

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

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

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Enflonsia 105 mg solution injectable en seringue préremplie

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque seringue préremplie contient 105 mg de clesrovimab dans 0,7 mL.

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

### Excipient à effet notoire

Ce médicament contient 0,14 mg de polysorbate 80 pour chaque dose de 105 mg (0,7 mL).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution injectable

Solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune, avec un pH de 5,5 – 6,5, et une osmolalité de 320 – 420 mOsm/kg.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Enflonsia est indiqué pour la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS.

Enflonsia doit être utilisé conformément aux recommandations officielles en vigueur.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

#### Posologie

*Nouveau-nés et nourrissons : première saison de circulation du VRS*

La dose recommandée est de 105 mg administré en une seule injection intramusculaire (IM) de 0,7 mL.

Chez les nouveau-nés et nourrissons nés au cours de la saison de circulation du VRS, Enflonsia doit être administré dès la naissance. Chez les nourrissons nés en dehors de la saison de circulation du VRS, il doit être administré une fois avant le début de leur première saison de circulation du VRS (voir rubrique 5.1).

Le dosage chez les nourrissons dont le poids corporel est compris entre 0,5 kg et 1,1 kg est basé sur une extrapolation ; aucune donnée clinique n'est disponible. L'administration du traitement chez les nourrissons de moins de 1,1 kg est susceptible d'entraîner des expositions plus élevées que chez ceux dont le poids est supérieur. Les bénéfices et les risques de l'utilisation de clesrovimab chez les nourrissons de moins de 1,1 kg doivent être soigneusement évalués.

Les données cliniques disponibles sont limitées chez les nourrissons très grands prématurés (âge gestationnel (AG) < 29 semaines) dont l'âge chronologique est inférieur à 8 semaines. Il n'y a pas de données cliniques disponibles chez les nourrissons dont l'âge post-menstruel (AG + âge chronologique) est inférieur à 32 semaines (voir rubrique 5.1).

#### *Nourrissons subissant une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle*

Chez les nourrissons subissant une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle au cours de la phase de circulation du VRS, une dose supplémentaire de 105 mg est recommandée dès que le nourrisson est stable après l'intervention afin de garantir des taux sériques adéquats de clesrovimab.

#### *Enfants de 1 à 18 ans*

La sécurité et l'efficacité du clesrovimab chez les enfants âgés de 1 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Enflonsia doit être administré uniquement par voie intramusculaire.

Le médicament doit être administré par voie intramusculaire par un professionnel de santé, dans la partie antérolatérale de la cuisse. Il ne doit pas être injecté dans la zone du muscle fessier ni dans des zones où il pourrait y avoir un tronc nerveux important et/ou un vaisseau sanguin.

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

### **4.3 Contre-indications**

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

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Traçabilité

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

#### Hypersensibilité, notamment l'anaphylaxie

En cas d'apparition de signes et symptômes d'une réaction cliniquement significative d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie, un traitement approprié et/ou des soins de soutien doivent être initiés.

#### Personnes atteintes de thrombocytopénie et de troubles de la coagulation

Comme pour toute autre injection intramusculaire, le clesrovimab doit être administré avec prudence chez les nourrissons atteints de thrombocytopénie ou de tout trouble de la coagulation, car des saignements ou des ecchymoses peuvent survenir après une administration intramusculaire chez ces individus.

#### Excipients à effet notoire

Ce médicament contient 0,14 mg de polysorbate 80 par dose. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

#### **4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

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

Le clesrovimab n'interfère pas avec la réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse (RT-PCR) ou les tests de diagnostics rapides de détection d'antigènes du VRS qui utilisent des anticorps commercialisés ciblant le site antigénique 0, I, II, III ou V sur la protéine de fusion (F) du VRS. En cas de résultats négatifs aux tests de diagnostics rapides de détection d'antigènes du VRS et lorsque les observations cliniques sont cohérentes avec une infection au VRS, il est recommandé de confirmer les résultats par un test RT-PCR.

#### Administration concomitante avec les vaccins de l'enfance

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

L'expérience en matière d'administration concomitante avec des vaccins est limitée. Au cours des études cliniques, lorsque le clesrovimab a été administré en concomitance avec des vaccins usuels de l'enfance, le profil de tolérance du schéma coadministré était similaire au profil de tolérance du clesrovimab et des vaccins usuels de l'enfance administrés seuls. Le clesrovimab peut être coadministré avec les vaccins de l'enfance.

Lorsque le clesrovimab est coadministré avec des vaccins injectables, il doit être administré à l'aide d'une seringue différente et à un site d'injection distinct. Il ne doit pas être mélangé avec des vaccins ou des médicaments dans une même seringue ou un même flacon (voir rubrique 6.2).

Il n'existe pas de données concernant la substitution du clesrovimab par le palivizumab une fois que le traitement prophylactique a été initié avec le palivizumab lors de la saison de circulation du VRS.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

Sans objet.

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

Sans objet.

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquents étaient une douleur au site d'injection (6,5 %), l'érythème au site d'injection (4,4 %), le gonflement au site d'injection (3,2 %) et les éruptions cutanées (2,3 %). La majorité (> 96 %) des effets indésirables était d'intensité légère à modérée.

##### Liste tabulée des effets indésirables

La sécurité a été évaluée chez 2 854 nourrissons ayant reçu le clesrovimab lors des études cliniques de phase 2b/3 et phase 3 (Etude 004 et Etude 007, respectivement) (voir rubrique 5.1).

