

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enflonsia 105 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze enthält 105 mg Clesrovimab in 0,7 ml.

Clesrovimab ist ein vollständig humaner monoklonaler Immunglobulin-G1-kappa (IgG1 $\kappa$ )-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) hergestellt wird.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 0,14 mg Polysorbat 80 in jeder Dosis von 105 mg (0,7 ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare bis leicht schimmernde, farblose bis leicht gelbliche Lösung mit einem pH-Wert von 5,5 – 6,5 und einer Osmolalität von 320 – 420 mOsm/kg.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Enflonsia ist indiziert zur Prävention von Respiratorischen-Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison.

Enflonsia sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

*Neugeborene und Säuglinge: erste RSV-Saison*

Die empfohlene Dosis beträgt 105 mg, die als Einmalinjektion zu 0,7 ml intramuskulär (i.m.) angewendet wird.

Enflonsia ist bei Neugeborenen und Säuglingen, die während der RSV-Saison geboren werden, nach der Geburt anzuwenden. Bei Säuglingen, die außerhalb der RSV-Saison geboren werden, ist es einmalig vor Beginn ihrer ersten RSV-Saison anzuwenden (siehe Abschnitt 5.1).

Die Dosierung bei Säuglingen mit einem Körpergewicht zwischen 0,5 kg und 1,1 kg basiert auf Extrapolation; klinische Daten liegen nicht vor. Bei Säuglingen unter 1,1 kg ist mit höheren

Expositionen zu rechnen als bei Säuglingen mit höherem Gewicht. Die Vorteile und Risiken von Clesrovimab für Säuglinge mit einem Gewicht von < 1,1 kg sind sorgfältig abzuwägen.

Für extrem frühgeborene Säuglinge (Gestationsalter [GA] < 29 Wochen), deren chronologisches Alter unter 8 Wochen liegt, liegen nur begrenzte klinische Daten vor. Für Säuglinge mit einem postmenstruellen Alter (GA plus chronologisches Alter) unter 32 Wochen liegen keine klinischen Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

*Säuglinge, bei denen eine Herzoperation mit einem kardiopulmonalen Bypass durchgeführt wird*  
Bei Säuglingen, bei denen während der RSV-Saison eine Herzoperation mit einem kardiopulmonalen Bypass durchgeführt wird, wird eine zusätzliche Dosis von 105 mg empfohlen, sobald der Säugling nach der Operation stabil ist, um einen ausreichenden Clesrovimab-Serumspiegel sicherzustellen.

*Kinder im Alter von 1 Jahr bis 18 Jahre*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Clesrovimab bei Kindern im Alter von 1 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Enflonsia darf ausschließlich als intramuskuläre Injektion angewendet werden.

Das Arzneimittel ist intramuskulär durch eine medizinische Fachkraft im anterolateralen Bereich des Oberschenkels anzuwenden. Es sollte nicht in den Glutealmuskelbereich oder in Bereiche injiziert werden, in denen sich ein großer Nervenstamm und/oder ein Blutgefäß befinden könnte.

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

##### Überempfindlichkeit einschließlich Anaphylaxie

Wenn Anzeichen und Symptome einer klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion oder Anaphylaxie auftreten, ist eine geeignete Behandlung und/oder eine unterstützende Therapie einzuleiten.

##### Personen mit Thrombozytopenie und Gerinnungsstörungen

Wie bei allen intramuskulären Injektionen sollte Clesrovimab bei Säuglingen mit Thrombozytopenie oder einer Gerinnungsstörung mit Vorsicht verabreicht werden, da es bei diesen Personen nach einer intramuskulären Verabreichung zu Blutungen oder Hämatomen kommen kann.

##### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 0,14 mg Polysorbat 80 pro Dosis. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Monoklonale Antikörper haben typischerweise kein signifikantes Interaktionspotenzial, da sie Cytochrom-P450-Enzyme nicht direkt beeinflussen und keine Substrate hepatischer oder renaler Transporter sind. Indirekte Effekte auf Cytochrom-P450-Enzyme sind unwahrscheinlich, da das Ziel von Clesrovimab ein exogenes Virus ist. Clesrovimab hat keinen Einfluss auf den diagnostischen Nachweis mittels Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) oder auf RSV-Antigen-Schnelltests, die kommerziell erhältliche Antikörper verwenden, die auf die Antigenstelle 0, I, II, III oder V des RSV-Fusionsproteins (F) abzielen. Sind die Ergebnisse eines RSV-Diagnostetests mittels Antigen-Schnelltests negativ, obwohl klinische Beobachtungen mit einer RSV-Infektion vereinbar sind, wird empfohlen, dies durch einen RT-PCR-basierten Test zu bestätigen.

##### Gleichzeitige Anwendung mit Kinderimpfstoffen

Da Clesrovimab ein monoklonaler Antikörper zur RSV-spezifischen passiven Immunisierung ist, ist nicht zu erwarten, dass es die aktive Immunantwort auf gleichzeitig angewendete Impfstoffe beeinflusst.

Zur gleichzeitigen Verabreichung mit Impfstoffen liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. In klinischen Studien, in denen Clesrovimab zusammen mit üblichen Kinderimpfstoffen angewendet wurde, war das Sicherheitsprofil des gleichzeitig angewendeten Regimes ähnlich dem Sicherheitsprofil, wenn Clesrovimab und die Kinderimpfstoffe getrennt voneinander angewendet wurden. Clesrovimab kann gleichzeitig mit Kinderimpfstoffen angewendet werden.

Wenn Clesrovimab gleichzeitig mit Impfstoffen zur Injektion angewendet wird, ist es in einer getrennten Spritze und an einer anderen Injektionsstelle zu injizieren. Es ist nicht mit Impfstoffen oder anderen Arzneimitteln in derselben Spritze oder Durchstechflasche zu mischen (siehe Abschnitt 6.2).

Es liegen keine Daten hinsichtlich des Austauschs von Palivizumab durch Clesrovimab vor, sofern eine Prophylaxebehandlung mit Palivizumab für die RSV-Saison begonnen wird.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Nicht zutreffend.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Nicht zutreffend.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Schmerzen an der Injektionsstelle (6,5 %), Erythem an der Injektionsstelle (4,4 %), Schwellung an der Injektionsstelle (3,2 %) und Ausschlag (2,3 %). Die meisten (> 96 %) Nebenwirkungen waren von leichter bis mittlerer Intensität.

