-dose)	0.9	0.6
Injection site reaction [‡] (occurring within 7 days post-dose)	0.3	0

*The Safety Population includes all subjects who received the recommended dose of BEYFORTUS in Trials 03 and 04: Primary and Safety cohorts from Trial 04; infants who weighed less than 5 kg and who received the recommended dose of BEYFORTUS (single 50 mg IM dose) in Trial 03.

[†]Rash was defined by the following grouped preferred terms: rash, rash macular, rash maculo-papular, rash papular.

[‡]Injection site reaction was defined by the following grouped preferred terms: injection site reaction, injection site pain, injection site induration, injection site edema, injection site swelling.

Infants Born at <35 Weeks Gestational Age and Infants and Children with CLD of Prematurity or Hemodynamically Significant CHD (Trial 05)

RSV Season One
The safety of BEYFORTUS was evaluated in Trial 05, a randomized, double-blind, palivizumab-controlled multicenter trial in infants at high risk for severe RSV disease. These subjects were randomized 2:1 to receive BEYFORTUS (N=614) or palivizumab (N=304) by IM injection. The 614 infants who received BEYFORTUS included 128 preterm infants born at GA less than 29 weeks, 390 preterm infants who were born at 29 weeks or older to less than 35 weeks GA, and 96 late preterm and term infants born at 35 weeks GA or older. Among infants enrolled during their first RSV season, the number of infants with CLD of prematurity or hemodynamically significant CHD were overall 214 and 103, respectively, regardless of gestational age. Of these, 12 infants had both CLD and CHD.

Subjects in Trial 05 weighing less than 5 kg received a single 50 mg IM dose of BEYFORTUS and infants weighing greater than or equal to 5 kg received a single 100 mg IM dose. BEYFORTUS was administered once on Study Day 1 followed by 4 monthly IM doses of placebo; palivizumab was administered IM monthly for 5 months. All subjects were monitored for at least 60 minutes post-dose. Subjects were followed for 360 days post-dose to assess safety.

Adverse reactions reported among Trial 05 subjects who received BEYFORTUS in their first RSV season were similar to those reported in subjects who received BEYFORTUS in Trials 03 and 04.

RSV Season Two (Subjects with CLD of Prematurity and Hemodynamically Significant CHD)

Subjects with CLD of prematurity or hemodynamically significant CHD could continue in Trial 05 and receive BEYFORTUS or palivizumab prior to their second RSV season. All subjects who received BEYFORTUS in the first RSV season also received BEYFORTUS in the second RSV season (N=180). Subjects who received palivizumab in the first RSV season were re-randomized to receive BEYFORTUS (N=40) or palivizumab (N=42) in the second RSV season. Safety data were available for 150 days after dosing in children with CLD or CHD who received BEYFORTUS (N=220) or palivizumab (N=42) in their second RSV season. The safety profile of BEYFORTUS in these children during their second RSV season was consistent with the safety profile of BEYFORTUS observed during their first RSV season.

Term and Preterm Infants Entering Their First RSV Season (Trial 09)

The safety of BEYFORTUS was evaluated in Trial 09, a randomized open-label multicenter trial in 8,034 term and preterm infants (GA greater than or equal to 29 weeks) entering their first RSV season (not eligible for palivizumab), who received BEYFORTUS (N=4,016) or no intervention (N=4,018) for the prevention of RSV LRTI hospitalization. Subjects were followed for 365 days post-dose (BEYFORTUS arm) or post-randomization (no intervention arm) to assess safety. The safety profile of BEYFORTUS administered in the first RSV season was consistent with the safety profile of BEYFORTUS in the placebo-controlled Trials 03 and 04.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post approval use of BEYFORTUS. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Hypersensitivity reactions [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Interference with RT-PCR or Rapid Antigen Detection RSV Diagnostic Assays

Nirsevimab-alip does not interfere with reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) or rapid antigen detection RSV diagnostic assays that employ commercially available antibodies targeting antigenic site I, II, or IV on the RSV fusion (F) protein. For immunological assay results which are negative when clinical observations are consistent with RSV infection, it is recommended to confirm using an RT-PCR-based assay.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

BEYFORTUS is not indicated for use in females of reproductive potential.

8.2 Lactation

BEYFORTUS is not indicated for use in females of reproductive potential.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of BEYFORTUS have been established for the prevention of RSV lower respiratory tract disease in neonates and infants born during or entering their first RSV season and in children up to 24 months of age who remain vulnerable to severe RSV disease through their second RSV season. The safety and efficacy of BEYFORTUS for this indication and populations are discussed throughout the labeling.