Le tableau 1 présente les effets indésirables rapportés chez 2 409 nourrissons prématurés et nés à terme (AG ≥ 29 semaines) ayant reçu du clesrovimab.

Les effets indésirables rapportés avec le clesrovimab sont répertoriés par classe de système d'organes selon la terminologie MedDRA et par ordre décroissant de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

**Tableau 1 : Effets indésirables**

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruptions cutanées*	Fréquent
	Urticaire	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection <sup>†</sup>	Fréquent
	Érythème au site d'injection <sup>†</sup>	Fréquent
	Gonflement au site d'injection <sup>†</sup>	Fréquent

\*L'éruption cutanée était définie par les termes préférentiels groupés survenant dans les 14 jours après l'administration : éruption cutanée, éruption érythémateuse, éruption papuleuse, éruption maculo-papuleuse, éruption vésiculaire, dermatite allergique et éruption d'origine médicamenteuse

<sup>†</sup>Sollicité du jour 1 au jour 5 après l'administration

Le profil de tolérance du clesrovimab chez 445 nourrissons présentant un risque accru d'infection sévère au VRS entrant dans leur première saison (Etude 007, voir rubrique 5.1) était similaire à celui du palivizumab (450 nourrissons) et cohérent avec le profil de tolérance du clesrovimab chez les nourrissons dans l'Etude 004.

Les effets indésirables graves signalés chez les nourrissons grands prématurés (AG < 29 semaines) étaient similaires en nombre et en nature entre les receveurs du clesrovimab (21/97 participants) et du palivizumab (31/108 participants).

Les analyses par sous-groupes selon les tranches d'âge lors de la randomisation (< 3 mois ; ≥ 3 à ≤ 6 mois et > 6 mois) dans l'Etude 004 et l'Etude 007 ont montré des résultats de sécurité similaires dans les groupes clesrovimab et les groupes témoins (voir rubrique 5.1) pour chaque tranche d'âge dans chaque étude.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#)\*.

## **4.9 Surdosage**

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

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Sérums immunisants et immunoglobulines, anticorps monoclonaux antiviraux, code ATC : J06BD10

## Mécanisme d'action

Le clesrovimab est un anticorps monoclonal neutralisant entièrement humain de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1κ) avec une triple substitution d'acides aminés (YTE) dans la région Fc, ce qui augmente la liaison au récepteur Fc néonatal et prolonge ainsi la demi-vie sérique. Le clesrovimab procure une immunité passive en ciblant la protéine de fusion (F) de la membrane externe du VRS afin d'empêcher l'entrée du virus dans les cellules.

Le clesrovimab se lie à un épitope conservé sur le site antigénique IV de la protéine de fusion F. Le clesrovimab se lie à la glycoprotéine F en pré-fusion et à la glycoprotéine F en post-fusion du VRS avec des constantes de dissociation à l'équilibre ( $K_D$ ) de 71 pM et 480 pM, respectivement.

*In vitro*, les isolats de VRS A et B ont été neutralisés de manière équipotente par le clesrovimab.

## Effets pharmacodynamiques

### *Activité antivirale*

Un test *in vitro* de neutralisation de l'infection a été utilisé pour déterminer l'activité du clesrovimab contre les souches A et B du VRS en utilisant des cellules HEp-2. En laboratoire, le clesrovimab a neutralisé les souches A et B du VRS avec une  $CI_{50} \pm ET$  de  $6,0 \pm 4,3$  et  $3,0 \pm 2,0$  ng/mL, respectivement. La capacité du clesrovimab à neutraliser 47 isolats cliniques de VRS a été évaluée en utilisant un test similaire *in vitro*, avec des valeurs de  $CI_{50}$  allant de 0,18 ng/mL à 11,11 ng/mL pour le VRS A et de 0,58 ng/mL à 29,65 ng/mL pour le VRS B. Le panel d'isolats cliniques comprenait une large gamme de VRS cliniques isolés entre les années 1987 et 2016. Les isolats cliniques récents (VRS A et VRS B) de 2016 à 2021 ont été neutralisés de manière équipotente par le clesrovimab par rapport aux souches de référence du VRS. Le clesrovimab neutralise le virus sans nécessiter la fonction effectrice médiée par le Fc.

### *Résistance antivirale*

#### *En culture cellulaire*

Des mutants viraux résistants aux anticorps monoclonaux (MARMs) ont été identifiés après des infections en série en culture cellulaire de VRS A ou VRS B. Quatre MARMs de la souche VRS A pour le clesrovimab ont été générés après 6 cycles d'infection en série. Les 4 virus MARMs ont été soumis à 3 cycles supplémentaires d'infection en série avant d'être traités pour caractérisation. Les 4 MARMs du VRS A ont été séquencés et ont révélé des substitutions situées dans la région de l'épitope de liaison rapportée pour le clesrovimab : G446E, S443P et K445N, S443P et G446E, ou S443P. Un test *in vitro* a confirmé que le clesrovimab n'était pas capable de neutraliser les 4 MARMs. Un MARM du VRS B a été identifié après 9 cycles d'infection en série. Le MARM du VRS B présentait une substitution située dans la région de l'épitope de liaison rapportée pour le clesrovimab : S443P.