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit wurde an 2 854 Säuglingen untersucht, die Clesrovimab in klinischen Studien der Phase 2b/3 und Phase 3 erhielten (Studie 004 bzw. Studie 007) (siehe Abschnitt 5.1).

Tabelle 1 zeigt die Nebenwirkungen, die bei 2 409 frühgeborenen und reifgeborenen Säuglingen (Gestationsalter [GA]  $\geq$  29 Wochen), die Clesrovimab erhielten, berichtet wurden.

Nebenwirkungen, die unter Clesrovimab berichtet wurden, sind nach MedDRA-Systemorganklassen klassifiziert und nach abnehmender Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 1: Nebenwirkungen**

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag*	Häufig
	Urtikaria	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle <sup>†</sup>	Häufig
	Erythem an der Injektionsstelle <sup>†</sup>	Häufig
	Schwellung an der Injektionsstelle <sup>†</sup>	Häufig

\*Ausschlag wurde mittels der folgenden zusammengefassten bevorzugten Begriffe definiert, die innerhalb von 14 Tagen nach der Gabe auftraten: Ausschlag, erythematöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, vesikulärer Ausschlag, allergische Dermatitis und Medikamentenausschlag.

<sup>†</sup>Strukturiert erfragt an Tag 1 bis Tag 5 nach Anwendung der Dosis

Das Sicherheitsprofil von Clesrovimab bei 445 Säuglingen mit einem erhöhten Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung in ihrer ersten Saison (Studie 007, siehe Abschnitt 5.1) war dem von Palivizumab (450 Säuglinge) ähnlich und entspricht dem Sicherheitsprofil von Clesrovimab bei Säuglingen in Studie 004.

Schwerwiegende Nebenwirkungen, über die bei sehr frühgeborenen Säuglingen mit einem Gestationsalter  $< 29$  Wochen berichtet wurde, waren hinsichtlich Anzahl und Art zwischen den Empfängern von Clesrovimab (21/97 Teilnehmer) und Palivizumab (31/108 Teilnehmer) ähnlich.

Subgruppenanalysen nach Altersgruppen bei der Randomisierung ( $< 3$  Monate;  $\geq 3$  bis  $\leq 6$  Monate und  $> 6$  Monate) in Studie 004 und Studie 007 zeigten ähnliche Sicherheitsprofile in den Clesrovimab- und Kontrollgruppen (siehe Abschnitt 5.1) über die Altersgruppen hinweg in jeder Studie.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung mit Clesrovimab. Im Fall einer Überdosierung sollte das Kind hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen überwacht werden und, falls erforderlich, eine symptomatische Behandlung erhalten.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immenserum und Immunglobuline, antivirale monoklonale Antikörper, ATC-Code: J06BD10

## Wirkmechanismus

Clesrovimab ist ein vollständig humaner, neutralisierender monoklonaler Immunglobulin-G1-kappa (IgG1 $\kappa$ )-Antikörper mit einer dreifachen Aminosäuresubstitution (YTE) in der Fc-Region, was die Bindung an den neonatalen Fc-Rezeptor erhöht und so zu einer verlängerten Serumhalbwertszeit führt. Clesrovimab sorgt für passive Immunisierung, indem es das Fusionsprotein (F) der äußeren RSV-Membran angreift und so das Eindringen des Virus in die Zellen verhindert.

Clesrovimab bindet an ein konserviertes Epitop an der Antigenbindungsstelle IV des Fusions-F-Proteins. Clesrovimab bindet sowohl an das RSV-Präfusions-F-Glykoprotein als auch an das Postfusions-F-Glykoprotein mit Gleichgewichtdissoziationskonstanten von  $KD = 71 \text{ pM}$  bzw.  $480 \text{ pM}$ .

RSV-A- und -B-Isolate wurden *in vitro* durch Clesrovimab gleich wirksam neutralisiert.

## Pharmakodynamische Wirkungen

### *Antivirale Aktivität*

Mithilfe eines In-vitro-Infektionsneutralisationstests wurde die Wirksamkeit von Clesrovimab gegen die RSV-Stämme A und B unter Verwendung von HEP-2-Zellen bestimmt. Im Labor neutralisierte Clesrovimab RSV-A- und RSV-B-Stämme mit  $IC_{50}$  (mittlere inhibitorische Konzentration)  $\pm$  SD-Werten (Standardabweichung) von  $6,0 \pm 4,3$  bzw.  $3,0 \pm 2,0 \text{ ng/ml}$ .

Clesrovimab wurde anhand eines ähnlichen *in-vitro*-Tests auf seine Fähigkeit untersucht, 47 klinische RSV-Isolate zu neutralisieren. Die  $IC_{50}$ -Werte reichten von  $0,18 \text{ ng/ml}$  bis  $11,11 \text{ ng/ml}$  für RSV-A und von  $0,58 \text{ ng/ml}$  bis  $29,65 \text{ ng/ml}$  für RSV-B. Der Pool der klinischen Isolate bestand aus einem breiten Spektrum klinischer RSV, die zwischen 1987 und 2016 isoliert wurden. Aktuelle klinische Isolate (RSV A und RSV B) aus den Jahren 2016 bis 2021 wurden im Vergleich zu den Referenz-RSV-Stämmen gleich wirksam durch Clesrovimab neutralisiert. Clesrovimab neutralisiert das Virus, ohne dass eine Fc-Effektor-Funktion erforderlich ist.

### *Antivirale Resistenz*

#### In der Zellkultur

Monoklonale antikörperresistente Virusmutanten (MARMs) wurden nach serieller Infektion in Zellkulturen mit RSV-A oder RSV-B identifiziert. Nach 6 Runden serieller Infektion wurden vier RSV-Stamm-A-MARMs für Clesrovimab erzeugt. Die 4 MARM-Viren wurden vor ihrer Charakterisierung weiteren 3 Runden serieller Infektion unterzogen. Die 4 RSV-A-MARMs wurden sequenziert und wiesen Substitutionen in der für Clesrovimab bekannten Bindungsepitopregion G446E, S443P und K445N, S443P und G446E oder S443P auf. Ein *in-vitro*-Test bestätigte, dass Clesrovimab die 4 MARMs nicht neutralisieren konnte. Ein RSV-B-MARM wurde nach 9 Runden serieller Infektion identifiziert. Es wurde festgestellt, dass das RSV-B-MARM eine Substitution in der für Clesrovimab bekannten Bindungsepitopregion S443P aufwies.

