

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Enflonsia 105 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 105 mg klesrovimabu v 0,7 ml.

Klesrovimab je humánní monoklonální protilátka imunoglobulinu G1 kappa (IgG1 κ) produkovaná v ovariálních buňkách křečička čínské (CHO) technologií rekombinantní DNA.

Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,14 mg polysorbátu 80 v jedné dávce 105 mg (0,7 ml).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Čirý až mírně opalizující, bezbarvý až mírně žlutý roztok, s hodnotou pH 5,5 – 6,5 a osmolalitou 320 – 420 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Enflonsia je indikován k prevenci onemocnění dolních cest dýchacích vyvolaného respiračním syncytiálním virem (RSV) u novorozenců a kojenců během jejich první RSV sezóny.

Přípravek Enflonsia má být používán v souladu s oficiálními doporučeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Novorozenci a kojenci: první RSV sezóna

Doporučená dávka je 105 mg podaná jako jednorázová intramuskulární (i.m.) injekce o objemu 0,7 ml.

U novorozenců a kojenců narozených během RSV sezóny má být přípravek Enflonsia podán od narození. U kojenců narozených mimo RSV sezónu má být podán jednorázově před začátkem jejich první RSV sezóny (viz bod 5.1).

Dávkování u kojenců s tělesnou hmotností mezi 0,5 kg a 1,1 kg je založeno na extrapolaci; k dispozici nejsou žádné klinické údaje. U kojenců s tělesnou hmotností < 1,1 kg se očekává vyšší expozice, než u těch s vyšší tělesnou hmotností. Přínosy a rizika klesrovimabu u kojenců s tělesnou hmotností < 1,1 kg mají být pečlivě zváženy.

K dispozici jsou omezené klinické údaje o extrémně předčasně narozených kojencích (gestační věk (GA) < 29 týdnů), kteří jsou chronologicky mladší než 8 týdnů. K dispozici nejsou žádné klinické údaje o kojencích s postmenstruačním věkem (GA plus chronologický věk) méně než 32 týdnů (viz bod 5.1).

Kojenci podstupující kardiochirurgický zákrok s mimotělním oběhem

U kojenců podstupujících kardiochirurgický zákrok s mimotělním oběhem během RSV sezóny se doporučuje podání další dávky 105 mg co nejdříve po stabilizaci po operaci, aby byla zajištěna adekvátní hladina klesrovimabu v séru.

Děti ve věku od 1 do 18 let

Bezpečnost a účinnost klesrovimabu u dětí ve věku od 1 do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Enflonsia je určen pouze pro intramuskulární podání.

Léčivý přípravek má být podán zdravotnickým pracovníkem intramuskulárně do anterolaterální strany stehna. Nemá být injikován do oblasti hýždí nebo do míst, kde se nachází hlavní nervový kmen a/nebo krevní céva.

Pro instrukce, jak zacházet s léčivým přípravkem před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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

Hypersenzitivita včetně anafylaxe

Pokud se objeví známky a příznaky klinicky signifikantní hypersenzitivní reakce nebo anafylaxe, má být zahájena vhodná léčba a/nebo podpůrná terapie.

Jedinci s trombocytopenií a poruchou koagulace

Stejně jako u jiných intramuskulárních injekcí má být klesrovimab podáván s opatrností kojencům s trombocytopenií nebo jakoukoli poruchou koagulace, protože se u těchto jedinců může po intramuskulárním podání objevit krvácení nebo modřiny.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,14 mg polysorbátu 80 v jedné dávce. Polysorbáty mohou vyvolávat alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Monoklonální protilátky obvykle nemají významný interakční potenciál, protože přímo neovlivňují enzymy cytochromu P450 a nejsou substráty jaterních

nebo renálních transportérů. Nepřímé účinky na enzymy cytochromu P450 jsou nepravděpodobné, protože cílem klesrovimabu je exogenní virus.

Klesrovimab neovlivňuje diagnostické testy RSV založené na reverzní transkriptázové polymerázové řetězové reakci (RT-PCR) ani rychlé testy na antigen RSV, které využívají komerčně dostupné protilátky zaměřené na antigenní místo 0, I, II, III nebo V na fúzním (F) proteinu RSV. U negativních výsledků rychlých testů na antigen RSV, pokud klinické příznaky naznačují infekci RSV, se doporučuje potvrzení pomocí testu založeného na RT-PCR.

Současné podání s dětskými vakcínami

Vzhledem k tomu, že klesrovimab je monoklonální protilátka, pasivní imunizace specifická pro RSV, neočekává se, že by interferoval s aktivní imunitní odpovědí na současně podané vakcíny.

Existují omezené zkušenosti se současným podáním vakcín. V klinických studiích, kdy byl klesrovimab podáván současně s rutinními dětskými vakcínami, byl bezpečnostní profil současně podávaného režimu podobný s bezpečnostním profilem při samostatném podávání klesrovimabu a dětských vakcín. Klesrovimab lze podávat současně s dětskými vakcínami.

Pokud je klesrovimab podáván současně s injekčními vakcínami, má být aplikován samostatnou injekční stříkačkou a do jiného místa vpichu. Nesmí být míchán s žádnými vakcínami nebo léky ve stejné injekční stříkačce nebo lahvičce (viz bod 6.2).