#### *Dans des études de surveillance*

Dans les séquences disponibles dans la base de données GenBank, l'épitope de liaison du VRS pour le clesrovimab était hautement conservé (99,8 %). Treize variants de l'épitope du clesrovimab ont été identifiés, dont un variant, I432T, identifié dans 5 échantillons du VRS A et 1 échantillon du VRS B (0,04 %). Il a été démontré que ce variant réduisait l'activité neutralisante du clesrovimab de 4 fois (VRS A) et 1,6 fois (VRS B). Le variant I432T a démontré une capacité répliquative (fitness) réduite par rapport au virus sauvage. Deux MARMs du VRS A ont été identifiés avec une substitution en position 446 (G446E). Cette substitution a été identifiée dans 3 séquences du variant VRS A F (0,02 %) dans la base de données GenBank. Les données *in vitro* pour les MARM du VRS A avec la substitution G446E suggèrent une capacité répliquative (fitness) virale réduite par rapport à la souche A du VRS sauvage et sont moins susceptibles de prédominer dans la circulation au cours des saisons suivantes comparativement au type sauvage.

Dans une étude de surveillance mondiale menée entre 2019 et 2023 dans 8 pays, incluant les deux hémisphères Nord et Sud, le site de liaison du clesrovimab était hautement conservé (100 %).

652 échantillons cliniques positifs au VRS ont été prélevés auprès de personnes d'âges divers. Parmi ceux-ci, les 555 échantillons cliniques séquencés positifs au VRS comprenaient 300 VRS A (54 %) et 255 VRS B (46 %). Aucune séquence variante n'a été identifiée dans le site de liaison du clesrovimab.

#### Dans des études cliniques

Les substitutions entraînant des résistances n'étaient pas associées au développement d'une maladie associée au VRS dans l'Etude 004 et Etude 007. Le test génotypique viral des prélèvements nasaux positifs au VRS a montré que la majorité des substitutions au site (IV) de liaison du clesrovimab affectaient le résidu G446, entraînant les substitutions suivantes : G446E, G446R ou G446W (VRS A) et G446E ou G446R (VRS B). La substitution G446E a été précédemment identifiée dans la base de données GenBank et l'étude des MARM du VRS. Dans l'Etude 004, un cas d'hospitalisation lié au VRS (VRS A) avec la substitution G446W a été rapporté. Aucun cas d'infection des voies respiratoires inférieures nécessitant une prise en charge médicale associée au VRS (IVRI-PCM VRS) n'a été associée à une substitution G446. Dans l'Etude 007, 1 cas d'IVRI-PCM VRS (VRS A) et 1 cas d'IVRI-PCM VRS sévère (VRS B) ont été rapportés chez des participants porteurs de la substitution G446R dans les 2 semaines suivant l'administration de clesrovimab. Aucune substitution G446 n'a été trouvée dans le groupe placebo ou dans le groupe traité par palivizumab.

#### Résistance croisée

Le clesrovimab a neutralisé à la fois les isolats résistants au palivizumab et au nirsevimab. Le clesrovimab était 5,2 fois et 1,7 fois plus puissant sur les souches cliniques isolées, N262Y VRS A et VRS B résistantes au palivizumab, par rapport aux souches de référence de VRS A et B respectivement. Les mutants résistants au nirsevimab des souches de VRS B (N208S, I64T+K68E, I64T+K68E+I206M+Q209R), observés en clinique, ont été neutralisés de manière équivalente par le clesrovimab en comparaison au virus témoin VRS B de type sauvage. L'activité (la puissance) contre le mutant L204S+I206M+Q209R+S211N du VRS B n'a pas pu être déterminée en raison d'une croissance insuffisante du virus.

#### Immunogénicité

Dans l'Etude 004 et l'Etude 007, 12,0 % (124/1033) et 13,0 % (34/261) respectivement des participants ayant reçu le clesrovimab étaient positifs aux anticorps anti-médicament (ADA) jusqu'au jour 240.

Aucun impact des ADA n'a été identifié sur la pharmacocinétique, sur l'activité sérique neutralisante du VRS ou sur la sécurité du clesrovimab pendant la première saison de circulation du VRS. L'impact des ADA sur l'efficacité n'a pas pu être établi.

#### Efficacité clinique

L'efficacité et la sécurité du clesrovimab ont été évaluées chez des nourrissons prématurés et à terme dans les études cliniques 004 et 007.

#### *Efficacité contre les IVRI-PCM VRS, les hospitalisations VRS et les IVRI-PCM VRS sévères chez les nouveau-nés et nourrissons entrant dans leur première saison de circulation du VRS (Etude 004)*

L'Etude 004 était une étude de phase 2b/3, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, multicentrique, menée dans 22 pays des hémisphères Nord et Sud pour évaluer l'efficacité du clesrovimab chez des nourrissons grands prématurés et prématurés moyens en bonne santé ( $\geq 29$  à  $< 35$  semaines AG) et des nourrissons prématurés tardifs et nés à terme ( $\geq 35$  semaines AG). Les participants ont été randomisés selon un ratio 2:1 pour recevoir une dose de 105 mg de clesrovimab (n=2 412, dont 422 nourrissons grands prématurés et prématurés moyens) ou un placebo salin (n=1 202, dont 209 nourrissons grands prématurés et prématurés moyens) par injection intramusculaire.

Parmi les participants ayant reçu le clesrovimab ou le placebo salin, l'âge médian des nourrissons était de 3,1 mois (intervalle : 0 à 12 mois) ; 14,9 % étaient âgés  $\leq 1$  mois ; 34,5% étaient âgés  $> 1$  à  $\leq 3$  mois ; 30,6 % étaient âgés  $> 3$  à  $\leq 6$  mois ; 20,1 % étaient âgés  $> 6$  mois ; et 51,1 % étaient de sexe masculin. Parmi ces participants, 17,5 % avaient un AG  $\geq 29$  à  $< 35$  semaines et 82,5 % avaient un AG

≥ 35 semaines. Le poids corporel médian était de 5,8 kg (intervalle : 1,6 à 11,9 kg). La répartition ethnique était la suivante : 45,2 % étaient de type caucasien ; 26,6 % étaient de type asiatique ; 13,8 % étaient de type africain ou afro-américain ; 12,2 % étaient multiraciaux et 1,9 % étaient d'origine amérindienne ou natifs d'Alaska ; 28,1 % étaient de type hispanique ou latino.