#### In Beobachtungsstudien

In Sequenzen, die in der GenBank-Datenbank gemeldet waren, war das RSV-Bindungsepitop für Clesrovimab hoch konserviert (99,8 %). Dreizehn Clesrovimab-Epitopvarianten wurden identifiziert, darunter 1 Variante, I432T, die in 5 RSV-A- und 1 RSV-B-Probe (0,04 %) identifiziert wurde. Diese Variante reduzierte die neutralisierenden Aktivitäten von Clesrovimab um das 4-Fache (RSV-A) und 1,6-Fache (RSV-B). Die Variante I432T zeigte eine verringerte Aktivität im Vergleich zum Wildtyp-Virus. Zwei RSV-A-MARMs wurden mit einer Substitution an Position 446 (G446E) identifiziert. Diese Substitution wurde in 3 GenBank-Varianten-RSV-A-F-Sequenzen (0,02 %) in der Datenbank gefunden. Die *in-vitro*-Daten für das RSV A-MARM-Virus mit der G446E-Substitution weisen auf eine verringerte Aktivität im Vergleich zum Wildtyp-RSV-Stamm-A hin und es ist weniger wahrscheinlich, dass es die Zirkulation in aufeinanderfolgenden Saisons dominiert als der Wildtyp.

In einer globalen Überwachungsstudie, die zwischen 2019 und 2023 in 8 Ländern durchgeführt wurde, die sowohl die nördliche als auch die südliche Hemisphäre umfassten, war die Clesrovimab-Bindungsstelle hochkonserviert (100 %). Es wurden 652 RSV-positive klinische Proben von Personen

unterschiedlichen Alters gesammelt. Davon bestanden die 555 RSV-positiven sequenzierten klinischen Proben aus 300 RSV A (54 %) und 255 RSV B (46 %). In der Clesrovimab-Bindungsstelle wurden keine Sequenzvarianten identifiziert.

#### In klinischen Studien

In Studie 004 und Studie 007 waren Resistenzsubstitutionen nicht mit der Entwicklung einer RSV-assoziierten Erkrankung verbunden. Virale genotypische Testung von RSV-positiven Nasenabstrichen zeigten, dass die Mehrheit der Substitutionen der Clesrovimab-Bindungsstelle (IV) den Rest G446 betraf, was zu folgenden Substitutionen führte: G446E, G446R oder G446W (RSV A) und G446E oder G446R (RSV B). Die G446E-Substitution wurde zuvor in der GenBank-Datenbank und der RSV-MARM-Studie gefunden. In Studie 004 gab es einen Fall einer RSV-assoziierten Hospitalisierung (RSV A) mit der Substitution G446W. Es gab keine Fälle einer RSV-assoziierten, medizinisch betreuten unteren Atemwegsinfektion (medically attended lower respiratory infection, MALRI), die im Zusammenhang mit einer G446-Substitution stand. In Studie 007 wiesen ein Fall von RSV-assoziiierter MALRI (RSV A) und ein Fall von RSV-assoziiierter schwerer MALRI (RSV B) bei Clesrovimab-Teilnehmern innerhalb von 2 Wochen nach der Gabe die G446R-Substitution auf. Im Placebo- oder Palivizumab-Behandlungsarm wurden keine G446-Substitutionen festgestellt.

#### Kreuzresistenz

Clesrovimab neutralisierte sowohl Palivizumab- als auch Nirsevimab-resistente Isolate. Clesrovimab war 5,2-mal bzw. 1,7-mal wirksamer gegen die N262Y RSV A- und RSV B-Palivizumab-resistenten klinischen Isolatstämme im Vergleich zu den RSV A- bzw. B-Referenzstämmen. Nirsevimab-resistente Mutanten von RSV B-Stämmen (N208S, I64T+K68E, I64T+K68E+I206M+Q209R), die in der Klinik beobachtet wurden, wurden durch Clesrovimab im Vergleich zum RSV B-Wildtyp-Kontrollvirus gleich wirksam neutralisiert. Die Wirksamkeit gegen L204S+I206M+Q209R+S211N RSV B-Mutante war aufgrund unzureichenden Wachstums des Virus nicht bestimmbar.

#### Immunogenität

In Studie 004 und Studie 007 waren 12,0 % (124/1 033) bzw. 13,0 % (34/261) der Teilnehmer, die Clesrovimab erhielten, bis Tag 240 Anti-Drug-Antikörper (ADA)-positiv.

Es wurden keine Auswirkungen von ADA auf die Pharmakokinetik, die RSV-Serumneutralisierungsaktivität oder die Sicherheit von Clesrovimab während der ersten RSV-Saison festgestellt. Der Einfluss von ADA auf die Wirksamkeit konnte nicht festgestellt werden.

#### Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Clesrovimab wurden in den klinischen Studien 004 und 007 bei Frühgeborenen und Reifgeborenen untersucht.

#### *Wirksamkeit gegen RSV-assoziierte MALRI, Hospitalisierung und schwere MALRI bei Neugeborenen und Säuglingen zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison (Studie 004)*

Studie 004 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie der Phase 2b/3, die in 22 Ländern der nördlichen und südlichen Hemisphäre durchgeführt wurde, um die Wirksamkeit von Clesrovimab bei gesunden frühgeborenen und mittelfrühgeborenen Säuglingen ( $\geq 29$  bis  $< 35$  Wochen GA) sowie spät frühgeborenen und reifgeborenen Säuglingen ( $\geq 35$  Wochen GA) zu untersuchen. Die Teilnehmer wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten per intramuskulärer Injektion eine 105 mg-Dosis Clesrovimab ( $n = 2\ 412$ , darunter 422 frühgeborene und mittelfrühgeborene Säuglinge) oder ein Placebo mit Kochsalzlösung ( $n = 1\ 202$ , darunter 209 frühgeborene und mittelfrühgeborene Säuglinge).