Nejsou k dispozici žádné údaje o nahrazení palivizumabu klesrovimabem po zahájení profylaktické léčby palivizumabem pro sezónu RSV.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Není relevantní.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly bolest v místě vpichu (6,5 %), erytém v místě vpichu (4,4 %), otok v místě vpichu (3,2 %) a vyrážka (2,3 %). Většina (> 96 %) nežádoucích účinků byla mírná nebo středně závažná.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Bezpečnost byla hodnocena u 2 854 kojenců, kteří dostali klesrovimab v klinických studiích fáze 2b/3 a fáze 3 (Studie 004 a 007, v uvedeném pořadí) (viz bod 5.1).

Tabulka 1 uvádí nežádoucí účinky hlášené u 2 409 nedonošených a donošených kojenců (GA \geq 29 týdnů), kteří dostali klesrovimab.

Nežádoucí účinky hlášené u klesrovimabu jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů MedDRA a v sestupném pořadí podle frekvence. Frekvence jsou definovány jako velmi časté (\geq 1/10), časté (\geq 1/100 až < 1/10), méně časté (\geq 1/1 000 až < 1/100), vzácné (\geq 1/10 000 až < 1/1 000) a velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka*	Časté
	Kopřivka	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Bolest v místě vpichu [†]	Časté
	Erytém v místě vpichu [†]	Časté
	Otok v místě vpichu [†]	Časté

*Vyrážka byla definována následujícími seskupenými preferovanými termíny, které se vyskytly během 14 dní po podání dávky: vyrážka, erytematózní vyrážka, papulární vyrážka, makulopapulární vyrážka, vezikulární vyrážka, alergická dermatitida a lékový exantém

[†]Hlášeno od 1. do 5. dne po podání dávky

Bezpečnostní profil klesrovimabu u 445 kojenců se zvýšeným rizikem závažného onemocnění RSV během jejich první sezóny (Studie 007, viz bod 5.1) je podobný s palivizumabem (450 kojenců) a odpovídá bezpečnostnímu profilu klesrovimabu u kojenců ve Studii 004.

Závažné nežádoucí účinky hlášené u předčasně narozených dětí GA < 29 týdnů byly podobné v počtu a schématu mezi příjemci klesrovimabu (21/97 účastníků) a palivizumabu (31/108 účastníků).

Analýzy podskupin podle věkových skupin při randomizaci (< 3 měsíce; ≥ 3 až ≤ 6 měsíců a > 6 měsíců) ve Studii 004 a ve Studii 007) ukázaly podobné výsledky bezpečnosti u klesrovimabu a v kontrolním rameni (viz bod 5.1) napříč věkovými skupinami v obou studiích.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Neexistuje žádná specifická léčba při předávkování klesrovimabem. V případě předávkování má být jedinec sledován s ohledem na výskyt nežádoucích účinků a v případě potřeby mu má být poskytnuta symptomatická léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Hyperimunní séra a imunoglobuliny, antivirové monoklonální protilátky, ATC kód: J06BD10

Mechanismus účinku

Klesrovimab je plně humánní monoklonální protilátka imunoglobulinu G1 kappa (IgG1κ) s trojitou substitucí aminokyselin (YTE) v Fc oblasti, která zvyšuje vazbu na neonatální Fc receptor, což vede k prodlouženému poločasu v séru. Klesrovimab poskytuje pasivní imunitu tím, že cílí na fúzní (F) protein vnější membrány RSV, aby zabránil vstupu viru do buněk.

Klesrovimab se váže na konzervovaný epitop na antigenním místě IV na fúzním F proteinu. Klesrovimab se váže na pre-fúzní F glykoprotein RSV a post-fúzní F glykoprotein RSV s hodnotami disociační konstanty rovnováhy (KD) 71 pM a 480 pM, v uvedeném pořadí.

Izoláty RSV A a B byly in vitro neutralizovány klesrovimabem se stejnou účinností.

Farmakodynamické účinky

Antivirová aktivita

K posouzení účinnosti klesrovimabu proti kmenům RSV A a B byla použita *in vitro* neutralizační zkouška infekce s využitím buněk HEp-2. V laboratorních podmínkách klesrovimab neutralizoval kmeny RSV A a B s hodnotami $IC_{50} \pm SD$ $6,0 \pm 4,3$ a $3,0 \pm 2,0$ ng/ml, v uvedeném pořadí.

Klesrovimab byl hodnocen z hlediska schopnosti neutralizovat 47 klinických izolátů RSV pomocí podobné *in vitro* zkoušky, přičemž hodnoty IC_{50} se pohybovaly od 0,18 ng/ml do 11,11 ng/ml pro RSV A a od 0,58 ng/ml do 29,65 ng/ml pro RSV B. Panel klinických izolátů zahrnoval široké spektrum klinických RSV izolovaných v letech 1987 až 2016. Nedávné klinické izoláty (RSV A a RSV B) z let 2016 až 2021 byly neutralizovány přípravkem klesrovimab se stejnou účinností jako referenční kmeny RSV. Klesrovimab virus neutralizuje, aniž by potřeboval efektorovou funkci Fc receptoru.

