

WHO PRODUCT INFORMATION

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Abrysvo powder and solvent for solution for injection

Abrysvo powder and solvent for solution for injection in multidose container

Respiratory syncytial virus vaccine (bivalent, recombinant)

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

After reconstitution, one dose (0.5 mL) contains:

RSV subgroup A stabilised prefusion F antigen ^{1,2}	60 micrograms
--	---------------

RSV subgroup B stabilised prefusion F antigen ^{1,2} (RSV antigens)	60 micrograms
--	---------------

¹glycoprotein F stabilised in the prefusion conformation

²produced in Chinese Hamster Ovary cells by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder and solvent for solution for injection.

Powder and solvent for solution for injection in multidose container.

The powder is white.

The solvent is a clear, colourless liquid.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Abrysvo is indicated for:

- active immunisation of pregnant individuals for the prevention of lower respiratory tract disease caused by respiratory syncytial virus (RSV) in infants from birth through 6 months of age (see sections 4.2 and 5.1).
- active immunisation of individuals 18 years of age and older for the prevention of lower respiratory tract disease caused by RSV.

The use of this vaccine should be in accordance with official recommendations.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Pregnant individuals

A single dose of 0.5 mL should be administered in the third trimester of pregnancy (28-36 weeks) (see sections 4.4 and 5.1).

Individuals 18 years of age and older

A single dose of 0.5 mL should be administered.

The need for revaccination has not been established.

Paediatric population

The safety and efficacy of Abrysvo in children (from birth to less than 18 years of age) have not yet been established. Limited data are available in pregnant adolescents and their infants (see section 5.1).

Method of administration

Abrysvo is for intramuscular injection into the deltoid region of the upper arm.

The vaccine should not be mixed with any other vaccines or medicinal products.

For instructions on reconstitution and handling of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Hypersensitivity and anaphylaxis

Appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of an anaphylactic event following the administration of the vaccine.

Anxiety-related reactions

Anxiety-related reactions, including vasovagal reactions (syncope), hyperventilation or stress-related reactions may occur in association with vaccination as a psychogenic response to the needle injection. It is important that procedures are in place to avoid injury from fainting.

Concurrent illness

Vaccination should be postponed in individuals suffering from an acute febrile illness. However, the presence of a minor infection, such as a cold, should not result in the deferral of vaccination.

Thrombocytopenia and coagulation disorders

Abrysvo should be given with caution to individuals with thrombocytopenia or any coagulation disorder since bleeding or bruising may occur following an intramuscular administration to these individuals.

Immunocompromised individuals

The efficacy and safety of the vaccine have not been assessed in immunocompromised individuals, including those receiving immunosuppressant therapy. The efficacy of Abrysvo may be lower in immunosuppressed individuals.

Individuals less than 24 weeks of gestation

Abrysvo has not been studied in pregnant individuals less than 24 weeks of gestation.

Limitations of vaccine effectiveness

As with any vaccine, a protective immune response may not be elicited after vaccination.

Excipient

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Abrysvo can be administered concomitantly with:

- seasonal influenza vaccines, either standard dose adjuvanted or high dose unadjuvanted
- COVID-19 mRNA vaccines, with or without high dose unadjuvanted influenza vaccine administered concomitantly.

A minimum interval of two weeks is recommended between administration of Abrysvo and administration of a tetanus, diphtheria and acellular pertussis vaccine (Tdap). There were no safety concerns when Abrysvo was co-administered with Tdap in healthy non-pregnant women. Immune responses to RSV A, RSV B, diphtheria and tetanus on co-administration were non-inferior to those after separate administration. However, the immune responses to the pertussis components were lower on co-administration compared to separate administration and did not meet the criteria for non-inferiority. The clinical relevance of this finding is unknown.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Data on pregnant women (more than 4 000 exposed outcomes) indicate no malformative nor feto/neonatal toxicity.

Results from animal studies with Abrysvo do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).

In a phase 3 study (Study 1), maternal adverse events reported within 1 month after vaccination were similar in the Abrysvo group (14%) and the placebo group (13%).

No safety signals were detected in infants up to 24 months of age. The incidences of adverse events reported within 1 month after birth in infants were similar in the Abrysvo group (38%) and the placebo group (35%). Major birth outcomes assessed in the Abrysvo group compared to placebo included premature birth (207 (6%) and 172 (5%), respectively), low birth weight (186 (5%) and 158 (4%), respectively) and congenital anomalies (205 (6%) and 245 (7%), respectively).

Breast-feeding

It is unknown whether Abrysvo is excreted in human milk. No adverse effects of Abrysvo have been shown in breastfed newborns of vaccinated mothers.

Fertility

No human data on the effect of Abrysvo on fertility are available.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to female fertility (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Abrysvo has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Pregnant individuals

In pregnant women at 24-36 weeks of gestation the most frequently reported adverse reactions were vaccination site pain (41%), headache (31%) and myalgia (27%). The majority of local and systemic reactions in maternal participants were mild to moderate in severity and resolved within 2-3 days of onset.

Individuals 18 years of age and older

In individuals 18 years of age and older the most frequently reported adverse reactions were fatigue (23%), headache (20%), vaccination site pain (19%) and myalgia (16%). The majority of reactions were mild to moderate in severity and resolved within 1-2 days of onset.

Tabulated list of adverse reactions

The safety of administering a single dose of Abrysvo to pregnant women at 24-36 weeks of gestation (n=3 698) and to individuals 18 years of age and older (n=20 275) was evaluated in clinical trials.

Adverse reactions are listed according to the following frequency categories:

Very common ($\geq 1/10$);

Common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$);

Uncommon ($\geq 1/1\,000$ to $< 1/100$);

Rare ($\geq 1/10\,000$ to $< 1/1\,000$);

Very rare ($< 1/10\,000$);

Not known (cannot be estimated from the available data).

Adverse reactions reported are listed per system organ class, in decreasing order of seriousness.

Table 1 Adverse reactions following administration of Abrysvo

System organ class	Adverse reactions pregnant individuals ≤ 49 years	Adverse reactions individuals ≥ 18 years
Blood and lymphatic system disorders		
Lymphadenopathy	Rare	Rare
Immune system disorders		
Anaphylaxis		Very rare
Hypersensitivity reactions (includes rash, urticaria)	Rare	Rare
Nervous system disorders		
Headache	Very common	Very common
Guillain-Barré syndrome		Very rare
Musculoskeletal and connective tissue disorders		
Myalgia	Very common	Very common
Arthralgia		Common
General disorders and administration site conditions		
Fatigue		Very common
Vaccination site pain	Very common	Very common

System organ class	Adverse reactions pregnant individuals ≤49 years	Adverse reactions individuals ≥18 years
Vaccination site redness	Common	Common
Vaccination site swelling	Common	Common
Pyrexia		Uncommon
Vaccination site pruritus		Rare
Vaccination site bruising		Rare
Vaccination site haematoma		Rare

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions and include batch/lot number, if available.

4.9 Overdose

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

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Vaccines, other viral vaccines; ATC code: J07BX05

Mechanism of action

Abrysvo contains two recombinant stabilised RSV prefusion F antigens representing subgroups RSV-A and RSV-B. Prefusion F is the primary target of neutralising antibodies that block RSV infection. Following intramuscular administration, the prefusion F antigens elicit an immune response, which protects against RSV-associated lower respiratory tract disease (LRTD).

In infants born to mothers who were vaccinated with Abrysvo, protection against RSV-associated LRTD is due to transplacental transfer of RSV neutralising antibodies. Adults 18 years of age and older are protected by active immunisation.

Clinical efficacy

Infants from birth through 6 months of age by active immunisation of pregnant individuals

Study 1 was a phase 3, multicentre, randomised (1:1), double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy of a single dose of Abrysvo in the prevention of RSV-associated LRTD in infants born to pregnant individuals vaccinated between weeks 24 and 36 of gestation. The need for revaccination with subsequent pregnancies has not been established.

RSV-associated LRTD was defined as a medically attended visit in individuals with a reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) confirmation of RSV and with one or more of the following respiratory symptoms: fast breathing, low oxygen saturation (SpO₂ <95%) and chest wall indrawing. Severe RSV-associated LRTD was defined as RSV-associated LRTD that additionally met

at least one of the following criteria: very fast breathing, low oxygen saturation ($\text{SpO}_2 < 93\%$), high-flow oxygen supplementation via nasal cannula or mechanical ventilation, ICU admission for >4 hours and/or failure to respond/unconscious.

In this study, 3 711 pregnant individuals with uncomplicated, singleton pregnancies were randomised to the Abrysvo group and 3 709 to placebo.

Vaccine efficacy (VE) was defined as the relative risk reduction of the endpoint in the Abrysvo group compared to the placebo group for infants born to pregnant individuals who received the assigned intervention. At the primary analysis, there were two primary efficacy endpoints, assessed in parallel, severe RSV-positive medically attended LRTD and RSV-positive medically attended LRTD, occurring within 90, 120, 150 or 180 days after birth.

Of the pregnant women who received Abrysvo, 65% were White, 20% were Black or African American and 29% were Hispanic/Latino. The median age was 29 years (range 16–45 years); 0.2% of participants were under 18 years of age and 4.3% were under 20 years of age. The median gestational age at vaccination was 31 weeks and 2 days (range 24 weeks and 0 days to 36 weeks and 4 days). The median infant gestational age at birth was 39 weeks and 1 day (range 27 weeks and 3 days to 43 weeks and 6 days).

Vaccine efficacy is presented in Tables 2 to 5.

Table 2 Vaccine efficacy of Abrysvo against severe medically attended LRTD caused by RSV in infants from birth through 6 months of age by active immunisation of pregnant individuals – Study 1

Time period	Abrysvo Number of cases N=3 495	Placebo Number of cases N=3 480	VE % (CI) ^a
90 days	6	33	81.8 (40.6, 96.3)
120 days	12	46	73.9 (45.6, 88.8)
150 days	16	55	70.9 (44.5, 85.9)
180 days	19	62	69.4 (44.3, 84.1)

CI = confidence interval; VE = vaccine efficacy

^a 99.5% CI at 90 days; 97.58% CI at later intervals

Table 3 Vaccine efficacy of Abrysvo against medically attended LRTD caused by RSV in infants from birth through 6 months of age by active immunisation of pregnant individuals - Study 1

Time period	Abrysvo Number of cases N=3 495	Placebo Number of cases N=3 480	VE % (CI) ^a
90 days	24	56	57.1 (14.7, 79.8)
120 days	35	81	56.8 (31.2, 73.5)
150 days	47	99	52.5 (28.7, 68.9)
180 days	57	117	51.3 (29.4, 66.8)

CI = confidence interval; VE = vaccine efficacy

^a 99.5% CI at 90 days; 97.58% CI at later intervals

Table 4 Vaccine efficacy of Abrysvo against severe medically attended LRTD caused by RSV in infants from birth through 6 months of age by active immunisation of pregnant individuals between weeks 28 and 36 of gestation – Study 1^a

Time period	Abrysvo Number of cases N=2 602	Placebo Number of cases N=2 609	VE % (95% CI)
90 days	2	22	90.9 (62.9, 99.0)
120 days	5	31	83.8 (58.0, 95.1)
150 days	6	38	84.2 (62.3, 94.5)
180 days	8	43	81.3 (59.9, 92.4)

CI = confidence interval; VE = vaccine efficacy

^a Post-hoc descriptive subgroup analysis was not controlled for multiple comparisons.

Table 5 Vaccine efficacy of Abrysvo against medically attended LRTD caused by RSV in infants from birth through 6 months of age by active immunisation of pregnant individuals between weeks 28 and 36 of gestation – Study 1^a

Time period	Abrysvo Number of cases N=2 602	Placebo Number of cases N=2 609	VE % (95% CI)
90 days	18	43	58.0 (25.7, 77.2)
120 days	25	61	58.9 (33.6, 75.3)
150 days	30	76	60.4 (38.9, 75.0)
180 days	35	90	61.0 (41.8, 74.4)

CI = confidence interval; VE = vaccine efficacy

^a Post-hoc descriptive subgroup analysis was not controlled for multiple comparisons.

Active immunisation of individuals 60 years of age and older

Study 2 was a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy of Abrysvo in the prevention of RSV-associated LRTD in individuals 60 years of age and older.

RSV-associated LRTD was defined as RT-PCR confirmed RSV disease with two or more or three or more of the following respiratory symptoms within 7 days of symptom onset and lasting more than 1 day during the same illness: new or increased cough, wheezing, sputum production, shortness of breath or tachypnoea (≥ 25 breaths/min or 15% increase from resting baseline).

Participants were randomised (1:1) to receive Abrysvo (n=18 487) or placebo (n=18 479). Enrollment was stratified by age 60-69 years (63%), 70-79 years (32%) and ≥ 80 years (5%). Subjects with stable chronic underlying conditions were eligible for this study and 52% of participants had at least 1 prespecified condition; 16% of participants were enrolled with stable chronic cardiopulmonary conditions such as asthma (9%), chronic obstructive pulmonary disease (7%) or congestive heart failure (2%). Immunocompromised individuals were ineligible.

The primary objective was assessment of vaccine efficacy (VE), defined as the relative risk reduction of first episode of RSV-associated LRTD in the Abrysvo group compared to the placebo group in the first RSV season.

Of the participants who received Abrysvo, 51% were male and 80% were White, 12% were Black or African American and 42% were Hispanic/Latino. The median age of participants was 67 years (range 59-95 years).

At the end of the first RSV season the analysis demonstrated statistically significant efficacy for Abrysvo for reduction of RSV-associated LRTD with ≥ 2 symptoms and with ≥ 3 symptoms.

Vaccine efficacy information at the end of the first RSV season (median follow-up time 7.4 months) is presented in Table 6.

Table 6 Vaccine efficacy of Abrysvo against RSV disease - active immunisation of individuals 60 years of age and older – Study 2

Efficacy endpoint		Abrysvo		Placebo		VE (%) (95% CI)
		N	n	N	n	
First episode of RSV-associated LRTD with ≥ 2 symptoms ^a	Overall	18 058	15	18 076	43	65.1 (35.9, 82.0)
	Age 60-69 years	11 305	10	11 351	25	60.0 (13.8, 82.9)
	Age 70-79 years	5 750	4	5 742	12	66.7 (-10.0, 92.2)
	With ≥ 1 significant underlying condition	9 377	8	9 432	22	63.6 (15.2, 86.0)
First episode of RSV-associated LRTD with ≥ 3 symptoms ^b	Overall	18 058	2	18 076	18	88.9 (53.6, 98.7)
	Age 60-69 years	11 305	2	11 351	11	81.8 (16.7, 98.0)
	Age 70-79 years	5 750	0	5 742	4	100 (-51.5, 100.0)
	With ≥ 1 significant underlying condition	9 377	2	9 432	11	81.8 (16.7, 98.0)

CI – confidence interval; RSV – respiratory syncytial virus; VE – vaccine efficacy

N = number of participants; n = number of cases

^a In an exploratory analysis in RSV subgroup A (Abrysvo n=3, placebo n=16) VE was 81.3% (CI 34.5, 96.5); and in RSV subgroup B (Abrysvo n=12, placebo n=26) VE was 53.8% (CI 5.2, 78.8).

^b In an exploratory analysis in RSV subgroup A (Abrysvo n=1, placebo n=5) VE was 80.0% (CI -78.7, 99.6); and in RSV subgroup B (Abrysvo n=1, placebo n=12) VE was 91.7% (CI 43.7, 99.8).

Vaccine efficacy in the subgroup of participants 80 years of age and older (995 and 981 participants in the Abrysvo and placebo groups, respectively) cannot be concluded due to the low number of total cases accrued (7 cases of RSV-associated LRTD with ≥ 2 symptoms and 3 cases of RSV-associated LRTD with ≥ 3 symptoms).

Efficacy against RSV-associated lower respiratory tract disease over 2 RSV seasons in individuals 60 years of age and older

Across 2 RSV seasons with median follow-up time of 16.4 months, VE against RSV-associated LRTD with ≥ 2 symptoms was 58.8% (95% CI 43.0, 70.6; 54 cases in the Abrysvo group and 131 cases in the placebo group) and with ≥ 3 symptoms was 81.5% (95% CI 63.3, 91.6; 10 cases in the Abrysvo group and 54 cases in the placebo group). VE against RSV-associated LRTD caused by RSV-A and RSV-B was 66.3% (95% CI 47.2, 79.0) and 50.0% (95% CI 18.5, 70.0) for cases with ≥ 2 LRTD symptoms respectively, and 80.6% (95% CI 52.9, 93.4) and 86.4% (95% CI 54.6, 97.4) for cases with ≥ 3 LRTD symptoms, respectively.

Across 2 RSV seasons, subgroup analyses of VE by age and significant underlying conditions were consistent with VE at the end of the first RSV season and support consistent VE across different age and risk groups.

Immunogenicity in individuals 18 through 59 years of age

Study 3 was a Phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety and immunogenicity of Abrysvo in individuals 18 through 59 years of age considered to be at high risk of developing severe LRTD caused by RSV. Study 3 enrolled individuals who had chronic pulmonary (including asthma), cardiovascular (excluding isolated hypertension), renal, hepatic, neurologic, haematologic or metabolic disorders (including diabetes mellitus and hyper/hypothyroidism). Participants were randomised (2:1) to receive a single dose of Abrysvo (n=437) or placebo (n=217).

Demographic characteristics in study 3 were generally similar with regard to age, race and ethnicity among participants who received Abrysvo and those who received placebo. Fifty-three percent (53%) were 18 to 49 years and 47% were 50 to 59 years. The vaccine and placebo groups were similar with

regards to having at least one prespecified medical condition, which included 53% with ≥ 1 chronic pulmonary condition, 8% with ≥ 1 cardiovascular condition, 42% with diabetes and 31% ≥ 1 other disease (liver, renal, neurologic, haematologic or other metabolic disease).

Vaccine efficacy in individuals 18 through 59 years of age is inferred by immunobridging to study 2 where vaccine efficacy was demonstrated in individuals 60 years of age and older. The non-inferiority criteria were met for high risk individuals 18 through 59 years of age compared to a randomly selected immunogenicity subset (external control group) of individuals ≥ 60 years of age from study 2 for the ratio of RSV neutralising geometric mean titres (GMTs) by the lower bounds of the 2-sided 95% CIs >0.667 (1.5-fold non-inferiority margin), and for the difference in seroresponse rates by the lower bounds of the 2-sided 95% CIs $> -10\%$ for both RSV A and RSV B.

Table 7 Comparison of model adjusted RSV neutralising titre GMTs at 1 month after vaccination with Abrysvo, 18 through 59 years at high risk (Study 3) versus 60 years and older (Study 2)

	Study 3 18-59 years of age at high risk		Study 2 ≥ 60 years		ANCOVA comparison
RSV subgroups	n	Adjusted GMT (95% CI)	n	Adjusted GMT (95% CI)	Adjusted GMR (95% CI)
A	435	41 097 (37 986, 44 463)	408	26 225 (24 143, 28 486)	1.57 (1.396, 1.759)
B	437	37 416 (34 278, 40 842)	408	24 680 (22 504, 27 065)	1.52 (1.333, 1.725)

CI – confidence interval; GMR – geometric mean ratio; GMT – geometric mean titre

Table 8 Comparison of RSV neutralising titre seroresponse rates 1 month after vaccination with Abrysvo, 18 through 59 years at high risk (Study 3) versus 60 years and older (Study 2)

	Study 3 18-59 years of age at high risk		Study 2 ≥ 60 years		Comparison
RSV subgroups	n/N (%)	95% CI	n/N (%)	95% CI	Difference (95% CI)
A	405/435 (93)	90.3, 95.3	359/408 (88)	84.4, 91.0	5.1 (1.2, 9.2)
B	408/437 (93)	90.6, 95.5	347/408 (85)	81.2, 88.4	8.3 (4.2, 12.6)

CI – confidence interval

5.2 Pharmacokinetic properties

Not applicable.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of repeated dose toxicity and toxicity to reproduction and development.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Powder

Trometamol
Trometamol hydrochloride
Sucrose
Mannitol (E421)

Polysorbate 80 (E433)
Sodium chloride
Hydrochloric acid (for pH adjustment)

Solvent

Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

The expiry date of the powder (antigens) and solvent is indicated on the label and packaging.

