

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Enflonsia 105 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 105 mg klesrovimaba u 0,7 ml.

Klesrovimab je potpuno ljudsko imunoglobulinsko G1 kapa (IgG1 $\kappa$ ) monoklonsko protutijelo koje se proizvodi u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 0,14 mg polisorbata 80 po dozi od 105 mg (0,7 ml).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra do blago opalescentna, bezbojna do žućkasta otopina, pH vrijednosti 5,5 - 6,5 i osmolalnosti 320 - 420 mOsm/kg.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Enflonsia je indicirana za prevenciju bolesti donjih dišnih putova uzrokovane respiratornim sincicijskim virusom (RSV) u novorođenčadi i dojenčadi tijekom njihove prve sezone RSV-a.

Lijek Enflonsia treba primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

*Novorođenčad i dojenčad: prva sezona RSV-a*

Preporučena doza iznosi 105 mg, a primjenjuje se jednom intramuskularnom (i.m.) injekcijom od 0,7 ml.

U novorođenčadi i dojenčadi rođene tijekom sezone RSV-a, lijek Enflonsia treba primijeniti nakon rođenja. U dojenčadi rođene izvan sezone RSV-a treba ga primijeniti jednokratno prije početka njihove prve sezone RSV-a (vidjeti dio 5.1).

Doziranje u dojenčadi tjelesne težine od 0,5 kg do 1,1 kg temelji se na ekstrapolaciji; nema dostupnih kliničkih podataka. Očekuje se da će izloženost u dojenčadi tjelesne težine < 1,1 kg biti veća nego u

dojenčadi veće tjelesne težine. Potrebno je pažljivo razmotriti koristi i rizike primjene klesrovimaba u dojenčadi tjelesne težine < 1,1 kg.

Dostupni su ograničeni klinički podaci o primjeni u vrlo rano prijevremeno rođene dojenčadi (gestacijske dobi < 29 tjedana) čija je kronološka dob manja od 8 tjedana. Nema dostupnih kliničkih podataka o primjeni u dojenčadi postmenstrualne dobi (gestacijska dob plus kronološka dob) manje od 32 tjedna (vidjeti dio 5.1).

*Dojenčad koja se podvrgava kirurškom zahvatu na srcu uz uporabu srčano-plućne premosnice*  
Kod dojenčadi koja se tijekom sezone RSV-a podvrgava kirurškom zahvatu na srcu uz uporabu srčano-plućne premosnice preporučuje se primijeniti dodatnu dozu od 105 mg čim se stanje dojenčeta nakon kirurškog zahvata stabilizira kako bi se osigurala odgovarajuće serumske razine klesrovimaba.

*Djeca u dobi od 1 do 18 godina*

Sigurnost i djelotvornost klesrovimaba u djece u dobi od 1 do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Način primjene

Enflonsia je namijenjena isključivo za intramuskularnu primjenu.

Lijek primjenjuje zdravstveni radnik intramuskularno u anterolateralni dio bedra. Ne smije se injicirati u glutealno područje ni u područja na kojima bi se moglo nalaziti veliko živčano stablo i/ili krvna žila.

Za upute o rukovanju lijekom prije primjene vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

#### Preosjetljivost, uključujući anafilaksiju

U slučaju pojave znakova i simptoma klinički značajne reakcije preosjetljivosti ili anafilaksije potrebno je odmah uvesti odgovarajuće liječenje i/ili potpurnu terapiju.

#### Osobe s trombocitopenijom i poremećajima koagulacije

Kao i svaku drugu intramuskularnu injekciju, klesrovimab treba primijeniti uz oprez u dojenčadi s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem koagulacije jer u tih osoba može doći do krvarenja ili nastanka modrica nakon intramuskularne primjene.

#### Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 0,14 mg polisorbata 80 po dozi. Polisorbati mogu izazvati alergijske reakcije.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Monoklonska protutijela u načelu nemaju značajan potencijal za interakcije jer ne utječu izravno na enzime citokroma P450 i nisu supstrati jetrenih ni bubrežnih

prijenosnika. Nisu izgledni ni neizravni učinci na enzime citokroma P450 jer klesrovimab ciljano djeluje na egzogeni virus.

Klesrovimab ne utječe na polimeraznu lančanu reakciju reverznom transkriptazom (engl. *reverse transcriptase polymerase chain reaction*, RT-PCR) ni dijagnostičke testove za brzo otkrivanje antigena RSV-a koji koriste komercijalno dostupna protutijela usmjerena na antigensko mjesto 0, I, II, III ili V na fuzijskom (F) proteinu RSV-a. U slučajevima kad su nalazi dijagnostičkog testa za brzo otkrivanje antigena RSV-a negativni, a klinički nalazi odgovaraju infekciji RSV-om preporučuje se potvrditi dijagnozu RT-PCR testom.

#### Istodobna primjena s pedijatrijskim cjepivima

Budući da je klesrovimab monoklonsko protutijelo, odnosno pasivna imunizacija koja specifično djeluje na RSV, ne očekuje se da će utjecati na aktivan imunosni odgovor na istodobno primijenjena cjepiva.