Use of BEYFORTUS for this indication is supported by evidence from adequate and well-controlled studies in neonates and infants from birth up to 12 months of age with additional pharmacokinetic and safety data in children up to 24 months of age [see *Adverse Reactions* (6.1), *Clinical Pharmacology* (12.3), and *Clinical Studies* (14)].

Use of BEYFORTUS in this population is supported by the following:

- Trial 03, a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial for the prevention of MA RSV LRTI conducted in preterm infants born at GA greater than or equal to 29 weeks and less than 35 weeks entering their first RSV season;
- Trial 04, a double-blind, placebo-controlled multicenter trial, for the prevention of MA RSV LRTI in term and late preterm infants GA greater than or equal to 35 weeks entering their first RSV season;
- Trial 05, a Phase 2/3 randomized, double-blind, palivizumab-controlled multicenter trial in pediatric subjects born less than 35 weeks GA and infants with CLD of prematurity or hemodynamically significant CHD entering their first or second RSV season.

In addition, BEYFORTUS was evaluated in an open-label, uncontrolled, single-dose trial (Trial 08) in 100 infants and children who were less than or equal to 24 months of age, who received BEYFORTUS in their first or second RSV season, and who had a wide variety of underlying diseases or treatments resulting in immune compromise. The safety profile of BEYFORTUS administered in Trial 08 was consistent with the safety profile of other trials of BEYFORTUS in infants and children [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

Trial 09 is a Phase 3b randomized, open-label trial of BEYFORTUS compared to no intervention for the prevention of hospitalization in term and preterm infants (GA greater than or equal to 29 weeks) born during or entering their first RSV season [see *Adverse Reactions* (6.1) and *Clinical Studies* (14.5)]. The safety and effectiveness of BEYFORTUS have not been established in children older than 24 months of age.

10 OVERDOSAGE

There is limited experience of overdose with BEYFORTUS.

There is no specific treatment for an overdose with BEYFORTUS. In the event of an overdose, the individual should be monitored for the occurrence of adverse reactions and provided with symptomatic treatment as appropriate.

11 DESCRIPTION

Nirsevimab-alip, a respiratory syncytial virus F protein-directed fusion inhibitor, is a human immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ) monoclonal antibody produced in Chinese hamster ovary (CHO) cells by recombinant DNA technology. The molecular weight is approximately 146.3 kDa.

BEYFORTUS (nirsevimab-alip) injection is a sterile, preservative-free, clear to opalescent, colorless to yellow solution for intramuscular injection. It is supplied in a single-dose siliconized Luer lock Type I glass pre-filled syringe with a FluroTec coated plunger stopper.

Each 0.5 mL contains 50 mg nirsevimab-alip, arginine hydrochloride (8 mg), histidine (1.1 mg), L-histidine hydrochloride monohydrate (1.6 mg), polysorbate 80 (0.1 mg), sucrose (21 mg), and water for injection (USP). The pH is 6.0.

Each 1 mL contains 100 mg nirsevimab-alip, arginine hydrochloride (17 mg), histidine (2.2 mg), L-histidine hydrochloride monohydrate (3.3 mg), polysorbate 80 (0.2 mg), sucrose (41 mg), and water for injection (USP). The pH is 6.0.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

BEYFORTUS is a monoclonal antibody with anti-RSV activity [see *Microbiology* (12.4)].

12.2 Pharmacodynamics

There is a positive correlation between a serum nirsevimab-alip AUC (based on clearance at baseline) above 12.8 mg*day/mL and a lower incidence of medically attended RSV lower respiratory tract infection (MA RSV LRTI). Following IM administration of nirsevimab-alip in adults, RSV neutralizing antibody levels in serum were approximately 4 times higher than baseline at 8 hours after nirsevimab-alip dosing, and maximum levels were reached by day 6 following IM administration of nirsevimab-alip in adults. The safety and effectiveness of BEYFORTUS have not been established in adults.

Duration of Protection

Based on clinical data, the duration of protection offered by a single dose of BEYFORTUS extends through 5 months.

12.3 Pharmacokinetics

The PK of nirsevimab-alip is dose-proportional following a single IM administration of doses ranging from 25 mg (0.5 times the lowest approved recommended dosage) to 200 mg in pediatric subjects. Following the recommended dose, the nirsevimab-alip serum exposures were similar in neonates and infants born during or entering their first RSV season (Trials 03 and 04), and in neonates and infants born at less than 35 weeks GA (including less than 29 weeks GA) in their first RSV season (Trial 05), and in pediatric subjects up to 24 months of age with CLD or CHD in their first and second RSV season (Trial 05).