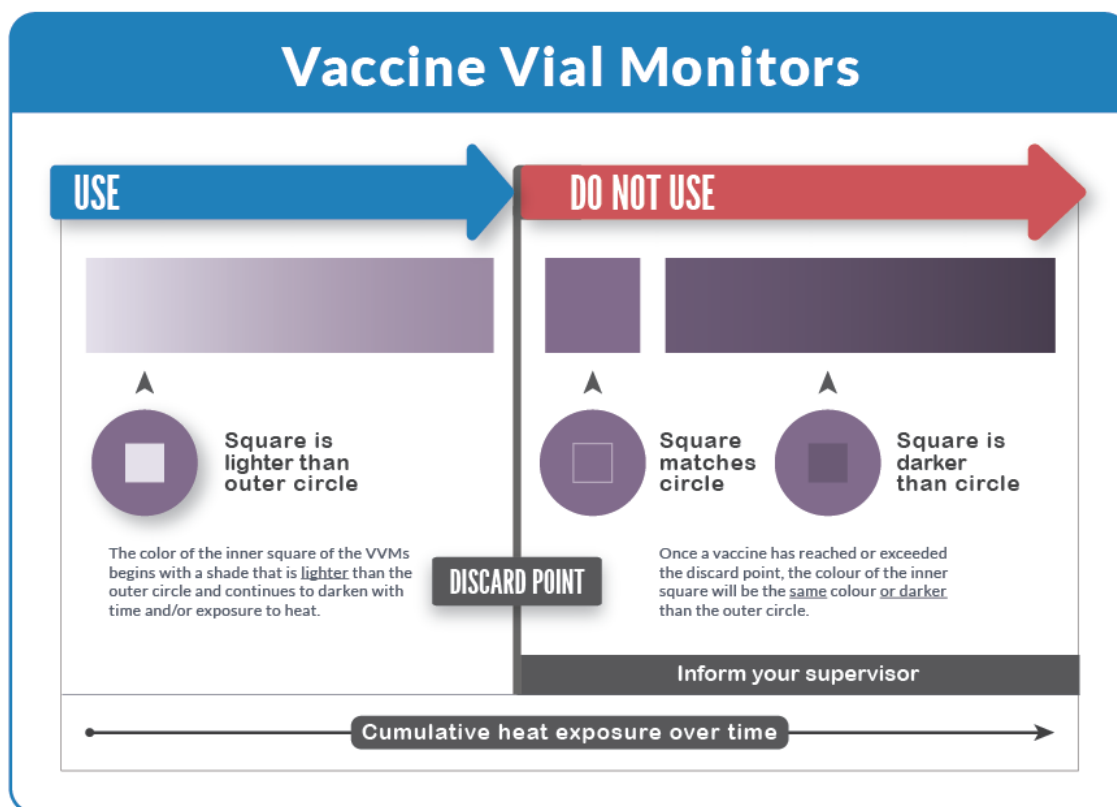
The unopened vial of powder (antigens) is stable for 5 days when stored at temperatures from 8 °C to 30 °C. At the end of this period the vial of powder should be used or discarded. This information is used to guide healthcare professionals in case of temporary temperature excursions only.

Vaccine Vial Monitor

The Vaccine Vial Monitor (VVM) is part of the cap used for all Abrysvo batches supplied by Pfizer Europe MA EEIG. The colour dot that appears on the cap of the vial of powder (antigens) is a VVM. This is a time-temperature sensitive dot that provides an indication of the cumulative heat to which the vial has been exposed. It warns the end user when exposure to heat is likely to have degraded the vaccine beyond an acceptable level.

Figure 1: How to read a Vaccine Vial Monitor

The interpretation of the VVM is simple. Focus on the central square. Its colour will change progressively. As long as the colour of this square is lighter than the colour of the ring, then the vaccine can be used. As soon as the colour of the central square is the same colour as the ring or of a darker colour than the ring, then the vial should be discarded.



After reconstitution

Abrysvo powder and solvent for solution for injection

Single dose vials

Abrysvo should be administered immediately after reconstitution or within 4 hours if stored between 15 °C and 30 °C. Do not freeze.

Chemical and physical in-use stability has been demonstrated for 4 hours between 15 °C and 30 °C. From a microbiological point of view, the product should be used immediately. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user.

Abrysvo powder and solvent for solution for injection in multidose container

Multidose vials

After reconstitution, store in a refrigerator (2 °C to 8 °C). Abrysvo should be administered within 6 hours with no more than 4 hours stored at room temperature (up to 30 °C). Do not freeze.

6.4 Special precautions for storage

Vial of powder (antigens): store in a refrigerator (2 °C – 8 °C).

Vial of solvent: store below 30 °C.

Do not freeze. Discard if the carton has been frozen.

For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

Abrysvo powder and solvent for solution for injection

Single dose vials

Powder for 1 dose in a vial (type 1 glass or equivalent) with a stopper and a flip off cap.

Solvent for 1 dose in a vial (type 1 glass or equivalent) with a stopper and a flip off cap.

Pack sizes

Carton containing 25 single dose vials of powder (antigens) and a separate carton containing 25 vials of solvent.

Abrysvo powder and solvent for solution for injection in multidose container

Multidose vials

Powder for 3 doses in a vial (type 1 glass or equivalent) with a stopper and a flip off cap.

Solvent for 3 doses in a vial (type 1 glass or equivalent) with a stopper and a flip off cap.

Pack sizes

Carton containing 25 multidose vials of powder (antigens) and a separate carton containing 25 multidose vials of solvent (75 dose pack).

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Abrysvo powder and solvent for solution for injection

Single dose vials

The vial containing antigens for Abrysvo (powder) must be reconstituted only with the vial of solvent provided to form Abrysvo.

Preparation for administration

1. Using a sterile needle and sterile syringe, withdraw the entire contents of the vial containing the solvent and inject the entire contents of the syringe into the vial containing the powder.
2. Gently swirl the vial in a circular motion until the powder is completely dissolved. Do not shake.
3. Withdraw 0.5 mL from the vial containing the reconstituted vaccine.

Abrysvo powder and solvent for solution for injection in multidose container

Multidose vials

The multidose vial containing antigens for Abrysvo (powder) must be reconstituted only with the multidose vial of solvent provided to form Abrysvo. Abrysvo is administered as a single dose of 0.5 mL. The maximum number of doses per multidose vial is 3.

Preparation for administration

1. Using a sterile needle and sterile syringe, withdraw the entire contents of the vial containing the solvent and inject the entire contents of the syringe into the vial containing the powder.
2. Gently swirl the vial in a circular motion until the powder is completely dissolved. Do not shake. Withdraw 0.5 mL (1 dose) from the vial containing the reconstituted vaccine.
3. Repeat step 2 using a new sterile needle and sterile syringe to withdraw additional 0.5 mL doses from the vial containing the reconstituted vaccine. The maximum number of doses per multidose vial is 3. After preparing 3 doses, dispose of any unused vaccine.

The prepared vaccine is a clear and colourless solution. Visually inspect the vaccine for large particulate matter and discolouration prior to administration. Do not use if large particulate matter or discolouration is found.

Disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

MANUFACTURER

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgium

DATE OF REVISION OF THE TEXT

This product information was revised on XX/XXXX.

INFORMACIÓN SOBRE EL PRODUCTO (OMS)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Abrysvo polvo y disolvente para solución inyectable

Abrysvo polvo y disolvente para solución inyectable en envase multidosis

Vacuna frente al virus respiratorio sincitial (VRS) (bivalente, recombinante)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tras la reconstitución, una dosis (0,5 ml) contiene:

Antígeno F estabilizado en prefusión del subgrupo A del VRS^{1,2} 60 microgramos

Antígeno F estabilizado en prefusión del subgrupo B del VRS^{1,2} 60 microgramos
(antígenos del VRS)

¹Glicoproteína F estabilizada en la conformación de la prefusión.

²Producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo y disolvente para solución inyectable en envase multidosis.

El polvo es de color blanco.

El disolvente es un líquido transparente e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Abrysvo está indicado para:

- Inmunización activa de mujeres embarazadas frente a la enfermedad del tracto respiratorio inferior causada por el virus respiratorio sincitial (VRS) en lactantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad (ver secciones 4.2 y 5.1).
- Inmunización activa de personas de 18 años de edad y mayores para la prevención de la enfermedad del tracto respiratorio inferior causada por el VRS.

Esta vacuna se debe utilizar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Personas embarazadas

Se debe administrar una dosis única de 0,5 ml entre las semanas 28 y 36 de embarazo (ver secciones 4.4 y 5.1).

Personas de 18 años de edad y mayores

Se debe administrar una dosis única de 0,5 ml.

No se ha establecido la necesidad de revacunación.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Abrysvo en niños (desde el nacimiento hasta menores de 18 años). Se dispone de datos limitados en adolescentes embarazadas y sus bebés (ver sección 5.1).

Forma de administración

Abrysvo se debe administrar mediante inyección intramuscular en la zona deltoidea, en la parte superior del brazo.

La vacuna no se debe mezclar con ninguna otra vacuna ni con otros medicamentos.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y manipulación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Hipersensibilidad y anafilaxia

Se debe disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados por si se produjera una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Reacciones relacionadas con la ansiedad

Se pueden producir reacciones relacionadas con la ansiedad, incluidas reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con el estrés en relación con la vacunación como respuesta psicógena a la inyección mediante una aguja. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar lesiones derivadas de un desmayo.

Enfermedad simultánea

Se debe posponer la vacunación de personas que padezcan una enfermedad febril aguda. No obstante, una infección leve, como un resfriado, no debería retrasar la vacunación.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación

Abrysvo se debe administrar con precaución a personas con trombocitopenia u otros trastornos de la coagulación, ya que pueden sufrir una hemorragia o cardenales tras la administración intramuscular.

Personas inmunodeprimidas

No se han evaluado la eficacia ni la seguridad de la vacuna en personas inmunodeprimidas, incluidas las que reciben un tratamiento inmunosupresor. La eficacia de Abrysvo puede ser menor en personas inmunodeprimidas.

Personas embarazadas con menos de 24 semanas de gestación

Abrysvo no se ha estudiado en personas embarazadas con menos de 24 semanas de gestación.

Limitaciones de la eficacia de la vacuna

Al igual que ocurre con otras vacunas, puede que no se induzca una respuesta inmune protectora después de la vacunación.

Excipiente

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Abrysvo se puede administrar de forma concomitante con:

- vacunas de la gripe estacional, ya sean de dosis estándar adyuvadas o de alta dosis no adyuvadas;
- vacunas de ARNm frente a la COVID-19, administradas solas o de forma concomitante con la vacuna de la gripe de alta dosis no adyuvada.

Se recomienda dejar un intervalo mínimo de dos semanas entre la administración de Abrysvo y la administración de la vacuna frente al tétanos, la difteria y la tosferina acelular (Tdap). No se observaron problemas de seguridad cuando Abrysvo se administró de forma concomitante con la vacuna Tdap a mujeres sanas no embarazadas. La respuesta inmune frente al VRS A, VRS B, la difteria y el tétanos con vacunas administradas a la vez fue no inferior a la respuesta con vacunas administradas por separado. Sin embargo, la respuesta inmune a componentes de la tosferina fue inferior con vacunas administradas a la vez que con vacunas administradas por separado, por lo que no se cumplieron los criterios de no inferioridad. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos en mujeres embarazadas (más de 4 000 embarazos con exposición) indican que no se producen malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Los resultados de los estudios en animales con Abrysvo no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

En un estudio de fase III (Estudio 1), los acontecimientos adversos maternos notificados en el transcurso de 1 mes desde la vacunación fueron similares en el grupo de Abrysvo (14 %) y en el grupo de placebo (13 %).

No se detectaron señales de toxicidad en lactantes de hasta 24 meses de edad. La incidencia de acontecimientos adversos notificados en el transcurso de 1 mes desde el nacimiento fue similar en el grupo de Abrysvo (38 %) y en el grupo de placebo (35 %). Los resultados relevantes del parto evaluados en el grupo de Abrysvo en comparación con el grupo de placebo fueron nacimiento prematuro (207 [6 %] y 172 [5 %], respectivamente), bajo peso al nacer (186 [5 %] y 158 [4 %], respectivamente) y anomalías congénitas (205 [6 %] y 245 [7 %], respectivamente).

Lactancia

Se desconoce si Abrysvo se excreta en la leche materna. No se han observado efectos adversos con Abrysvo en recién nacidos lactantes de madres vacunadas.

Fertilidad

No se dispone de datos acerca del efecto de Abrysvo sobre la fertilidad en seres humanos.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de fertilidad femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Abrysvo sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Personas embarazadas

En mujeres embarazadas con 24-36 semanas de gestación, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron dolor en la zona de vacunación (41 %), cefalea (31 %) y mialgia (27 %). La mayoría de las reacciones locales y sistémicas de las madres participantes fueron de intensidad leve a moderada y se resolvieron en los 2-3 días siguientes a su aparición.

Personas de 18 años de edad o mayores

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en personas de 18 años de edad o mayores fueron fatiga (23 %), cefalea (20 %), dolor en la zona de vacunación (19 %) y mialgia (16 %). La mayoría de las reacciones fueron de intensidad leve a moderada y se resolvieron en los 1-2 días siguientes a su aparición.

Tabla de reacciones adversas

La seguridad de la administración de una dosis única de Abrysvo a mujeres embarazadas con 24-36 semanas de gestación (n = 3 698) y a personas de 18 años de edad o mayores (n = 20 275) se evaluó en estudios clínicos.

Las reacciones adversas se enumeran según las siguientes categorías de frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$);

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$);

Poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$);

Raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$);

Muy raras ($< 1/10\,000$);

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas notificadas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas y en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1 Reacciones adversas tras la administración de Abrysvo

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas en mujeres embarazadas de ≤ 49 años de edad	Reacciones adversas en personas de ≥ 18 años de edad
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Linfadenopatía	Raras	Raras
Trastornos del sistema inmunológico		
Anafilaxia		Muy raras
Reacciones de hipersensibilidad (incluidas erupción, urticaria)	Raras	Raras
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Síndrome de Guillain-Barré		Muy raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Mialgia	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Artralgia		Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga		Muy frecuentes
Dolor en la zona de vacunación	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Enrojecimiento en la zona de vacunación	Frecuentes	Frecuentes
Hinchazón en la zona de vacunación	Frecuentes	Frecuentes
Pirexia		Poco frecuentes
Prurito en la zona de vacunación		Raras
Cardenal en la zona de vacunación		Raras
Hematoma en la zona de vacunación		Raras

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas e incluir el número de lote, si estuviera disponible.

4.9 Sobredosis

No existe ningún tratamiento específico para la sobredosis de Abrysvo. En caso de sobredosis, se debe supervisar y ofrecer tratamiento sintomático a la persona según sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas, otras vacunas virales; código ATC: J07BX05

Mecanismo de acción

Abrysvo contiene dos antígenos F estabilizados en prefusión recombinantes del VRS que representan a los subgrupos VRS A y VRS B. El antígeno F en prefusión es la diana principal de los anticuerpos neutralizantes que bloquean la infección por el VRS. Tras la administración intramuscular, los antígenos F en prefusión generan una respuesta inmune que protege frente a la enfermedad del tracto respiratorio inferior (ETRI) asociada al VRS.

En lactantes nacidos de madres vacunadas con Abrysvo, la protección frente a la ETRI asociada al VRS se debe a la transferencia transplacentaria de anticuerpos neutralizantes del VRS. Los adultos de 18 años de edad y mayores están protegidos mediante inmunización activa.

Eficacia clínica

Lactantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad mediante inmunización activa de personas embarazadas

El Estudio 1 fue un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado (1:1), con doble enmascaramiento y comparativo con placebo para evaluar la eficacia de una dosis única de Abrysvo para prevenir la ETRI asociada al VRS en lactantes nacidos de personas embarazadas vacunadas entre las semanas 24 y 36 de gestación. No se ha establecido la necesidad de revacunación en embarazos posteriores.

La ETRI asociada al VRS se definió como una visita de atención médica en personas con VRS confirmado mediante reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) y con uno o más de los siguientes síntomas respiratorios: respiración acelerada, saturación de oxígeno baja ($SpO_2 < 95\%$) y tiraje de la pared torácica. La ETRI grave asociada al VRS se definió como una ETRI asociada al VRS que además cumpliera, al menos, uno de los siguientes criterios: respiración muy acelerada, saturación de oxígeno baja ($SpO_2 < 93\%$), necesidad de administración de oxígeno de alto flujo mediante cánula nasal o ventilación mecánica, ingreso en la UCI durante > 4 horas y/o ausencia de respuesta/inconsciencia.

En este estudio se aleatorizó a 3 711 personas embarazadas (embarazo único y sin complicaciones) al grupo de Abrysvo y a 3 709 al grupo de placebo.

La eficacia de la vacuna (EV) se definió como la reducción del riesgo relativo del criterio de valoración del grupo de Abrysvo en comparación con el grupo de placebo en lactantes nacidos de personas embarazadas que recibieron la intervención del estudio asignada. En el análisis principal, hubo dos criterios principales de valoración de la eficacia, evaluados en paralelo: ETRI grave positiva para el VRS que requirió atención médica, y ETRI positiva para el VRS que requirió atención médica, en los 90, 120, 150 o 180 días posteriores al nacimiento.

De las mujeres embarazadas que recibieron Abrysvo, el 65 % eran de raza blanca, el 20 % de raza negra o afroamericana y el 29 % hispanicas/latinas. La mediana de edad fue de 29 años (intervalo: 16-45 años); el 0,2 % de las participantes eran menores de 18 años y el 4,3 % menores de 20 años. La mediana de edad gestacional en el momento de la vacunación fue de 31 semanas y 2 días (intervalo: 24 semanas y 0 días-36 semanas y 4 días). La mediana de edad gestacional del lactante en el momento del nacimiento fue de 39 semanas y 1 día (intervalo: 27 semanas y 3 días - 43 semanas y 6 días).

La eficacia de la vacuna se presenta en las tablas 2 a 5.

Tabla 2 Eficacia de la vacuna de Abrysvo frente a la ETRI grave causada por el VRS y que requirió atención médica en lactantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad con inmunización activa de personas embarazadas – Estudio 1

Periodo de tiempo	Abrysvo Número de casos N = 3 495	Placebo Número de casos N = 3 480	EV % (IC) ^a
90 días	6	33	81,8 (40,6; 96,3)
120 días	12	46	73,9 (45,6; 88,8)
150 días	16	55	70,9 (44,5; 85,9)
180 días	19	62	69,4 (44,3; 84,1)

EV = eficacia de la vacuna; IC = intervalo de confianza.

^a IC del 99,5 % a los 90 días; IC del 97,58 % en intervalos posteriores

Tabla 3 Eficacia de la vacuna de Abrysvo frente a la ETRI causada por el VRS y que requirió atención médica en lactantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad con inmunización activa de personas embarazadas – Estudio 1

Periodo de tiempo	Abrysvo Número de casos N = 3 495	Placebo Número de casos N = 3 480	EV % (IC) ^a
90 días	24	56	57,1 (14,7; 79,8)
120 días	35	81	56,8 (31,2; 73,5)
150 días	47	99	52,5 (28,7; 68,9)
180 días	57	117	51,3 (29,4; 66,8)

EV = eficacia de la vacuna; IC = intervalo de confianza.