Iskustvo s istodobnom primjenom cjepiva je ograničeno. Kad se u kliničkim ispitivanjima klesrovimab primjenjivao istodobno s uobičajenim pedijatrijskim cjepivima, sigurnosni profil kod istodobne primjene bio je sličan onom opaženom kod zasebne primjene klesrovimaba i pedijatrijskih cjepiva. Klesrovimab se može primijeniti istodobno s pedijatrijskim cjepivima.

Kad se klesrovimab primjenjuje istodobno s injekcijskim cjepivima, mora se primijeniti zasebno štrcaljkom i na drugom mjestu injiciranja. Ne smije se miješati s drugim cjepivima ni lijekovima u istoj štrcaljki ili bočici (vidjeti dio 6.2).

Nema podataka o zamjenskoj primjeni klesrovimaba umjesto palivizumaba nakon što je za sezonu RSV-a uvedeno profilaktičko liječenje palivizumabom.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

Nije značajno.

#### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Nije značajno.

#### **4.8 Nuspojave**

##### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave bile su bol na mjestu injiciranja (6,5%), eritem na mjestu injiciranja (4,4%), oticanje na mjestu injiciranja (3,2%) i osip (2,3%). Većina (> 96%) nuspojava bila je blage ili umjerene težine.

##### Tablični prikaz nuspojava

Sigurnost se ocjenjivala u 2854 dojenčeta koja su primila klesrovimab u kliničkim ispitivanjima faze 2b/3 i faze 3 (Ispitivanje 004 odnosno Ispitivanje 007) (vidjeti dio 5.1).

U Tablici 1 prikazane su nuspojave prijavljene u 2409 terminske i prijevremeno rođene dojenčadi (gestacijske dobi  $\geq$  29 tjedana) koja su primila klesrovimab.

Nuspojave prijavljene kod primjene klesrovimaba navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava te u padajućem nizu prema učestalosti. Učestalost se definira kao: vrlo često ( $\geq$  1/10), često ( $\geq$  1/100 i < 1/10), manje često ( $\geq$  1/1000 i < 1/100), rijetko ( $\geq$  1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 1: Nuspojave**

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip*	često
	urtikarija	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	bol na mjestu injiciranja <sup>†</sup>	često
	eritem na mjestu injiciranja <sup>†</sup>	često
	oticanje na mjestu injiciranja <sup>†</sup>	često

\*Osip obuhvaća sljedeće grupirane preporučene pojmove prijavljene unutar 14 dana nakon primjene doze: osip, eritemski osip, papularni osip, makulopapularni osip, vezikularni osip, alergijski dermatitis i izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom.

<sup>†</sup>Nuspojave iz poticanih prijava od 1. do 5. dana nakon primjene doze.

Sigurnosni profil klesrovimaba u 445 dojenčadi izložene povećanom riziku od teškog oblika bolesti uzrokovane RSV-om pri ulasku u prvu sezonu RSV-a (Ispitivanje 007, vidjeti dio 5.1) bio je sličan onom palivizumaba (450 dojenčadi) i odgovarao je sigurnosnom profilu klesrovimaba opaženom u dojenčadi iz Ispitivanja 004.

Broj i obrazac ozbiljnih štetnih događaja prijavljenih u rano prijevremeno rođene dojenčadi gestacijske dobi < 29 tjedana bio je sličan u primatelja klesrovimaba (21/97 sudionika) i palivizumaba (31/108 sudionika).

U analizama podskupina prema dobi pri randomizaciji (< 3 mjeseca; ≥ 3 mjeseca i ≤ 6 mjeseci ili > 6 mjeseci) u Ispitivanju 004 i Ispitivanju 007, rezultati za sigurnost bili su slični u ispitanika koji su primili klesrovimab i kontrolnih ispitanika (vidjeti dio 5.1) u svim dobnim skupinama u oba ispitivanja.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

## 4.9 Predoziranje

Nema posebne terapije za predoziranje klesrovimabom. U slučaju predoziranja osobu treba nadzirati zbog moguće pojave nuspojave i po potrebi primijeniti simptomatsko liječenje.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: imunološki serumi i imunoglobulini, antivirusna monoklonska protutijela, ATK oznaka: J06BD10

#### Mehanizam djelovanja

Klesrovimab je potpuno ljudsko imunoglobulinsko G1 kapa (IgG1κ) neutralizirajuće monoklonsko protutijelo s trostrukom aminokiselinskom supstitucijom (YTE) u Fc regiji koja pospješuje vezivanje za neonatalni Fc receptor i tako produljuje serumski poluvijek. Klesrovimab pruža pasivni imunitet ciljanim djelovanjem na fuzijski (F) protein na vanjskoj membrani RSV-a, čime sprječava ulazak virusa u stanicu.

Klesrovimab se veže za očuvani epitop na antigenskom mjestu IV fuzijskog F proteina. Klesrovimab se veže za prefuzijski F glikoprotein i postfuzijski F glikoprotein RSV-a uz ravnotežnu konstantu disocijacije ( $K_D$ ) od 71 pM odnosno 480 pM.

Klesrovimab je *in vitro* jednako potentno neutralizirao izolate RSV-a tipa A i B.