Absorption

The estimated nirsevimab-alip absolute bioavailability is 84% and the median time (range) to maximum concentration is 6 (1, 28) days.

Distribution

The estimated nirsevimab-alip total volume of distribution is 477 mL, for an infant weighing 5 kg.

Elimination

The nirsevimab-alip terminal half-life is approximately 71 days and the estimated clearance is 3.42 mL/day for an infant weighing 5 kg.

Metabolism

Nirsevimab-alip is degraded into small peptides by catabolic pathways.

Specific Populations

No clinically significant differences in the pharmacokinetics of nirsevimab-alip were observed based on race or vulnerability to severe RSV disease (i.e., CLD, CHD, GA <29 weeks).

The mean and median serum nirsevimab-alip concentrations in Trial 08 were lower than the concentrations in Trials 04 and 05. However, Trial 08 exposures were within the range shown to be effective in those who received the recommended dosage in Trials 03, 04, and 05 [see *Pediatric Use* (8.4)].

Drug Interaction Studies

No formal drug interaction studies have been performed with BEYFORTUS. Nirsevimab-alip is not predicted to be a substrate of, inhibitor or inducer of cytochrome P450 enzymes or transporter systems based on a mechanistic understanding of monoclonal antibodies.

Clinical Studies

Vaccines: There is limited experience with co-administration of BEYFORTUS with vaccines. In clinical trials, when BEYFORTUS was given concomitantly with routine childhood vaccines, the safety and reactivity profile of the co-administered regimen was similar to the childhood vaccines given alone.

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

Nirsevimab-alip is a recombinant human IgG1κ monoclonal antibody that provides passive immunity by targeting the prefusion conformation of the RSV F protein. Nirsevimab-alip is long-acting due to a triple amino acid substitution (YTE) in the Fc region which increases binding to the neonatal Fc receptor and thereby extends serum half-life. Nirsevimab-alip binds to a conserved epitope in antigenic site Ø on the prefusion protein with dissociation constants $K_D = 0.12$ nM and $K_D = 1.22$ nM for RSV subtype A and B strains, respectively; it neutralizes RSV by inhibiting conformation changes in the F protein necessary for fusion of the viral and cellular membranes and viral entry.

Antiviral Activity

The cell culture neutralization activity of nirsevimab-alip against RSV was measured in a concentration-response model using cultured Hep-2 cells. Nirsevimab-alip neutralized clinical RSV isolates collected from global locations between 2003 and 2017 with median EC_{50} values for RSV A of 21 pM (3.2 ng/mL) (n=70; range 3 pM [0.48 ng/mL] to 100 pM [15 ng/mL]) and for RSV B of 19 pM (2.9 ng/mL) (n=49; range 2 pM [0.3 ng/mL] to 398 pM [59.7 ng/mL]).

Antiviral Resistance

In Cell Culture

Escape variants were selected following three passages in cell culture of RSV A2 and B9320 strains in the presence of nirsevimab-alip. Recombinant RSV A variants that showed reduced susceptibility to nirsevimab-alip compared with the reference strain included those with substitutions N67I+N208Y (103-fold reduction). Recombinant RSV B variants that showed reduced susceptibility to nirsevimab-alip included those with substitutions N208D (>90,000-fold change), N208S (>24,000-fold change), K68N+N201S (>13,000-fold change), and K68N+N208S (>90,000-fold change). All resistance-associated substitutions identified among neutralization escape variants were located in the nirsevimab-alip binding site (amino acids 62–69 and 196–212) and were shown to reduce binding affinity to RSV F protein.

In Surveillance Trials

Polymorphisms conferring large fold-reductions in susceptibility to nirsevimab-alip in isolates collected from 1956–2014 were not observed for RSV A and seen rarely (<1%) for RSV B, and included K65Q+K68N (1,239-fold change), K65Q+S211N (36-fold change), and L203I (3,005-fold change) substitutions. In prospective, observational, global molecular epidemiology studies (OUTSMART-RSV and INFORM-RSV) genetic diversity of RSV F protein sequences has remained low (most amino acids in both RSV A and RSV B >99% conserved). Variants harboring known nirsevimab-alip resistance-associated substitutions have been rare (<1%) and include RSV B substitutions K68Q (>369-fold change), N201T (>406-fold change) and N201T+I206M+Q209R (>418-fold change). Variants observed with reduced susceptibility include RSV A substitutions K68E (13-fold change), K68N (5-fold change), and S275F (6-fold change), and RSV B substitutions K68N (30-fold change), K68Q+I206M+Q209R (46-fold change), N201S (127-fold change) and N201S+I206M+Q209R (17-fold change). The clinical significance of these reductions in susceptibility is not known. From 2015 to 2021, most amino acid residues in the nirsevimab-alip binding site were highly conserved (>99%) at all positions in RSV A and 22 of the 25 positions in RSV B. Co-occurring substitutions I206M+Q209R in the nirsevimab-alip binding site that have become prevalent in RSV B since 2017 did not confer reduced susceptibility (<5-fold change) to nirsevimab-alip. The S211N substitution which has increased in prevalence also retains susceptibility to nirsevimab-alip, both individually and concurrently with I206M+Q209R.