^a IC del 99,5 % a los 90 días; IC del 97,58 % en intervalos posteriores

Tabla 4 Eficacia de la vacuna de Abrysvo frente a la ETRI grave causada por el VRS y que requirió atención médica en lactantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad con inmunización activa de personas embarazadas entre las semanas 28 y 36 de gestación – Estudio 1^a

Periodo de tiempo	Abrysvo Número de casos N = 2 602	Placebo Número de casos N = 2 609	EV % (IC del 95 %)
90 días	2	22	90,9 (62,9; 99,0)
120 días	5	31	83,8 (58,0; 95,1)
150 días	6	38	84,2 (62,3; 94,5)
180 días	8	43	81,3 (59,9; 92,4)

EV = eficacia de la vacuna; IC = intervalo de confianza.

^a El análisis *post hoc* descriptivo de subgrupos no estuvo controlado en términos de comparaciones múltiples.

Tabla 5 Eficacia de la vacuna de Abrysvo frente a la ETRI causada por el VRS y que requirió atención médica en lactantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad con inmunización activa de personas embarazadas entre las semanas 28 y 36 de gestación – Estudio 1^a

Periodo de tiempo	Abrysvo Número de casos N = 2 602	Placebo Número de casos N = 2 609	EV % (IC del 95 %)
90 días	18	43	58,0 (25,7; 77,2)
120 días	25	61	58,9 (33,6; 75,3)
150 días	30	76	60,4 (38,9; 75,0)
180 días	35	90	61,0 (41,8; 74,4)

EV = eficacia de la vacuna; IC = intervalo de confianza.

^a El análisis *post hoc* descriptivo de subgrupos no estuvo controlado en términos de comparaciones múltiples.

Immunización activa de personas de 60 años de edad o mayores

El Estudio 2 fue un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo para evaluar la eficacia de Abrysvo en la prevención de la ETRI asociada al VRS en personas de 60 años de edad o mayores.

La ETRI asociada al VRS se definió como una enfermedad causada por el VRS con confirmación mediante RT-PCR y dos o más, o tres o más, de los siguientes síntomas respiratorios en los 7 días posteriores al inicio de los síntomas y que se prolongaran más de 1 día durante la misma enfermedad: tos de nueva aparición o aumento de la tos, sibilancia, producción de esputo, falta de aliento o taquipnea (≥ 25 respiraciones/minuto o aumento del 15 % con respecto al nivel en reposo).

Se aleatorizó a los pacientes (1:1) para recibir Abrysvo ($n = 18\,487$) o placebo ($n = 18\,479$). La inclusión se estratificó por edades de 60-69 años (63 %), 70-79 años (32 %) y ≥ 80 años (5 %). Los sujetos con enfermedades crónicas subyacentes estables se consideraron aptos para el estudio, y el 52 % de los participantes presentaban al menos 1 enfermedad preespecificada; el 16 % de los participantes incluidos padecían enfermedades cardiopulmonares crónicas estables como asma (9 %), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (7 %) o insuficiencia cardíaca congestiva (2 %). Las personas inmunodeprimidas no se consideraron aptas.

El objetivo principal fue evaluar la eficacia de la vacuna (EV), definida como la reducción relativa del riesgo del primer episodio de ETRI asociada al VRS en el grupo de Abrysvo en comparación con el grupo de placebo en la primera temporada del VRS.

De los participantes que recibieron Abrysvo, el 51 % eran hombres, el 80 % de raza blanca, el 12 % de raza negra o afroamericana y el 42 % hispanicos/latinos. La mediana de edad de los participantes fue de 67 años (intervalo: 59-95 años).

Al final de la primera temporada del VRS, el análisis mostró un efecto estadísticamente significativo de Abrysvo en la reducción de la ETRI asociada al VRS con ≥ 2 síntomas y con ≥ 3 síntomas.

La información sobre la eficacia de la vacuna al final de la primera temporada del VRS (mediana de tiempo de seguimiento de 7,4 meses) se presenta en la Tabla 6.

Tabla 6 Eficacia de la vacuna de Abrysvo frente a la enfermedad provocada por el VRS: inmunización activa de personas de 60 años de edad o mayores – Estudio 2

Criterio de valoración de eficacia		Abrysvo		Placebo		EV (%) (IC del 95 %)
		N	n	N	n	
Primer episodio de ETRI asociada al VRS con ≥ 2 síntomas ^a	General	18 058	15	18 076	43	65,1 (35,9; 82,0)
	Edad 60-69 años	11 305	10	11 351	25	60,0 (13,8; 82,9)
	Edad 70-79 años	5 750	4	5 742	12	66,7 (-10,0; 92,2)
	Con ≥ 1 enfermedad subyacente relevante	9 377	8	9 432	22	63,6 (15,2; 86,0)
Primer episodio de ETRI asociada al VRS con ≥ 3 síntomas ^b	General	18 058	2	18 076	18	88,9 (53,6; 98,7)
	Edad 60-69 años	11 305	2	11 351	11	81,8 (16,7; 98,0)
	Edad 70-79 años	5 750	0	5 742	4	100 (-51,5; 100,0)
	Con ≥ 1 enfermedad subyacente relevante	9 377	2	9 432	11	81,8 (16,7; 98,0)

IC = intervalo de confianza; EV = eficacia de la vacuna; VRS = virus respiratorio sincitial; N = número de participantes; n = número de casos.

^a En un análisis exploratorio del subgrupo VRS A (Abrysvo n = 3, placebo n = 16) la EV fue del 81,3 % (IC: 34,5; 96,5); en el subgrupo VRS B (Abrysvo n = 12, placebo n = 26) la EV fue del 53,8 % (IC 5,2; 78,8).

^b En un análisis exploratorio del subgrupo VRS A (Abrysvo n = 1, placebo n = 5) la EV fue del 80,0 % (IC: -78,7; 99,6); en el subgrupo VRS B (Abrysvo n = 1, placebo n = 12) la EV fue del 91,7 % (IC: 43,7; 99,8).

La eficacia de la vacuna en el subgrupo de participantes con 80 años de edad o mayores (995 y 981 participantes en el grupo de Abrysvo y en el grupo de placebo, respectivamente) no se puede determinar debido al bajo número de casos totales acumulados (7 casos de ETRI asociada al VRS con ≥ 2 síntomas y 3 casos de ETRI asociada al VRS con ≥ 3 síntomas).

Eficacia frente a la ETRI asociada al VRS a lo largo de 2 temporadas del VRS en personas de 60 años de edad o mayores

A lo largo de 2 temporadas del VRS con una mediana de tiempo de seguimiento de 16,4 meses, la EV frente a la ETRI asociada al VRS con ≥ 2 síntomas fue del 58,8 % (IC del 95 %: 43,0; 70,6; 54 casos en el grupo de Abrysvo y 131 casos en el grupo de placebo) y con ≥ 3 síntomas fue del 81,5 % (IC del 95 %: 63,3; 91,6; 10 casos en el grupo de Abrysvo y 54 casos en el grupo de placebo). La EV frente a la ETRI asociada al VRS causada por el VRS-A y el VRS-B fue del 66,3 % (IC del 95 %: 47,2; 79,0) y del 50,0 % (IC del 95 %: 18,5; 70,0) para casos con ≥ 2 síntomas de ETRI, respectivamente, y del 80,6 % (IC del 95 %: 52,9; 93,4) y del 86,4 % (IC del 95 %: 54,6; 97,4) para casos con ≥ 3 síntomas de ETRI, respectivamente.

A lo largo de 2 temporadas del VRS, los análisis de subgrupos de la EV por edad y enfermedades subyacentes relevantes fueron consistentes con la EV al final de la primera temporada del VRS y respaldan una EV consistente para distintos grupos de edad y de riesgo.

Inmunogenicidad en personas de 18 a 59 años de edad

El Estudio 3 fue un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de Abrysvo en personas de 18 a 59 años de edad consideradas de alto riesgo para presentar una ETRI grave causada por el VRS. En el Estudio 3 se incluyó a personas con trastornos pulmonares crónicos (incluido el asma), cardiovasculares (excepto la hipertensión aislada), renales, hepáticos, neurológicos, hematológicos o metabólicos (incluidos la diabetes mellitus, el hipertiroidismo y el hipotiroidismo). Los participantes se aleatorizaron (2:1) para recibir una única dosis de Abrysvo (n = 437) o placebo (n = 217).

Por lo general, las características demográficas en el Estudio 3 fueron similares en cuanto a edad, raza y etnia entre los participantes que recibieron Abrysvo y los que recibieron placebo. El 53 % tenía entre 18 y 49 años y el 47 %, entre 50 y 59 años. El grupo de vacunados y el grupo de placebo eran similares respecto a presentar al menos una enfermedad especificada previamente, de los cuales se

incluyeron un 53 % con ≥ 1 enfermedad pulmonar crónica, un 8 % con ≥ 1 enfermedad cardiovascular, un 42 % con diabetes y un 31 % con ≥ 1 enfermedad de otro tipo (hepática, renal, neurológica, hematológica u otra enfermedad metabólica).

La eficacia de la vacuna en personas de 18 a 59 años se infiere por comparación de la respuesta inmunológica en el Estudio 2 en el que la eficacia de la vacuna se demostró en personas de 60 años o mayores. Se cumplió el criterio de no inferioridad para personas con alto riesgo de entre 18 y 59 años en comparación con el subgrupo de inmunogenicidad seleccionado de forma aleatoria (grupo de control externo) de personas ≥ 60 años del Estudio 2 para la proporción de títulos medios geométricos (GMT) de los anticuerpos neutralizantes del VRS por los límites inferiores de los IC bilaterales del 95 % $> 0,667$ (margen de no inferioridad de 1,5 veces), y para la diferencia de los índices de serorrespuesta por los límites inferiores de los IC bilaterales del 95 % > -10 % para VRS A y VRS B.

Tabla 7 Comparación del modelo ajustado de los GMT de anticuerpos neutralizantes del VRS 1 mes después de la vacunación con Abrysvo, de 18 a 59 años de edad con alto riesgo (Estudio 3) frente a 60 años de edad o mayores (Estudio 2)

	Estudio 3, de 18 a 59 años con alto riesgo		Estudio 2 ≥ 60 años		Comparación ANCOVA
Subgrupos de VRS	n	GMT ajustado (IC del 95 %)	n	GMT ajustado (IC del 95 %)	GMR ajustado (IC del 95 %)
A	435	41 097 (37 986; 44 463)	408	26 225 (24 143; 28 486)	1,57 (1,396; 1,759)
B	437	37 416 (34 278; 40 842)	408	24 680 (22 504; 27 065)	1,52 (1,333; 1,725)

IC = intervalo de confianza; GMR = índice medio geométrico; GMT = título medio geométrico.

Tabla 8 Comparación de los índices de serorrespuesta de anticuerpos neutralizantes del VRS 1 mes después de la vacunación con Abrysvo, de 18 a 59 años de edad con alto riesgo (Estudio 3) frente a 60 años de edad o mayores (Estudio 2)

	Estudio 3, de 18 a 59 años con alto riesgo		Estudio 2 ≥ 60 años		Comparación
Subgrupos de VRS	n/N (%)	IC del 95 %	n/N (%)	IC del 95 %	Diferencia (IC del 95 %)
A	405/435 (93)	90,3; 95,3	359/408 (88)	84,4; 91,0	5,1 (1,2; 9,2)
B	408/437 (93)	90,6; 95,5	347/408 (85)	81,2; 88,4	8,3 (4,2; 12,6)

IC = intervalo de confianza.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Trometamol
Clorhidrato de trometamol
Sacarosa

Manitol (E421)
Polisorbato 80 (E433)
Cloruro de sodio
Ácido clorhídrico (para el ajuste del pH)

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

La fecha de caducidad del polvo (antígenos) y del disolvente se indica en el etiquetado y en el envase.

El vial de polvo (antígenos) sin abrir es estable durante 5 días cuando se almacena a temperaturas de entre 8 °C y 30 °C. Transcurrido este tiempo, el vial de polvo se debe utilizar o desechar. Esta información se utiliza para orientar a los profesionales sanitarios únicamente en casos de fluctuaciones puntuales de la temperatura.

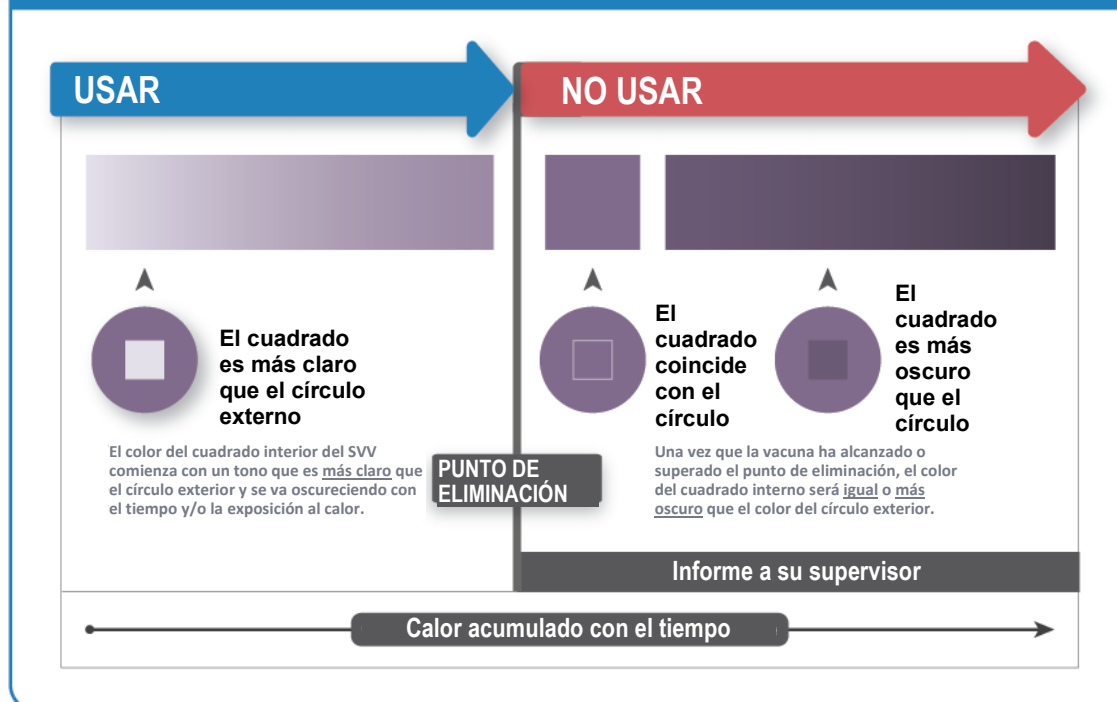
Sensor de control del vial de la vacuna

El sensor de control del vial de la vacuna (SVV) forma parte del tapón que se utiliza en todos los lotes de Abrysvo suministrados por Pfizer Europe MA EEIG. El punto de color que aparece en el tapón del vial de polvo (antígenos) es un SVV. El SVV es un punto sensible al tiempo y a la temperatura que ofrece una indicación del calor acumulado al que se ha visto expuesto el vial. Advierte al usuario final cuando la exposición térmica puede haber degradado la vacuna por encima de un nivel aceptable.

Figura 1: Cómo interpretar el sensor de control del vial de la vacuna

La interpretación del SVV es sencilla. Fíjese en el cuadrado central. Su color cambia de forma progresiva. La vacuna se puede utilizar siempre que el color de este cuadrado sea más claro que el color del círculo externo. Cuando el color del cuadrado central sea igual o más oscuro que el color del círculo externo, el vial se debe desechar.

Sensores de control del vial de la vacuna



Tras la reconstitución

Abrysvo polvo y disolvente para solución inyectable

Viales unidosis

Abrysvo se debe administrar inmediatamente después de su reconstitución o en las 4 horas siguientes si se almacena a entre 15 °C y 30 °C. No congelar.

La estabilidad química y física en uso se han demostrado durante 4 horas a entre 15 °C y 30 °C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de conservación en uso antes de la administración son responsabilidad del usuario.

Abrysvo polvo y disolvente para solución inyectable en envase multidosis

Viales multidosis

Tras la reconstitución, se debe conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Abrysvo se debe administrar en plazo de 6 horas sin que haya permanecido más de 4 horas a temperatura ambiente (hasta 30 °C). No congelar.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Vial de polvo (antígenos): conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Vial de disolvente: conservar por debajo de 30 °C.

No congelar. Desechar si el embalaje se ha congelado.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Abrysvo polvo y disolvente para solución inyectable

Viales unidosis

Polvo para 1 dosis en un vial (vidrio de tipo 1 o equivalente) con tope y cápsula de cierre extraíble.
Disolvente para 1 dosis en un vial (vidrio de tipo 1 o equivalente) con tope y cápsula de cierre extraíble.

Tamaños de envase

Embalaje que contiene 25 viales de dosis única de polvo (antígenos) y un embalaje aparte que contiene 25 viales de disolvente.

Abrysvo polvo y disolvente para solución inyectable en envase multidosis

Viales multidosis

Polvo para 3 dosis en un vial (vidrio de tipo 1 o equivalente) con tapón y cápsula de cierre extraíble.

Disolvente para 3 dosis en un vial (vidrio de tipo 1 o equivalente) con tapón y cápsula de cierre extraíble.

Tamaños de envases

Envase que contiene 25 viales multidosis de polvo (antígenos) y un envase adicional que contiene 25 viales multidosis de disolvente (envase de 75 dosis).

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Abrysvo polvo y disolvente para solución inyectable

Viales unidos

El vial que contiene los antígenos de Abrysvo (polvo) se debe reconstituir únicamente con el vial de disolvente proporcionado para conformar Abrysvo.

Preparación para la administración

1. Con una aguja y una jeringuilla estériles, extraiga todo el contenido del vial que contiene el disolvente e inyéctelo por completo en el vial que contiene el polvo.
2. Remueva con cuidado el vial haciendo movimientos circulares hasta que el polvo se haya disuelto por completo. No lo agite.
3. Extraiga 0,5 ml del vial que contiene la vacuna reconstituida.

Abrysvo polvo y disolvente para solución inyectable en envase multidosis

Viales multidosis

El vial multidosis que contiene antígenos de Abrysvo (polvo) se debe reconstituir únicamente con el vial multidosis de disolvente proporcionado para formar Abrysvo. Abrysvo se administra como una única dosis de 0,5 ml. El número máximo de dosis por vial multidosis es 3.

Preparación para la administración

1. Utilizando una aguja y una jeringa estériles, extraiga todo el contenido del vial que contiene el disolvente e inyéctelo por completo en el vial que contiene el polvo.
2. Agite suavemente el vial haciendo movimientos circulares hasta que el polvo se haya disuelto por completo. No lo agite. Extraiga 0,5 ml (1 dosis) del vial que contiene la vacuna reconstituida.
3. Repita el paso 2 con una aguja y una jeringa estériles nuevas para extraer las dosis adicionales de 0,5 ml del vial que contiene la vacuna reconstituida. El número máximo de dosis por vial multidosis es 3. Después de preparar las 3 dosis, deseche el resto de la vacuna sin usar.

La vacuna preparada es una solución transparente e incolora. Antes de administrarla, inspeccione visualmente la vacuna para asegurarse de que no contiene partículas grandes ni presenta cambios en el color. Si detecta partículas grandes o cambios en el color, no la utilice.

Eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

RESPONSABLE DE LA FABRICACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruselas
Bélgica

FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Esta información de producto se revisó en XX/XXXX.