### Farmakodinamički učinci

#### *Protuvirusna aktivnost*

Snaga učinka klesrovimaba protiv RSV-a tipa A i B ocjenjivala se testom neutralizacije infekcije *in vitro* u kulturama Hep-2 stanica. U laboratorijskim je uvjetima klesrovimab neutralizirao RSV tipa A i B uz vrijednost  $IC_{50} \pm SD$  od  $6,0 \pm 4,3$  odnosno  $3,0 \pm 2,0$  ng/ml. Sličnim se testom *in vitro* procjenjivala sposobnost klesrovimaba da neutralizira 47 kliničkih izolata RSV-a, pri čemu su se vrijednosti  $IC_{50}$  kretale u rasponu od 0,18 ng/ml do 11,11 ng/ml za RSV tipa A te u rasponu od 0,58 ng/ml do 29,65 ng/ml za RSV tipa B. Ispitivani je panel uključivao širok raspon kliničkih izolata RSV-a prikupljenih od 1987. do 2016. godine. Klesrovimab je neutralizirao novije kliničke izolate (RSV-a tipa A i B) prikupljene od 2016. do 2021. jednako potentno kao i referentne sojeve RSV-a. Klesrovimab neutralizira virus neovisno o izvršnoj funkciji Fc regije.

#### *Rezistencija na protuvirusni lijek*

##### *U staničnoj kulturi*

Nakon serijske infekcije u staničnoj kulturi RSV-om tipa A ili B utvrđeni su mutirani virusi rezistentni na monoklonska protutijela (engl. *monoclonal antibody-resistant viral mutants*, MARM). Nakon 6 ciklusa serijske infekcije nastala su četiri MARM-a RSV-a tipa A rezistentna na klesrovimab. Ta su 4 MARM virusa prije obrade radi karakterizacije podvrgnuta trima dodatnim ciklusima serijske infekcije. U sva 4 MARM-a RSV-a tipa A sekvenciranjem su utvrđene supstitucije u području veznog epitopa prijavljenog za klesrovimab, i to G446E, S443P i K445N, S443P i G446E ili S443P. Testom *in vitro* potvrđeno je da klesrovimab nije uspio neutralizirati ta 4 MARM virusa. Utvrđen je jedan MARM RSV-a tipa B nakon 9 ciklusa serijske infekcije. U tom je MARM-u utvrđena supstitucija S443P u području veznog epitopa prijavljenog za klesrovimab.

##### *U ispitivanjima radi praćenja*

U sekvencama obuhvaćenima bazom podataka GenBank vezni epitop RSV-a za klesrovimab bio je uvelike očuvan (99,8%). Utvrđeno je 13 varijanti epitopa za klesrovimab, uključujući 1 varijantu, I432T, koja je utvrđena u 5 uzoraka RSV-a tipa A i 1 uzorku RSV-a tipa B (0,04%). Pokazalo se da ta varijanta smanjuje neutralizirajuću aktivnost klesrovimaba 4 puta (RSV tipa A) odnosno 1,6 puta (RSV tipa B). Varijanta I432T pokazala je smanjenu sposobnost umnožavanja u odnosu na divlji tip virusa. Utvrđena su dva MARM-a RSV-a tipa A sa supstitucijom na položaju 446 (G446E). Ta je supstitucija utvrđena u F sekvencama proteina triju varijanti RSV-a tipa A (0,02%) iz baze podataka GenBank. *In vitro* podaci za MARM RSV-a tipa A sa supstitucijom G446E ukazuju na manju sposobnost umnožavanja tog virusa u odnosu na divlji tip RSV-a tipa A i manju vjerojatnost da će on biti dominantan cirkulirajući soj u sljedećim sezonama u odnosu na divlji tip virusa.

U globalnom ispitivanju praćenja koje se provodilo od 2019. do 2023. u 8 zemalja sjeverne i južne hemisfere, mjesto vezanja klesrovimaba bilo je uvelike očuvano (100%). Prikupljena su 652 klinička uzorka pozitivna na RSV od osoba različitih dobnih skupina. Među 555 sekvenciranih kliničkih uzoraka pozitivnih na RSV bilo je 300 uzoraka RSV-a tipa A (54%) i 255 uzoraka RSV-a tipa B (46%). Nisu utvrđene različite varijante sekvence na veznom mjestu klesrovimaba.

##### *U kliničkim ispitivanjima*

U Ispitivanju 004 i Ispitivanju 007 supstitucije koje uzrokuju rezistenciju nisu bile povezane s razvojem bolesti uzrokovane RSV-om. Genotipizacija virusa provedena na obriscima nosa pozitivnima na RSV pokazala je da je većina supstitucija na veznom mjestu klesrovimaba (IV) zahvaćala aminokiselinski ostatak G446, dovodeći do sljedećih supstitucija: G446E, G446R ili G446W (RSV tipa A) te G446E ili G446R (RSV tipa B). Supstitucija G446E prethodno je utvrđena u bazi podataka GenBank i u ispitivanju MARM varijanti RSV-a. U Ispitivanju 004 zabilježen je 1 slučaj hospitalizacije povezane s RSV-om (RSV tipa A) sa supstitucijom G446W. Nijedan slučaj

medicinski liječene infekcije donjih dišnih putova (engl. *medically attended lower respiratory infection*, MALRI) uzrokovane RSV-om nije sadržavao supstituciju na položaju G446. U Ispitivanju 007, među sudionicima koji su primili klesrovimab, unutar 2 tjedna od primjene zabilježen je 1 MALRI povezan s RSV-om (RSV tipa A) i 1 težak MALRI povezan s RSV-om (RSV tipa B) koji su imali supstituciju G446R. U skupinama koje su primile placebo ili palivizumab nije utvrđena nijedna supstitucija na položaju G446.