Le critère principal d'évaluation était l'incidence des IVRI-PCM VRS, caractérisées par une toux ou des difficultés à respirer et nécessitant ≥ 1 indicateur de IVRI (sifflements, râles sibilants/crépitants) ou de gravité (tirage intercostal/rétractions de la paroi thoracique, hypoxémie, tachypnée, déshydratation due à des symptômes respiratoires) pendant les 150 jours suivant l'administration. La Prise en Charge Médicale (PCM) inclut toutes les visites chez un professionnel de santé dans des lieux tels que les cliniques ambulatoires, les sites d'études cliniques, les services d'urgence, les centres de soins urgents et/ou les hôpitaux. Le critère statistique de réussite exigeait que la limite inférieure de l'efficacité de l'IC 95% soit supérieure à 25%.

L'hospitalisation associée au VRS pendant les 150 jours suivant l'administration et les IVRI-PCM VRS jusqu'à 180 jours suivant l'administration ont également été évaluées comme critères secondaires. L'hospitalisation associée au VRS était définie comme une hospitalisation pour des symptômes respiratoires avec un test positif au VRS. Pour l'hospitalisation associée au VRS jusqu'à 150 jours, le critère statistique de réussite exigeait que la limite inférieure de l'IC 95% de l'efficacité soit supérieure à 0 %.

Les IVRI-PCM VRS sévères, un critère d'évaluation exploratoire prédéfini, caractérisées par 1) une toux ou des difficultés à respirer et 2) une hypoxémie sévère ou nécessité d'une supplémentation en oxygène ou d'une assistance ventilatoire mécanique, ont été évaluées pendant les 150 jours suivant l'administration.

Tous les critères d'efficacité évalués nécessitaient un échantillon nasopharyngé (NP) positif au VRS par RT-PCR.

Le tableau 2 présente les résultats d'efficacité pour les critères des maladies associées au VRS par ordre de gravité croissante, chez les nourrissons prématurés et nés à terme, du jour 1 au jour 150 après l'administration.

**Tableau 2 : Incidence des maladies associées au VRS chez les nourrissons prématurés et nés à terme du jour 1 au jour 150 après l'administration (Etude 004)**

Critère d'évaluation associé au VRS	Clesrovimab (n=2 398)		Placebo (n=1 201)		Efficacité (IC 95%)*
	Nombre de cas	Taux d'incidence sur 5 mois	Nombre de cas	Taux d'incidence sur 5 mois	
IVRI-PCM VRS (nécessitant ≥ 1 indicateur d'IVRI ou de gravité)	60	0,026	74	0,065	60,4 % (44,1; 71,9) <sup>†</sup>
Hospitalisation <sup>‡</sup>	9	0,004	28	0,024	84,2 % (66,6; 92,6) <sup>†</sup>
IVRI-PCM VRS sévère <sup>§</sup>	2	0,001	12	0,01	91,7 % (62,9; 98,1)

n=Nombre de participants éligibles pour inclusion dans l'ensemble de la population d'analyse.

\* Basé sur une réduction du risque relatif par rapport au placebo. L'estimation et l'IC95 % de l'efficacité ont été estimés à partir de la régression de Poisson modifiée avec méthode de variance robuste.

<sup>†</sup>Multiplicité pré-spécifiée contrôlée; valeur p < 0,001

<sup>‡</sup>Une analyse exploratoire a évalué l'hospitalisation pour IVRI associée au VRS caractérisée par une toux ou des difficultés à respirer et nécessitant ≥1 indicateur d'IVRI ou de sévérité chez des nourrissons hospitalisés avec un échantillon NP positif au

VRS par RT-PCR (5 cas/2398 dans le groupe clesrovimab et 27 cas/1201 dans le groupe placebo ; critère non contrôlé pour la multiplicité). L'efficacité estimée était de 90,9 % (IC 95 % : 76,2, 96,5).

<sup>§</sup>Critère d'efficacité exploratoire, pas de contrôle de la multiplicité.

Les résultats des analyses par sous-groupe du critère d'évaluation principal de l'efficacité des IVRI-PCM VRS selon l'âge gestationnel, l'âge chronologique, le poids corporel, le sexe, l'origine ethnique et la région ont montré des résultats cohérents avec ceux de la population générale.

Lors de l'analyse sur une période de 180 jours après l'administration, l'estimation de l'efficacité sur les IVRI-PCM VRS (nécessitant  $\geq 1$  indicateur d'IVRI ou de gravité) était de 59,5 % (IC 95 % : 43,3, 71,1).

Les taux d'incidence des IVRI-PCM VRS (nécessitant  $\geq 1$  indicateur d'IVRI ou de sévérité) au cours de la deuxième saison en l'absence de prophylaxie supplémentaire (du Jour 365 au Jour 515 après l'administration) étaient similaires entre le groupe clesrovimab (53 événements/1008 participants, incidence = 0,055 sur 5 mois) et le groupe placebo (26 événements/501 participants, incidence = 0,054 sur 5 mois).