Antivirová rezistence

V buněčné kultuře

Monoklonální protilátkou rezistentní virové mutanty (MARM) byly identifikovány po sériové infekci buněčné kultury RSV A nebo RSV B. Čtyři MARM kmeny RSV A pro klesrovimab byly vytvořeny po 6 kolech sériové infekce. Tyto 4 MARM viry byly podrobeny dalším 3 kolům sériové infekce před zpracováním pro charakterizaci. Čtyři MARM kmeny RSV A byly sekvenovány a bylo zjištěno, že mají substituce v oblasti epitopu vazby hlášené pro klesrovimab, G446E, S443P a K445N, S443P a G446E nebo S443P. *In vitro* zkouška potvrdila, že klesrovimab nebyl schopen neutralizovat tyto 4 MARM. Jeden MARM kmen RSV B byl identifikován po 9 kolech sériové infekce. Tento MARM kmen RSV B měl substituci v oblasti epitopu vazby hlášené pro klesrovimab, S443P.

V monitorovacích studiích

V sekvencích hlášených v databázi GenBank byl epitop vazby RSV pro klesrovimab vysoce konzervovaný (99,8 %). Bylo identifikováno třináct variant epitopu klesrovimabu, včetně jedné varianty, I432T, identifikované v 5 vzorcích RSV A a 1 vzorku RSV B (0,04 %). Tato varianta snížila neutralizační aktivitu klesrovimabu 4násobně (RSV A) a 1,6násobně (RSV B). Varianta I432T vykazovala nižší schopnost replikace ve srovnání s divokým typem viru. Dva MARM kmeny RSV A byly identifikovány se substitucí na pozici 446 (G446E). Tato substituce byla nalezena ve 3 variantách RSV A F sekvencí v databázi GenBank (0,02 %). *In vitro* data pro MARM virus RSV A se substitucí G446E naznačují sníženou schopnost replikace ve srovnání s divokým typem RSV A a je méně pravděpodobné, že by v následujících sezónách převládal v oběhu ve srovnání s divokým typem.

V globální monitorovací studii provedené v letech 2019 až 2023 v 8 zemích, zahrnujících severní i jižní polokouli, bylo místo vazby klesrovimabu vysoce konzervované (100 %). Bylo shromážděno 652 klinických vzorků pozitivních na RSV od jedinců různého věku. Z těchto vzorků bylo 555 sekvenovaných klinických vzorků RSV, z nichž 300 bylo RSV A (54 %) a 255 RSV B (46 %). Nebyly identifikovány žádné varianty sekvencí v místě vazby klesrovimabu.

V klinických studiích

Substituce spojené s rezistencí nebyly spojeny s rozvojem onemocnění spojeného s RSV ve Studii 004 a Studii 007. Genotypové testování RSV pozitivních nosních výtěrů ukázalo, že většina substitucí v místě vazby klesrovimabu (i.v.) ovlivnila zbytek G446, což vedlo k následujícím substitucím: G446E, G446R nebo G446W (RSV A) a G446E nebo G446R (RSV B). Substituce G446E byla dříve nalezena v databázi GenBank a ve studii MARM RSV. Ve Studii 004 byl zaznamenán 1 případ hospitalizace spojené s RSV (RSV A) se substitucí G446W. Nebyly zaznamenány žádné případy onemocnění dolních dýchacích cest spojeného s RSV vyžadujícího lékařskou péči (MALRI – *medically attended lower respiratory infection*) spojené s jakoukoli substitucí G446. Ve Studii 007 byl zaznamenán 1 případ RSV spojeného MALRI (RSV A) a 1 případ RSV spojeného závažného MALRI (RSV B) u účastníků užívajících klesrovimab během 2 týdnů po dávkování, přičemž obě situace zahrnovaly substituci G446R. Žádné substituce G446 nebyly nalezeny ve skupině s placebem ani ve skupině léčené palivizumabem.

Křížová rezistence

Klesrovimab neutralizoval izoláty rezistentní na palivizumab a nirsevimab. Klesrovimab byl 5,2krát a 1,7krát účinnější na klinické izoláty kmenů RSV A a RSV B rezistentních na palivizumab s mutací N262Y, ve srovnání s referenčními kmeny RSV A a B. Mutanty RSV B rezistentní na nirsevimab (N208S, I64T+K68E, I64T+K68E+I206M+Q209R), pozorované v klinické praxi, byly neutralizovány klesrovimabem se stejnou účinností jako divoký typ RSV B. Účinnost proti mutantu L204S+I206M+Q209R+S211N RSV B nebyla určena kvůli nedostatečnému růstu viru.

Imunogenita

Ve Studii 004 a Studii 007 bylo 12,0 % (124/1033) a 13,0 % (34/261) účastníků, kteří dostali klesrovimab, spojeno s tvorbou protilékových protilátek (ADA - *Anti-Drug Antibodies*)-pozitivních do 240. dne, v uvedeném pořadí.

Nebyl zjištěn žádný vliv ADA na farmakokinetiku, sérovou neutralizační aktivitu proti RSV ani na bezpečnost klesrovimabu během první RSV sezóny. Vliv ADA na účinnost nebylo možné stanovit.

Klinická účinnost

Účinnost a bezpečnost klesrovimabu byly hodnoceny u předčasně narozených i donošených kojenců v klinických studiích 004 a 007.

Účinnost proti RSV asociovaným MALRI, hospitalizaci a závažným MALRI u novorozenců a kojenců vstupujících do své první RSV sezóny (Studie 004)

Studie 004 byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná multicentrická studie fáze 2b/3, provedená ve 22 zemích na severní i jižní polokouli s cílem zhodnotit účinnost klesrovimabu u zdravých předčasně narozených dětí s mírným až středním stupněm nezralosti (≥ 29 až < 35 týdnů GA) a u pozdně předčasně narozených a donošených dětí (≥ 35 týdnů GA). Účastníci byli randomizováni v poměru 2:1 k podání dávky 105 mg klesrovimabu ($n=2\ 412$, včetně 422 předčasně narozených dětí s mírným až středním stupněm nezralosti) nebo placebo s fyziologickým roztokem ($n=1\ 202$, včetně 209 předčasně narozených dětí s mírným až středním stupněm nezralosti) intramuskulární injekcí.