#### *Križna rezistencija*

Klesrovimab je neutralizirao i izolate rezistentne na palivizumab i one rezistentne na nirsevimab. U usporedbi s referentnim sojevima RSV-a tipa A i tipa B, klesrovimab je imao 5,2 odnosno 1,7 puta potentniji učinak na kliničke izolate sojeva RSV-a tipa A i tipa B sa supstitucijom N262Y, koji su rezistentni na palivizumab. Klesrovimab je mutirane sojeve RSV-a tipa B rezistentne na nirsevimab (N208S, I64T+K68E, I64T+K68E+I206M+Q209R) koji su opaženi u kliničkoj praksi neutralizirao jednako potentno kao i kontrolni divlji tip RSV-a tipa B. Potentnost protiv mutiranog soja RSV-a tipa B sa supstitucijama L204S+I206M+Q209R+S211N nije se mogla utvrditi zbog nedovoljnog rasta virusa.

#### *Imunogenost*

U Ispitivanju 004 i Ispitivanju 007, 12,0% (124/1033) odnosno 13,0% (34/261) sudionika koji su primili klesrovimab bilo je pozitivno na protutijela na lijek do 240. dana.

Nije utvrđen učinak protutijela na lijek na farmakokinetiku, neutralizirajuću aktivnost na RSV u serumu ni sigurnost klesrovimaba tijekom prve sezone RSV-a. Utjecaj protutijela na lijek na djelotvornost nije se mogao utvrditi.

#### Klinička djelotvornost

Djelotvornost i sigurnost klesrovimaba ocjenjivale su se u terminske i prijevremeno rođene dojenčadi u kliničkim ispitivanjima 004 i 007.

#### *Djelotvornost protiv RSV-om uzrokovanih MALRI-ja, hospitalizacija i teških MALRI-ja u novorođenčadi i dojenčadi koja ulaze u svoju prvu sezonu RSV-a (Ispitivanje 004)*

Ispitivanje 004 bilo je randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano, multicentrično ispitivanje faze 2b/3 provedeno u 22 zemlje sjeverne i južne hemisfere radi ocjene djelotvornosti klesrovimaba u zdrave rano i umjereno prijevremeno rođene dojenčadi (gestacijske dobi  $\geq 29$  i  $< 35$  tjedana) te kasno prijevremeno rođene i terminske dojenčadi (gestacijske dobi  $\geq 35$  tjedana). Sudionici su bili randomizirani u omjeru 2:1 za primanje jedne doze od 105 mg klesrovimaba ( $n=2412$ , uključujući 422 rano i umjereno prijevremeno rođene dojenčadi) ili placebo u obliku fiziološke otopine ( $n=1202$ , uključujući 209 rano i umjereno prijevremeno rođene dojenčadi) intramuskularnom injekcijom.

Među sudionicima koji su primili klesrovimab ili placebo u obliku fiziološke otopine medijan dobi dojenčadi iznosio je 3,1 mjesec (raspon: 0 - 12 mjeseci); njih 14,9% bilo je u dobi od  $\leq 1$  mjeseca; 34,5% imalo je  $> 1$  i  $\leq 3$  mjeseca; 30,6% imalo je  $> 3$  i  $\leq 6$  mjeseci; 20,1% imalo je  $> 6$  mjeseci; a 51,1% bilo je muškog spola. Među tim je sudionicima njih 17,5% pri porodu imalo gestacijsku dob  $\geq 29$  i  $< 35$  tjedana, a njih 82,5% gestacijsku dob  $\geq 35$  tjedana. Medijan tjelesne težine iznosio je 5,8 kg (raspon: 1,6 - 11,9 kg). Raspodjela po rasi bila je sljedeća: 45,2% sudionika bili su bijelci, 26,6% Azijci, 13,8% crnci ili Afroamerikanci, 12,2% miješane rase, 1,9% sjevernoamerički Indijanci ili domorodačko stanovništvo Aljaske, dok je njih 28,1% bilo hispanskog ili latinoameričkog etničkog podrijetla.

Primarna mjera ishoda bila je incidencija RSV-om uzrokovanih MALRI-ja, koji se definirao kao kašalj ili otežano disanje uz obaveznu prisutnost  $\geq 1$  pokazatelja infekcije donjih dišnih putova (piskanje pri disanju, hropci/krepitacije) ili težine (uvlačenje/retrakcije prsnog koša, hipoksemija, tahipneja, dehidracija zbog respiratornih simptoma) tijekom 150 dana nakon primjene lijeka. Medicinsko liječenje uključuje sve posjete zdravstvenim radnicima u ambulanti, na ispitivačkom mjestu, u hitnoj službi, centru za hitnu medicinsku pomoć i/ili bolnici. Statistički kriterij za uspješnost

bio je da donja granica intervala pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) od 95% za djelotvornost bude iznad 25%.