Unter den Teilnehmern, die Clesrovimab oder eine Kochsalzlösung als Placebo erhielten, betrug das mediane Alter der Säuglinge 3,1 Monate (Bereich: 0 bis 12 Monate); 14,9 % waren  $\leq 1$  Monat alt; 34,5 % waren  $> 1$  bis  $\leq 3$  Monate alt; 30,6 % waren  $> 3$  bis  $\leq 6$  Monate alt; 20,1 % waren  $> 6$  Monate alt und 51,1 % waren männlich. Von diesen Teilnehmern hatten 17,5 % eine GA von mindestens 29 Wochen bis weniger als 35 Wochen und 82,5 % eine GA von mindestens 35 Wochen. Das mediane Körpergewicht betrug 5,8 kg (Bereich: 1,6 bis 11,9 kg). Die ethnische Verteilung war wie folgt:

45,2 % waren Weiße; 26,6 % waren Asiaten; 13,8 % waren Schwarze oder Afroamerikaner; 12,2 % gehörten mehreren ethnischen Zugehörigkeiten an und 1,9 % waren amerikanische Indigene oder Ureinwohner Alaskas; 28,1 % waren hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung.

Der primäre Endpunkt war die Inzidenz einer mit RSV-assoziierten MALRI, charakterisiert durch Husten oder Atembeschwerden und erforderlichenfalls  $\geq 1$  LRI-Indikator (Giemen, Lungenrasseln/Knistern) oder Schweregrad (Trichterbrust/Retraktion, Hypoxämie, Tachypnoe, Dehydratation wegen Atemwegssymptomen) bis 150 Tage nach Anwendung. Medizinisch betreut (Medically attended; MA) umfasst alle Besuche von medizinischem Fachpersonal in Einrichtungen wie Ambulanzen, klinischen Studienzentren, der Notaufnahme, dem Notfallzentrum und/oder dem Krankenhaus. Das statistische Erfolgskriterium erforderte eine Untergrenze des 95 %-KI der Wirksamkeit von über 25 %.

RSV-bedingte Hospitalisierung bis 150 Tage nach der Anwendung und RSV-bedingte MALRI bis 180 Tage nach der Anwendung wurden ebenfalls als sekundäre Endpunkte ausgewertet. Als RSV-bedingte Hospitalisierung galt eine Hospitalisierung aufgrund von Atemwegssymptomen mit einem positiven RSV-Test. Für RSV-bedingte Hospitalisierung bis 150 Tage war als statistisches Erfolgskriterium eine Untergrenze des 95 %-KI der Wirksamkeit von über 0 % erforderlich.

RSV-assoziierte schwere MALRI, ein vorab festgelegter explorativer Endpunkt, gekennzeichnet durch 1) Husten oder Atembeschwerden und 2) schwere Hypoxämie oder die Notwendigkeit von zusätzlichem Sauerstoff oder mechanischer Beatmungsunterstützung, wurde bis 150 Tage nach der Anwendung ausgewertet.

Alle ausgewerteten Wirksamkeitseindpunkte erforderten eine RSV-positive RT-PCR-Nasopharyngealprobe (NP).

Tabelle 2 zeigt die Wirksamkeitsergebnisse für RSV-assoziierte Krankheitsendpunkte in der Reihenfolge zunehmender Schwere bei frühgeborenen und reifgeborenen Säuglingen von Tag 1 bis Tag 150 nach der Anwendung.

**Tabelle 2: Inzidenz von RSV-assoziierten Erkrankungen bei frühgeborenen und reifgeborenen Säuglingen Tag 1 bis Tag 150 nach der Anwendung der Dosis (Studie 004)**

RSV-assoziiertes Endpunkt	Clesrovimab (n=2 398)		Placebo (n=1 201)		Wirksamkeit (95 %-KI)*
	Fallzahl	Inzidenzrate über 5 Monate	Fallzahl	Inzidenzrate über 5 Monate	
MALRI (erfordert $\geq 1$ LRI-Indikator oder Schweregrad)	60	0,026	74	0,065	60,4 % (44,1; 71,9) †
Hospitalisierung‡	9	0,004	28	0,024	84,2 % (66,6; 92,6) †
Schwere MALRI§	2	0,001	12	0,01	91,7 % (62,9; 98,1)

n=Anzahl der Teilnehmer, die für die Aufnahme in die vollständige Analysepopulation infrage kommen.

\*Basierend auf der relativen Risikoreduktion gegenüber Placebo. Schätzung und 95 %-KI der Wirksamkeit wurden anhand der modifizierten Poisson-Regression mit robuster Varianzmethode geschätzt.

†Vordefinierte kontrollierte Multiplizität; p-Wert < 0,001.

‡Eine explorative Analyse bewertete RSV-assoziierte LRI- Hospitalisierung, die durch Husten oder Atembeschwerden gekennzeichnet waren und  $\geq 1$  Indikator für LRI oder Schweregrad bei hospitalisierten Säuglingen mit einer RSV-positiven RT-PCR-NP-Probe (5 Fälle/2 398 im Clesrovimab-Arm und 27 Fälle/1 201 im Placebo-Arm; Endpunkt nicht multiplizitätskontrolliert) erforderten. Die geschätzte Wirksamkeit lag bei 90,9 % (95 %-KI: 76,2; 96,5).

§Explorativer Wirksamkeitseindpunkt, ohne Kontrolle der Multiplizität.

Subgruppenanalysen des primären Wirksamkeitsendpunkts der RSV-assoziiertes MALRI nach Gestationsalter, chronologischem Alter, Körpergewicht, Geschlecht, Ethnie und Region zeigten Ergebnisse, die mit der Gesamtbevölkerung übereinstimmen.

Bei einer Analyse über 180 Tage nach der Anwendung lag die geschätzte Wirksamkeit für RSV-assoziiertes MALRI (für die  $\geq 1$  Indikator für LRI oder Schweregrad erforderlich ist) bei 59,5 % (95 %-KI: 43,3; 71,1).