In Clinical Trials

In Trial 04, Trial 05 and Trial 08 no known resistance-associated substitutions were identified at ≥25% frequency at any sampling time points. Phenotypic testing of novel substitutions is ongoing.

In Trial 03 (who received a single dose of 50 mg BEYFORTUS), 2 of 40 subjects with RSV infections corresponding to any case definition had a variant containing nirsevimab-alip resistance-associated substitutions. The two subjects received less than the recommended nirsevimab-alip dose and had RSV B variants harboring I64T+K68E+I206M+Q209R co-occurring substitutions or an N208S substitution. I64T, K68E, and N208S substitutions individually have reduced susceptibility to nirsevimab-alip (fold changes: >496, >283, and >387, respectively).

In Trial 04, an RSV B variant harboring binding site substitution L204S (no phenotypic data) concurrent with I206M+Q209R+S211N substitutions (<5-fold change) was detected at ≥25% frequency in one subject who received BEYFORTUS through Day 150. RSV B variants present at <25% frequency with I64T+K68E substitutions (>280-fold change) and N208I substitution (>600-fold change) were seen in one subject each who received BEYFORTUS through Day 150 and an RSV B N201D substitution (>613-fold change) was observed in one subject after Day 150. In addition, an RSV A K209E substitution (135-fold change) was observed at <25% frequency in one subject after Day 150.

Cross-resistance

Limited data are available that show that variants resistant to nirsevimab-alip could have cross-resistance to palivizumab. Palivizumab retained full neutralization potency against resistance-associated substitutions identified in Trial 03 and Trial 04. Nirsevimab-alip retained activity against

recombinant RSV harboring palivizumab resistance-associated substitutions identified in molecular epidemiology studies and in neutralization escape variants of palivizumab; S275F substitution had reduced susceptibility of 6-fold.

12.6 Immunogenicity

The observed incidence of anti-drug antibodies (ADA) is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Differences in assay methods preclude meaningful comparisons of the incidence of ADA in the studies described below with the incidence of ADA in other studies, including those of nirsevimab-alip or of other nirsevimab products.

Of 572 subjects receiving the recommended dose of nirsevimab-alip in Trial 03, 3.3% (16/492) subjects were ADA-positive on Day 361. Among the 16 ADA-positive subjects, 94% (15/16) had ADA against YTE and none tested positive for neutralizing antibodies against nirsevimab-alip.

In Trial 04, 5% (95/1778) of subjects were ADA-positive on Day 361, of whom 21% (20/95) had neutralizing antibodies and 77% (73/95) had ADA against YTE.

In Trial 05, among subjects enrolled during their first RSV season, on Day 361, 6% (32/538) of subjects were positive for ADA. Among the 32 ADA-positive subjects, 6% (2/32) had neutralizing antibodies against nirsevimab-alip and 91% (29/32) had antibodies against the YTE substitution. Of 180 subjects who received nirsevimab-alip in two consecutive RSV seasons, on season 2 Day 361, 9% (13/144) of subjects were positive for ADA. Among the 13 ADA-positive subjects, 8% (1/13) had neutralizing antibodies against nirsevimab-alip and 62% (8/13) had antibodies against YTE.

In Trial 08, among subjects receiving nirsevimab-alip in their first or second RSV season, 13% (9/67) of subjects were positive for ADA on Day 361. Among the 9 ADA-positive subjects, 11% (1/9) had neutralizing antibodies against nirsevimab-alip and 100% (9/9) were positive for ADA against YTE.

In Trials 03, 04, 05, and 08 the effect of ADA on nirsevimab-alip serum concentrations through Day 151 could not be determined. Subjects who received BEYFORTUS who developed anti-nirsevimab-alip antibodies had reduced nirsevimab-alip concentrations at Day 361 (40% to 60% lower compared to subjects who received BEYFORTUS who did not develop anti-nirsevimab-alip antibodies). Because of the low occurrence of ADA and MA RSV LRTI in clinical trials, the effect of these ADA on effectiveness of BEYFORTUS is unknown.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis, mutagenesis and reproductive toxicity studies have not been performed with BEYFORTUS.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Description of Clinical Trials

The efficacy and safety of BEYFORTUS were evaluated in term and preterm infants and children in the trials summarized in Table 4.