Hospitalizacija povezana s RSV-om tijekom 150 dana nakon primjene lijeka i RSV-om uzrokovan MALRI tijekom 180 dana nakon primjene također su se ocjenjivali kao sekundarne mjere ishoda. Hospitalizacija povezana s RSV-om definirala se kao hospitalizacija zbog respiratornih simptoma uz pozitivan nalaz testa na RSV. Kod hospitalizacije povezane s RSV-om tijekom 150 dana statistički kriterij za uspješnost bio je da donja granica 95% CI za djelotvornost bude iznad 0%.

RSV-om uzrokovan teški MALRI bio je unaprijed specificirana eksploracijska mjera ishoda, koja se definirala kao 1) kašalj ili otežano disanje i 2) teška hipoksemija ili potreba za nadomještanjem kisika ili mehaničkom potporom disanju, a koja se ocjenjivala tijekom 150 dana nakon primjene lijeka.

Sve mjere ishoda za djelotvornost koje su se ocjenjivale zahtijevale su pozitivan nalaz RT-PCR testa na RSV na nazofaringealnom uzorku.

U Tablici 2 prikazani su rezultati za djelotvornost u terminske i prijevremeno rođene dojenčadi od 1. do 150. dana nakon primjene lijeka prema mjerama ishoda za RSV-om uzrokovanu bolest, koje su navedene od lakših prema težima.

**Tablica 2: Incidencija RSV-om uzrokovane bolesti u terminske i prijevremeno rođene dojenčadi od 1. do 150. dana nakon primjene lijeka (Ispitivanje 004)**

Mjera ishoda za RSV-om uzrokovanu bolest	Klesrovimab (n=2398)		Placebo (n=1201)		Djelotvornost (95% CI)*
	Broj slučajeva	Stopa incidencije tijekom 5 mjeseci	Broj slučajeva	Stopa incidencije tijekom 5 mjeseci	
MALRI (obavezna prisutnost $\geq 1$ pokazatelja infekcije donjih dišnih putova ili težine)	60	0,026	74	0,065	60,4% (44,1; 71,9) <sup>†</sup>
Hospitalizacija <sup>‡</sup>	9	0,004	28	0,024	84,2% (66,6; 92,6) <sup>†</sup>
Težak MALRI <sup>§</sup>	2	0,001	12	0,01	91,7% (62,9; 98,1)

n = broj sudionika pogodnih za uključivanje u potpuni skup podataka za analizu.

\*Na temelju smanjenja relativnog rizika u odnosu na placebo. Procjena djelotvornosti i pripadajući 95% CI temelje se na modificiranoj Poissonovoj regresiji uz robusnu metodu varijance.

<sup>†</sup>Unaprijed specificirana mjera ishoda kontrolirana za multiplicitet; p-vrijednost < 0,001

<sup>‡</sup>U eksploracijskoj analizi ocjenjivale su se hospitalizacije zbog infekcije donjih dišnih putova uzrokovane RSV-om, koja se definirala kao kašalj ili otežano disanje uz obaveznu prisutnost  $\geq 1$  pokazatelja infekcije donjih dišnih putova ili težine u hospitalizirane dojenčadi s pozitivnim nalazom RT-PCR testa na RSV na nazofaringealnom uzorku (5 slučajeva u 2398 dojenčadi iz skupine koja je primila klesrovimab te 27 slučajeva u 1201 dojenčeta iz skupine koja je primila placebo; mjera ishoda nije bila kontrolirana za multiplicitet). Procijenjena djelotvornost iznosila je 90,9% (95% CI: 76,2; 96,5).

<sup>§</sup>Eksploracijska mjera ishoda za djelotvornost, nije kontrolirana za multiplicitet.

Analize primarne mjere ishoda za djelotvornost (RSV-om uzrokovan MALRI) u podskupinama prema gestacijskoj dobi, kronološkoj dobi, tjelesnoj težini, spolu, rasi i geografskoj regiji pokazale su rezultate dosljedne onima opaženima u cjelokupnoj populaciji.

Prema analizi podataka prikupljenih tijekom 180 dana nakon primjene lijeka, procijenjena djelotvornost s obzirom na RSV-om uzrokovan MALRI (uz obaveznu prisutnost  $\geq 1$  pokazatelja infekcije donjih dišnih putova ili težine) iznosila je 59,5% (95% CI: 43,3; 71,1).

Stope incidencije RSV-om uzrokovanog MALRI-ja (uz obaveznu prisutnost  $\geq 1$  pokazatelja infekcije donjih dišnih putova ili težine) u drugoj sezoni RSV-a bez primjene dodatne profilakse (365. - 515. dan nakon primjene lijeka) bile su slične u osoba koje su primile klesrovimab (53 događaja na 1008 sudionika, incidencija = 0,055 tijekom 5 mjeseci) i onih koje su primile placebo (26 događaja na 501 sudionika, incidencija = 0,054 tijekom 5 mjeseci).