Die Inzidenzraten von RSV-assoziiertes MALRI (für die  $\geq 1$  Indikator für LRI oder Schweregrad erforderlich ist) in der zweiten Saison ohne zusätzliche Prophylaxe (zwischen Tag 365 und Tag 515 nach der Anwendung) waren zwischen Clesrovimab-Empfängern (53 Ereignisse/1008 Teilnehmer, Inzidenz = 0,055 über 5 Monate) und Placebo-Empfängern (26 Ereignisse/501 Teilnehmer, Inzidenz = 0,054 über 5 Monate) ähnlich.

*Wirksamkeit gegen RSV-bedingte MALRI und Hospitalisierung bei Säuglingen mit erhöhtem Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison (Studie 007)*

Studie 007 ist eine randomisierte, teilweise verblindete, Palivizumab-kontrollierte, multizentrische Studie der Phase 3, die in 27 Ländern der nördlichen und südlichen Hemisphäre durchgeführt wurde, um die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Clesrovimab bei frühgeborenen ( $< 29$  Wochen GA) oder mittelfrühgeborenen Säuglingen ( $\geq 29$  bis  $\leq 35$  Wochen GA) und Säuglingen mit chronischer Lungenerkrankung aufgrund von Frühgeburt oder angeborenem Herzfehler jeglicher GA, die bei Eintritt in ihre erste RSV-Saison ein erhöhtes Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung haben, zu bewerten. Die Teilnehmer wurden randomisiert und erhielten Clesrovimab (n=446, darunter 176 Säuglinge mit chronischer Lungenerkrankung (CLD) aufgrund von Frühgeburt oder hämodynamisch signifikantem angeborenem Herzfehler (CHD) und 270 frühgeborene oder mittelfrühgeborene Säuglinge ( $\leq 35$  Wochen GA) ohne CLD durch Frühgeburt oder CHD) oder Palivizumab (n=450, darunter 175 Säuglinge mit CLD aufgrund von Frühgeburt oder CHD und 275 frühgeborene oder mittelfrühgeborene Säuglinge ( $\leq 35$  Wochen GA) ohne CLD aufgrund von Frühgeburt oder CHD) per intramuskulärer Injektion. Die Teilnehmer, die für Clesrovimab randomisiert waren, erhielten an Tag 1 eine einmalige Dosis von 105 mg, gefolgt von einer Dosis Placebo einen Monat später; Palivizumab wurde an Tag 1 und danach jeden Monat angewendet, insgesamt 3 bis 5 Dosen von 15 mg/kg.

Unter den Teilnehmern, die Clesrovimab oder Palivizumab erhielten, betrug das mediane Alter der Säuglinge 2,5 Monate (Bereich: 0 bis 12 Monate); 14,3 % waren  $\leq 1$  Monat alt; 44,3 % waren  $> 1$  bis  $\leq 3$  Monate alt; 30,6 % waren  $> 3$  bis  $\leq 6$  Monate alt; 10,8 % waren  $> 6$  Monate alt und 49,8 % waren männlich. Von diesen Teilnehmern hatten 27,9 % CLD, 11,3 % hatten CHD, 5,6 % hatten eine GA von weniger als 29 Wochen und weder eine CLD noch eine CHD und 55,2 % hatten ein GA von mindestens 29 Wochen und weder eine CLD noch eine CHD. Das mediane Körpergewicht betrug 3,3 kg (Bereich: 1,1 bis 9,6 kg). Die ethnische Verteilung war wie folgt: 52,2 % waren Weiße; 18,1 % waren Asiaten; 15,4 % waren Schwarze oder Afroamerikaner; 12,2 % gehörten mehreren ethnischen Zugehörigkeiten an und 1,3 % waren amerikanische Indigene oder Ureinwohner Alaskas; 31,7 % waren hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung.

Die Wirksamkeit von Clesrovimab bei Säuglingen mit erhöhtem Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung wurde durch Extrapolation der Wirksamkeit von Clesrovimab von Studie 004 auf Studie 007 auf der Grundlage pharmakokinetischer Exposition bestimmt (siehe Abschnitt 5.2). In Studie 007 betrug die Inzidenzrate von RSV-assoziiertes MALRI (erfordert  $\geq 1$  Indikator für LRI oder Schweregrad) bis 150 Tage nach Anwendung 3,6 % (95 %-KI: 2,0; 6,0; 14 Fälle/443 im Analysesatz) im Clesrovimab-Arm und 3,0 % (95 %-KI: 1,6; 5,3; 12 Fälle/437 im Analysesatz) im Palivizumab-Arm. Die Inzidenzrate von RSV-assoziiertes Hospitalisierung bis 150 Tage nach Anwendung betrug 1,3 % (95 %-KI: 0,4; 3,0; 5 Fälle/443 im Analysesatz) im Clesrovimab-Arm und 1,5 %; (95 %-KI: 0,6; 3,3; 6 Fälle/437 im Analysesatz) im Palivizumab-Arm.

### *Schutzdauer*

Basierend auf den klinischen Wirksamkeitsdaten aus Studie 004 könnte die durch eine Einzeldosis Clesrovimab gewährte Schutzdauer bis zu 6 Monate betragen. Diese Einschätzung wird jedoch durch die geringe Anzahl von Ereignissen, die erst nach 5 Monaten nach der Gabe auftraten, eingeschränkt.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakokinetik (PK) von Clesrovimab ist nach einer einmaligen, intramuskulären Gabe von Dosen zwischen 20 mg und 210 mg bei Säuglingen ungefähr dosisproportional.

### Resorption

Die geschätzte absolute Bioverfügbarkeit von Clesrovimab beträgt 77,8 % und die mediane (Bereich) Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration beträgt 6,5 (4,7; 11,0) Tage.

### Verteilung

Das geschätzte apparente Verteilungsvolumen von Clesrovimab beträgt 830 ml für einen typischen Säugling mit einem Gewicht von 5 kg.

### Biotransformation

Clesrovimab wird über katabolische Wege in kleine Peptide abgebaut.

### Elimination

Die terminale Halbwertszeit von Clesrovimab beträgt ungefähr 44,0 Tage und die geschätzte apparente Clearance beträgt 19,7 ml/Tag für einen typischen Säugling mit einem Gewicht von 5 kg. Wie auch bei anderen monoklonalen Antikörpern ist die Clesrovimab-Clearance bei jüngeren Säuglingen und/oder Säuglingen mit geringerem Körpergewicht geringer.