Table 4 Trials Conducted with BEYFORTUS for the Prevention of MA RSV LRTI

Trial	Population	Study Arms
D5290C00003 (Trial 03) NCT02878330	Infants born at ≥29 to <35 weeks GA entering their first RSV season	BEYFORTUS (N=969) [*] Placebo (N=484)
D5290C00004 (Trial 04) NCT03979313	Infants born at ≥35 weeks GA entering their first RSV season	Primary Cohort[†]: BEYFORTUS (N=994) Placebo (N=496) Safety Cohort^{††}: BEYFORTUS (N=1,015) Placebo (N=507)
D5290C00005 (Trial 05) NCT03959488	Infants born at <35 weeks GA and infants born with CLD or CHD entering their first RSV season Infants with CLD or CHD only entering their second RSV season	RSV Season One: BEYFORTUS (N=616) Palivizumab (N=309) RSV Season Two: BEYFORTUS (N=220) Palivizumab (N=42)
VAS00006 (Trial 09) NCT05437510	Infants born ≥29 weeks GA entering their first RSV season	BEYFORTUS (N=4,016) No intervention (N=4,018)

GA gestational age; CLD chronic lung disease; CHD hemodynamically significant chronic heart disease

^{*}All subjects in Trial 03 were included in the efficacy analysis. All subjects in Trial 03 received 50 mg of BEYFORTUS IM injections regardless of body weight. The recommended BEYFORTUS dose in neonates and infants born during or entering their first RSV season is single IM 50 mg and 100 mg dose for those who weigh <5 kg and ≥5 kg, respectively [see Dosage and Administration (2.1)].

[†]The primary efficacy analysis for Trial 04 is based on subjects from the Primary Cohort. For Trial 04 safety population [see Adverse Reactions (6.1)].

^{††}Trial 04 safety analysis included both Primary and Safety Cohorts [see Adverse Reactions (6.1)].

14.2 Prevention of MA RSV LRTI in Infants Born at ≥29 to <35 Weeks Gestational Age (Trial 03)

Trial 03 was a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial for the prevention of Medically Attended Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infection (MA RSV LRTI) conducted in preterm infants born at gestational age (GA) greater than or equal to 29 weeks and less than 35 weeks. These subjects were randomized 2:1 to receive BEYFORTUS (N=969) or placebo (N=484) by IM injection. All subjects in the BEYFORTUS arm received 50 mg IM of BEYFORTUS regardless of body weight. The recommended BEYFORTUS dose in neonates and infants born during or entering their first RSV season is a single IM 50 mg or 100 mg dose for those who weigh less than 5 kg and greater than or equal to 5 kg, respectively [see Dosage and Administration (2.1)].

At randomization, 20% were GA greater than or equal to 29 weeks and less than 32 weeks; 80% were GA greater than or equal to 32 and less than 35 weeks; 52% were male; 72% were White; 18% were Black; 1% were Asian; 1% were Pacific Islander, and 8% were Other or Mixed Race; 22% were Hispanic or Latino; 68% were from Northern Hemisphere. The median age was 2.8 months (range: 0.1 to 11.9 months); 53% were less than or equal to 3 months; 33% were greater than 3 to less than or equal to 6 months, and 14% were greater than 6 months of age.

The primary endpoint was the incidence of MA RSV LRTI caused by RT-PCR-confirmed RSV, characterized predominantly as bronchiolitis or pneumonia through 150 days after dosing. Medically

Attended (MA) includes all healthcare provider visits such as physician office, urgent care, emergency room visits and hospitalizations. Signs of LRTI involvement included rhonchi, rales, crackles, or wheezing; and at least one sign of worsening clinical severity including at least one of the following: increased respiratory rate, hypoxemia, acute hypoxic or ventilatory failure, new onset apnea, nasal flaring, retractions, grunting, or dehydration due to respiratory distress. Incidence of RSV LRTI with hospitalization was a prespecified secondary endpoint. RSV hospitalization was defined as hospitalization for LRTI with a positive RSV test.

Table 5 displays the primary efficacy result for Trial 03.

Table 5 Incidence of MA RSV LRTI in Infants Born at ≥29 Weeks to <35 Weeks Through 150 Days Post Dose (Trial 03)

	N	Incidence % (n)	Efficacy [†] (95% CI)
BEYFORTUS	969	2.6% (25)	70.1% (52.3, 81.2) ^{††}
Placebo	484	9.5% (46)	

^{*}Efficacy for MA RSV LRTI based on relative risk reduction against placebo adjusted for age at randomization and hemisphere.