*Efficacité contre les IVRI-PCM VRS et les hospitalisations VRS chez les nourrissons à risque accru de maladie à VRS sévère entrant dans leur première saison de circulation du VRS (Etude 007)*

L'Etude 007 est une étude de phase 3, randomisée, partiellement en aveugle, contrôlée par palivizumab, multicentrique, menée dans 27 pays des hémisphères Nord et Sud pour évaluer la sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique du clesrovimab chez les nourrissons grands prématurés (AG < 29 semaines) ou prématurés moyens (AG  $\geq 29$  à  $\leq 35$  semaines), ainsi que chez les nourrissons porteurs d'une maladie pulmonaire chronique du prématuré ou d'une cardiopathie congénitale, quel que soit leur âge gestationnel, qui présentent un risque accru de développer une forme sévère de maladie à VRS lors de leur première saison de circulation du VRS. Les participants ont été randomisés pour recevoir soit le clesrovimab (n=446, incluant 176 nourrissons atteints de maladie pulmonaire chronique du prématuré ou de cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative, et 270 nourrissons grands prématurés ou prématurés moyens (AG  $\leq 35$  semaines) sans maladie pulmonaire chronique du prématuré ni cardiopathie congénitale), soit le palivizumab (n=450, incluant 175 nourrissons atteints de maladie pulmonaire chronique du prématuré ou de cardiopathie congénitale, et 275 nourrissons grands prématurés ou prématurés moyens (AG  $\leq 35$  semaines) sans maladie pulmonaire chronique du prématuré ni cardiopathie congénitale) par injection intramusculaire. Les participants randomisés dans le groupe clesrovimab ont reçu une dose unique de 105 mg le jour 1, suivie d'une dose de placebo un mois plus tard ; le palivizumab a été administré le jour 1, puis chaque mois par la suite, pour un total de 3 à 5 doses de 15 mg/kg.

Parmi les participants ayant reçu le clesrovimab ou le palivizumab, l'âge médian des nourrissons était de 2,5 mois (intervalle : 0 à 12 mois) ; 14,3 % avaient  $\leq 1$  mois ; 44,3 % avaient  $> 1$  à  $\leq 3$  mois ; 30,6 % avaient  $> 3$  à  $\leq 6$  mois ; 10,8 % avaient  $> 6$  mois ; et 49,8 % étaient de sexe masculin. Parmi ces participants, 27,9 % présentaient une maladie pulmonaire chronique, 11,3 % une cardiopathie congénitale, 5,6 % avaient un âge gestationnel inférieur à 29 semaines sans maladie pulmonaire chronique ni cardiopathie congénitale, et 55,2 % avaient un âge gestationnel supérieur ou égal à 29 semaines sans maladie pulmonaire chronique ni cardiopathie congénitale. Le poids médian était de 3,3 kg (intervalle : 1,1 à 9,6 kg). La répartition ethnique était la suivante : 52,2 % étaient de type caucasien ; 18,1 % de type asiatique ; 15,4 % de type africain ou afro-américain ; 12,2 % d'origine multiethnique, et 1,3 % d'origine amérindienne ou natifs d'Alaska ; 31,7 % étaient de type hispanique ou latino.

L'efficacité du clesrovimab chez les nourrissons présentant un risque accru de maladie sévère au VRS a été établie par extrapolation de l'efficacité du clesrovimab de l'Etude 004 à l'Etude 007, sur la base de l'exposition pharmacocinétique (voir rubrique 5.2). Dans l'Etude 007, le taux d'incidence des IVRI-PCM VRS (nécessitant  $\geq 1$  indicateur d'IVRI ou de sévérité) sur une période de 150 jours après administration était de 3,6 % (IC 95 % : 2,0, 6,0 ; 14 cas/443 dans le groupe analysé) dans le groupe clesrovimab et de 3,0 % (IC 95 % : 1,6, 5,3 ; 12 cas/437 dans le groupe analysé) dans le groupe palivizumab. Le taux d'incidence des hospitalisations associées au VRS sur une période de 150 jours après administration était de 1,3 % (IC 95 % : 0,4, 3,0 ; 5 cas/443 dans le groupe analysé) dans le

groupe clesrovimab et de 1,5 % (IC 95 % : 0,6, 3,3 ; 6 cas/437 dans le groupe analysé) dans le groupe palivizumab.

#### *Durée de la protection*

D'après les données d'efficacité cliniques de l'Etude 004, la durée de protection offerte par une seule dose de clesrovimab pourrait s'étendre sur une période de 6 mois, mais cette observation est limitée par une faible incidence des événements survenus après 5 mois suivant l'administration de la dose.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La pharmacocinétique (PK) du clesrovimab est approximativement proportionnelle à la dose après une administration intramusculaire unique de doses allant de 20 mg à 210 mg chez les nourrissons.

### Absorption

La biodisponibilité absolue estimée du clesrovimab est de 77,8 % et le temps médian (intervalle) pour atteindre la concentration maximale est de 6,5 jours (4,7 ; 11,0).

### Distribution

Le volume apparent de distribution estimé pour le clesrovimab est de 830 mL, pour un nourrisson type pesant 5 kg.

### Biotransformation

Le clesrovimab est dégradé en petits peptides par des voies cataboliques.

### Élimination

La demi-vie terminale du clesrovimab est d'environ 44,0 jours et la clairance apparente estimée est de 19,7 mL/jour pour un nourrisson type pesant 5 kg. Comme pour d'autres anticorps monoclonaux, la clairance du clesrovimab est plus faible chez les nourrissons plus jeunes et/ou ceux ayant un poids corporel inférieur.