### Besondere Patientengruppen

Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Clesrovimab aufgrund der ethnischen Zugehörigkeit oder der Anfälligkeit für schwere RSV-Erkrankungen (d. h. CLD, CHD oder GA < 29 Wochen) beobachtet. Es wurden keine klinischen Studien durchgeführt, um die Auswirkungen einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung zu untersuchen. Eine Auswirkung einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Clesrovimab wird nicht erwartet.

### Pharmakokinetische/Pharmakodynamische Zusammenhänge

Der RSV-serumneutralisierende Antikörpertiter (SNA-Titer) korreliert mit der Serumkonzentration von Clesrovimab. Nach intramuskulärer Gabe von Clesrovimab bei Säuglingen wurden die RSV-neutralisierenden Antikörpertiter im Serum etwa 7-fach höher als der Ausgangswert geschätzt, und zwar 4 Stunden nach der Injektion von Clesrovimab. Die maximalen Titer wurden an Tag 7 erreicht, basierend auf einem typischen Säugling mit einem Gewicht von 5 kg. An den Tagen 150 und 180 nach der Gabe von Clesrovimab wurden die RSV-neutralisierenden Antikörpertiter im Serum auf etwa das 11-Fache bzw. das 7-Fache des Ausgangswertes geschätzt.

Aufgrund der flachen Beziehung zwischen Exposition und Wirksamkeit im untersuchten Bereich der Expositionen in Studie 004 konnte kein Expositions- oder SNA-Titer-Schwellenwert identifiziert werden, der einen Schutz vor RSV-Erkrankungen gewährleistet.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Präklinische Daten aus Studien zur Verträglichkeit bei Einmaldosen, Toxizität bei wiederholter Gabe und Gewebe-Kreuzreaktivität lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Histidin  
Histidin-Hydrochlorid-Monohydrat  
Arginin-Hydrochlorid  
Saccharose  
Polysorbat 80 (E433)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

30 Monate  
Enflonsia kann bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) maximal 48 Stunden aufbewahrt werden. Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank muss es innerhalb von 48 Stunden verwendet oder entsorgt werden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.  
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.  
Nicht schütteln.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

0,7 ml Lösung in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einem Kolbenstopfen und einer Verschlusskappe mit oder ohne Nadeln.

Enflonsia ist in folgenden Packungsgrößen verfügbar:

- 1 Fertigspritze
- 1 Fertigspritze + 1 Nadel
- 1 Fertigspritze + 2 Nadeln
- 10 Fertigspritzen
- 10 Fertigspritzen + 10 Nadeln
- 10 Fertigspritzen + 20 Nadeln
- Bündelpackung mit 50 (5 Packungen zu 10) Fertigspritzen

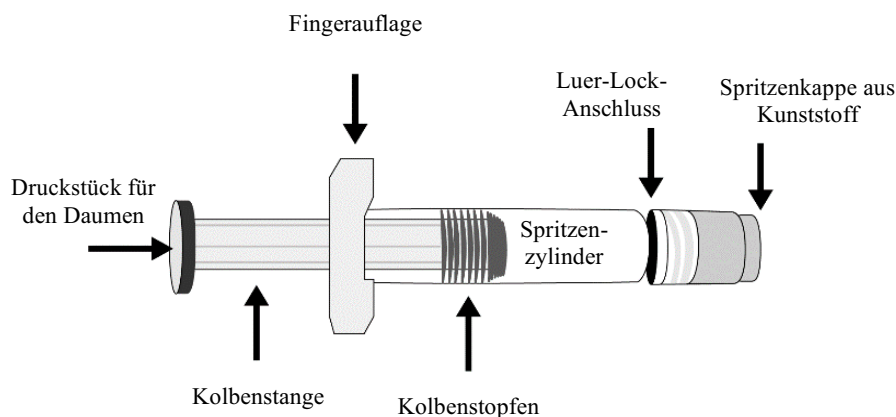
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nehmen Sie den Umkarton vor der Injektion aus dem Kühlschrank und warten Sie etwa 15 Minuten, damit die Fertigspritze Raumtemperatur annehmen kann. Parenteral anzuwendende Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf sichtbare Partikel und Verfärbungen hin zu untersuchen. Sie sind nicht anzuwenden, wenn Partikel oder Verfärbungen sichtbar sind. Enflonsia ist nicht anzuwenden, wenn die Fertigspritze heruntergefallen ist oder beschädigt wurde oder wenn das Sicherheitssiegel des Umkartons beschädigt ist oder das Verfallsdatum abgelaufen ist.

Die Bestandteile der Fertigspritze sind in Abbildung 1 dargestellt.

**Abbildung 1: Bestandteile der Fertigspritze**



**Schritt 1:** Halten Sie den Spritzenzylinder in einer Hand und schrauben Sie die Spritzenkappe ab, indem Sie sie mit der anderen Hand gegen den Uhrzeiger drehen. Entfernen Sie nicht den Luer-Lock-Anschluss und die Fingerauflage.

**Schritt 2:** Befestigen Sie eine sterile Luer-Lock-Nadel durch Drehung im Uhrzeigersinn, bis die Nadel sicher auf der Spritze aufsitzt. Sofern sie nicht beiliegt, ist aufgrund der Viskosität des Produkts eine Nadel der Stärke 25 Gauge oder größer zu verwenden.

**Schritt 3:** Geben Sie den gesamten Inhalt der Fertigspritze als intramuskuläre Injektion in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels. Das Arzneimittel sollte nicht in den Glutealmuskelbereich oder in Bereiche injiziert werden, in denen sich ein großer Nervenstamm und/oder ein Blutgefäß befinden könnte.

Enflonsia ist nur zur Einmalanwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

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

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN  
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE  
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER  
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES  
ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Lonza Biologics Inc.  
101 International Drive  
Portsmouth, NH 03801  
Vereinigte Staaten

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enflonsia 105 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Clesrovimab

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Fertigspritze enthält 105 mg Clesrovimab in 0,7 ml.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Histidin  
Histidin-Hydrochlorid-Monohydrat  
Arginin-Hydrochlorid  
Saccharose  
Polysorbat 80  
Wasser für Injektionszwecke

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung  
1 Fertigspritze  
1 Fertigspritze + 1 Nadel  
1 Fertigspritze + 2 Nadeln  
10 Fertigspritzen  
10 Fertigspritzen + 10 Nadeln  
10 Fertigspritzen + 20 Nadeln

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intramuskuläre Anwendung  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

verw. bis

## **9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Spritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht schütteln.