OMS - INFORMATIONS SUR LE PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Abrysvo, poudre et solvant pour solution injectable

Abrysvo, poudre et solvant pour solution injectable en récipient multidose

Vaccin contre le virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Après reconstitution, une dose (0,5 mL) contient :

Antigène F de préfusion stabilisé du sous-groupe A du VRS^{1,2} 60 microgrammes

Antigène F de préfusion stabilisé du sous-groupe B du VRS^{1,2} 60 microgrammes
(antigènes du VRS)

¹ glycoprotéine F stabilisée en conformation « préfusion ».

² produit à partir de cellules ovariennes de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre et solvant pour solution injectable en récipient multidose.

La poudre est blanche.

Le solvant est un liquide limpide et incolore.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Abrysvo est indiqué pour :

- l'immunisation active des femmes enceintes pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons de la naissance à l'âge de 6 mois (voir rubriques 4.2 et 5.1) ;
- l'immunisation active des personnes âgées de 18 ans et plus pour la prévention des maladies des voies respiratoires inférieures causées par le VRS.

Ce vaccin doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Femmes enceintes

Une dose unique de 0,5 mL doit être administrée au troisième trimestre de la grossesse (28 à 36 semaines d'aménorrhée) (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Personnes âgées de 18 ans et plus

Une dose unique de 0,5 mL doit être administrée.

La nécessité d'une revaccination n'a pas été établie.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Abrysvo chez les enfants (de la naissance à moins de 18 ans) n'ont pas encore été établies. Des données limitées sont disponibles chez les adolescentes enceintes et leurs nourrissons (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

Abrysvo doit être injecté par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne du bras.

Le vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins ou médicaments.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Hypersensibilité et anaphylaxie

Un traitement médical approprié doit toujours être disponible et une surveillance doit être exercée au cas où surviendrait un événement anaphylactique après l'administration du vaccin.

Réactions en rapport avec l'anxiété

Des réactions en rapport avec l'anxiété, notamment des réactions vaso-vagales (syncope), de l'hyperventilation ou des réactions en rapport avec le stress peuvent survenir lors de la vaccination comme réaction psychogène à l'injection avec une aiguille. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

Maladie concomitante

La vaccination doit être reportée chez les personnes présentant une maladie fébrile aiguë. Toutefois, la présence d'une infection mineure, telle qu'un rhume, ne doit pas entraîner le report de la vaccination.

Thrombopénie et troubles de la coagulation

Abrysvo doit être administré avec précaution chez les personnes présentant une thrombopénie ou un trouble de la coagulation, car un saignement ou une ecchymose peut survenir suite à une administration intramusculaire chez ces personnes.

Personnes immunodéprimées

L'efficacité et la sécurité du vaccin n'ont pas été évaluées chez les personnes immunodéprimées, y compris chez celles recevant un traitement immunosuppresseur. L'efficacité d'Abrysvo peut être plus faible chez les personnes immunodéprimées.

Femmes ayant moins de 24 semaines d'aménorrhée

Abrysvo n'a pas été étudié chez les femmes enceintes de moins de 24 semaines.

Limites de l'efficacité vaccinale

Comme avec tout vaccin, il se peut qu'une réponse immunitaire protectrice ne soit pas déclenchée après la vaccination.

Excipient

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Abrysvo peut être administré en concomitance avec :

- les vaccins de la grippe saisonnière, à dose standard avec adjuvant ou à dose élevée sans adjuvant ;
- les vaccins à ARNm contre la COVID-19, avec ou sans administration concomitante d'un vaccin contre la grippe à dose élevée sans adjuvant.

Un intervalle minimum de deux semaines est recommandé entre l'administration d'Abrysvo et l'administration d'un vaccin contre le tétanos, la diphtérie et la coqueluche acellulaire (TdCa). Aucun problème de sécurité n'a été relevé lorsqu'Abrysvo a été administré de manière concomitante à un vaccin TdCa à des femmes non enceintes en bonne santé. Les réponses immunitaires aux sous-types A et B du VRS, à la diphtérie et au tétanos à la suite de l'administration concomitante ont été non inférieures à celles observées après une administration séparée. Cependant, les réponses immunitaires aux composants de la coqueluche ont été plus faibles après l'administration concomitante que celles observées après l'administration séparée et n'ont pas rempli les critères de non-infériorité. La pertinence clinique de ces observations est inconnue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données sur les femmes enceintes (plus de 4 000 expositions) n'ont mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né.

Les résultats des études effectuées chez l'animal portant sur Abrysvo n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Dans une étude de phase III (Étude 1), les événements indésirables maternels signalés dans le mois suivant la vaccination étaient similaires dans le groupe Abrysvo (14 %) et dans le groupe placebo (13 %).

Aucun signal de sécurité n'a été détecté chez les nourrissons jusqu'à l'âge de 24 mois. L'incidence des événements indésirables rapportés dans le mois suivant la naissance chez les nourrissons était similaire dans le groupe Abrysvo (38 %) et dans le groupe placebo (35 %). Les principales conséquences à la naissance, évaluées dans le groupe Abrysvo par comparaison avec le groupe placebo, incluaient des naissances prématurées (207 (6 %) et 172 (5 %), respectivement), un faible poids à la naissance (186 (5 %) et 158 (4 %), respectivement) et des anomalies congénitales (205 (6 %) et 245 (7 %), respectivement).

Allaitement

On ne sait pas si Abrysvo est excrété dans le lait maternel. Aucun effet indésirable d'Abrysvo n'a été mis en évidence chez les nouveau-nés allaités par une femme vaccinée.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet d'Abrysvo sur la fertilité humaine.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité féminine (voir rubrique 5.3).

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

Abrysvo n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Femmes enceintes

Chez les femmes enceintes de 24 à 36 semaines, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été une douleur au site de vaccination (41 %), des céphalées (31 %) et des myalgies (27 %). Dans la majorité des cas, les réactions locales et systémiques chez les mères participantes ont été de sévérité légère à modérée et se sont résolues dans les 2 à 3 jours suivant leur apparition.

Personnes âgées de 18 ans et plus

Chez les personnes âgées de 18 ans et plus, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été la fatigue (23 %), les céphalées (20 %), la douleur au site de vaccination (19 %) et la myalgie (16 %). Dans la majorité des cas, les réactions ont été de sévérité légère à modérée et se sont résolues dans les 1 à 2 jours suivant leur apparition.

Tableau mentionnant les effets indésirables

La sécurité de l'administration d'une dose unique d'Abrysvo à des femmes enceintes de 24 à 36 semaines (n = 3 698) et à des personnes âgées de 18 ans et plus (n = 20 275) a été évaluée dans le cadre d'essais cliniques.

Les effets indésirables sont répertoriés selon les catégories de fréquence suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ;

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ;

Peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ;

Rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ;

Très rare ($< 1/10\,000$) ;

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables rapportés sont répertoriés par classe de systèmes d'organes, par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Effets indésirables suite à l'administration d'Abrysvo

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables Personnes enceintes âgées de ≤ 49 ans	Effets indésirables Personnes âgées de ≥ 18 ans
Affections hématologiques et du système lymphatique		
Lymphadénopathie	Rare	Rare
Affections du système immunitaire		
Anaphylaxie		Très rare
Réactions d'hypersensibilité (incluent éruption cutanée, urticaire)	Rare	Rare
Affections du système nerveux		
Céphalées	Très fréquent	Très fréquent
Syndrome de Guillain-Barré		Très rare
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Myalgie	Très fréquent	Très fréquent
Arthralgie		Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue		Très fréquent
Douleur au site de vaccination	Très fréquent	Très fréquent
Rougeur au site de vaccination	Fréquent	Fréquent
Gonflement au site de vaccination	Fréquent	Fréquent
Pyrexie		Peu fréquent
Prurit au site de vaccination		Rare
Ecchymose au site de vaccination		Rare
Hématome au site de vaccination		Rare

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté en précisant le numéro de lot si celui-ci est disponible.

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage avec Abrysvo. En cas de surdosage, la personne doit faire l'objet d'une surveillance et recevoir un traitement symptomatique approprié.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins, autres vaccins viraux, Code ATC : J07BX05

Mécanisme d'action

Abrysvo contient deux antigènes F en forme préfusion du VRS stabilisés recombinants représentant les sous-groupes VRS-A et VRS-B. La protéine F en forme préfusion est la cible principale des anticorps neutralisants qui bloquent l'infection par le VRS. Après administration intramusculaire, les antigènes de la protéine F en forme préfusion provoquent une réponse immunitaire qui protège contre la maladie des voies respiratoires inférieures (MVRI) associée au VRS.

Chez les nourrissons nés de mères vaccinées à l'aide d'Abrysvo, la protection contre la MVRI associée au VRS est due au transfert transplacentaire des anticorps neutralisants du VRS. Les adultes âgés de 18 ans et plus sont protégés par une immunisation active.

Efficacité clinique

Nourrissons de la naissance à l'âge de 6 mois par immunisation active des femmes enceintes

L'Étude 1 était une étude de phase III, multicentrique, randomisée (1/1), en double aveugle, contrôlée contre placebo, visant à évaluer l'efficacité d'une dose unique d'Abrysvo dans la prévention de la MVRI associée au VRS chez les nourrissons nés de femmes enceintes vaccinées entre la 24^e semaine et la 36^e semaine d'aménorrhée. La nécessité d'une revaccination lors des grossesses ultérieures n'a pas été établie.

Une MVRI associée au VRS a été définie comme la confirmation d'un VRS par réaction en chaîne par transcription inverse et polymérase (RT-PCR) chez des individus suivis médicalement et présentant un ou plusieurs des symptômes respiratoires suivants : respiration rapide, faible saturation en oxygène ($SpO_2 < 95\%$) et tirage sous-costal. Une MVRI sévère associée au VRS a été définie comme une MVRI associée au VRS qui répond en outre à au moins l'un des critères suivants : respiration très rapide, faible saturation en oxygène ($SpO_2 < 93\%$), oxygénothérapie à haut débit par canule nasale ou ventilation mécanique, admission en USI pendant > 4 heures et/ou absence de réponse/inconscience.

Au cours de cette étude, 3 711 femmes enceintes, présentant des grossesses simples et sans complication, ont été randomisées dans le groupe Abrysvo, et 3 709 dans le groupe placebo.

L'efficacité vaccinale (EV) a été définie comme la réduction du risque relatif du critère d'évaluation dans le groupe Abrysvo par rapport au groupe placebo, pour les nourrissons nés de mères ayant reçu le traitement à l'étude assigné tandis qu'elles étaient enceintes. Lors de l'analyse principale, deux critères d'efficacité principaux ont été évalués en parallèle : la MVRI sévère suivie médicalement due au VRS et la MVRI suivie médicalement due au VRS, survenant dans les 90, 120, 150 ou 180 jours après la naissance.

Parmi les femmes enceintes ayant reçu Abrysvo, 65 % étaient blanches, 20 % étaient noires ou afro-américaines et 29 % étaient hispaniques/latino-américaines. L'âge médian était de 29 ans (intervalle : 16 – 45 ans) ; 0,2 % des participantes avaient moins de 18 ans et 4,3 % moins de 20 ans. L'âge gestationnel médian au moment de la vaccination était de 31 semaines et 2 jours (intervalle : de 24 semaines et 0 jour à 36 semaines et 4 jours). L'âge gestationnel médian du nourrisson à la naissance était de 39 semaines et 1 jour (intervalle : de 27 semaines et 3 jours à 43 semaines et 6 jours).

L'efficacité vaccinale est présentée dans les tableaux 2 à 5.

Tableau 2 Efficacité vaccinale d'Abrysvo contre la MVRI sévère suivie médicalement causée par le VRS chez les nourrissons de la naissance à l'âge de 6 mois par immunisation active des femmes enceintes – Étude 1

Période	Abrysvo Nombre de cas N = 3 495	Placebo Nombre de cas N = 3 480	EV (%) (IC) ^a
90 jours	6	33	81,8 (40,6 ; 96,3)
120 jours	12	46	73,9 (45,6 ; 88,8)
150 jours	16	55	70,9 (44,5 ; 85,9)
180 jours	19	62	69,4 (44,3 ; 84,1)

IC = intervalle de confiance ; EV = efficacité vaccinale

^a IC à 99,5 % à 90 jours ; IC à 97,58 % aux intervalles ultérieurs

Tableau 3 Efficacité vaccinale d'Abrysvo contre la MVRI suivie médicalement causée par le VRS chez les nourrissons de la naissance à l'âge de 6 mois par immunisation active des femmes enceintes – Étude 1

Période	Abrysvo Nombre de cas N = 3 495	Placebo Nombre de cas N = 3 480	EV (%) (IC) ^a
90 jours	24	56	57,1 (14,7 ; 79,8)
120 jours	35	81	56,8 (31,2 ; 73,5)
150 jours	47	99	52,5 (28,7 ; 68,9)
180 jours	57	117	51,3 (29,4 ; 66,8)

IC = intervalle de confiance ; EV = efficacité vaccinale

^a IC à 99,5 % à 90 jours ; IC à 97,58 % aux intervalles ultérieurs

Tableau 4 Efficacité vaccinale d'Abrysvo contre la MVRI sévère suivie médicalement causée par le VRS chez les nourrissons de la naissance à l'âge de 6 mois par immunisation active des femmes enceintes entre 28 et 36 semaines d'aménorrhée – Étude 1^a

Période	Abrysvo Nombre de cas N = 2 602	Placebo Nombre de cas N = 2 609	EV (%) (IC à 95 %)
90 jours	2	22	90,9 (62,9 ; 99,0)
120 jours	5	31	83,8 (58,0 ; 95,1)
150 jours	6	38	84,2 (62,3 ; 94,5)
180 jours	8	43	81,3 (59,9 ; 92,4)

IC = intervalle de confiance ; EV = efficacité vaccinale

^a L'analyse descriptive post-hoc des sous-groupes n'a pas été contrôlée pour des comparaisons multiples.

Tableau 5 Efficacité vaccinale d'Abrysvo contre la MVRI suivie médicalement causée par le VRS chez les nourrissons de la naissance à l'âge de 6 mois par immunisation active des femmes enceintes entre 28 et 36 semaines d'aménorrhée – Étude 1^a

Période	Abrysvo Nombre de cas N = 2 602	Placebo Nombre de cas N = 2 609	EV (%) (IC à 95 %)
90 jours	18	43	58,0 (25,7 ; 77,2)
120 jours	25	61	58,9 (33,6 ; 75,3)
150 jours	30	76	60,4 (38,9 ; 75,0)
180 jours	35	90	61,0 (41,8 ; 74,4)

IC = intervalle de confiance ; EV = efficacité vaccinale

^a L'analyse descriptive post-hoc des sous-groupes n'a pas été contrôlée pour des comparaisons multiples.

Immunisation active des personnes âgées de 60 ans et plus

L'Étude 2 était une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, visant à évaluer l'efficacité d'Abrysvo dans la prévention de la MVRI associée au VRS chez les personnes âgées de 60 ans et plus.

La MVRI associée au VRS a été définie comme une maladie à VRS confirmée par RT-PCR, accompagnée d'au moins deux ou trois des symptômes respiratoires suivants dans les 7 jours suivant l'apparition des symptômes et durant plus d'un jour au cours de la même maladie : toux nouvelle ou accrue, respiration sifflante, production d'expectorations, essoufflements ou tachypnée (≥ 25 respirations/min ou augmentation de 15 % par rapport à la valeur initiale au repos).

Les participants ont été randomisés (1/1) pour recevoir Abrysvo (n = 18 487) ou un placebo (n = 18 479). Le recrutement a été stratifié par âge : 60 – 69 ans (63 %), 70 – 79 ans (32 %) et ≥ 80 ans (5 %). Les sujets présentant des maladies chroniques sous-jacentes stables ont été admissibles à l'inclusion dans cette étude et 52 % des participants présentaient au moins une maladie préspecifiée ; 16 % des participants recrutés étaient atteints de maladies cardio-pulmonaires chroniques stables

comme l'asthme (9 %), la bronchopneumopathie chronique obstructive (7 %) ou l'insuffisance cardiaque congestive (2 %). Les personnes immunodéprimées n'ont pas été jugées admissibles.

L'objectif principal était l'évaluation de l'efficacité vaccinale (EV), définie comme la réduction du risque relatif de premier épisode de MVRI associée au VRS dans le groupe Abrysvo par rapport au groupe placebo au cours de la première saison de VRS.

Parmi les participants ayant reçu Abrysvo, 51 % étaient des hommes et 80 % étaient blancs, 12 % étaient noirs ou afro-américains et 42 % étaient hispaniques/latino-américains. L'âge médian des participants était de 67 ans (intervalle : 59 – 95 ans).

À la fin de la première saison de VRS, l'analyse a démontré une efficacité statistiquement significative d'Abrysvo dans la réduction de la MVRI associée au VRS s'accompagnant de ≥ 2 symptômes et de ≥ 3 symptômes.

Les informations relatives à l'efficacité vaccinale à la fin de la première saison de VRS (durée médiane du suivi : 7,4 mois) sont présentées dans le tableau 6.

Tableau 6 Efficacité vaccinale d'Abrysvo contre la maladie à VRS – immunisation active des personnes âgées de 60 ans et plus – Étude 2

Critère d'efficacité		Abrysvo		Placebo		EV (%) (IC à 95 %)
		N	n	N	n	
Premier épisode de MVRI associée au VRS s'accompagnant de ≥ 2 symptômes ^a	Total	18 058	15	18 076	43	65,1 (35,9 ; 82,0)
	Participants âgés de 60 à 69 ans	11 305	10	11 351	25	60,0 (13,8 ; 82,9)
	Participants âgés de 70 à 79 ans	5 750	4	5 742	12	66,7 (-10,0 ; 92,2)
	Participants présentant ≥ 1 maladie sous-jacente significative	9 377	8	9 432	22	63,6 (15,2 ; 86,0)
Premier épisode de MVRI associée au VRS s'accompagnant de ≥ 3 symptômes ^b	Total	18 058	2	18 076	18	88,9 (53,6 ; 98,7)
	Participants âgés de 60 à 69 ans	11 305	2	11 351	11	81,8 (16,7 ; 98,0)
	Participants âgés de 70 à 79 ans	5 750	0	5 742	4	100 (-51,5 ; 100,0)
	Participants présentant ≥ 1 maladie sous-jacente significative	9 377	2	9 432	11	81,8 (16,7 ; 98,0)

IC = intervalle de confiance ; VRS = virus respiratoire syncytial ; EV = efficacité vaccinale

N = nombre de participants ; n = nombre de cas

^a Dans une analyse exploratoire pour le sous-groupe A du VRS (Abrysvo n = 3, placebo n = 16), l'EV était de 81,3 % (IC : 34,5 ; 96,5) ; et dans le sous-groupe B du VRS (Abrysvo n = 12, placebo n = 26), l'EV était de 53,8 % (IC : 5,2 ; 78,8).

^b Dans une analyse exploratoire pour le sous-groupe A du VRS (Abrysvo n = 1, placebo n = 5), l'EV était de 80,0 % (IC : -78,7 ; 99,6) ; et dans le sous-groupe B du VRS (Abrysvo n = 1, placebo n = 12), l'EV était de 91,7 % (IC : 43,7 ; 99,8).

Aucune conclusion concernant l'efficacité vaccinale dans le sous-groupe incluant des participants âgés de 80 ans et plus (995 et 981 participants dans les groupes recevant, respectivement, Abrysvo et le placebo) ne peut être tirée en raison du faible nombre total de cas cumulés (7 cas de MVRI associée au VRS avec au moins 2 symptômes et 3 cas de MVRI associée au VRS avec au moins 3 symptômes).