*Djelotvornost protiv RSV-om uzrokovanih MALRI-ja i hospitalizacija u dojenčadi izložene povećanom riziku od teškog oblika bolesti uzrokovane RSV-om koja ulazi u svoju prvu sezonu RSV-a (Ispitivanje 007)*

Ispitivanje 007 je randomizirano, djelomično zaslijepjeno, palivizumabom kontrolirano, multicentrično ispitivanje faze 3 provedeno u 27 zemalja sjeverne i južne hemisfere radi ocjene sigurnosti, djelotvornosti i farmakokinetike klesrovimaba u rano (gestacijske dobi < 29 tjedana) ili umjereno prijevremeno rođene dojenčadi (gestacijske dobi  $\geq 29$  i  $\leq 35$  tjedana) te dojenčadi s kroničnom plućnom bolešću nedonoščadi ili urođenom srčanom bolešću (neovisno o gestacijskoj dobi) koja je izložena povećanom riziku od teškog oblika bolesti uzrokovane RSV-om i koja ulazi u svoju prvu sezonu RSV-a. Sudionici su bili randomizirani za primanje intramuskularne injekcije klesrovimaba (n=446, uključujući 176 dojenčadi s kroničnom plućnom bolešću nedonoščadi ili hemodinamički značajnom urođenom srčanom bolešću i 270 rano ili umjereno prijevremeno rođene dojenčadi [gestacijske dobi  $\leq 35$  tjedana] bez kronične plućne bolesti nedonoščadi ili urođene srčane bolesti) ili palivizumaba (n=450, uključujući 175 dojenčadi s kroničnom plućnom bolešću nedonoščadi ili urođenom srčanom bolešću i 275 rano ili umjereno prijevremeno rođene dojenčadi [gestacijske dobi  $\leq 35$  tjedana] bez kronične plućne bolesti nedonoščadi ili urođene srčane bolesti). Sudionici randomizirani za liječenje klesrovimabom primili su jednu dozu tog lijeka od 105 mg 1. dana, a zatim jednu dozu placeba nakon mjesec dana; palivizumab se primjenjivao 1. dana, a zatim svakih mjesec dana do ukupno 3 do 5 doza od 15 mg/kg.

Među sudionicima koji su primili klesrovimab ili palivizumab medijan dobi dojenčadi iznosio je 2,5 mjeseci (raspon: 0 - 12 mjeseci); njih 14,3% bilo je u dobi od  $\leq 1$  mjeseca; 44,3% imalo je > 1 i  $\leq 3$  mjeseca; 30,6% imalo je > 3 i  $\leq 6$  mjeseci; 10,8% imalo je > 6 mjeseci; a 49,8% bilo je muškog spola. Među tim je sudionicima njih 27,9% imalo kroničnu plućnu bolest, a 11,3% urođenu srčanu bolest, 5,6% je imalo gestacijsku dob < 29 tjedana bez kronične plućne bolesti ili urođene srčane bolesti, dok je njih 55,2% imalo gestacijsku dob  $\geq 29$  tjedana bez kronične plućne bolesti ili urođene srčane bolesti. Medijan tjelesne težine iznosio je 3,3 kg (raspon: 1,1 - 9,6 kg). Raspodjela po rasi bila je sljedeća: 52,2% sudionika bili su bijelci, 18,1% Azijci, 15,4% crnci ili Afroamerikanci, 12,2% miješane rase, 1,3% sjevernoamerički Indijanci ili domorodačko stanovništvo Aljaske, dok je njih 31,7% bilo hispanskog ili latinoameričkog etničkog podrijetla.

Djelotvornost klesrovimaba u dojenčadi izložene povećanom riziku od teškog oblika bolesti uzrokovane RSV-om utvrđena je ekstrapolacijom podataka o djelotvornosti klesrovimaba iz Ispitivanja 004 na Ispitivanje 007 na temelju farmakokinetičke izloženosti (vidjeti dio 5.2). U Ispitivanju 007 stopa incidencije RSV-om uzrokovanog MALRI-ja (uz obaveznu prisutnost  $\geq 1$  pokazatelja infekcije donjih dišnih putova ili težine) tijekom 150 dana nakon primjene lijeka iznosila je 3,6% (95% CI: 2,0; 6,0; 14 slučajeva/443 sudionika u skupu podataka za analizu) u skupini koja je primila klesrovimab te 3,0% (95% CI: 1,6; 5,3; 12 slučajeva/437 sudionika u skupu podataka za analizu) u skupini liječenoj palivizumabom. Stopa incidencije hospitalizacije povezane s RSV-om tijekom 150 dana nakon primjene lijeka iznosila je 1,3% (95% CI: 0,4; 3,0; 5 slučajeva/443 sudionika u skupu podataka za analizu) u skupini koja je primila klesrovimab te 1,5% (95% CI: 0,6; 3,3; 6 slučajeva/437 sudionika u skupu podataka za analizu) u skupini liječenoj palivizumabom.