### Populations particulières

Aucune différence cliniquement significative dans la pharmacocinétique du clesrovimab n'a été observée en fonction de l'origine ethnique ou de la vulnérabilité à une forme sévère de maladie à VRS (c'est-à-dire, maladie pulmonaire chronique, cardiopathie congénitale ou AG < 29 semaines). Aucune étude clinique n'a été menée pour étudier l'effet d'une atteinte rénale ou hépatique. L'impact d'une atteinte rénale ou hépatique sur la pharmacocinétique du clesrovimab n'est pas attendu.

### Relations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques

Le titre d'anticorps sériques neutralisants contre le VRS est corrélé à la concentration sérique de clesrovimab. Après une administration intramusculaire de clesrovimab chez des nourrissons, les titres d'anticorps sériques neutralisants contre le VRS étaient estimés être environ 7 fois supérieurs au niveau initial 4 heures après l'injection de clesrovimab, et les titres maximaux ont été atteints au Jour 7, pour un nourrisson type pesant 5 kg. Aux jours 150 et 180 après l'administration de clesrovimab, les titres d'anticorps sériques neutralisants contre le VRS ont été estimés être environ 11 fois et 7 fois supérieurs au niveau initial.

En raison de la relation linéaire entre l'efficacité de l'exposition sur l'éventail des expositions étudiées dans l'Etude 004, aucun seuil d'exposition ou de titre d'anticorps sériques neutralisants n'a pu être identifié comme conférant une protection contre la maladie à VRS.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études de tolérance à dose unique, de toxicité à doses répétées et de réactivité tissulaire croisée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Histidine  
Chlorhydrate d'histidine monohydraté  
Chlorhydrate d'arginine  
Saccharose  
Polysorbate 80 (E433)  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

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

### **6.3 Durée de conservation**

30 mois  
Enflonsia peut être conservé à température ambiante (20 °C - 25 °C) pendant 48 heures au maximum. Après avoir été sorti du réfrigérateur, il doit être utilisé dans les 48 heures ou jeté.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Conserver au réfrigérateur (2 °C – 8 °C). Ne pas congeler.  
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.  
Ne pas secouer.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Solution de 0,7 mL dans une seringue préremplie (verre de type I) avec un piston et un capuchon, avec ou sans aiguilles.

Enflonsia est disponible dans les présentations suivantes :

- 1 seringue préremplie
- 1 seringue préremplie + 1 aiguille
- 1 seringue préremplie + 2 aiguilles
- 10 seringues préremplies
- 10 seringues préremplies + 10 aiguilles
- 10 seringues préremplies + 20 aiguilles
- Conditionnement multiple contenant 50 seringues préremplies (5 boîtes de 10).

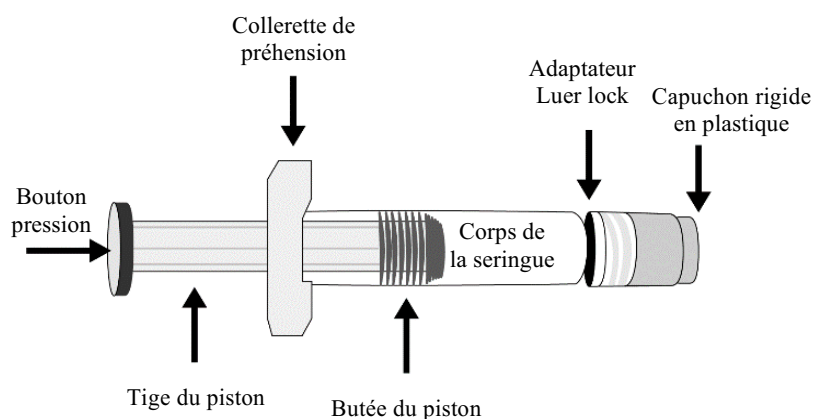
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Avant l'injection, sortez la boîte du réfrigérateur et laissez la seringue préremplie atteindre la température ambiante pendant environ 15 minutes. Les médicaments parentéraux doivent être inspectés visuellement pour détecter la présence de particules ou une décoloration avant l'administration. Il ne doit pas être utilisé en cas de présence de particules ou d'une décoloration. Ne

pas utiliser Enflonsia si la seringue préremplie est tombée ou est endommagée ou si le dispositif de sécurité sur la boîte a été brisé ou si la date de péremption est dépassée.  
Reportez-vous à la Figure 1 pour les composants de la seringue préremplie.

**Figure 1 : Composants de la seringue préremplie**



**Étape 1 :** Tenir le corps de la seringue d'une main et dévisser le capuchon en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre avec l'autre main. Ne pas retirer l'adaptateur Luer lock ni la collerette de préhension.

**Étape 2 :** Fixer une aiguille Luer lock stérile en la tournant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit solidement attachée à la seringue. Si elle n'est pas fournie, en raison de la viscosité du médicament, utiliser une aiguille de calibre 25 gauge ou plus.

**Étape 3 :** Injecter tout le contenu de la seringue préremplie par voie intramusculaire, dans la partie antérolatérale de la cuisse. Le médicament ne doit pas être injecté dans la zone du muscle fessier ni dans des zones où il pourrait y avoir un tronc nerveux important et/ou un vaisseau sanguin.