Efficacité contre la MVRI associée au VRS sur 2 saisons de VRS chez des individus âgés de 60 ans et plus

Sur 2 saisons de VRS avec une durée médiane de suivi de 16,4 mois, l'EV contre la MVRI associée au VRS avec au moins 2 symptômes était de 58,8 % (IC à 95 % : 43,0 ; 70,6. 54 cas dans le groupe recevant Abrysvo et 131 cas dans le groupe recevant le placebo) et de 81,5 % (IC à 95 % : 63,3 ; 91,6 ; 10 cas dans le groupe recevant Abrysvo et 54 cas dans le groupe recevant le placebo) avec au moins 3 symptômes. L'EV contre la MVRI associée au VRS causée par le VRS-A et le VRS-B était, respectivement, de 66,3 % (IC à 95 % : 47,2 ; 79,0) et de 50,0 % (IC à 95 % : 18,5 ; 70,0) pour les cas avec au moins 2 symptômes de MVRI, et, respectivement, de 80,6 % (IC à 95 % : 52,9 ; 93,4) et de 86,4 % (IC à 95 % : 54,6 ; 97,4) pour les cas avec au moins 3 symptômes de MVRI.

Sur 2 saisons de VRS, les analyses de l'EV en fonction de l'âge et des maladies sous-jacentes significatives dans les sous-groupes étaient cohérentes avec l'EV mesurée à la fin de la première saison de VRS et sont en faveur d'une EV cohérente parmi différents groupes d'âge et de risque.

Immunogénicité chez les personnes âgées de 18 à 59 ans

L'Étude 3 était une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, visant à évaluer la sécurité et l'immunogénicité d'Abrysvo chez des personnes âgées de 18 à 59 ans considérées comme à haut risque de développer une MVRI sévère causée par le VRS. L'Étude 3 a inclus des personnes présentant des troubles pulmonaires chroniques (y compris l'asthme), cardiovasculaires (à l'exception de l'hypertension isolée), rénaux, hépatiques, neurologiques, hématologiques ou métaboliques (y compris le diabète sucré et l'hyper/hypothyroïdie). Les participants ont été randomisés (2:1) pour recevoir une dose unique d'Abrysvo (n = 437) ou de placebo (n = 217).

Les caractéristiques démographiques dans l'Étude 3 étaient généralement similaires concernant l'âge et l'origine ethnique parmi les participants ayant reçu Abrysvo et ceux qui ont reçu le placebo. Cinquante-trois pour cent (53 %) étaient âgés de 18 à 49 ans et 47 % étaient âgés de 50 à 59 ans. Les groupes ayant reçu le vaccin et ayant reçu le placebo étaient similaires en ce qui concerne la présence d'au moins une affection préspecifiée, avec 53 % des participants atteints d'au moins 1 affection pulmonaire chronique, 8 % atteints d'au moins 1 affection cardiovasculaire, 42 % atteints de diabète et 31 % atteints d'au moins 1 autre maladie (hépatique, rénale, neurologique, hématologique ou une autre maladie métabolique).

L'efficacité du vaccin chez les personnes âgées de 18 à 59 ans a été extrapolée par immunobridging de l'Étude 2, dans laquelle l'efficacité du vaccin avait été démontrée chez les personnes âgées de 60 ans et plus. Les critères de non-infériorité ont été atteints chez les personnes à haut risque âgées de 18 à 59 ans comparativement à un sous-groupe randomisé pour l'analyse de l'immunogénicité (groupe témoin externe) de personnes âgées de 60 ans et plus inclus dans l'Étude 2, concernant le ratio des moyennes géométriques des titres (MGT) d'anticorps neutralisants anti-VRS, si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % > 0,667 (marge de non-infériorité de 1,5), et la différence entre les taux de séroréponse, si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % > -10 % pour le VRS A et le VRS B.

Tableau 7 Comparaison des MGT d'anticorps neutralisants anti-VRS ajustées au modèle 1 mois après la vaccination par Abrysvo, chez les personnes âgées de 18 à 59 ans à haut risque (Étude 3) comparativement à celles âgées de 60 ans et plus (Étude 2)

	Étude 3 – sujets âgés de 18 à 59 ans, à haut risque		Étude 2 – sujets ≥ 60 ans		Comparaison ANCOVA
Sous-groupes du VRS	n	MGT ajustée (IC à 95 %)	n	MGT ajustée (IC à 95 %)	RMG ajusté (IC à 95 %)
A	435	41 097 (37 986, 44 463)	408	26 225 (24 143, 28 486)	1,57 (1,396 ; 1,759)
B	437	37 416 (34 278, 40 842)	408	24 680 (22 504, 27 065)	1,52 (1,333 ; 1,725)

IC = intervalle de confiance ; RMG = ratio des moyennes géométriques ; MGT = moyenne géométrique des titres

Tableau 8 Comparaison des taux de séroréponse des titres d'anticorps neutralisants anti-VRS 1 mois après la vaccination par Abrysvo, chez les personnes âgées de 18 à 59 ans à haut risque (Étude 3) comparativement à celles âgées de 60 ans et plus (Étude 2)

	Étude 3 – sujets âgés de 18 à 59 ans, à haut risque		Étude 2 – sujets ≥ 60 ans		Comparaison
Sous-groupes du VRS	n/N (%)	IC à 95 %	n/N (%)	IC à 95 %	Différence (IC à 95 %)
A	405/435 (93)	90,3 ; 95,3	359/408 (88)	84,4 ; 91,0	5,1 (1,2 ; 9,2)
B	408/437 (93)	90,6 ; 95,5	347/408 (85)	81,2 ; 88,4	8,3 (4,2 ; 12,6)

IC = intervalle de confiance

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et des fonctions de reproduction et de développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Trométamol
Chlorhydrate de trométamol
Saccharose
Mannitol (E421)
Polysorbate 80 (E433)
Chlorure de sodium
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

La date de péremption de la poudre (antigènes) et du solvant est indiquée sur l'étiquette et sur le conditionnement.

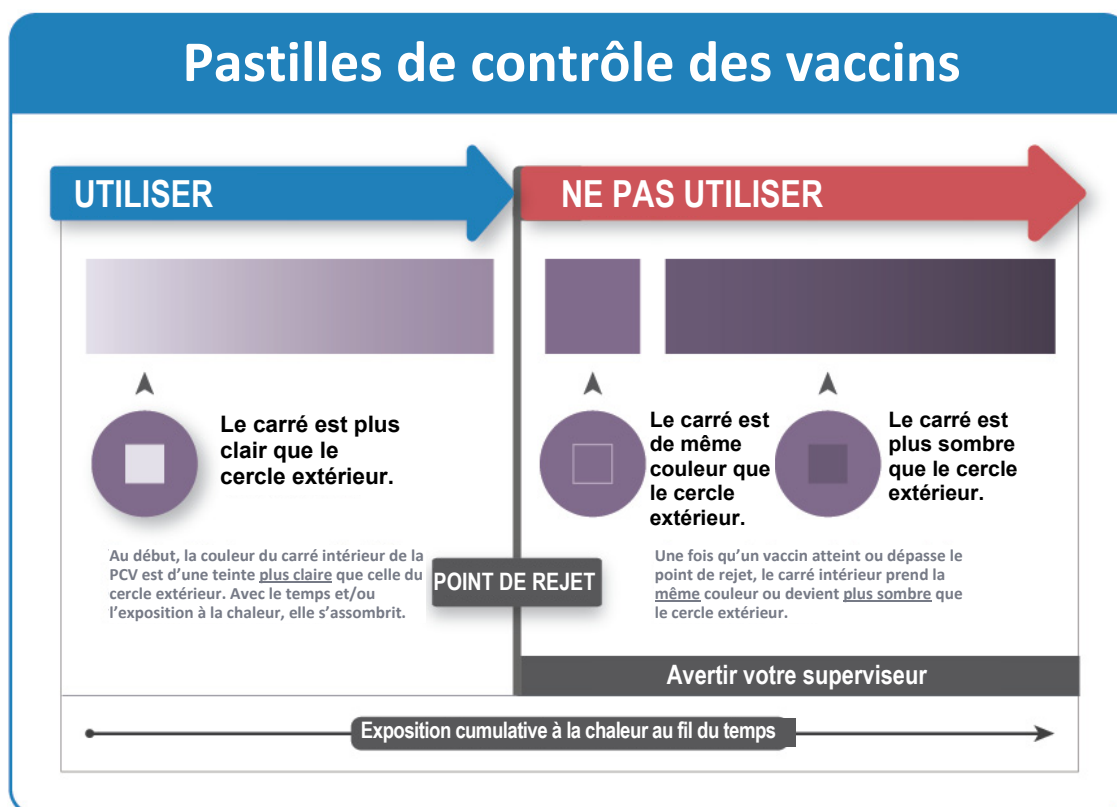
Le flacon de poudre (antigènes) non ouvert est stable pendant 5 jours lorsqu'il est conservé à des températures comprises entre 8 °C et 30 °C. Au terme de cette période, le flacon de poudre doit être utilisé ou éliminé. Ces informations sont destinées à guider les professionnels de santé en cas d'excursions de température temporaires uniquement.

Pastille de contrôle des vaccins

La pastille de contrôle des vaccins (PCV) est un composant du capuchon de tous les lots d'Abrysvo fournis par Pfizer Europe MA EEIG. La PCV est la pastille de couleur située sur le capuchon du flacon de poudre (antigènes). C'est une pastille sensible à la température qui donne une indication de la chaleur cumulée à laquelle a été exposé le flacon. Elle avertit l'utilisateur final si une exposition à la chaleur est susceptible d'avoir dégradé le vaccin au-delà d'un niveau acceptable.

Figure 1 : comment lire la pastille de contrôle des vaccins

L'interprétation de la PCV est simple. Il convient d'examiner le carré central. Sa couleur change progressivement. Le vaccin peut être utilisé aussi longtemps que la couleur de ce carré est plus claire que celle du disque. Le flacon doit être éliminé dès que la couleur du carré central est identique à celle du disque ou est plus foncée.



Après reconstitution

Abrysvo, poudre et solvant pour solution injectable

Flacons unidoses

Abrysvo doit être administré immédiatement après reconstitution ou dans les 4 heures qui suivent s'il est conservé à une température comprise entre 15 °C et 30 °C. Ne pas congeler.

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 4 heures à une température comprise entre 15 °C et 30 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Abrysvo, poudre et solvant pour solution injectable en récipient multidose

Flacons multidoses

Une fois reconstitué, Abrysvo doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Abrysvo doit être administré dans les 6 heures et ne pas être conservé plus de 4 heures à température ambiante (jusqu'à 30 °C). Ne pas congeler.

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacon de poudre (antigènes) : à conserver au réfrigérateur (2 °C – 8 °C).

Flacon de solvant : à conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Ne pas congeler. Éliminer si la boîte a été congelée.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Abrysvo, poudre et solvant pour solution injectable

Flacons unidoses

Poudre pour 1 dose dans un flacon (verre de type 1 ou équivalent) muni d'un bouchon et d'une capsule amovible.

Solvant pour 1 dose dans un flacon (verre de type 1 ou équivalent) muni d'un bouchon et d'une capsule amovible.

Présentations

Boîte contenant 25 flacons unidoses de poudre (antigènes) et une boîte distincte contenant 25 flacons de solvant.

Abrysvo, poudre et solvant pour solution injectable en récipient multidose

Flacons multidoses

Poudre pour 3 doses dans un flacon (verre de type 1 ou équivalent) muni d'un bouchon et d'une capsule amovible.

Solvant pour 3 doses dans un flacon (verre de type 1 ou équivalent) muni d'un bouchon et d'une capsule amovible.

Présentations

Boîte contenant 25 flacons multidoses de poudre (antigènes) et une boîte distincte contenant 25 flacons multidoses de solvant (boîte de 75 doses).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Abrysvo, poudre et solvant pour solution injectable

Flacons unidoses

Le flacon contenant les antigènes pour le vaccin Abrysvo (poudre) doit être reconstitué uniquement avec le flacon de solvant fourni.

Préparation pour l'administration

1. À l'aide d'une aiguille stérile et d'une seringue stérile, prélever l'intégralité du contenu du flacon contenant le solvant et injecter tout le contenu de la seringue dans le flacon contenant la poudre.
2. Agiter délicatement le flacon en réalisant des mouvements circulaires jusqu'à ce que la poudre soit complètement dissoute. Ne pas agiter.
3. Prélever 0,5 mL du flacon contenant le vaccin reconstitué.

Abrysvo, poudre et solvant pour solution injectable en récipient multidose

Flacons multidoses

Le flacon multidose contenant les antigènes pour Abrysvo (poudre) doit être reconstitué uniquement avec le flacon multidose de solvant fourni pour former Abrysvo. Abrysvo est administré en une dose unique de 0,5 mL. Chaque flacon multidose peut contenir jusqu'à 3 doses au maximum.

Préparation pour l'administration

1. À l'aide d'une aiguille et d'une seringue stériles, prélever la totalité du contenu du flacon contenant le solvant et injecter tout le contenu de la seringue dans le flacon contenant la poudre.
2. Agiter doucement le flacon en effectuant des mouvements circulaires jusqu'à dissolution complète de la poudre. Ne pas secouer. Prélever 0,5 mL (1 dose) du flacon contenant le vaccin reconstitué.
3. Répéter l'étape 2 à l'aide de nouvelles aiguille et seringue stériles pour prélever des doses supplémentaires de 0,5 mL du flacon contenant le vaccin reconstitué. Chaque flacon multidose peut contenir jusqu'à 3 doses au maximum. Une fois les 3 doses préparées, éliminer tout vaccin non utilisé.

Le vaccin préparé est une solution limpide et incolore. Avant l'administration, examiner le vaccin pour vérifier l'absence de grosses particules et de coloration anormale. Ne pas utiliser si de grosses particules ou une coloration anormale sont détectées.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

FABRICANT

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Ces informations relatives au produit ont été révisées en XX/XXXX.

INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO DA OMS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Abrysvo pó e solvente para solução injetável

Abrysvo pó e solvente para solução injetável em recipiente multidose

Vacina contra o vírus sincicial respiratório (bivalente, recombinante)

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Após a reconstituição, uma dose (0,5 ml) contém:

Antigénio F do subgrupo A do VSR estabilizado na conformação de pré-fusão^{1,2} 60 microgramas

Antigénio F do subgrupo B do VSR estabilizado na conformação de pré-fusão^{1,2} 60 microgramas
(antígenos do VSR)

¹glicoproteína F estabilizada na conformação de pré-fusão

²produzido em células de Ovário de Hamster Chinês por tecnologia de DNA recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

Pó e solvente para solução injetável em recipiente multidose.

O pó é de cor branca.

O solvente é um líquido transparente e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Abrysvo é indicado para a:

- Imunização ativa de grávidas para prevenção de doença do trato respiratório inferior causada por vírus sincicial respiratório (VSR) em lactentes desde o nascimento até aos 6 meses de idade (ver secções 4.2 e 5.1).
- Imunização ativa de indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos para a prevenção de doença do trato respiratório inferior causada por VSR.

Esta vacina deve ser utilizada de acordo com as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Grávidas

Deve ser administrada uma dose única de 0,5 ml durante o terceiro trimestre da gravidez (28-36 semanas) (ver secções 4.4 e 5.1).

Indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos

Deve ser administrada uma dose única de 0,5 ml.

A necessidade de revacinação não foi estabelecida.

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Abrysvo em crianças (desde o nascimento até menos de 18 anos de idade) não foram ainda estabelecidas. Existem dados limitados em adolescentes grávidas e nos seus filhos (ver secção 5.1).

Modo de administração

Abrysvo é administrado por injeção intramuscular na zona do deltoide da parte superior do braço.

A vacina não deve ser misturada com outras vacinas ou medicamentos.

Para instruções acerca da reconstituição e manuseamento do medicamento antes da administração, ver a secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Hipersensibilidade e anafilaxia

Deverá estar imediatamente disponível supervisão e tratamento médicos apropriados, na eventualidade de um acontecimento anafilático após a administração da vacina.

Reações relacionadas com ansiedade

Podem ocorrer reações relacionadas com ansiedade, incluindo reações vasovagais (síncope), hiperventilação ou reações relacionadas com stress, em associação à vacinação, como resposta psicogénica à injeção com agulha. É importante que sejam tomadas precauções para evitar lesões causadas por desmaio.

Doença concomitante

A vacinação deve ser adiada em indivíduos com doença febril aguda. Contudo, a presença de uma infeção ligeira, tal como uma constipação, não deve resultar no adiamento da vacinação.

Trombocitopenia e problemas da coagulação

Abrysvo deve ser administrado com precaução em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer alteração da coagulação, uma vez que pode ocorrer hemorragia ou equimoses após a administração intramuscular nestes indivíduos.

Indivíduos imunocomprometidos

A eficácia e a segurança da vacina não foram avaliadas em indivíduos imunocomprometidos, incluindo aqueles a receber tratamento imunossupressor. A eficácia de Abrysvo poderá ser mais reduzida em indivíduos imunodeprimidos.

Grávidas com menos de 24 semanas de gestação

Abrysvo não foi estudado em grávidas com menos de 24 semanas de gestação.

Limitações da eficácia da vacina

Tal como com qualquer vacina, poderá não ser obtida uma resposta imune protetora após a vacinação.

Excipiente

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Abrysvo pode ser administrado concomitantemente com:

- vacinas sazonais contra a gripe, sejam adjuvadas de dose padrão ou não adjuvadas de dose elevada
- vacinas de mRNA contra a COVID-19, com ou sem administração concomitante de vacina contra a gripe não adjuvada de dose elevada.

Recomenda-se um intervalo mínimo de duas semanas entre a administração de Abrysvo e a administração da vacina contra a difteria, o tétano e a tosse convulsa acelular (DTPa). Não surgiram preocupações relativas à segurança quando Abrysvo foi coadministrado com uma DTPa a mulheres não grávidas saudáveis. As respostas imunes ao VSR A, VSR B, difteria e tétano na coadministração foram não inferiores às observadas após administração separada. Contudo, as respostas imunes aos componentes da tosse convulsa foram inferiores na coadministração, em comparação com a administração separada e não cumpriram os critérios para não inferioridade. A relevância clínica desta observação é desconhecida.

4.6 Fertilidade gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados em mulheres grávidas (mais de 4000 gravidezes expostas) não indicam malformações nem toxicidade fetal/neonatal.

Os resultados provenientes de estudos em animais com Abrysvo não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Num estudo de Fase 3 (Estudo 1), os acontecimentos adversos maternos notificados no mês a seguir à vacinação foram semelhantes no grupo de Abrysvo (14%) e no grupo do placebo (13%).

Não foram detetados sinais de segurança em lactentes até aos 24 meses de idade. A incidência de acontecimentos adversos notificados no primeiro mês a seguir ao nascimento em lactentes foi semelhante no grupo de Abrysvo (38%) e no grupo do placebo (35%). Os principais resultados relacionados com o nascimento avaliados no grupo de Abrysvo, comparado com o placebo, incluíram parto prematuro (207 [6%] e 172 [5%], respetivamente), baixo peso à nascença (186 [5%] e 158 [4%], respetivamente) e defeitos congénitos (205 [6%] e 245 [7%], respetivamente).

Amamentação

Desconhece-se se Abrysvo é excretado no leite humano. Não foram observados efeitos adversos de Abrysvo em recém-nascidos amamentados de pessoas vacinadas.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre o efeito de Abrysvo na fertilidade em seres humanos.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade feminina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Abrysvo sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Grávidas

Nas grávidas entre as 24 e as 36 semanas de gestação, as reações adversas mais frequentemente notificadas foram dor no local de injeção (41%), cefaleia (31%) e mialgia (27%). A maioria das reações locais e sistêmicas em participantes grávidas foram de intensidade ligeira a moderada, com resolução até 2-3 dias após o início dos sintomas.

Indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos

Em indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, as reações adversas mais frequentemente notificadas foram fadiga (23%), cefaleia (20%), dor no local de injeção (19%) e mialgia (16%). A maioria das reações foi de intensidade ligeira a moderada, com resolução até 1-2 dias após o início dos sintomas.