Mezi účastníky, kteří dostali klesrovimab nebo placebo s fyziologickým roztokem, byl medián věku kojenců 3,1 měsíce (rozmezí: 0 až 12 měsíců); 14,9 % bylo ≤ 1 měsíc věku; 34,5 % bylo > 1 až ≤ 3 měsíce; 30,6 % bylo > 3 až ≤ 6 měsíců; 20,1 % bylo > 6 měsíců; a 51,1 % byli chlapci. Z těchto účastníků bylo 17,5 % GA ≥ 29 až < 35 týdnů a 82,5 % GA ≥ 35 týdnů. Medián tělesné hmotnosti byl 5,8 kg (rozmezí: 1,6 až 11,9 kg). Rasové rozložení bylo následující: 45,2 % běloši; 26,6 % Asiaté; 13,8 % černoši nebo Afroameričané; 12,2 % multirasová a 1,9 % američtí indiáni nebo domorodí obyvatelé Aljašky; 28,1 % bylo hispánského nebo latinskoamerického původu.

Primárním cílovým parametrem byla incidence RSV asociovaného MALRI charakterizovaného kašlem nebo obtížným dýcháním a vyžadujícího ≥ 1 indikátor LRI (sípání, chrapot/praskoty) nebo závažnosti (vtahování hrudní stěny/retrakce, hypoxémie, tachypnoe, dehydratace způsobená respiračními příznaky) během 150 dnů po podání dávky. Lékařsky ošetřená zahrnuje všechny návštěvy zdravotnických pracovníků v zařízeních jako ambulance, místo klinické studie, pohotovost, centrum urgentní péče a/nebo nemocnice. Statistické kritérium úspěšnosti vyžadovalo, aby dolní hranice 95 % CI účinnosti byla vyšší než 25 %.

Hospitalizace spojená s RSV během 150 dnů po podání dávky a RSV asociované MALRI během 180 dnů po podání dávky byly rovněž hodnoceny jako sekundární cílové ukazatele. Hospitalizace spojená s RSV byla definována jako hospitalizace kvůli respiračním příznakům s pozitivním testem na RSV. Pro hospitalizaci spojenou s RSV během 150 dnů statistické kritérium úspěchu vyžadovalo, aby dolní hranice 95% CI účinnosti byla vyšší než 0 %.

RSV asociované závažné MALRI, předem specifikovaný průzkumný cílový ukazatel, charakterizovaný 1) kašlem nebo obtížným dýcháním a 2) těžkou hypoxémií nebo potřebou

doplňkového kyslíku či mechanické ventilační podpory, bylo hodnoceno během 150 dnů po podání dávky.

Všechny hodnocené cílové ukazatele účinnosti vyžadovaly pozitivní vzorek RSV z RT-PCR nasofaryngeálního výtěru.

Tabulka 2 zobrazuje výsledky účinnosti pro cílové ukazatele onemocnění spojeného s RSV seřazené podle rostoucí závažnosti, u předčasně narozených a donošených dětí od 1. dne do 150 dnů po podání dávky.

Tabulka 2: Incidence onemocnění spojeného s RSV u předčasně narozených a donošených kojenců od 1. dne do 150 dnů po podání dávky (Studie 004)

Cílový parametr spojený s RSV	Klesrovimab (n=2 398)		Placebo (n=1 201)		Účinnost (95% CI)*
	Počet případů	Míra incidence během 5 měsíců	Počet případů	Míra incidence během 5 měsíců	
MALRI (vyžadující ≥ 1 indikátor LRI (<i>lower respiratory infection</i>) nebo závažnosti)	60	0,026	74	0,065	60,4 % (44,1; 71,9) [†]
Hospitalizace [‡]	9	0,004	28	0,024	84,2 % (66,6; 92,6) [†]
Těžká MALRI [§]	2	0,001	12	0,01	91,7 % (62,9; 98,1)

n=Počet účastníků vhodných k zařazení do populace pro úplnou analýzu.

* Na základě relativního snížení rizika oproti placebu. Odhad a 95% CI účinnosti byly stanoveny pomocí modifikované Poissonovské regrese s metodou robustní variance.

[†]Předem specifikováno s kontrolou multiplicity; -hodnota $p < 0,001$

[‡]Průzkumná analýza hodnotila hospitalizaci spojenou s RSV asociovanou infekcí dolních dýchacích cest (LRI) charakterizovanou kašlem nebo obtížným dýcháním a vyžadující ≥ 1 indikátor LRI nebo závažnosti u hospitalizovaných kojenců s RSV pozitivním RT PCR NP vzorkem (5 případů/2398 ve skupině s klesrovimabem a 27 případů/1201 ve skupině s placebem; cílový ukazatel nebyl kontrolován na multiplicitu). Odhadovaná účinnost byla 90,9 % (95% CI: 76,2; 96,5).

[§]Explorativní cílový parametr účinnosti, nekontrolovaný multiplicitou.

Analýzy podskupin primárního cílového parametru účinnosti RSV asociované MALRI podle gestačního věku, chronologického věku, tělesné hmotnosti, pohlaví, rasy a regionu ukázaly výsledky konzistentní s celkovou populací.