*Trajanje zaštite*

Na temelju kliničkih podataka o djelotvornosti iz Ispitivanja 004, trajanje zaštite koju pruža jedna doza klesrovimaba moglo bi iznositi 6 mjeseci, no opaženi su podaci ograničeni zbog male incidencije događaja koji su se javili više od 5 mjeseci nakon primjene doze.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika klesrovimaba približno je proporcionalna dozi nakon jednokratne intramuskularne primjene doza u rasponu od 20 mg do 210 mg u dojenčadi.

### Apsorpcija

Procijenjena apsolutna bioraspoloživost klesrovimaba iznosi 77,8%, a medijan (raspon) vremena do postizanja maksimalne koncentracije iznosi 6,5 (4,7; 11,0) dana.

### Distribucija

Procijenjeni prividni volumen distribucije klesrovimaba iznosi 830 ml u tipičnog dojenčeta tjelesne težine 5 kg.

### Biotransformacija

Klesrovimab se kataboličkim putevima razgrađuje na male peptide.

### Eliminacija

U tipičnog dojenčeta tjelesne težine 5 kg terminalni poluvijek klesrovimaba iznosi približno 44,0 dana, a procijenjeni prividni klirens 19,7 ml na dan. Kao i druga monoklonska protutijela, klesrovimab ima niži klirens u mlađe dojenčadi i/ili dojenčadi manje tjelesne težine.

### Posebne populacije

Nisu opažene klinički značajne razlike u farmakokinetici klesrovimaba s obzirom na rasu ili podložnost razvoju teškog oblika bolesti uzrokovane RSV-om (npr. zbog kronične plućne bolesti, urođene srčane bolesti ili gestacijske dobi < 29 tjedana). Nisu provedena klinička ispitivanja kojima bi se ispitalo učinak oštećenja funkcije bubrega ili jetre. Ne očekuje se da će oštećenje funkcije bubrega ili jetre utjecati na farmakokinetiku klesrovimaba.

### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Titar neutralizirajućih protutijela na RSV u serumu u korelaciji je sa serumskom koncentracijom klesrovimaba. Procijenjeni titri neutralizirajućih protutijela na RSV u serumu dojenčadi 4 sata nakon intramuskularne injekcije klesrovimaba bili su približno 7 puta veći od početne vrijednosti, a maksimalnu su razinu dosegli do 7. dana kod tipičnog dojenčeta tjelesne težine 5 kg. Procijenjeni titri neutralizirajućih protutijela na RSV u serumu 150. i 180. dana nakon primjene klesrovimaba bili su približno 11 odnosno 7 puta veći od početne vrijednosti.

Budući da unutar raspona izloženosti koji se ocjenjivao u Ispitivanju 004 povećanje izloženosti nije utjecalo na djelotvornost, nije bilo moguće utvrditi graničnu vrijednost izloženosti ili titra neutralizirajućih protutijela u serumu koja bi osigurala zaštitu od bolesti uzrokovane RSV-om.

## 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja podnošljivosti jednokratne doze, toksičnosti ponovljenih doza i tkivne križne reaktivnosti.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

histidin

histidinklorid hidrat  
argininklorid  
saharoza  
polisorbat 80 (E433)  
voda za injekcije

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

## **6.3 Rok valjanosti**

30 mjeseci

Enflonsia se može čuvati na sobnoj temperaturi (20 °C – 25 °C) tijekom najviše 48 sati. Nakon što se izvadi iz hladnjaka, mora se upotrijebiti unutar 48 sati ili baciti.

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ne tresti.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

0,7 ml otopine u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) s čepom klipa i zatvaračem vrha, s priloženim iglama ili bez njih.

Enflonsia je dostupna u sljedećim pakiranjima:

- 1 napunjena štrcaljka
- 1 napunjena štrcaljka + 1 igla
- 1 napunjena štrcaljka + 2 igle
- 10 napunjenih štrcaljki
- 10 napunjenih štrcaljki + 10 igala
- 10 napunjenih štrcaljki + 20 igala
- višestruko pakiranje od 50 (5 pakiranja od 10) napunjenih štrcaljki

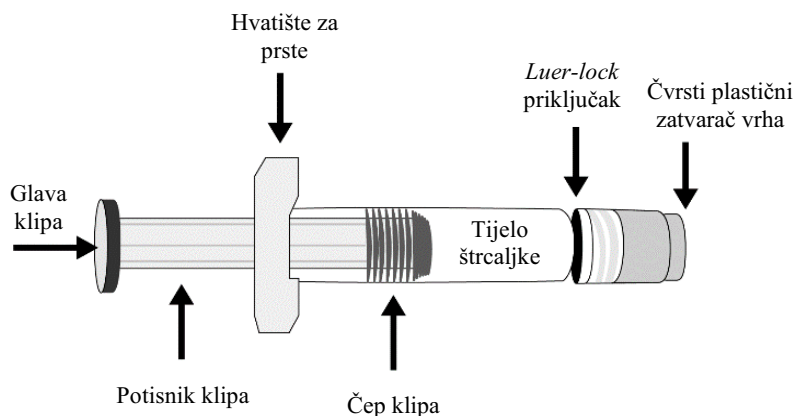
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Prije primjene injekcije, izvadite kutiju iz hladnjaka i pričekajte približno 15 minuta da se napunjena štrcaljka ugrije na sobnu temperaturu. Lijekove za parenteralnu primjenu potrebno je prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrže li vidljive čestice i jesu li promijenili boju. Lijek se ne smije upotrijebiti ako sadrži vidljive čestice ili ako je promijenio boju. Nemojte primijeniti lijek Enflonsia ako je napunjena štrcaljka pala na pod ili ako je oštećena, ako je sigurnosna naljepnica na kutiji potrgana ili ako je istekao rok valjanosti.