Lista tabelada de reações adversas

A segurança da administração de uma dose única de Abrysvo a mulheres grávidas entre as 24 e as 36 semanas de gestação (n=3698) e a indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos (n=20 275) foi avaliada em ensaios clínicos.

As reações adversas são listadas de acordo com as seguintes categorias de frequência:

Muito frequentes ($\geq 1/10$);

Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$);

Raras ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$);

Muito raras ($< 1/10\,000$);

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

As reações adversas notificadas são listadas por classe de sistemas de órgãos, por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1 Reações adversas após a administração de Abrysvo

Classe de sistema de órgãos	Reações adversas Grávidas ≤ 49 anos	Reações adversas Indivíduos ≥ 18 anos
Doenças do sangue e do sistema linfático		
Linfadenopatia	Raras	Raras
Doenças do sistema imunitário		
Anafilaxia		Muito raras
Reações de hipersensibilidade (incluem erupção cutânea, urticária)	Raras	Raras
Doenças do sistema nervoso		
Cefaleia	Muito frequentes	Muito frequentes
Síndrome de Guillain-Barré		Muito raras
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
Mialgia	Muito frequentes	Muito frequentes
Artralgia		Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
Fadiga		Muito frequentes
Dor no local de injeção	Muito frequentes	Muito frequentes
Vermelhidão no local de injeção	Frequentes	Frequentes
Tumefação no local de injeção	Frequentes	Frequentes
Pirexia		Pouco frequentes
Prurido no local de vacinação		Raras
Equimose no local de vacinação		Raras
Hematoma no local de vacinação		Raras

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas e que incluam o número de lote, se disponível.

4.9 Sobredosagem

Não existe tratamento específico para a sobredosagem com Abrysvo. Em caso de sobredosagem, recomenda-se que o indivíduo seja monitorizado e que seja instituído tratamento sintomático apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: vacinas, outras vacinas virais; código ATC: J07BX05

Mecanismo de ação

Abrysvo contém dois antígenos F pré-fusão do VSR estabilizados recombinantes que representam os subtipos VSR-A e VSR-B. A proteína F pré-fusão é o principal alvo dos anticorpos neutralizantes que bloqueiam a infecção por VSR. Após a administração intramuscular, os antígenos F pré-fusão desencadeiam uma resposta imune, que protege contra a doença do trato respiratório inferior (DTRI) associada ao VSR.

Em bebês nascidos de mães vacinadas com Abrysvo, a proteção contra a DTRI associada ao VSR deve-se à transferência de anticorpos neutralizantes de VSR através da placenta. Os adultos com idade igual ou superior a 18 anos ficam protegidos por imunização ativa.

Eficácia clínica

Bebês desde o nascimento até aos 6 meses de idade por imunização ativa das grávidas

O estudo 1 foi um estudo de Fase 3, multicêntrico, aleatorizado (1:1), em dupla ocultação, controlado por placebo para avaliar a eficácia de uma dose única de Abrysvo na prevenção da DTRI associada ao VSR em bebês nascidos de mães vacinadas entre as 24 e as 36 semanas de gestação. A necessidade de revacinação em gravidezes subsequentes não foi estabelecida.

A DTRI associada ao VSR foi definida como uma necessidade de assistência médica em indivíduos com confirmação de VSR por tecnologia de transcrição reversa seguida de reação em cadeia da polimerase (RT-PCR) e com um ou mais dos seguintes sintomas respiratórios: respiração rápida, baixa saturação de oxigênio ($SpO_2 < 95\%$) e tiragem intercostal. A DTRI grave associada ao VSR foi definida como DTRI associada ao VSR que, além disso, cumpria, pelo menos, um dos seguintes critérios: respiração muito rápida, baixa saturação de oxigênio ($SpO_2 < 93\%$), necessidade de oxigênio suplementar por oxigenoterapia de alto fluxo por óculos nasais ou ventilação mecânica, admissão numa Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) durante > 4 horas e/ou ausência de resposta/perda de consciência.

Neste estudo, 3711 grávidas com gravidez unifetal não complicada foram aleatorizadas para o grupo de Abrysvo e 3709 para o grupo de placebo.

A eficácia da vacina (EV) foi definida como a redução do risco relativo do parâmetro de avaliação no grupo de Abrysvo em comparação com o grupo do placebo para bebês que nasceram de mães que receberam a intervenção atribuída. Na análise primária, existiam dois parâmetros de avaliação da eficácia principais, avaliados em paralelo: DTRI grave, medicamente assistida e positiva para o VSR e DTRI medicamente assistida e positiva para o VSR, ocorridas até 90, 120, 150 ou 180 dias após o nascimento.

Das grávidas que receberam Abrysvo, 65% eram caucasianas, 20% eram negras ou afro-americanas e 29% eram hispânicas/latinas. A mediana da idade era de 29 anos (intervalo: 16-45 anos); 0,2% das participantes tinham menos de 18 anos de idade e 4,3% tinham menos de 20 anos de idade. A mediana da idade gestacional aquando da vacinação era de 31 semanas e 2 dias (intervalo entre as 24 semanas e 0 dias e as 36 semanas e 4 dias). À data do parto, a mediana da idade gestacional era de 39 semanas e 1 dia (intervalo entre as 27 semanas e 3 dias e as 43 semanas e 6 dias).

A eficácia da vacina é apresentada nas Tabelas 2 a 5.

Tabela 2 Eficácia da vacina de Abrysvo contra DTRI grave causada por VSR com necessidade de assistência médica em bebês desde o nascimento até aos 6 meses de idade através de imunização ativa das grávidas – Estudo 1

Período de tempo	Abrysvo Número de casos N=3495	Placebo Número de casos N=3480	EV % (IC) ^a
90 dias	6	33	81,8 (40,6; 96,3)
120 dias	12	46	73,9 (45,6; 88,8)
150 dias	16	55	70,9 (44,5; 85,9)
180 dias	19	62	69,4 (44,3; 84,1)

IC = intervalo de confiança; EV = eficácia da vacina

^a IC de 99,5% aos 90 dias; IC de 97,58% em intervalos posteriores

Tabela 3 Eficácia da vacina de Abrysvo contra DTRI causada por VSR com necessidade de assistência médica em bebês desde o nascimento até aos 6 meses de idade através de imunização ativa das grávidas – Estudo 1

Período de tempo	Abrysvo Número de casos N=3495	Placebo Número de casos N=3480	EV % (IC) ^a
90 dias	24	56	57,1 (14,7; 79,8)
120 dias	35	81	56,8 (31,2; 73,5)
150 dias	47	99	52,5 (28,7; 68,9)
180 dias	57	117	51,3 (29,4; 66,8)

IC = intervalo de confiança; EV = eficácia da vacina

^a IC de 99,5% aos 90 dias; IC de 97,58% em intervalos posteriores

Tabela 4 Eficácia da vacina de Abrysvo contra DTRI causada por VSR com necessidade de assistência médica em bebês desde o nascimento até aos 6 meses de idade através de imunização ativa das grávidas entre as 28 e as 36 semanas de gestação – Estudo 1^a

Período de tempo	Abrysvo Número de casos N=2602	Placebo Número de casos N=2609	EV % (IC 95%)
90 dias	2	22	90,9 (62,9; 99,0)
120 dias	5	31	83,8 (58,0; 95,1)
150 dias	6	38	84,2 (62,3; 94,5)
180 dias	8	43	81,3 (59,9; 92,4)

IC = intervalo de confiança; EV = eficácia da vacina

^a A análise *post-hoc* descritiva dos subgrupos não foi controlada para comparações múltiplas.

Tabela 5 Eficácia da vacina de Abrysvo contra DTRI causada por VSR com necessidade de assistência médica em bebês desde o nascimento até aos 6 meses de idade através de imunização ativa das grávidas entre as 28 e as 36 semanas de gestação – Estudo 1^a

Período de tempo	Abrysvo Número de casos N=2602	Placebo Número de casos N=2609	EV % (IC 95%)
90 dias	18	43	58,0 (25,7; 77,2)
120 dias	25	61	58,9 (33,6; 75,3)
150 dias	30	76	60,4 (38,9; 75,0)
180 dias	35	90	61,0 (41,8; 74,4)

IC = intervalo de confiança; EV = eficácia da vacina

^a A análise *post-hoc* descritiva dos subgrupos não foi controlada para comparações múltiplas.

Imunização ativa de indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos

O estudo 2 foi um estudo de Fase 3, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo para avaliar a eficácia de Abrysvo na prevenção da DTRI associada ao VSR em indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos.

A DTRI associada ao VSR foi definida como doença causada por VSR confirmada por RT-PCR, com dois ou mais ou três ou mais dos seguintes sintomas respiratórios, até 7 dias após o início dos sintomas e com duração superior a 1 dia, no decorrer da mesma doença: surgimento ou aumento de tosse, pieira, produção de expetoração, falta de ar ou taquipneia (≥ 25 respirações/min ou 15% de aumento a partir do valor basal em repouso).

Os participantes foram aleatorizados (1:1) para receber Abrysvo (n=18 487) ou placebo (n=18 479). A inclusão foi estratificada por idade: 60-69 anos (63%), 70-79 anos (32%) e ≥ 80 anos (5%). Os indivíduos com doenças crônicas subjacentes estáveis eram elegíveis para este estudo e 52% dos participantes tinham, pelo menos, 1 doença pré-especificada; 16% dos participantes incluídos apresentavam doença cardiopulmonar crônica estável, tal como asma (9%), doença pulmonar obstrutiva crônica (7%) ou insuficiência cardíaca congestiva (2%). Os indivíduos imunocomprometidos não eram elegíveis.

O objetivo primário foi avaliar a eficácia da vacina (EV), definida como a redução do risco relativo do primeiro episódio de DTRI associada ao VSR no grupo de Abrysvo em comparação com o grupo do placebo na primeira época do VSR.

Dos participantes que receberam Abrysvo, 51% eram do sexo masculino e 80% eram caucasianos, 12% eram negros ou afro-americanos e 42% eram hispânicos/latinos. A mediana da idade dos participantes era de 67 anos (intervalo: 59-95 anos).

No final da primeira época de VSR, a análise demonstrou eficácia estatisticamente significativa de Abrysvo na redução da DTRI associada ao VSR com ≥ 2 sintomas e com ≥ 3 sintomas.

As informações sobre a eficácia da vacina no final da primeira época de VSR (mediana de tempo de seguimento: 7,4 meses) são apresentadas na Tabela 6.

Tabela 6 Eficácia da vacina de Abrysvo contra doença causada por VSR - imunização ativa de indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos – Estudo 2

Parâmetro de avaliação da eficácia		Abrysvo		Placebo		EV (%) (IC 95%)
		N	n	N	n	
Primeiro episódio de DTRI associada ao VSR com ≥ 2 sintomas ^a	Geral	18 058	15	18 076	43	65,1 (35,9; 82,0)
	60-69 anos de idade	11 305	10	11 351	25	60,0 (13,8; 82,9)
	70-79 anos de idade	5750	4	5742	12	66,7 (-10,0; 92,2)
	Com ≥ 1 doença subjacente significativa	9377	8	9432	22	63,6 (15,2; 86,0)
Primeiro episódio de DTRI associada ao VSR com ≥ 3 sintomas ^b	Geral	18 058	2	18 076	18	88,9 (53,6; 98,7)
	60-69 anos de idade	11 305	2	11 351	11	81,8 (16,7; 98,0)
	70-79 anos de idade	5750	0	5742	4	100 (-51,5; 100,0)
	Com ≥ 1 doença subjacente significativa	9377	2	9432	11	81,8 (16,7; 98,0)

IC – intervalo de confiança; VSR – vírus sincicial respiratório; EV – eficácia da vacina

N = número de participantes; n = número de casos

^a Numa análise exploratória no subgrupo A do VSR (Abrysvo n=3, placebo n=16), a EV foi de 81,3% (IC de 34,5; 96,5); e no subgrupo B do VSR (Abrysvo n=12, placebo n=26), a EV foi de 53,8% (IC de 5,2; 78,8).

^b Numa análise exploratória no subgrupo A do VSR (Abrysvo n=1, placebo n=5), a EV foi de 80,0% (IC de 78,7; 99,6); e no subgrupo B do VSR (Abrysvo n=1, placebo n=12), a EV foi de 91,7% (IC de 43,7; 99,8).

Não é possível determinar a eficácia da vacina no subgrupo de participantes com idade igual ou superior a 80 anos (995 e 981 participantes nos grupos de Abrysvo e placebo, respetivamente) devido ao baixo número de total de casos acumulados (7 casos de DTRI associada ao VSR com ≥ 2 sintomas e 3 casos de DTRI associada ao VSR com ≥ 3 sintomas).

Eficácia contra a doença do trato respiratório inferior associada ao VSR em 2 épocas de VSR em indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos

Em 2 épocas de VSR com uma mediana de tempo de seguimento de 16,4 meses, a EV contra a DTRI associada ao VSR com ≥ 2 sintomas foi de 58,8% (IC de 95% 43,0; 70,6; 54 casos no grupo de Abrysvo e 131 casos no grupo de placebo) e com ≥ 3 sintomas foi de 81,5% (IC de 95% 63,3; 91,6; 10 casos no grupo de Abrysvo e 54 casos no grupo de placebo). A EV contra a DTRI associada ao VSR causada por VSR-A e VSR-B foi de 66,3% (IC de 95% 47,2; 79,0) e 50,0% (IC de 95% 18,5; 70,0) para casos com ≥ 2 sintomas de DTRI, respetivamente, e 80,6% (IC de 95% 52,9; 93,4) e 86,4% (IC de 95% 54,6; 97,4) para casos com ≥ 3 sintomas de DTRI, respetivamente.

Em 2 épocas de VSR, as análises da EV por subgrupo de idade e doenças subjacentes significativas foram consistentes com a EV no final da primeira época de VSR e suportam uma EV consistente nos diferentes grupos de idade e de risco.

Imunogenicidade em indivíduos dos 18 aos 59 anos de idade

O estudo 3 foi um estudo de Fase 3, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo para avaliar a segurança e a imunogenicidade de Abrysvo em indivíduos dos 18 aos 59 anos de idade considerados em alto risco para DTRI grave causada pelo VSR. O estudo 3 incluiu indivíduos que tinham doenças pulmonares crónicas (incluindo asma), cardiovasculares (excluindo hipertensão isolada), renais, hepáticas, neurológicas, hematológicas ou distúrbios metabólicos (incluindo diabetes *mellitus* e hiper/hipotiroidismo). Os participantes foram aleatorizados (2:1) para receberem uma dose única de Abrysvo (n=437) ou placebo (n=217).

As características demográficas no estudo 3 eram, em geral, semelhantes em termos de idade, raça e etnia entre os participantes que receberam Abrysvo e os que receberam placebo. Cinquenta e três por cento (53%) tinham entre 18 e 49 anos de idade e 47% tinham entre 50 e 59 anos de idade. Os grupos da vacina e do placebo eram semelhantes relativamente a terem, pelo menos, uma condição médica pré-especificada, incluindo 53% com ≥ 1 doença pulmonar crónica, 8% com ≥ 1 doença cardiovascular, 42% com diabetes e 31% com ≥ 1 outra doença (hepática, renal, neurológica, hematológica ou outra doença metabólica).

A eficácia da vacina em indivíduos dos 18 aos 59 anos de idade foi inferida por *immunobridging* em relação ao estudo 2, no qual a eficácia da vacina foi demonstrada em indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos. Os critérios de não inferioridade foram cumpridos para indivíduos de alto risco dos 18 aos 59 anos de idade, comparado com um subgrupo de imunogenicidade selecionado aleatoriamente (grupo de controlo externo) de indivíduos com ≥ 60 anos de idade do estudo 2 para o rácio dos títulos médios geométricos (TMG) neutralizantes para o VSR pelos limites inferiores dos IC de 95% bilaterais $>0,667$ (margem de não inferioridade de 1,5 vezes) e para a diferença nas taxas de resposta serológica pelos limites inferiores dos IC de 95% bilaterais $> -10\%$ para o VSR-A e o VSR-B.

Tabela 7 Comparação dos TMG neutralizantes para o VSR ajustados para o modelo, 1 mês após a vacinação com Abrysvo, dos 18 aos 59 anos de idade em alto risco (estudo 3) versus idade igual ou superior a 60 anos (estudo 2)

	Estudo 3: 18-59 anos de idade em alto risco		Estudo 2: ≥ 60 anos de idade		Comparação ANCOVA
Subgrupos de VSR	n	TMG ajustado (IC de 95%)	n	TMG ajustado (IC de 95%)	RMG ajustado (IC de 95%)
A	435	41 097 (37 986, 44 463)	408	26 225 (24 143, 28 486)	1,57 (1,396; 1,759)
B	437	37 416 (34 278, 40 842)	408	24 680 (22 504, 27 065)	1,52 (1,333; 1,725)

IC – intervalo de confiança; RMG – rácio médio geométrico; TMG – título médio geométrico

Tabela 8 Comparação das taxas de resposta serológica em termos de TMG neutralizantes para o VSR, 1 mês após a vacinação com Abrysvo, dos 18 aos 59 anos de idade em alto risco (estudo 3) versus idade igual ou superior a 60 anos (estudo 2)

	Estudo 3: 18-59 anos de idade em alto risco		Estudo 2: ≥ 60 anos de idade		Comparação
Subgrupos de VSR	n/N (%)	IC de 95%	n/N (%)	IC de 95%	Diferença (IC de 95%)
A	405/435 (93)	90,3; 95,3	359/408 (88)	84,4; 91,0	5,1 (1,2; 9,2)
B	408/437 (93)	90,6; 95,5	347/408 (85)	81,2; 88,4	8,3 (4,2; 12,6)

IC – intervalo de confiança

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Não aplicável.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Trometamol
Cloridrato de trometamol
Sacarose
Manitol (E421)
Polissorbato 80 (E433)
Cloreto de sódio
Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Solvente

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

O prazo de validade do pó (antigénios) e do solvente está indicado no rótulo e na embalagem.

O frasco para injetáveis de pó (antigénios) fechado é estável durante 5 dias quando conservado a uma temperatura entre 8 °C e 30 °C. No fim deste período, o frasco para injetáveis de pó deve ser utilizado ou eliminado. Estas informações servem para orientar os profissionais de saúde apenas em caso de alterações temporárias da temperatura.