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

## 8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

Date de la première autorisation :

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Lonza Biologics Inc.  
101 International Drive  
Portsmouth, NH 03801  
États-Unis

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE URE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence de l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE, et ses actualisations publiées sur le portail européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON EXTÉRIEUR**

**1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT**

Enflonsia 105 mg solution injectable en seringue préremplie  
clesrovimab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque seringue préremplie contient 105 mg de clesrovimab dans 0,7 mL.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

histidine  
chlorhydrate d'histidine monohydraté  
chlorhydrate d'arginine  
saccharose  
polysorbate 80  
eau pour préparations injectables

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
1 seringue préremplie  
1 seringue préremplie + 1 aiguille  
1 seringue préremplie + 2 aiguilles  
10 seringues préremplies  
10 seringues préremplies + 10 aiguilles  
10 seringues préremplies + 20 aiguilles

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intramusculaire  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

Conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la seringue dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ne pas secouer.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Pays-Bas

**12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/25/1984/001 - 1 seringue préremplie

EU/1/25/1984/002 - 1 seringue préremplie + 1 aiguille

EU/1/25/1984/003 - 1 seringue préremplie + 2 aiguilles

EU/1/25/1984/004 - 10 seringues préremplies

EU/1/25/1984/005 - 10 seringues préremplies + 10 aiguilles

EU/1/25/1984/006 - 10 seringues préremplies + 20 aiguilles

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON EXTÉRIEUR POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (AVEC BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Enflonsia 105 mg solution injectable en seringue préremplie  
clesrovimab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque seringue préremplie contient 105 mg de clesrovimab dans 0,7 mL.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

histidine  
chlorhydrate d'histidine monohydraté  
chlorhydrate d'arginine  
saccharose  
polysorbate 80  
eau pour préparations injectables

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
Conditionnement multiple :  
50 (5 boîtes de 10) seringues préremplies

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intramusculaire  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ne pas secouer.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/25/1984/007 - conditionnement multiple contenant 50 seringues préremplies (5 boîtes de 10)

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D contenant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC

SN

NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**CARTON INTERMÉDIAIRE DU CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS BLUE BOX)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Enflonsia 105 mg solution injectable en seringue préremplie  
clesrovimab

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque seringue préremplie contient 105 mg de clesrovimab dans 0,7 mL.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

histidine  
chlorhydrate d'histidine monohydraté  
chlorhydrate d'arginine  
saccharose  
polysorbate 80  
eau pour préparations injectables

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable  
10 seringues préremplies  
Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie intramusculaire  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler  
Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.  
Ne pas secouer.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Pays-Bas

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/25/1984/007 - 10 seringues préremplies

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DE LA SERINGUE PRÉREMPLIE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Enflonsia 105 mg solution injectable  
clesrovimab  
IM

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, EN VOLUME OU UNITÉ**

0,7 mL

**6. AUTRE**

MSD

**B. NOTICE**

## Notice: Information de l'utilisateur

### Enflonsia 105 mg solution injectable en seringue préremplie clesrovimab

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que votre enfant pourrait ressentir. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant l'administration de ce médicament à votre enfant, car elle contient des informations importantes pour vous et votre enfant.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez le médecin, le pharmacien ou l'infirmier/ère de votre enfant.
- Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en au médecin, au pharmacien ou à l'infirmier/ère de votre enfant. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Enflonsia et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant l'administration de Enflonsia à votre enfant
3. Comment et quand Enflonsia sera-t-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Enflonsia
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Enflonsia et dans quels cas est-il utilisé

Enflonsia contient la substance active clesrovimab. Il s'agit d'un anticorps (une protéine que le corps utilise pour combattre les germes nuisibles) qui aide à prévenir les infections pulmonaires causées par le *virus respiratoire syncytial* (VRS).

Il est administré aux nouveau-nés et aux nourrissons jusqu'à l'âge de 12 mois, qui sont nés au cours ou entrant dans leur première saison de circulation du VRS.

La saison de circulation du VRS est la période de l'année où les infections à VRS sont les plus fréquentes, généralement de l'automne au printemps de l'année suivante.

Le VRS est un virus respiratoire courant qui provoque généralement des symptômes similaires au rhume mais qui peut également affecter les poumons. Les signes d'une infection à VRS peuvent inclure un nez qui coule, des difficultés à se nourrir, des difficultés à respirer, une toux, des éternuements, des sifflements respiratoires (sifflement lors de la respiration) ou une fièvre.

Tout le monde peut être infecté par le VRS. Presque tous les enfants contractent une infection à VRS avant l'âge de 2 ans. Bien que la plupart se rétablissent rapidement, le VRS peut provoquer des maladies graves, dont une inflammation des petites voies aériennes dans les poumons (bronchiolite) et une infection pulmonaire (pneumonie) pouvant conduire à une hospitalisation, voire au décès du patient. Les enfants les plus à risque incluent les nouveau-nés et les nourrissons jusqu'à 12 mois, en particulier ceux de 6 mois et moins, ou présentant des vulnérabilités médicales, par exemple être né prématurément ou ayant des problèmes cardiaques ou pulmonaires.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant l'administration de Enflonsia à votre enfant**

### **N'administrez pas Enflonsia**

Enflonsia ne doit pas être administré à votre enfant si celui-ci est allergique au clesrovimab ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Informez le médecin, le pharmacien ou l'infirmier/ère de votre enfant de tout problème médical ou allergie que votre enfant a ou a eu.