Při analýze během 180 dnů po podání dávky byl odhad účinnosti pro RSV asociovanou MALRI (vyžadující ≥ 1 indikátor LRI nebo závažnosti) byl 59,5 % (95% CI: 43,3; 71,1).

Hodnoty incidence RSV asociovaných MALRI (vyžadujících ≥ 1 indikátor LRI nebo závažnosti) v druhé RSV sezóně bez další profylaxe (mezi 365. 515. dnem po podání dávky) byly podobné mezi příjemci klesrovimabu (53 případů/1008 účastníků, incidence = 0,055 během 5 měsíců) a placeba (26 případů/501 účastníků, incidence = 0,054 během 5 měsíců).

Účinnost proti RSV asociovaným MALRI a hospitalizacím u kojenců se zvýšeným rizikem závažného onemocnění RSV vstupujících do své první RSV sezóny (Studie 007)

Studie 007 je fáze 3, randomizovaná, částečně zaslepená, palivizumabem kontrolovaná, multicentrická studie prováděná ve 27 zemích severní a jižní polokoule za účelem hodnocení bezpečnosti, účinnosti a farmakokinetiky klesrovimabu u časně narozených (< 29 týdnů GA) nebo středně předčasně narozených kojenců (≥ 29 až ≤ 35 týdnů GA) a kojenců s chronickou plicní nemocí z nezralosti nebo vrozenou srdeční vadou jakéhokoliv GA, kteří mají zvýšené riziko závažného onemocnění RSV

vstupujícího do jejich první RSV sezóny. Účastníci byli randomizováni k podání klesrovimabu (n=446, včetně 176 kojenců s chronickou plicní nemocí (CLD) z nezralosti nebo hemodynamicky významnou vrozenou srdeční vadou (CHD) a 270 časně nebo středně předčasně narozených kojenců (≤ 35 týdnů GA) bez CLD z nezralosti nebo CHD), nebo palivizumabu (n=450, včetně 175 kojenců s CLD z nezralosti nebo CHD a 275 časně nebo středně předčasně narozených kojenců (≤ 35 týdnů GA) bez CLD z nezralosti nebo CHD) intramuskulární injekcí. Účastníci randomizovaní k podání klesrovimabu obdrželi jednu dávku 105 mg v 1. den, následovanou dávkou placebo o měsíc později; palivizumab byl podáván v 1. den a poté každý měsíc po dobu celkem 3 až 5 dávek po 15 mg/kg.

Mezi účastníky, kteří dostali klesrovimab nebo palivizumab, byl medián věku kojenců 2,5 měsíce (rozmezí: 0 až 12 měsíců); 14,3 % bylo ≤ 1 měsíc věku; 44,3 % bylo > 1 až ≤ 3 měsíce; 30,6 % bylo > 3 až ≤ 6 měsíců; 10,8 % bylo > 6 měsíců; a 49,8 % byli chlapci. Z těchto účastníků mělo 27,9 % CLD, 11,3 % CHD, 5,6 % GA méně než 29 týdnů ani CLD ani CHD a 55,2 % GA větší nebo rovno 29 týdnům ani CLD ani CHD. Medián tělesné hmotnosti byl 3,3 kg (rozmezí: 1,1 až 9,6 kg). Rasové rozložení bylo následující: 52,2 % byli běloši; 18,1 % Asiaté; 15,4 % černoši nebo Afroameričané; 12,2 % multirasoví a 1,3 % američtí indiáni nebo domorodí obyvatelé z Aljašky; 31,7 % bylo hispánského nebo latinskoamerického původu.

Účinnost klesrovimabu u kojenců se zvýšeným rizikem závažného onemocnění RSV byla stanovena extrapolací účinnosti klesrovimabu ze Studie 004 na Studii 007 na základě farmakokinetické expozice (viz bod 5.2). Ve Studii 007 byla incidence RSV asociovaných MALRI (vyžadujících ≥ 1 indikátor LRI nebo závažnosti) během 150 dnů po podání dávky 3,6 % (95% CI: 2,0; 6,0; 14 případů/443 v analyzované sadě) v ramenu s klesrovimabem a 3,0 % (95% CI: 1,6; 5,3; 12 případů/437 v analyzované sadě) v ramenu s palivizumabem. Míra incidence RSV asociovaných hospitalizací během 150 dnů po podání dávky byla 1,3 % (95% CI: 0,4; 3,0; 5 případů/443 v analyzované sadě) v ramenu s klesrovimabem a 1,5 % (95% CI: 0,6; 3,3; 6 případů/437 v analyzované sadě) v ramenu s palivizumabem.

Doba ochrany

Na základě údajů o klinické účinnosti ve Studii 004 by měla ochrana poskytovaná jednou dávkou klesrovimabu trvat déle než 6 měsíců, ale pozorování je limitováno nízkým výskytem případů, ke kterým došlo 5 měsíců po podání dávky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (PK) klesrovimabu je u kojenců přibližně úměrná dávce po jednorázovém intramuskulárním podání dávek v rozmezí od 20 mg do 210 mg.

Absorpce

Odhadovaná absolutní biologická dostupnost klesrovimabu je 77,8 % a medián (rozmezí) času do dosažení maximální koncentrace je 6,5 (4,7 až 11,0) dnů.

Distribuce

Odhadovaný zdánlivý distribuční objem klesrovimabu je 830 ml pro typického kojence vážícího 5 kg.