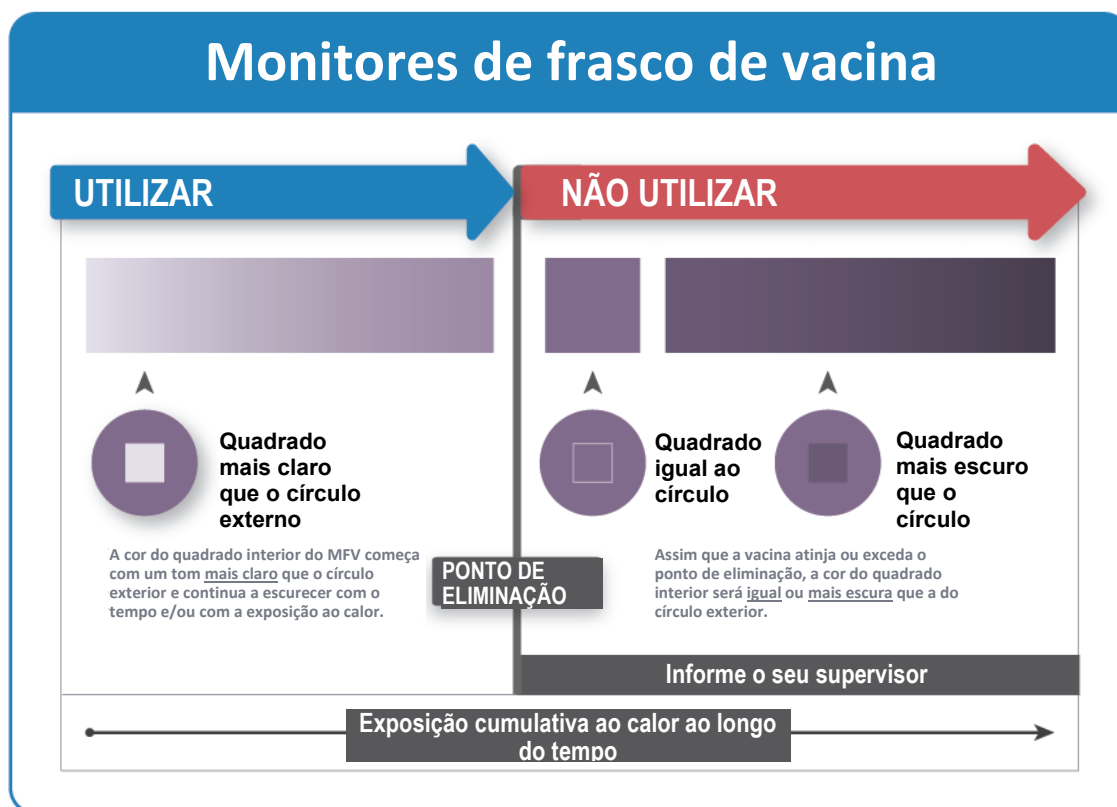
Monitor de frasco de vacina (MFV)

O monitor de frasco de vacina (MFV) faz parte da cápsula de fecho para todos os lotes de Abrysvo fornecidos pela Pfizer Europe MA EEIG. O círculo colorido que aparece na cápsula de fecho do frasco para injetáveis de pó (antigénios) é um MFV. Trata-se de um círculo sensível à relação tempo-temperatura, que fornece uma indicação do calor cumulativo ao qual o frasco para injetáveis esteve exposto. Alerta o utilizador final quando é provável que a exposição ao calor possa ter degradado a vacina para além de um nível aceitável.

Figura 1: Como ler o monitor de frasco de vacina

A interpretação do MFV é simples. Foque a sua atenção no quadrado central. A sua cor irá alterar-se progressivamente. Enquanto a cor deste quadrado for mais clara que a cor do círculo, a vacina pode ser utilizada. Assim que a cor do quadrado central for igual ou mais escura que a do círculo, o frasco para injetáveis deverá ser eliminado.

Monitores de frasco de vacina



Após a reconstituição

Abrysvo pó e solvente para solução injetável

Frascos para injetáveis de dose única

Abrysvo deve ser administrado imediatamente após a reconstituição ou num prazo de 4 horas se conservado entre 15 °C e 30 °C. Não congelar.

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 4 horas entre 15 °C e 30 °C. Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação em uso antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

Abrysvo pó e solvente para solução injetável em recipiente multidose

Frascos para injetáveis multidose

Após a reconstituição, conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C). Abrysvo deve ser administrado num prazo de 6 horas e não pode ser armazenado mais de 4 horas à temperatura ambiente (até 30 °C). Não congelar.

6.4 Precauções especiais de conservação

Frasco para injetáveis de pó (antígenos): conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Frasco para injetáveis de solvente: conservar a temperatura inferior a 30 °C.

Não congelar. Eliminar se a embalagem tiver sido congelada.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Abrysvo pó e solvente para solução injetável

Frascos para injetáveis de dose única

Pó para 1 dose num frasco para injetáveis (vidro de tipo 1 ou equivalente) com uma rolha e cápsula de fecho de abertura fácil.

Solvente para 1 dose num frasco para injetáveis (vidro de tipo 1 ou equivalente) com uma rolha e cápsula de fecho de abertura fácil.

Apresentações

Embalagem contendo 25 frascos para injetáveis de dose única de pó (antigénios) e uma embalagem em separado contendo 25 frascos para injetáveis de solvente.

Abrysvo pó e solvente para solução injetável em recipiente multidose

Frascos para injetáveis multidose

Pó para 3 doses num frasco para injetáveis (vidro de tipo 1 ou equivalente) com uma rolha e tampa de fecho de abertura fácil.

Solvente para 3 doses num frasco para injetáveis (vidro de tipo 1 ou equivalente) com uma rolha e tampa de fecho de abertura fácil.

Apresentações

Embalagem contendo 25 frascos para injetáveis multidose de pó (antigénios) e uma embalagem em separado contendo 25 frascos para injetáveis multidose de solvente (apresentação de 75 doses).

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Abrysvo pó e solvente para solução injetável

Frascos para injetáveis de dose única

O frasco para injetáveis que contém os antigénios de Abrysvo (pó) tem de ser reconstituído exclusivamente com o frasco para injetáveis de solvente fornecido para formar Abrysvo.

Preparação para a administração

1. Utilizando uma seringa e agulha estéreis, retire todo o conteúdo do frasco para injetáveis que contém o solvente e injete todo o conteúdo da seringa no frasco para injetáveis que contém o pó.
2. Rodopie o frasco para injetáveis com suavidade com um movimento circular até o pó estar totalmente dissolvido. Não agitar.
3. Retire 0,5 ml do frasco para injetáveis que contém a vacina reconstituída.

Abrysvo pó e solvente para solução injetável em recipiente multidose

Frascos para injetáveis multidose

O frasco para injetáveis multidose que contém os antigénios de Abrysvo (pó) tem de ser reconstituído apenas com o frasco para injetáveis multidose de solvente fornecido para formar Abrysvo. Abrysvo é administrado como uma dose única de 0,5 ml. O número máximo de doses por frasco para injetáveis multidose é 3.

Preparação para a administração

1. Utilizando uma seringa e agulha estéreis, retire todo o conteúdo do frasco para injetáveis que contém o solvente e injete todo o conteúdo da seringa no frasco para injetáveis que contém o pó.
2. Rode suavemente o frasco para injetáveis com um movimento circular até o pó estar totalmente dissolvido. Não agitar. Retire 0,5 ml (1 dose) do frasco para injetáveis que contém a vacina reconstituída.
3. Repita o passo 2 utilizando uma nova agulha e seringa estéreis para retirar doses adicionais de 0,5 ml do frasco para injetáveis que contém a vacina reconstituída. O número máximo de doses por frasco para injetáveis multidoses é 3. Após a preparação das 3 doses, elimine a restante vacina não utilizada.

A vacina preparada é uma solução transparente e incolor. Inspeção visualmente a vacina quanto à presença de grandes partículas de matéria e de descoloração antes da administração. Não utilize se observar grandes partículas de matéria ou descoloração.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

FABRICANTE

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Esta informação do medicamento foi revista em XX/XXXX.

ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ ВОЗ

1. НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Абрисво, порошок и растворитель для приготовления раствора для инъекций
Абрисво, порошок и растворитель для приготовления раствора для инъекций в многодозовой упаковке

Вакцина для профилактики респираторно-синцитиально вирусной инфекции (бивалентная, рекомбинантная)

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

После восстановления одна доза (0,5 мл) содержит:

F-антиген РСВ подгруппы

A в стабилизированной префузионной форме

^{1, 2} 60 микрограмм

F-антиген РСВ подгруппы B

в стабилизированной префузионной форме

^{1, 2} 60 микрограмм

(антигены РСВ)

¹ гликопротеин F, стабилизированный в префузионной форме

² производится в клетках яичника китайского хомячка по технологии рекомбинантной ДНК

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок и растворитель для приготовления раствора для инъекций.

Порошок и растворитель для приготовления раствора для инъекций в многодозовой упаковке.

Порошок белого цвета.

Растворитель представляет собой прозрачную бесцветную жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Показания к применению

Вакцина Абрисво показана к применению:

- для активной иммунизации беременных женщин с целью профилактики заболеваний нижних дыхательных путей, вызываемых респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), у младенцев в возрасте от рождения до 6 месяцев (см. разделы 4.2 и 5.1);
- для активной иммунизации лиц в возрасте 18 лет и старше с целью профилактики заболеваний нижних дыхательных путей, вызываемых РСВ. Применять вакцину следует в соответствии с официальными рекомендациями.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Беременные женщины

Следует вводить однократную дозу 0,5 мл в третьем триместре беременности (28–36 недель) (см. разделы 4.4 и 5.1).

Лица в возрасте 18 лет и старше

Следует вводить однократную дозу 0,5 мл.

Необходимость повторной вакцинации не установлена.

Дети

Безопасность и эффективность вакцины Абрисво при применении у детей (в возрасте от рождения до 18 лет) пока не установлены. Данные в отношении беременных подросткового возраста и рожденных ими детей ограничены (см. раздел 5.1).

Способ применения

Вакцина Абрисво предназначена для внутримышечного введения в область дельтовидной мышцы плеча.

Ее нельзя смешивать с какими-либо другими вакцинами или лекарственными препаратами.

Инструкции по восстановлению лекарственного препарата и обращению с ним перед введением приведены в разделе 6.6.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к действующим веществам или любому из вспомогательных веществ, указанных в разделе 6.1.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Отслеживаемость

Для улучшения отслеживаемости биологических лекарственных препаратов следует четко указывать название и номер серии введенного препарата в документах.

Гиперчувствительность и анафилаксия

Необходимо обеспечить возможность немедленного проведения соответствующего лечения и наблюдения в случае возникновения анафилактической реакции после введения вакцины.

Реакции, обусловленные беспокойством по поводу вакцинации

Такие реакции, в том числе вазовагальные реакции (обморок), учащенное дыхание или стрессовые реакции, могут возникать в связи с вакцинацией как психогенная реакция на введение иглы. Необходимо принять меры, чтобы исключить травмы в связи с потерей сознания.

Сопутствующее заболевание

Вакцинацию у пациентов с острыми заболеваниями, сопровождающимися лихорадкой, следует отсрочить. При этом наличие незначительной инфекции, такой как простуда, не должно приводить к отсрочке вакцинации.

Тромбоцитопения и нарушения свертываемости крови

Абрисво следует применять с осторожностью у лиц с тромбоцитопенией и любыми нарушениями свертываемости крови, поскольку у таких лиц после внутримышечного введения возможно кровотечение или образование синяков.

Лица с ослабленным иммунитетом

У лиц с ослабленным иммунитетом, включая лиц, получающих терапию иммунодепрессантами, эффективность и безопасность вакцины не оценивались. У лиц с ослабленным иммунитетом эффективность Абрисво может быть ниже.

Женщины со сроком беременности менее 24 недель

Применение вакцины Абрисво у женщин со сроком беременности менее 24 недель не изучалось.

Ограничения эффективности вакцины

Как и в случае любых других вакцин, защитный иммунный ответ после вакцинации может не развиваться.

Вспомогательное вещество

Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, т. е. практически не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Вакцину Абрисво можно вводить одновременно с:

- вакциной против сезонного гриппа в стандартной дозе с адъювантом либо в высокой дозе без адъюванта;
- вакциной против коронавирусной инфекции COVID-19 на основе мРНК в комбинации с вакциной против гриппа в высокой дозе без адъюванта или без нее.

Рекомендуется соблюдать интервал не менее двух недель между введением Абрисво и бесклеточной вакцины от столбняка, дифтерии и коклюша (АКДС-вакцина). При одновременном введении Абрисво с АКДС-вакциной у здоровых небеременных женщин проблем, связанных с безопасностью, выявлено не было. Иммунные ответы на вакцины против РСВ подгрупп А и В, дифтерии и столбняка при одновременном введении вакцин по сравнению с отдельным введением соответствовали критериям иммунологической эквивалентности. Однако иммунные ответы на коклюшные компоненты при одновременном введении по сравнению с отдельным введением были ниже и не соответствовали критериям иммунологической эквивалентности. Клиническая значимость этих данных неизвестна.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные, полученные при применении у беременных женщин (более 4000 исходов у женщин, подвергавшихся воздействию препарата), свидетельствуют об отсутствии как пороков развития, так и токсичности для плода/новорожденного.

Результаты исследований Абрисво на животных указывают на отсутствие прямых и косвенных неблагоприятных токсических эффектов в отношении репродуктивной функции (см. раздел 5.3).

В исследовании фазы 3 (исследование 1) нежелательные явления у матери, возникшие в течение 1 месяца после вакцинации, были схожими в группе Абрисво (14 %) и группе плацебо (13 %).

У детей в возрасте до 24 месяцев сигналов, связанных с безопасностью, выявлено не было. Частота возникновения нежелательных явлений, зарегистрированных у младенцев в течение 1 месяца после рождения, была схожей в группе Абрисво (38 %) и группе плацебо (35 %). Основные исходы беременностей, оцененные в группе Абрисво и в группе плацебо, включали следующие: преждевременные роды (207 (6 %) и 172 (5 %) соответственно), низкая масса тела при рождении (186 (5 %) и 158 (4 %) соответственно) и врожденные пороки развития (205 (6 %) и 245 (7 %) соответственно).

Грудное вскармливание

Неизвестно, проникает ли Абрисво в женское грудное молоко. У новорожденных, находящихся на грудном вскармливании у вакцинированных матерей, нежелательных явлений, связанных с применением Абрисво, не отмечалось.

Фертильность

Данные о влиянии Абрисво на фертильность у человека отсутствуют.

Исследования на животных указывают на отсутствие прямых или косвенных неблагоприятных эффектов в отношении фертильности у самок (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Абрисво не оказывает влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами или влияет на нее в незначительной степени.

4.8 Нежелательные эффекты

Краткие сведения о профиле безопасности

Беременные женщины

У женщин на сроке беременности 24–36 недель наиболее часто регистрировались такие нежелательные реакции, как боль в месте введения вакцины (41 %), головная боль (31 %) и миалгия (27 %). Большинство местных и системных реакций, возникших у матери, были легкой и средней степени тяжести и разрешались в течение 2–3 дней после возникновения.

Лица в возрасте 18 лет и старше

У лиц в возрасте 18 лет и старше наиболее частыми нежелательными реакциями были утомляемость (23 %), головная боль (20 %), боль в месте введения вакцины (19 %) и миалгия (16 %). Большинство реакций были легкой и средней степени тяжести и разрешались в течение 1–2 дней после возникновения.

Таблица с перечнем нежелательных реакций

В клинических исследованиях оценивалась безопасность однократного введения Абрисво у женщин со сроком беременности 24–36 недель (n = 3698) и лиц в возрасте 18 лет и старше (n = 20 275).

Нежелательные реакции распределены в соответствии со следующими категориями частоты:
очень часто ($\geq 1/10$);
часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$);
нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$);

редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$);
 очень редко ($< 1/10\ 000$);
 частота неизвестна (частоту невозможно определить на основании имеющихся данных).

Зарегистрированные нежелательные реакции распределены по системно-органным классам в порядке убывания медицинской серьезности.

Таблица 1 Нежелательные реакции, возникшие после введения Абрисво

Системно-органный класс	Нежелательные реакции у беременных женщин в возрасте ≤ 49 лет	Нежелательные реакции у лиц в возрасте ≥ 18 лет
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
Лимфаденопатия	Редко	Редко
Нарушения со стороны иммунной системы		
Анафилактическая реакция		Очень редко
Реакции гиперчувствительности (включая сыпь и крапивницу)	Редко	Редко
Нарушения со стороны нервной системы		
Головная боль	Очень часто	Очень часто
Синдром Гийена — Барре		Очень редко
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		
Миалгия	Очень часто	Очень часто
Артралгия		Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения		
Утомляемость		Очень часто
Боль в месте введения вакцины	Очень часто	Очень часто
Покраснение в месте введения вакцины	Часто	Часто
Отек в месте введения вакцины	Часто	Часто
Пирексия		Нечасто
Зуд в месте вакцинации		Редко
Образование кровоподтека в месте вакцинации		Редко
Гематома в месте вакцинации		Редко

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Сообщение сведений о подозреваемых нежелательных реакциях, выявленных после регистрации лекарственного препарата, имеет важное значение. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения пользы и риска применения лекарственного препарата. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях и указывать номер серии/партии препарата, если таковой имеется.

4.9 Передозировка

Специфического лечения при передозировке вакцины Абрисво нет. В случае передозировки следует контролировать состояние пациента и при необходимости проводить симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: вакцины, вакцины вирусные другие; код АТХ: J07BX05

Механизм действия

Абрисво содержит два рекомбинантных стабилизированных F-антигена в префузионной форме, представляющие подгруппы РСВ А и РСВ Б. F-антиген в префузионной форме является основной мишенью для нейтрализующих антител, способных предотвращать инфекцию РСВ. После внутримышечного введения антигены, содержащиеся в вакцине, вызывают иммунный ответ, обеспечивающий защиту от РСВ-ассоциированного заболевания нижних дыхательных путей (ЗНДП).

У младенцев, рожденных матерями, которые были вакцинированы препаратом Абрисво, защита от РСВ-ассоциированного ЗНДП обеспечивается в результате трансплацентарного переноса нейтрализующих антител к РСВ. Защита взрослых лиц в возрасте 18 лет и старше обеспечивается посредством активной иммунизации.

Клиническая эффективность

У младенцев в возрасте от рождения до 6 месяцев в зависимости от активной иммунизации беременных женщин

Исследование 1 представляло собой многоцентровое рандомизированное (1 : 1) двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 3 для оценки эффективности однократного введения Абрисво с целью профилактики РСВ-ассоциированного ЗНДП у младенцев, рожденных у матерей, которые были вакцинированы на сроке беременности 24–36 недель. Необходимость в ревакцинации при следующих беременностях не была установлена.

РСВ-ассоциированное ЗНДП определялось как требующее медицинского вмешательства РСВ-заболевание, подтвержденное методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), с одним или несколькими из следующих респираторных симптомов: учащенное дыхание, низкая сатурация кислорода ($SpO_2 < 95\%$) и втяжение грудной стенки. Тяжелое РСВ-ассоциированное ЗНДП определялось как РСВ-ассоциированное ЗНДП, которое также соответствовало хотя бы одному из следующих критериев: очень высокая частота дыхания, низкая сатурация кислорода ($SpO_2 < 93\%$), применение высокопоточной оксигенотерапии через носовую канюлю или ИВЛ, госпитализация в ОРИТ на > 4 часа и/или отсутствие реакций/потеря сознания.

В этом исследовании беременные женщины с одноплодной неосложненной беременностью были рандомизированы в группу Абрисво (3711) и в группу плацебо (3709).

Эффективность вакцины (ЭВ) определяли как снижение относительного риска конечной точки в группе Абрисво по сравнению с группой плацебо для младенцев, рожденных у женщин, которые получили назначенное лечение. Для первичного анализа были установлены две первичные конечные точки оценки эффективности, которые оценивались параллельно: тяжелое требующее медицинского вмешательства ЗНДП с положительным результатом анализа на РСВ и требующее медицинского вмешательства ЗНДП с положительным результатом анализа на РСВ, возникшее в течение 90, 120, 150 или 180 дней после рождения ребенка.

Среди беременных женщин, получавших Абрисво, 65 % были представительницами европеоидной расы, 20 % — представительницами негроидной расы или афроамериканками и 29 % относились к лицам испанского/латиноамериканского происхождения. Медиана возраста составляла 29 лет (диапазон: 16–45 лет); 0,2 % участниц были моложе 18 лет, а 4,3 % — моложе 20 лет. Медиана срока беременности на момент вакцинации составляла 31 неделю и 2 дня (диапазон: от 24 недель и 0 дней до 36 недель и 4 дней). Медиана срока беременности на

момент рождения ребенка составляла 39 недель и 1 день (диапазон: от 27 недель и 3 дней до 43 недель и 6 дней).

Данные об эффективности вакцины представлены в таблицах 2–5.