[†]p-value = <0.001.

^{††}In a post-hoc analysis of all randomized infants in Trial 03 weighing <5 kg at baseline, and who received the recommended dose of BEYFORTUS, efficacy for MA RSV LRTI, based on relative risk reduction against placebo was 86.2% (95% CI 68.0, 94.0); efficacy for RSV LRTI with hospitalization based on relative risk reduction against placebo was 86.5% (95% CI 53.5, 96.1).

In Trial 03, the efficacy of BEYFORTUS against MA RSV LRTI with hospitalization in infants born at GA greater than or equal to 29 weeks and less than 35 weeks, who received a single dose of 50 mg BEYFORTUS, based on the relative risk reduction was 78.4% (95% CI 51.9, 90.3; p=0.0002), through 150 days post dose.

14.3 Prevention of MA RSV LRTI in Infants Born at ≥35 Weeks Gestational Age (Trial 04)

BEYFORTUS was evaluated in one Phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial, Trial 04, for the prevention of MA RSV LRTI in term and late preterm infants GA greater than or equal to 35 weeks entering their first RSV season.

The primary analysis population (Primary Cohort) included 1,490 term and late preterm infants (GA greater than or equal to 35 weeks). Subjects were randomized 2:1 to receive a single IM dose of BEYFORTUS (N=994) (50 mg if less than 5 kg body weight or 100 mg if greater than or equal to 5 kg body weight at the time of dosing), or placebo (N=496). At randomization, 14% were GA greater than or equal to 35 weeks and less than 37 weeks; 86% were GA greater than or equal to 37 weeks; 52% were male; 53% were White; 28% were Black; 6% were American Indian/Alaskan native; 4% were Asian; 1% were Pacific Islander; and 8% were Other or Mixed Race; 10% were Hispanic or Latino; 69% were from Northern Hemisphere; and 40% weighed less than 5 kg. The median age was 2.6 months (range: 0.03 to 11.10 months); 58% were less than or equal to 3 months; 32% were greater than 3 to less than or equal to 6 months, and 10% were greater than 6 months of age.

In Trial 04, the primary endpoint was the incidence of MA RSV LRTI caused by RT-PCR-confirmed RSV, as defined in Trial 03. Incidence of RSV LRTI with hospitalization was a prespecified secondary endpoint. RSV hospitalization was defined as hospitalization for LRTI with a positive RSV test.

Table 6 displays the primary efficacy result from Trial 04.

Table 6 Incidence of MA RSV LRTI in Infants Born at ≥35 Weeks Through 150 Days Post Dose (Trial 04)

	N	Incidence % (n)	Efficacy [†] (95% CI)
BEYFORTUS	994	1.2% (12)	74.9% (50.6, 87.3) [†]
Placebo	496	5.0% (25)	

^{*}The primary efficacy analysis for Trial 04 is based on subjects from the Primary Cohort.

[†]Efficacy for MA RSV LRTI based on relative risk reduction against placebo adjusted for age at randomization.

^{††}p-value = <0.001.

In Trial 04, the efficacy of BEYFORTUS against MA RSV LRTI with hospitalization in infants born at GA greater than or equal to 35 weeks, who received a single IM 50 mg or 100 mg dose for those who weigh less than 5 kg and greater than or equal to 5 kg, respectively, based on the relative risk reduction was 60.2% (95% CI -14.6, 86.2; p=0.09), through 150 days post dose.

14.4 Prevention of MA RSV LRTI in Infants Born at <35 Weeks Gestational Age and Infants with CLD of Prematurity or Hemodynamically Significant CHD (Trial 05)

The safety and PK of BEYFORTUS were evaluated in a Phase 2/3 randomized, double-blind, palivizumab-controlled multicenter trial (Trial 05) in pediatric subjects born less than 35 weeks GA and infants with CLD of prematurity or hemodynamically significant CHD. This trial was not powered for efficacy, but efficacy was assessed as secondary endpoint. The efficacy of BEYFORTUS in preterm infants (GA less than 35 weeks) during their first RSV season and in pediatric subjects up to 24 months of age with CLD or CHD during their first and second RSV season was established by extrapolation of efficacy of BEYFORTUS from Trials 03 and Trial 04 to the population enrolled in Trial 05 based on similar nirsevimab-alip exposures among subjects enrolled in Trial 04 and 05 [see Clinical Pharmacology (12.3)].