Biotransformace

Klesrovimab je degradován na malé peptidy katabolickými cestami.

Eliminace

Terminální poločas klesrovimabu je přibližně 44,0 dnů a odhadovaná zdánlivá clearance je 19,7 ml/den pro typického kojence vážícího 5 kg. V souladu s jinými monoklonálními protilátkami je clearance klesrovimabu nižší u mladších kojenců a/nebo kojenců s nižší tělesnou hmotností.

Speciální populace

Nebyl pozorován žádný klinicky významný rozdíl ve farmakokinetice klesrovimabu na základě rasy nebo náchylnosti vůči závažnému onemocnění RSV (tj. CLD, CHD nebo GA < 29 týdnů). Nebyly provedeny žádné klinické studie zkoumající vliv poruchy funkce ledvin nebo jater. Vliv poruchy funkce ledvin nebo jater na farmakokinetiku klesrovimabu se nepředpokládá.

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Titry neutralizačních protilátek (SNA) proti RSV v séru koreluje s koncentrací klesrovimabu v séru. Po intramuskulární aplikaci klesrovimabu u kojenců byly titry neutralizačních protilátek proti RSV v séru odhadnuty přibližně na 7násobek výchozí hodnoty 4 hodiny po injekci klesrovimabu, a maximální titry u typického kojence s tělesnou hmotností 5 kg byly dosaženy do dne 7. V 150. a 180. dni po podání klesrovimabu byly titry neutralizačních protilátek proti RSV v séru odhadnuty přibližně na 11násobek a 7násobek výchozí hodnoty.

Vzhledem k plochému vztahu mezi účinností expozice v celém rozsahu expozic studovaných ve Studii 004, nebylo možné zjistit žádnou expoziční ani SNA titrační prahovou hodnotu, která by poskytovala ochranu proti RSV onemocnění.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje neodhalují žádné zvláštní riziko pro člověka na základě studií snášenlivosti jednorázové dávky, toxicity opakovaných dávek a tkáňové křížové reaktivity.

6. FARMAKOLOGICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Arginin-hydrochlorid
Sacharóza
Polysorbát 80 (E 433)
Voda pro injekce

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců
Přípravek Enflonsia lze uchovávat při pokojové teplotě (20 °C - 25 °C) maximálně po dobu 48 hodin. Po vyjmutí z chladničky musí být použit do 48 hodin nebo zlikvidován.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabici, aby byla chráněna před světlem.
Netřepejte.

6.5 Druh obalu a obsah balení

0,7 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s pístovou zátkou a krytkou hrotu s jehlami nebo bez nich.

Přípravek Enflonsia je dostupný v následujících velikostech balení:

- 1 předplněná injekční stříkačka
- 1 předplněná injekční stříkačka + 1 jehla
- 1 předplněná injekční stříkačka + 2 jehly
- 10 předplněných injekčních stříkaček
- 10 předplněných injekčních stříkaček + 10 jehel
- 10 předplněných injekčních stříkaček + 20 jehel
- Vícečetné balení obsahující 50 (5 balení po 10) předplněných injekčních stříkaček

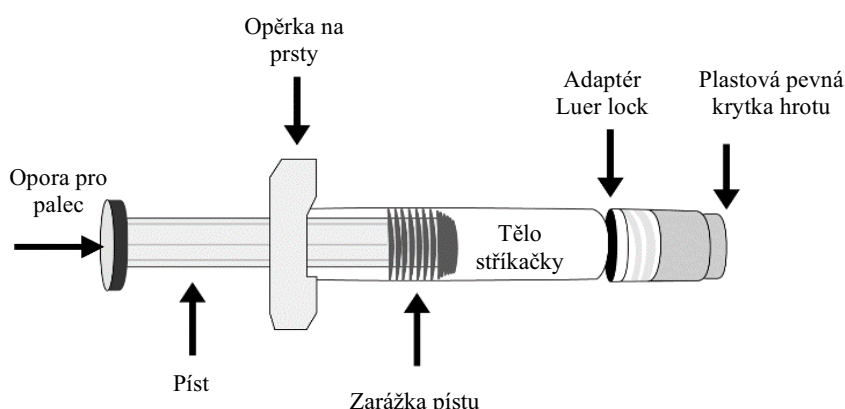
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před injekcí vyjměte krabičku z chladničky a nechte předplněnou injekční stříkačku přibližně 15 minut dosáhnout pokojové teploty. Parenterální léčivé přípravky mají být před podáním vizuálně zkontrolovány na přítomnost částic a změnu barvy. Přípravek Enflonsia nesmí být použit, pokud jsou nalezeny částice nebo dojde ke změně barvy. Nepoužívejte přípravek Enflonsia, pokud předplněná injekční stříkačka upadla nebo byla poškozena, byla porušena bezpečnostní pečeť na krabičce nebo uplynula doba použitelnosti.

Součásti předplněné injekční stříkačky viz obrázek 1.

Obrázek 1: Součásti předplněné injekční stříkačky



Krok 1: Držte tělo stříkačky jednou rukou a druhou rukou odšroubujte krytku hrotu otáčením proti směru hodinových ručiček. Neodstraňujte adaptér Luer lock ani opěrku na prsty.

Krok 2: Připevněte sterilní jehlu Luer lock otáčením ve směru hodinových ručiček, dokud nebude jehla bezpečně připevněna k injekční stříkačce. Pokud není dodána, vzhledem k viskozitě přípravku použijte jehlu o velikosti 25 gauge nebo větší.