Таблица 2 Эффективность вакцины Абрисво против тяжелого требующего медицинского вмешательства ЗНДП, вызванного РСВ, у младенцев в возрасте от рождения до 6 месяцев в зависимости от активной иммунизации беременных женщин — исследование 1

Период времени	Абрисво Количество случаев N = 3495	Плацебо Количество случаев N = 3480	ЭВ, % (ДИ) ^a
90 дней	6	33	81,8 (40,6; 96,3)
120 дней	12	46	73,9 (45,6; 88,8)
150 дней	16	55	70,9 (44,5; 85,9)
180 дней	19	62	69,4 (44,3; 84,1)

ДИ — доверительный интервал; ЭВ — эффективность вакцины

^a 99,5%-ный ДИ в период 90 дней; 97,58%-ный ДИ в последующие периоды

Таблица 3 Эффективность вакцины Абрисво против требующего медицинского вмешательства ЗНДП, вызванного РСВ, у младенцев в возрасте от рождения до 6 месяцев в зависимости от активной иммунизации беременных женщин — исследование 1

Период времени	Абрисво Количество случаев N = 3495	Плацебо Количество случаев N = 3480	ЭВ, % (ДИ) ^a
90 дней	24	56	57,1 (14,7; 79,8)
120 дней	35	81	56,8 (31,2; 73,5)
150 дней	47	99	52,5 (28,7; 68,9)
180 дней	57	117	51,3 (29,4; 66,8)

ДИ — доверительный интервал; ЭВ — эффективность вакцины

^a 99,5%-ный ДИ в период 90 дней; 97,58%-ный ДИ в последующие периоды

Таблица 4 Эффективность вакцины Абрисво против тяжелого требующего медицинского вмешательства ЗНДП, вызванного РСВ, у младенцев в возрасте от рождения до 6 месяцев в зависимости от активной иммунизации женщин на сроке беременности 28–36 недель — исследование 1^a

Период времени	Абрисво Количество случаев N = 2602	Плацебо Количество случаев N = 2609	ЭВ, % (95 % ДИ)
90 дней	2	22	90,9 (62,9; 99,0)
120 дней	5	31	83,8 (58,0; 95,1)
150 дней	6	38	84,2 (62,3; 94,5)
180 дней	8	43	81,3 (59,9; 92,4)

ДИ — доверительный интервал; ЭВ — эффективность вакцины

^a Ретроспективный описательный анализ подгрупп не контролировался относительно множественных сравнений.

Таблица 5 Эффективность вакцины Абрисво против требующего медицинского вмешательства ЗНДП, вызванного РСВ, у младенцев в возрасте от рождения до 6 месяцев в зависимости от активной иммунизации женщин на сроке беременности 28–36 недель — исследование 1^а

Период времени	Абрисво Количество случаев N = 2602	Плацебо Количество случаев N = 2609	ЭВ, % (95 % ДИ)
90 дней	18	43	58,0 (25,7; 77,2)
120 дней	25	61	58,9 (33,6; 75,3)
150 дней	30	76	60,4 (38,9; 75,0)
180 дней	35	90	61,0 (41,8; 74,4)

ДИ — доверительный интервал; ЭВ — эффективность вакцины

^а Ретроспективный описательный анализ подгрупп не контролировался относительно множественных сравнений.

Активная иммунизация лиц в возрасте 60 лет и старше

Исследование 2 представляло собой многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 3 для оценки эффективности вакцины Абрисво при профилактике РСВ-ассоциированного ЗНДП у лиц в возрасте 60 лет и старше.

РСВ-ассоциированное ЗНДП определялось как вызванное РСВ заболевание, подтвержденное методом ОТ-ПЦР, с двумя или более либо тремя или более из следующих респираторных симптомов, возникших в течение 7 дней после начала заболевания и длящихся более 1 дня при этом же заболевании: появление или усиление кашля, свистящего дыхания, выделения мокроты, затрудненного дыхания или частого дыхания (≥ 25 дыхательных движений/мин или увеличение на 15 % относительно исходного уровня в состоянии покоя).

Участники были рандомизированы (1 : 1) для получения вакцины Абрисво ($n = 18\,487$) или плацебо ($n = 18\,479$). При включении в исследование участников разделили на возрастные группы: 60–69 лет (63 %), 70–79 лет (32 %) и ≥ 80 лет (5 %). Критериям для участия в этом исследовании соответствовали лица со стабильными хроническими основными заболеваниями, у 52 % участников имелось хотя бы 1 предудановленное заболевание; 16 % участников, включенных в исследование, имели стабильное хроническое сердечно-легочное заболевание, такое как астма (9 %), хроническая обструктивная болезнь легких (7 %) или застойная сердечная недостаточность (2 %). Лица с ослабленным иммунитетом не отвечали критериям для участия в исследовании.

Первичной целью была оценка эффективности вакцины (ЭВ), которая определялась как снижение относительного риска первого эпизода РСВ-ассоциированного ЗНДП путей в группе Абрисво по сравнению с группой плацебо в первом сезоне РСВ.

Среди участников, получавших Абрисво, 51 % были мужчинами; 80 % были представителями европеоидной расы, 12 % — представителями негроидной расы или афроамериканцами, а 42 % относились к лицам испанского/латиноамериканского происхождения. Медиана возраста участников составляла 67 лет (диапазон: 59–95 лет).

В конце первого сезона РСВ анализ продемонстрировал статистически значимую эффективность вакцины Абрисво в снижении количества случаев РСВ-ассоциированного ЗНДП с ≥ 2 и ≥ 3 симптомами.

Информация об эффективности вакцины в конце первого сезона РСВ (с медианой продолжительности последующего наблюдения 7,4 месяца) представлена в таблице 6.

Таблица 6 Эффективность вакцины Абрисво против РСВ-ассоциированного заболевания — активная иммунизация лиц в возрасте 60 лет и старше — исследование 2

Конечные точки оценки эффективности		Абрисво		Плацебо		ЭВ (%) (95 % ДИ)
		N	n	N	n	
Первый эпизод РСВ-ассоциированного ЗНДП с ≥ 2 симптомами ^a	Всего	18 058	15	18 076	43	65,1 (35,9; 82,0)
	Возраст 60–69 лет	11 305	10	11 351	25	60,0 (13,8; 82,9)
	Возраст 70–79 лет	5750	4	5742	12	66,7 (–10,0; 92,2)
	Значимых основных заболеваний ≥ 1	9377	8	9432	22	63,6 (15,2; 86,0)
Первый эпизод РСВ-ассоциированного ЗНДП с ≥ 3 симптомами ^b	Всего	18 058	2	18 076	18	88,9 (53,6; 98,7)
	Возраст 60–69 лет	11 305	2	11 351	11	81,8 (16,7; 98,0)
	Возраст 70–79 лет	5750	0	5742	4	100 (–51,5; 100,0)
	Значимых основных заболеваний ≥ 1	9377	2	9432	11	81,8 (16,7; 98,0)

ДИ — доверительный интервал; РСВ — респираторно-синцитиальный вирус; ЭВ — эффективность вакцины

N — количество участников; n — количество случаев

^a При поисковом анализе подгруппы А РСВ (Абрисво: n = 3, плацебо: n = 16) ЭВ составила 81,3 % (ДИ: 34,5; 96,5), а подгруппы В РСВ (Абрисво: n = 12, плацебо: n = 26) — 53,8 % (ДИ: 5,2; 78,8).

^b При поисковом анализе подгруппы А РСВ (Абрисво: n = 1, плацебо: n = 5) ЭВ составила 80,0 % (ДИ: 78,7; 99,6), а подгруппы В РСВ (Абрисво: n = 1, плацебо: n = 12) — 91,7 % (ДИ: 43,7; 99,8).

Выводы об эффективности вакцины в подгруппе участников в возрасте 80 лет и старше (995 участников в группе Абрисво и 981 участник в группе плацебо) невозможно сделать из-за небольшого общего количества зарегистрированных случаев (7 случаев РСВ-ассоциированного ЗНДП с ≥ 2 симптомами и 3 случая РСВ-ассоциированного ЗНДП с ≥ 3 симптомами).

Эффективность в отношении РСВ-ассоциированного заболевания нижних дыхательных путей в течение 2 сезонов РСВ у лиц в возрасте 60 лет и старше

В течение 2 сезонов РСВ с медианой продолжительности последующего наблюдения 16,4 месяца ЭВ в отношении РСВ-ассоциированного ЗНДП с ≥ 2 симптомами составила 58,8 % (95 % ДИ 43,0; 70,6; 54 случая в группе Абрисво и 131 случай в группе плацебо), а с ≥ 3 симптомами — 81,5 % (95 % ДИ 63,3; 91,6; 10 случаев в группе Абрисво и 54 случая в группе плацебо). ЭВ в отношении РСВ-ассоциированного ЗНДП, вызванного РСВ типа А и типа В, составила 66,3 % (95 % ДИ 47,2; 79,0) и 50,0 % (95 % ДИ 18,5; 70,0) в случаях ЗНДП с ≥ 2 симптомами соответственно и 80,6 % (95 % ДИ 52,9; 93,4) и 86,4 % (95 % ДИ 54,6; 97,4) в случаях ЗНДП с ≥ 3 симптомами соответственно.

По результатам 2 сезонов РСВ анализы ЭВ по возрастным подгруппам и подгруппам значимых основных заболеваний продемонстрировали соответствие ЭВ таковой в конце первого сезона РСВ и соответствие данных по ЭВ в разных возрастных группах и группах риска.

Иммуногенность у лиц в возрасте от 18 до 59 лет

Исследование 3 представляло собой многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы 3 для оценки безопасности и иммуногенности препарата Абрисво у лиц в возрасте от 18 до 59 лет, которые считаются подверженными высокому риску развития тяжелого ЗНДП, вызванного РСВ. В исследование 3 были включены лица с хроническими легочными (включая астму), сердечно-сосудистыми (за исключением изолированной гипертензии), почечными, печеночными, неврологическими, гематологическими и метаболическими нарушениями (включая сахарный диабет, гипер- и гипотиреоз).

Участники были рандомизированы (2 : 1) в группу одной дозы Абрисво (n = 437) или плацебо (n = 217).

Демографические характеристики участников исследования 3 в группе препарата Абрисво и группе плацебо были в целом схожими в отношении возраста, расы и этнической принадлежности. Пятьдесят три процента (53 %) были в возрасте от 18 до 49 лет, а 47 % — в возрасте от 50 до 59 лет. Группы вакцины и плацебо были схожими по параметру наличия по меньшей мере одного из предварительно определенных заболеваний, при этом у 53 % было как минимум 1 хроническое заболевание легких, у 8 % — как минимум 1 сердечно-сосудистое заболевание, у 42 % — сахарный диабет, а у 31 % — как минимум 1 другое заболевание (заболевания печени, почек, неврологические, гематологические или другие метаболические заболевания).

Эффективность вакцины у лиц в возрасте от 18 до 59 лет была показана на основании иммунного бриджинга с данными исследования 2, в котором была продемонстрирована эффективность вакцины у лиц в возрасте от 60 лет. В случае лиц с высоким риском в возрасте от 18 до 59 лет (включительно) были соблюдены критерии не меньшей эффективности при сравнении со случайной выборкой оценки иммуногенности (внешняя контрольная группа), состоящей из лиц в возрасте от 60 лет из исследования 2, по параметру среднего геометрического значения титров (СГТ) нейтрализующих антител к РСВ с нижними границами 2-сторонних 95 % ДИ > 0,66 (1,5-кратный предел не меньшей эффективности), а по параметру частоты серологического ответа — с нижними границами 2-сторонних 95 % ДИ > 10 % как для РСВ А, так и для РСВ В.

Таблица 7. Сравнение скорректированных по модели значений СГТ нейтрализующих антител к РСВ через 1 месяц после вакцинации препаратом Абрисво у пациентов с высоким риском в возрасте от 18 до 59 лет (исследование 3) с данными пациентов в возрасте 60 лет и старше (исследование 2)

	Исследование 3, 18–59 лет, высокий риск		Исследование 2, ≥ 60 лет		Сравнение методом ковариационного анализа
Подгруппы РСВ	n	Скорректированное СГТ (95 % ДИ)	n	Скорректированное СГТ (95 % ДИ)	Скорректированное ССГЗ (95 % ДИ)
А	435	41 097 (37 986; 44 463)	408	26 225 (24 143; 28 486)	1,57 (1,396; 1,759)
В	437	37 416 (34 278; 40 842)	408	24 680 (22 504; 27 065)	1,52 (1,333; 1,725)

ДИ — доверительный интервал; ССГЗ — соотношение средних геометрических значений; СГТ — среднее геометрическое титров.

Таблица 8. Сравнение частоты серологического ответа нейтрализующих антител к РСВ через 1 месяц после вакцинации препаратом Абрисво у пациентов с высоким риском в возрасте от 18 до 59 лет (исследование 3) с данными пациентов в возрасте 60 лет и старше (исследование 2)

	Исследование 3, 18–59 лет, высокий риск		Исследование 2, ≥ 60 лет		Сравнение
Подгруппы РСВ	n/N (%)	95% ДИ	n/N (%)	95% ДИ	Разница (95 % ДИ)
А	405/435 (93)	90,3; 95,3	359/408 (88)	84,4–91,0	5,1 (1,2; 9,2)
В	408/437 (93)	90,6; 95,5	347/408 (85)	81,2–88,4	8,3 (4,2; 12,6)

ДИ — доверительный интервал.

5.2 Фармакокинетические свойства

Неприменимо.

5.3 Данные доклинической безопасности

Данные, полученные в ходе доклинических исследований, указывают на отсутствие особой опасности препарата для человека; вывод сделан на основе результатов стандартных исследований токсичности многократных доз и репродуктивной и эмбриональной токсичности.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Порошок

Трометамол
Трометамола гидрохлорид
Сахароза
Маннит (Е421)
Полисорбат 80 (Е433)
Натрия хлорид
Хлористоводородная кислота (для корректировки уровня рН)

Растворитель

Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости нельзя смешивать этот лекарственный препарат с другими лекарственными препаратами.

6.3 Срок годности

Срок годности порошка (антигенов) и растворителя указан на этикетке и упаковке.

Невскрытый флакон с порошком (антигенами) стабилен в течение 5 дней при хранении при температуре от 8 °С до 30 °С. По истечении этого времени флакон с порошком следует использовать или утилизировать. Эта информация является рекомендацией для медицинских работников только на случай временных температурных отклонений.

Термоиндикатор флакона с вакциной

Термоиндикатор флакона с вакциной является частью колпачка, который используется во всех сериях вакцины Абрисво, поставляемой Pfizer Europe MA EEIG. Термоиндикатор — это цветная точка на колпачке флакона с порошком (антигенами). Цвет этой точки зависит от воздействия тепла на флакон за все время его хранения, то есть от общего количества тепла, полученного флаконом. С помощью этой точки можно установить, не снизилось ли качество вакцины ниже допустимого уровня вследствие воздействия тепла.

Рисунок 1. Как понять, что показывает термоиндикатор флакона с вакциной

В этом нет ничего сложного. Внимательно посмотрите на центральный квадрат. Его цвет со временем изменяется. Пока цвет этого квадрата светлее, чем цвет круга, вакцину можно использовать. Как только цвет центрального квадрата станет таким же, как у круга, или темнее, флакон необходимо утилизировать.



После восстановления

Абрисво, порошок и растворитель для приготовления раствора для инъекций

Однодозовые флаконы

Вакцину Абрисво следует вводить сразу после восстановления или в течение 4 часов при условии хранения при температуре от 15 °C до 30 °C. Не замораживать.

Было продемонстрировано, что вакцина сохраняет физико-химическую стабильность в течение 4 часов при температуре от 15 °C до 30 °C, однако с микробиологической точки зрения лекарственный препарат следует использовать немедленно. Если препарат не был использован немедленно, ответственность за время и условия хранения до момента использования несет пользователь.

Абрисво, порошок и растворитель для приготовления раствора для инъекций в многодозовой упаковке

Многодозовые флаконы

После восстановления хранить в холодильнике (2–8 °C). Вакцину Абрисво следует ввести в течение 6 часов при хранении не более 4 часов при комнатной температуре (до 30 °C). Не замораживать.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Флакон с порошком (антигенами): хранить в холодильнике (2–8 °C).

Флакон с растворителем: хранить при температуре ниже 30 °C.

Не замораживать. Если вакцина в упаковке была заморожена, ее следует выбросить.

Условия хранения лекарственного препарата после восстановления приведены в разделе 6.3.

6.5 Характер и содержимое упаковки

Абрисво, порошок и растворитель для приготовления раствора для инъекций

Однодозовые флаконы

Порошок для приготовления 1 дозы во флаконе (стекло типа 1 или эквивалентное) с пробкой и отгибающимся колпачком.

Растворитель для приготовления 1 дозы во флаконе (стекло типа 1 или эквивалентное) с пробкой и отгибающимся колпачком.

Количество в упаковке

Картонная коробка, содержащая 25 однодозовых флаконов с порошком (антигенами), и отдельная картонная коробка, содержащая 25 флаконов с растворителем.

Абрисво, порошок и растворитель для приготовления раствора для инъекций в многодозовой упаковке

Многодозовые флаконы

Порошок для приготовления 3 доз во флаконе (стекло типа 1 или эквивалентное) с пробкой и отгибающимся колпачком.

Растворитель для приготовления 3 доз во флаконе (стекло типа 1 или эквивалентное) с пробкой и отгибающимся колпачком.

Количество в упаковке

Картонная пачка, содержащая 25 многодозовых флаконов с порошком (антигенами), и отдельная картонная пачка, содержащая 25 многодозовых флаконов с растворителем (75 доз в упаковке).

6.6 Особые меры предосторожности при утилизации препарата и другие указания по обращению

Абрисво, порошок и растворитель для приготовления раствора для инъекций

Однодозовые флаконы

Содержимое флакона Абрисво с антигенами (порошок) следует восстанавливать только с использованием флакона с растворителем, предоставляемого для приготовления вакцины Абрисво.

Подготовка к введению вакцины

1. С помощью стерильной иглы и стерильного шприца извлекают все содержимое флакона, содержащего растворитель, и вводят все содержимое шприца во флакон с порошком.
2. Осторожно взбалтывают содержимое флакона круговыми движениями, пока порошок полностью не растворится. Не встряхивать.
3. Извлекают 0,5 мл из флакона, содержащего восстановленную вакцину.

Абрисво, порошок и растворитель для приготовления раствора для инъекций в многодозовой упаковке

Многодозовые флаконы

Содержимое многодозового флакона Абрисво с антигенами (порошок) следует восстанавливать только с использованием многодозового флакона с растворителем, предоставляемого для приготовления вакцины Абрисво. Вакцину Абрисво вводят в виде однократной дозы 0,5 мл. С помощью одного многодозового флакона можно приготовить максимум 3 дозы.

Подготовка к введению вакцины

1. С помощью стерильной иглы и стерильного шприца извлекают все содержимое флакона, содержащего растворитель, и вводят все содержимое шприца во флакон с порошком.
2. Осторожно взбалтывают содержимое флакона круговыми движениями, пока порошок полностью не растворится. Не встряхивать. Извлекают 0,5 мл (1 дозу) из флакона, содержащего восстановленную вакцину.
3. Повторяют действия, описанные в пункте 2, для извлечения следующих доз 0,5 мл из флакона с восстановленной вакциной, каждый раз используя новую стерильную иглу и новый стерильный шприц. С помощью одного многодозового флакона можно приготовить максимум 3 дозы. После приготовления 3 доз всю неиспользованную вакцину следует утилизировать.

Приготовленная вакцина представляет собой прозрачный бесцветный раствор. Перед введением вакцины необходимо осмотреть ее на предмет крупных механических включений или изменения цвета. В случае обнаружения крупных механических включений или изменения цвета вакцину использовать нельзя.

Утилизация

Весь неиспользованный лекарственный препарат или отходы материалов следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles,
Бельгия

ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Эта информация о препарате была пересмотрена в XX/XXXX.