## **10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

## **11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Niederlande

## **12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/25/1984/001 - 1 Fertigspritze

EU/1/25/1984/002 - 1 Fertigspritze + 1 Nadel

EU/1/25/1984/003 - 1 Fertigspritze + 2 Nadeln

EU/1/25/1984/004 - 10 Fertigspritzen

EU/1/25/1984/005 - 10 Fertigspritzen + 10 Nadeln

EU/1/25/1984/006 - 10 Fertigspritzen + 20 Nadeln

## **13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

## **14. VERKAUFSABGRENZUNG**

## **15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

## **16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

## **17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR BÜNDELPACKUNG (MIT BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Enflonsia 105 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Clesrovimab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Fertigspritze enthält 105 mg Clesrovimab in 0,7 ml.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Histidin  
Histidin-Hydrochlorid-Monohydrat  
Arginin-Hydrochlorid  
Saccharose  
Polysorbat 80  
Wasser für Injektionszwecke

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung  
Bündelpackung:  
50 (5 Packungen zu 10) Fertigspritzen

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Intramuskuläre Anwendung  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis  
verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht schütteln.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/25/1984/007 - Bündelpackung mit 50 (5 Packungen zu 10) Fertigspritzen

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC

SN

NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON EINER TEILPACKUNG EINER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Enflonsia 105 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze  
Clesrovimab

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Fertigspritze enthält 105 mg Clesrovimab in 0,7 ml.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Histidin  
Histidin-Hydrochlorid-Monohydrat  
Arginin-Hydrochlorid  
Saccharose  
Polysorbat 80  
Wasser für Injektionszwecke

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Injektionslösung  
10 Fertigspritzen  
Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Intramuskuläre Anwendung  
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis  
verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht schütteln.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Niederlande

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/25/1984/007 – 10 Fertigspritzen

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT - FERTIGSPRITZE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Enflonsia 105 mg Injektion  
Clesrovimab  
i.m.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

**3. VERFALLDATUM**

verwendbar bis  
verw. bis  
EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.  
Lot

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

0,7 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

MSD

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Enflonsia 105 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Clesrovimab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihr Kind dieses Arzneimittel erhält, denn sie enthält wichtige Informationen für Sie und Ihr Kind.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Ihr Kind Nebenwirkungen zeigt, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Enflonsia und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor bei Ihrem Kind Enflonsia angewendet wird?
3. Wie und wann wird Enflonsia angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Enflonsia aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Enflonsia und wofür wird es angewendet?

Enflonsia enthält den Wirkstoff Clesrovimab. Dies ist ein Antikörper (ein Protein, das der Körper zur Bekämpfung schädlicher Keime verwendet), der hilft, Lungenerkrankungen vorzubeugen, die durch das *Respiratorische Synzytialvirus* (RSV) verursacht werden.

Es wird bei Neugeborenen und Säuglingen bis zu einem Alter von 12 Monaten angewendet, die während ihrer ersten RSV-Saison geboren werden oder in ihre erste RSV-Saison eintreten.

Die RSV-Saison ist die Zeit des Jahres, in der RSV-Infektionen am häufigsten auftreten. Normalerweise dauert sie vom Herbst bis zum Frühjahr des Folgejahres.

RSV ist ein verbreitetes Atemwegsvirus, das in der Regel Symptome verursacht, die einer gewöhnlichen Erkältung ähnlich sind, es kann aber auch die Lungen befallen. Zu den Anzeichen einer RSV-Infektion können eine laufende Nase, Probleme beim Füttern, Atembeschwerden, Husten, Niesen, pfeifendes Atmen (pfeifendes Geräusch beim Atmen) oder Fieber gehören.

Jeder kann sich mit RSV infizieren. Fast alle Kinder bekommen bis zum Alter von 2 Jahren eine RSV-Infektion. Während sich die meisten schnell erholen, kann RSV schwere Erkrankungen wie eine Entzündung der kleinen Atemwege in der Lunge (Bronchiolitis) und eine Lungeninfektion (Lungenentzündung, Pneumonie) verursachen, die zu einem Krankenhausaufenthalt (Hospitalisierung) und sogar zum Tod führen können. Am stärksten gefährdet sind Neugeborene und Säuglinge im Alter bis zu 12 Monaten, insbesondere solche im Alter von 6 Monaten und jünger, sowie Kinder mit medizinischen Anfälligkeiten, wie beispielsweise Frühgeborene oder Kinder mit Herz- oder Lungenproblemen.

## **2. Was sollten Sie beachten, bevor bei Ihrem Kind Enflonsia angewendet wird?**

### **Enflonsia darf nicht angewendet werden**

Enflonsia sollte nicht bei Ihrem Kind angewendet werden, wenn es allergisch gegen Clesrovimab oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist.

Informieren Sie den Arzt Ihres Kindes, den Apotheker oder das medizinische Fachpersonal über alle Erkrankungen oder Allergien, die Ihr Kind hat oder hatte.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bei Enflonsia können schwere allergische Reaktionen auftreten. Bitte sprechen Sie mit dem Arzt ihres Kindes oder suchen Sie umgehend medizinische Hilfe auf, wenn Ihr Kind Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion zeigt, wie z. B.

- Schwellung des Gesichts, des Mundes oder der Zunge
- Schwierigkeiten beim Schlucken oder Atmen
- Reaktionslosigkeit
- Bläuliche Verfärbung der Haut, der Lippen oder unter den Fingernägeln
- Muskelschwäche
- Starker Ausschlag, Nesselsucht oder Juckreiz

Sprechen Sie mit dem Arzt Ihres Kindes, bevor bei Ihrem Kind Enflonsia angewendet wird, wenn es Blutungsprobleme hat, leicht blaue Flecken bekommt oder Medikamente zur Vorbeugung von Blutgerinnseln erhält.

### **Kinder und Jugendliche**

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht bei Kindern im Alter zwischen 1 und 18 Jahren an. In dieser Altersgruppe wurde es nicht untersucht.