### **Avertissements et précautions**

Des réactions allergiques graves peuvent survenir avec Enflonsia. Informez le médecin de votre enfant ou consultez immédiatement un professionnel de santé si votre enfant présente l'un des signes ou symptômes suivants d'une réaction allergique grave, qui peuvent inclure :

- gonflement du visage, de la bouche ou de la langue
- difficultés à avaler ou à respirer
- absence de réaction
- teinte bleue de la peau, des lèvres ou sous les ongles
- faiblesse musculaire
- éruption cutanée sévère, urticaire ou démangeaisons

Consultez le professionnel de santé de votre enfant avant l'administration de Enflonsia s'il présente des problèmes de saignement, a tendance à avoir des ecchymoses facilement ou s'il prend des médicaments pour prévenir la formation de caillots sanguins.

### **Enfants et adolescents**

Ne pas administrer ce médicament aux enfants âgés de 1 à 18 ans car il n'a pas encore été étudié dans ce groupe d'âge.

### **Autres médicaments et Enflonsia**

Informez le médecin ou le pharmacien de votre enfant si celui-ci prend, a récemment pris ou pourrait prendre tout autre médicament.

Enflonsia peut être administré en même temps que les vaccins du calendrier national de vaccination.

### **Enflonsia contient du polysorbate 80**

Ce médicament contient 0,14 mg de polysorbate 80 par dose. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si votre enfant présente des allergies connues.

## **3. Comment et quand Enflonsia sera-t-il administré**

Enflonsia est administré par un professionnel de santé par une injection dans le muscle. Il est généralement administré dans la cuisse.

La dose recommandée est de 105 mg administré en une seule injection. Celle-ci est donnée avant le début ou pendant la saison de circulation du VRS.

Le professionnel de santé de votre enfant peut vous indiquer quand commence la saison de circulation du VRS dans votre région.

Si votre enfant doit subir une intervention chirurgicale pour certains types de maladies cardiaques, le professionnel de santé de votre enfant pourrait devoir administrer une injection supplémentaire de Enflonsia après l'intervention.

Votre enfant peut tout de même contracter la maladie à VRS après avoir reçu ce médicament. Discutez avec le professionnel de santé de votre enfant des signes à surveiller.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez au médecin, pharmacien ou infirmier/ère de votre enfant.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez le médecin de votre enfant, un pharmacien ou un/e infirmier/ère si votre enfant présente l'un des effets indésirables suivants :

**Fréquent** (peut toucher jusqu'à 1 enfant sur 10)

- douleur, rougeur (érythème) ou gonflement à l'endroit où votre enfant a reçu l'injection
- éruption cutanée

**Peu fréquent** (peut toucher jusqu'à 1 enfant sur 100)

- boutons rouges, gonflés et qui démangent sur la peau ; également appelés urticaire

#### Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à son médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

#### 5. Comment conserver Enflonsia

Le médecin de votre enfant, un pharmacien ou un/e infirmier/ère est responsable de la conservation de ce médicament et de l'élimination correcte de tout médicament non utilisé. Les informations suivantes sont destinées aux professionnels de santé.

Tenir ce médicament hors de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (2 °C – 8 °C). Ne pas congeler. Une fois sorti du réfrigérateur, le médicament doit être utilisé dans les 48 heures ou éliminé.

Conservez la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.  
Ne pas secouer.

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

#### 6. Contenu de l'emballage et autres informations

##### Ce que contient Enflonsia

- La substance active est le clesrovimab. Une seringue préremplie de 0,7 mL contient 105 mg de clesrovimab.
- Les autres composants sont l'histidine, le chlorhydrate d'histidine monohydraté, le chlorhydrate d'arginine, le saccharose, le polysorbate 80 (E433) (voir rubrique 2 « Enflonsia contient du polysorbate 80 ») et l'eau pour préparations injectables.

## Comment se présente Enflonsia et contenu de l'emballage extérieur

Enflonsia est une solution injectable limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune.

Enflonsia existe dans les présentations suivantes :

- 1 seringue préremplie
- 1 seringue préremplie + 1 aiguille
- 1 seringue préremplie + 2 aiguilles
- 10 seringues préremplies
- 10 seringues préremplies + 10 aiguilles
- 10 seringues préremplies + 20 aiguilles
- Conditionnement multiple comprenant 5 cartons, chacun contenant 10 seringues préremplies.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **България**

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

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

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

### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. +370 5 2780 247  
dpoc\_lithuania@msd.com

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@msd.com

### **Malta**

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

### **Nederland**

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

### **Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
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

**Latvija**

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

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@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

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

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

---

Les informations ci-dessous sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

- Avant l'injection, sortez la boîte du réfrigérateur et laissez la seringue préremplie atteindre la température ambiante pendant environ 15 minutes.
- Inspectez visuellement le médicament pour détecter la présence de particules et une décoloration du médicament. Le médicament est une solution limpide à légèrement opalescente, incolore à légèrement jaune. Il ne doit pas être utilisé en cas de présence de particules ou de décoloration.
- N'utilisez pas Enflonsia si la seringue préremplie est tombée ou endommagée, si le joint de sécurité sur la boîte a été brisé, ou si la date de péremption est dépassée.
- Tenez le corps de la seringue d'une main pour dévisser le capuchon en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre avec l'autre main. Ne retirez pas l'adaptateur Luer lock ni la collerette de préhension.
- Fixez une aiguille Luer lock stérile en la tournant dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce qu'elle soit solidement attachée à la seringue préremplie. Si elle n'est pas fournie, en raison de la viscosité du médicament, utilisez une aiguille de calibre 25 Gauge ou plus.
- Injectez la totalité du contenu de la seringue préremplie par injection intramusculaire dans la partie antérolatérale de la cuisse. Le médicament ne doit pas être injecté dans la zone du muscle fessier ou dans des zones où il pourrait y avoir un tronc nerveux important et/ou un vaisseau sanguin.

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

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