Trial 05: RSV Season One

Trial 05 enrolled infants at higher risk for severe RSV disease entering their first RSV season into one of two cohorts: preterm infants (GA less than 35 weeks) and infants with CLD of prematurity or hemodynamically significant CHD. A total of 925 infants were randomized 2:1 in each of the preterm (n=615) and CLD/CHD (n=310) cohorts to receive BEYFORTUS or palivizumab. Infants received a single IM dose of BEYFORTUS (50 mg if less than 5 kg body weight or 100 mg if greater than 5 kg body weight at the time of dosing), followed by 4 once-monthly IM doses of placebo, or 5 once-monthly IM doses of 15 mg/kg palivizumab, respectively. At randomization, in the preterm cohort, 77 infants (13%) were less than 29 weeks GA; and 499 (81%) were GA greater than or equal to 29 to less than 35 weeks. In the CLD/CHD cohort, 70% had CLD of prematurity; 34% had hemodynamically significant CHD; 123 infants (40%) were less than 29 weeks GA, 28% were greater than or equal to 29 weeks to less than 35 weeks GA; and 32% were greater than or equal to 35 weeks GA. In both cohorts together, 54% were male; 79% were White; 10% were Black; 5% were Asian; 2% were American Indian/Alaskan Native; 15% were Hispanic or Latino; and 57% weighed less than 5 kg. The median

age was 3.5 months (range: 0.07 to 12.3 months); 45% were less than or equal to 3 months; 34% were greater than 3 months to less than or equal to 6 months, and 21% were greater than 6 months of age. In the first RSV season of Trial 05, the incidence of MA RSV LRTI through 150 days post dose was 0.6% (4/616) in the BEYFORTUS group and 1.0% (3/309) in the palivizumab group.

Trial 05: RSV Season Two

Pediatric subjects with CLD or prematurity or hemodynamically significant CHD up to 24 months of age continued in the trial for a second RSV season (n=262). Subjects who received BEYFORTUS during their first RSV season also received a single dose of 200 mg BEYFORTUS entering their second RSV season followed by 4 once-monthly IM doses of placebo (n=180). Subjects who received palivizumab during their first RSV season were re-randomized 1:1 to either receive BEYFORTUS or palivizumab entering their second RSV season. Forty subjects who received palivizumab in the first RSV season received a single IM dose of BEYFORTUS followed by 4 once-monthly IM doses of placebo in their second RSV season; and 42 subjects received palivizumab (5 once-monthly IM doses of 15 mg/kg palivizumab) in both first and second RSV seasons.

In the second RSV season of Trial 05, there were no cases of MA RSV LRTI through Day 150 post-dose in subjects who received either BEYFORTUS or palivizumab.

14.5 Prevention of RSV LRTI Hospitalization in Term and Preterm Infants (Trial 09)

Trial 09 is a Phase 3b, randomized open-label trial consisting of 8,058 term and preterm infants (GA greater than or equal to 29 weeks) born during or entering their first RSV season who received either a single IM dose of BEYFORTUS (50 mg if less than 5 kg body weight or 100 mg if greater than or equal to 5 kg body weight at the time of dosing) or no intervention. The trial was conducted under real world conditions in the United Kingdom (51% of subjects), France (27%), and Germany (22%). At randomization, the median age was 4 months (range: 0 to 12 months); 49% of infants were less than or equal to 3 months; 24% were greater than 3 to less than or equal to 6 months, and 28% were greater than 6 months of age. Of these infants, 52% were male and 48% were female. Most subjects were term infants, with a gestational age at birth of greater than or equal to 37 weeks (85%). Half of the subjects were born during the RSV season. The majority of subjects (99%) in the BEYFORTUS group received their BEYFORTUS dose during the RSV season.

The primary endpoint for Trial 09 was the overall incidence of RSV LRTI hospitalization caused by confirmed RSV infection, through the RSV season. Subjects were followed through the end of the RSV season for efficacy and through Day 365 for safety. The median efficacy follow-up time from intervention or randomization to the end of the RSV season was 2.3 months (range: 0 to 7.0 months) in the BEYFORTUS group and 2.0 months (range: 0 to 6.8 months) in the no intervention group. RSV LRTI hospitalizations occurred in 11 of 4,037 infants in the BEYFORTUS group (incidence rate=0.001) and in 60 of 4,021 infants in the no intervention group (incidence rate=0.006) through the RSV season, for an efficacy based on relative risk reduction of 83.2% (95% CI 67.8, 92.0).

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How Supplied

BEYFORTUS[®] injection is a sterile, preservative-free, clear to opalescent, colorless to yellow solution supplied as follows:

- One 50 mg/0.5 mL single-dose pre-filled syringe in a carton: NDC 49281-575-00
- Five 50 mg/0.5 mL single-dose pre-filled syringes in a carton: NDC 49281-575-15
- One 100 mg/mL single-dose pre-filled syringe in a carton: NDC 49281-574-88
- Five 100 mg/mL single-dose pre-filled syringes in a carton: NDC 49281-574-15

Each BEYFORTUS pre-filled syringe is for one time use only.