### **Anwendung von Enflonsia zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie den Arzt ihres Kindes oder den Apotheker, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel anwendet, kürzlich andere Arzneimittel angewendet hat oder beabsichtigt ist, dass es andere Arzneimittel anwendet.

Enflonsia kann zur gleichen Zeit zusammen mit Impfstoffen, die Teil der nationalen Impfempfehlungen sind, gegeben werden.

### **Enflonsia enthält Polysorbat 80**

Dieses Arzneimittel enthält 0,14 mg Polysorbat 80 pro Dosis. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Teilen Sie dem Arzt Ihres Kindes mit, ob bei Ihrem Kind in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

## **3. Wie und wann wird Enflonsia angewendet?**

Enflonsia wird von medizinischem Fachpersonal als Injektion in den Muskel gegeben. Es wird in der Regel in den Oberschenkel gespritzt.

Die empfohlene Dosis beträgt 105 mg als einmalige Injektion. Diese wird vor Beginn oder während der RSV-Saison gegeben.

Der Arzt Ihres Kindes kann Ihnen sagen, wann die RSV-Saison in Ihrer Gegend beginnt.

Wenn Ihr Kind aufgrund bestimmter Herzerkrankungen für eine Operation vorgesehen ist, muss Ihr Arzt Ihrem Kind nach der Operation möglicherweise eine zusätzliche Injektion Enflonsia geben.

Ihr Kind kann möglicherweise trotz Gabe dieses Arzneimittels an RSV erkranken. Sprechen Sie mit dem medizinischen Fachpersonal Ihres Kindes darüber, auf welche Anzeichen zu achten ist.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bei Ihrem Kind bemerken, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes, den Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Kindern betreffen)

- Schmerzen, Rötung (Erythem) oder Schwellung an der Stelle, wo Ihr Kind die Injektion erhalten hat
- Ausschlag

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Kinder betreffen)

- Rote, juckende, geschwollene Hautstellen; auch Nesselsucht genannt.

#### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie bei Ihrem Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

#### **5. Wie ist Enflonsia aufzubewahren?**

Der Arzt Ihres Kindes, der Apotheker oder das medizinische Fachpersonal ist verantwortlich für die ordnungsgemäße Aufbewahrung dieses Arzneimittels und die Entsorgung von nicht verwendetem Arzneimittel. Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“, „verw. bis“ oder „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren. Nach Entnahme aus dem Kühlschrank muss das Arzneimittel innerhalb von 48 Stunden verwendet oder andernfalls entsorgt werden.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht schütteln.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Enflonsia enthält

- Der Wirkstoff ist Clesrovimab. Eine Fertigspritze mit 0,7 ml enthält 105 mg Clesrovimab.
- Die sonstigen Bestandteile sind Histidin, Histidin-Hydrochlorid-Monohydrat, Arginin-Hydrochlorid, Saccharose, Polysorbat 80 (E433) (siehe Abschnitt 2 „Enflonsia enthält Polysorbat 80“) und Wasser für Injektionszwecke.

### Wie Enflonsia aussieht und Inhalt der Packung

Enflonsia ist eine klare bis leicht schimmernde, farblose bis leicht gelbliche Injektionslösung.

Enflonsia ist in folgenden Packungsgrößen verfügbar:

- 1 Fertigspritze
- 1 Fertigspritze + 1 Nadel
- 1 Fertigspritze + 2 Nadeln
- 10 Fertigspritzen
- 10 Fertigspritzen + 10 Nadeln
- 10 Fertigspritzen + 20 Nadeln
- Bündelpackung bestehend aus 5 Umkartons, mit jeweils 10 Fertigspritzen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### **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](mailto:medinfo@msd.de)

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel: +372 614 4200  
[dpoc.estonia@msd.com](mailto:dpoc.estonia@msd.com)

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
[dpoc.greece@msd.com](mailto:dpoc.greece@msd.com)

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
[msd\\_info@msd.com](mailto:msd_info@msd.com)

**France**

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

**Hrvatska:**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
[dpoc.croatia@msd.com](mailto:dpoc.croatia@msd.com)

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
[medinfo\\_ireland@msd.com](mailto:medinfo_ireland@msd.com)

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
[dpoc\\_austria@msd.com](mailto:dpoc_austria@msd.com)

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 51 00  
[msdpolska@msd.com](mailto:msdpolska@msd.com)

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
[inform\\_pt@msd.com](mailto:inform_pt@msd.com)

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
[dpoc\\_czechslovak@msd.com](mailto:dpoc_czechslovak@msd.com)

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp &amp; Dohme Latvija

Tel.: +371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

-----

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

- Nehmen Sie den Umkarton vor der Injektion aus dem Kühlschrank und warten Sie etwa 15 Minuten, damit die Fertigspritze Raumtemperatur annehmen kann.
- Untersuchen Sie das Arzneimittel visuell auf sichtbare Partikel und Verfärbungen. Das Arzneimittel ist eine klare bis leicht schimmernde, farblose bis leicht gelbliche Lösung. Wenden Sie diese nicht an, wenn Partikel oder Verfärbungen sichtbar sind.
- Wenden Sie Enflonsia nicht an, wenn die Fertigspritze heruntergefallen ist oder beschädigt wurde oder wenn das Sicherheitssiegel des Umkartons beschädigt ist oder das Verfallsdatum abgelaufen ist.
- Halten Sie den Spritzenzylinder in einer Hand und schrauben Sie die Spritzenkappe ab, indem Sie sie mit der anderen Hand gegen den Uhrzeiger drehen. Entfernen Sie nicht den Luer-Lock-Anschluss oder die Fingerauflage.
- Befestigen Sie eine sterile Luer-Lock-Nadel durch Drehung im Uhrzeigersinn, bis die Nadel sicher auf der Fertigspritze aufsitzt. Falls nicht mitgeliefert, ist aufgrund der Viskosität des Produkts eine Nadel der Stärke 25 Gauge oder größer zu verwenden. Geben Sie den gesamten Inhalt der Fertigspritze als intramuskuläre Injektion in den anterolaterale Bereich des Oberschenkels. Das Arzneimittel sollte nicht in den Glutealmuskelbereich oder in Bereiche injiziert werden, in denen sich ein großer Nervenstamm und/oder ein Blutgefäß befinden könnte.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.