Krok 3: Aplikujte celý obsah předplněné injekční stříkačky intramuskulárně do anterolaterální oblasti stehna. Léčivý přípravek nemá být aplikován do oblasti hýždí nebo do oblastí, kde se může nacházet hlavní nervový kmen a/nebo krevní céva.

Přípravek Enflonsia je určen pouze pro jednorázové použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1984/001
EU/1/25/1984/002
EU/1/25/1984/003
EU/1/25/1984/004
EU/1/25/1984/005
EU/1/25/1984/006
EU/1/25/1984/007

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

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

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

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801
USA

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemsko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

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

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

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

• Plán řízení rizik (RMP)

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo v důsledku dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Enflonsia 105 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
klesrovimab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKYLÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 105 mg klesrovimabu v 0,7 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

histidin
monohydrát histidín-hydrochloridu
arginin-hydrochlorid
sacharóza
polysorbát 80
voda pro injekce

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka
1 předplněná injekční stříkačka + 1 jehla
1 předplněná injekční stříkačka + 2 jehly
10 předplněných injekčních stříkaček
10 předplněných injekčních stříkaček + 10 jehel
10 předplněných injekčních stříkaček + 20 jehel

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční stříkačku v krabičce, aby byla chráněna před světlem.

Netřepejte.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1984/001 – 1 předplněná injekční stříkačka

EU/1/25/1984/002 - 1 předplněná injekční stříkačka + 1 jehla

EU/1/25/1984/003 - 1 předplněná injekční stříkačka + 2 jehly

EU/1/25/1984/004 - 10 předplněných injekčních stříkaček

EU/1/25/1984/005 - 10 předplněných injekčních stříkaček + 10 jehel

EU/1/25/1984/006 - 10 předplněných injekčních stříkaček + 20 jehel

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (S BLUE BOXEM)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Enflonsia 105 mg roztok pro injekci v předplněné injekční stříkačce
klesrovimab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 105 mg klesrovimabu v 0,7 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

histidin
monohydrát histidín-hydrochloridu
arginin-hydrochlorid
sacharóza
polysorbát 80
voda pro injekce

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok

Vícečetné balení:

50 (5 balení po 10) předplněných injekčních stříkaček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE TO POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabičce, aby byla chráněna před světlem.

Netřepejte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1984/007 – vícečetné balení obsahující 50 (5 balení po 10) předplněných injekčních stříkaček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNITŘNÍ KRABÍČKA PRO VÍCEČETNÉ BALENÍ (BEZ BLUE BOXU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Enflonsia 105 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
klesrovimab

2. OBSAHLÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 105 mg klesrovimabu v 0,7 ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

histidin
monohydrát histidín-hydrochloridu
arginin-hydrochlorid
sacharóza
polysorbát 80
voda pro injekce

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
10 předplněných injekčních stříkaček
Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

5. ZPŮSOB A CESTA /CESTY PODÁNÍ

Intramuskulární podání
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE TO POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabici, aby byla chráněna před světlem.

Netřepejte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1984/007 - 10 předplněných injekčních stříkaček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR - DATA ČITELNÁ OKEM**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Enflonsia 105 mg injekce
klesrovimab
i.m.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOSTI, OBJEMU NEBO POČET

0,7 ml

6. JINÉ

MSD

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Enflonsia 105 mg roztok pro injekci v předplněné injekční stříkačce klesrovimab

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

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je přípravek Enflonsia a k čemu se používá

Co je přípravek Enflonsia

Přípravek Enflonsia obsahuje léčivou látku klesrovimab. Jedná se o protilátku (bílkovinu, kterou tělo používá k boji proti škodlivým mikroorganismům), která pomáhá předcházet onemocnění plic způsobenému *respiračním syncytiálním virem* (RSV).

Podává se novorozencům a kojencům do 12 měsíců věku, kteří se narodili během nebo vstupují do své první RSV sezóny.

RSV sezóna je období roku, kdy jsou infekce RSV nejčastější, obvykle probíhá od podzimu do jara následujícího roku.

RSV je běžný respirační virus, který obvykle způsobuje příznaky podobné běžnému nachlazení, ale může také postihnout plíce. Znamky infekce RSV mohou zahrnovat rýmu, potíže s krmením, obtíže s dýcháním, kašel, kýchání, sípání (pískavý zvuk během dýchání) nebo horečku.

Nakazit se RSV může kdokoli. Téměř všechny děti se do věku 2 let nakazí infekcí RSV. Zatímco většina se zotaví rychle, RSV může způsobit závažné onemocnění, včetně zánětu malých dýchacích cest v plicích (bronchiolitida) a infekce plic (pneumonie), které mohou vést k hospitalizaci, a dokonce i úmrtí. Mezi nejvíce ohrožené děti patří novorozenci a kojenci do 12 měsíců věku, zejména mladší než 6 měsíců nebo se zdravotními problémy, například předčasné narození, nebo s problémy se srdcem nebo plícemi.

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

Nepodávejte přípravek Enflonsia

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

Informujte lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru Vašeho dítěte o jakýchkoli zdravotních potížích nebo alergiích, které Vaše dítě má nebo mělo.