Storage and Handling

Store refrigerated between 36°F to 46°F (2°C to 8°C). BEYFORTUS may be kept at room temperature 68°F to 77°F (20°C to 25°C) for a maximum of 8 hours. After removal from the refrigerator, BEYFORTUS must be used within 8 hours or discarded.

Store BEYFORTUS in original carton to protect from light until time of use.

Do not freeze. Do not shake. Do not expose to heat.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the child's caregiver to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Hypersensitivity Reactions Including Anaphylaxis

Inform the patient's caregiver of the signs and symptoms of potential hypersensitivity reactions, and advise the caregiver to seek medical attention immediately if the child experiences a hypersensitivity reaction to BEYFORTUS [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Dosage and Administration

Advise the caregiver that the child will receive one dose of BEYFORTUS by IM injection by a healthcare provider. If the child remains at increased risk for RSV, they may receive a second dose in the second RSV season [see *Dosage and Administration* (2.1)].

Manufactured by: Sanofi Pasteur Inc. Swiftwater, PA 18370 USA

US License No. 1725

At: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Frederick, MD 21703 USA

BEYFORTUS is a registered trademark of the Sanofi group of companies.

PATIENT INFORMATION

BEYFORTUS[®] (Bay for tus) (nirsevimab-alip) injection, for intramuscular use

What is BEYFORTUS?

BEYFORTUS is a prescription medicine that is used to help prevent a serious lung disease caused by Respiratory Syncytial Virus (RSV) in:

- newborns and babies under 1 year of age born during or entering their first RSV season.
- children up to 24 months of age who remain at risk of severe RSV disease through their second RSV season.

BEYFORTUS is an antibody that contains nirsevimab-alip which is used to help prevent RSV disease for 5 months.

It is not known if BEYFORTUS is safe and effective in children older than 24 months of age.

Your child should not receive BEYFORTUS if your child has a history of serious allergic reactions to nirsevimab-alip or any of the ingredients in BEYFORTUS. See the end of this Patient Information leaflet for a complete list of ingredients in BEYFORTUS.

Before your child receives BEYFORTUS, tell your healthcare provider about all of your child's medical conditions, including if your child:

- has ever had a reaction to BEYFORTUS.
- has bleeding or bruising problems. If your child has a problem with bleeding or bruises easily, an injection could cause a problem.

Tell your child's healthcare provider about all the medicines your child takes, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Your infant should not receive a medicine called palivizumab if they have already received BEYFORTUS in the same RSV season.

How is BEYFORTUS given?

- BEYFORTUS is given as an injection, usually in the thigh (leg) muscle, by your child's healthcare provider.
- **Your child should receive BEYFORTUS before or during the RSV season.** RSV season is the time of year when RSV infections are most common, usually occurring fall through spring. Your healthcare provider can tell you when the RSV season starts in your area.
- **Your child may still get RSV disease after receiving BEYFORTUS.** Talk to your child's healthcare provider about what symptoms to look for.
- If your child has heart surgery, your child's healthcare provider may need to give your child an additional BEYFORTUS injection soon after surgery.

What are the possible side effects of BEYFORTUS?

- **Serious allergic reactions** have happened with BEYFORTUS.
- Get medical help right away if your child has any of the following signs or symptoms of a serious allergic reaction:
 - swelling of the face, mouth, or tongue
 - difficulty swallowing or breathing
 - unresponsiveness
 - bluish color of skin, lips or under fingernails
 - muscle weakness
 - severe rash, hives or itching

The most common side effects of BEYFORTUS include rash, and pain, swelling or hardness at the site of your child's injection. These are not all of the possible side effects of BEYFORTUS. Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

General information about the safe and effective use of BEYFORTUS.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about BEYFORTUS that is written for health professionals.

What are the ingredients in BEYFORTUS?

Active ingredient: nirsevimab-alip

Inactive ingredients: arginine hydrochloride, histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, polysorbate 80, sucrose and water for injection.

Manufactured by: Sanofi Pasteur Inc. Swiftwater, PA 18370 USA

US License No. 1725

At: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Frederick, MD 21703 USA

BEYFORTUS is a registered trademark of the Sanofi group of companies.

For more information, go to <https://www.Beyfortus.com> or call 1-855-239-3678 (1-855-BEYFORTUS).

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised: October 2025

NIR-FPLR-SL-OCT25

Rx Only