Upozornění a opatření

Při užívání přípravku Enflonsia se mohou objevit závažné alergické reakce. Informujte lékaře svého dítěte nebo okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc, pokud má Vaše dítě některý z následujících příznaků závažné alergické reakce, které mohou zahrnovat:

- otok obličeje, úst nebo jazyka
- potíže s polykáním nebo dýcháním
- nereagování
- modravý nádech kůže, rtů nebo pod nehty
- svalová slabost
- závažná vyrážka, kopřivka nebo svědění

Pokud má Vaše dítě jakékoli problémy s krvácením, snadno se mu tvoří modřiny nebo užívá léky na prevenci krevních sraženin, promluvte si s lékařem Vašeho dítěte, než bude Vašemu dítěti podán přípravek Enflonsia.

Děti a dospívající

Tento léčivý přípravek nepodávejte dětem ve věku od 1 roku do 18 let. Je to proto, že v této věkové skupině nebyl dosud studován.

Další léčivé přípravky a přípravek Enflonsia

Informujte lékaře nebo lékárníka svého dítěte, pokud vaše dítě užívá, nedávno užívalo nebo by mohlo užívat jakékoli další léky.

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

Přípravek Enflonsia obsahuje polysorbát 80

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,14 mg polysorbátu 80 na dávku. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud má vaše dítě jakékoli známé alergie.

3. Jak se přípravek Enflonsia podává

Přípravek Enflonsia je podáván zdravotnickým pracovníkem injekcí do svalu. Obvykle se aplikuje do stehna.

Doporučená dávka je 105 mg podaná jako jedna injekce. Tato dávka se podává před začátkem nebo během RSV sezóny.

Zdravotnický pracovník Vašeho dítěte vám může sdělit, kdy RSV sezóna ve Vaší oblasti začíná.

Pokud Vaše dítě má naplánovanou operaci kvůli určitým typům srdečních onemocnění, může být nutné, aby zdravotnický pracovník Vašeho dítěte podal další injekci přípravku Enflonsia po operaci.

Vaše dítě může i po podání tohoto přípravku onemocnět RSV. Promluvte si se zdravotnickým pracovníkem Vašeho dítěte o tom, na jaké příznaky si dát pozor.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry Vašeho dítěte.

4. Možné nežádoucí účinky

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

Informujte lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru Vašeho dítěte, pokud má Vaše dítě některý z následujících nežádoucích účinků:

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 dětí)

- bolest, zarudnutí (erytém) nebo otok v místě podání injekce
- vyrážka

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 dětí):

- červené, svědivé, oteklé pupínky, také nazývané kopřivka

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak přípravek Enflonsia uchovávat

Za uchování tohoto léku a správnou likvidaci nepoužitého přípravku odpovídá lékař, lékárník nebo zdravotní sestra Vašeho dítěte. Následující informace jsou určeny pro zdravotnické pracovníky.

Uchovávejte tento přípravek mimo dosah dětí.

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

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Po vyjmutí z chladničky musí být přípravek použit do 48 hodin nebo zlikvidován.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byla chráněna před světlem. Netřepejte.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Enflonsia obsahuje

- Léčivou látkou je klesrovimab. Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 0,7 ml obsahuje 105 mg klesrovimabu.
- Pomocnými látkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, arginin-hydrochlorid, sacharóza, polysorbát 80 (E 433) (viz bod 2 „Přípravek Enflonsia obsahuje polysorbát 80“) a voda pro injekce.

Jak přípravek Enflonsia vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Enflonsia je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až mírně žlutý injekční roztok.

Přípravek Enflonsia je k dispozici v následujících velikostech balení:

- 1 předplněná injekční stříkačka
- 1 předplněná injekční stříkačka + 1 jehla
- 1 předplněná injekční stříkačka + 2 jehly
- 10 předplněných injekčních stříkaček
- 10 předplněných injekčních stříkaček + 10 jehel
- 10 předplněných injekčních stříkaček + 20 jehel
- Vícečetné balení obsahující 5 krabiček, z nichž každá obsahuje 10 předplněných injekčních stříkaček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko

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

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel.: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France

MSD France
Tel.: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel.: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel.: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italiae

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: + 371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

- Před podáním injekce vyjměte krabičku z chladničky a nechte předplněnou injekční stříkačku dosáhnout pokojové teploty přibližně 15 minut.

- Vizuálně zkontrolujte léčivý přípravek na přítomnost částic a změnu barvy. Léčivý přípravek je čirý až mírně opalizující, bezbarvý až mírně žlutý roztok. Nesmí být použit, pokud jsou nalezeny částice nebo dojde ke změně barvy.
- Nepoužívejte přípravek Enflonsia, pokud byla předplněná injekční stříkačka upuštěna nebo poškozena, bezpečnostní pečeť na krabičce byla porušena nebo uplynulo datum expirace.
- Držte tělo stříkačky jednou rukou a druhou rukou odšroubujte krytku hrotu otáčením proti směru hodinových ručiček. Neodstraňujte adaptér Luer lock ani opěrku na prsty.
- Připevněte sterilní jehlu Luer lock otáčením ve směru hodinových ručiček, dokud jehla bezpečně nesedí na předplněné injekční stříkačce. Pokud není dodána, vzhledem k viskozitě léčivého přípravku použijte jehlu o velikosti 25 gauge nebo větší.
- Aplikujte celý obsah předplněné injekční stříkačky intramuskulárně do anterolaterální oblasti stehna. Léčivý přípravek nesmí být aplikován do oblasti hýždí nebo do míst, kde se může nacházet hlavní nervový kmen a/nebo krevní céva.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

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