Dijelovi napunjene štrcaljke prikazani su na Slici 1.

**Slika 1: Dijelovi napunjene štrcaljke**



**1. korak:** Jednom rukom držite tijelo štrcaljke, a drugom odvijte zatvarač vrha u smjeru suprotnom od kazaljke na satu. Nemojte skinuti *Luer-lock* priključak ni hvatište za prste.

**2. korak:** Pričvrstite sterilnu iglu s *Luer-lock* priključkom zakrećući je u smjeru kazaljke na satu sve dok igla ne bude čvrsto pričvršćena na štrcaljku. Ako je niste dobili u pakiranju, zbog viskoznosti lijeka upotrijebite iglu veličine najmanje 25 G.

**3. korak:** Primijenite sav sadržaj napunjene štrcaljke intramuskularnom injekcijom u anterolateralni dio bedra. Lijek se ne smije injicirati u glutealno područje ni u područja na kojima bi se moglo nalaziti veliko živčano stablo i/ili krvna žila.

Enflonsia je namijenjena isključivo za jednokratnu uporabu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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 PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja:

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I  
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE  
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I  
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA  
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I  
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Lonza Biologics Inc.  
101 International Drive  
Portsmouth, NH 03801  
Sjedinjene Američke Države

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

## **PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

### **KUTIJA**

#### **1. NAZIV LIJEKA**

Enflonsia 105 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
klesrovimab

#### **2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 105 mg klesrovimaba u 0,7 ml.

#### **3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

histidin  
histidinklorid hidrat  
argininklorid  
saharoza  
polisorbat 80  
voda za injekcije

#### **4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju  
1 napunjena štrcaljka  
1 napunjena štrcaljka + 1 igla  
1 napunjena štrcaljka + 2 igle  
10 napunjenih štrcaljki  
10 napunjenih štrcaljki + 10 igala  
10 napunjenih štrcaljki + 20 igala

#### **5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Intramuskularno  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

#### **6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

#### **7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ne tresti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemska

**12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/25/1984/001 - 1 napunjena štrcaljka

EU/1/25/1984/002 - 1 napunjena štrcaljka + 1 igla

EU/1/25/1984/003 - 1 napunjena štrcaljka + 2 igle

EU/1/25/1984/004 - 10 napunjenih štrcaljki

EU/1/25/1984/005 - 10 napunjenih štrcaljki + 10 igala

EU/1/25/1984/006 - 10 napunjenih štrcaljki + 20 igala

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**VANJSKA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (S PLAVIM OKVIROM)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Enflonsia 105 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
klesrovimab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 105 mg klesrovimaba u 0,7 ml.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

histidin  
histidinklorid hidrat  
argininklorid  
saharoza  
polisorbat 80  
voda za injekcije

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju  
Višestruko pakiranje:  
50 (5 pakiranja od 10) napunjenih štrcaljki

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Intramuskularno  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA  
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ne tresti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/25/1984/007 - višestruko pakiranje koje sadrži 50 (5 pakiranja od 10) napunjenih štrcaljki

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC

SN

NN

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**UNUTARNJA KUTIJA VIŠESTRUKOG PAKIRANJA (BEZ PLAVOG OKVIRA)**

**1. NAZIV LIJEKA**

Enflonsia 105 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
klesrovimab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 105 mg klesrovimaba u 0,7 ml.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

histidin  
histidinklorid hidrat  
argininklorid  
saharoza  
polisorbat 80  
voda za injekcije

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Otopina za injekciju  
10 napunjenih štrcaljki  
Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne smije se prodavati odvojeno.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Intramuskularno  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ne tresti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemska

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/25/1984/007 - 10 napunjenih štrcaljki

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD****18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Enflonsia 105 mg injekcija  
klesrovimab  
i.m.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

0,7 ml

**6. DRUGO**

MSD

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Enflonsia 105 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki klesrovimab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vaše dijete primi ovaj lijek jer sadrži važne podatke za Vas i Vaše dijete.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se djetetovu liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu kod svog djeteta, potrebno je obavijestiti djetetova liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi**

1. Što je Enflonsia i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vaše dijete primi lijek Enflonsia
3. Kako i kada se primjenjuje Enflonsia
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Enflonsia
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Enflonsia i za što se koristi**

Enflonsia sadrži djelatnu tvar klesrovimab. To je protutijelo (protein koji tijelo koristi za borbu protiv štetnih mikroorganizama) koje pomaže spriječiti plućnu bolest uzrokovanu *respiratornim sincicijskim virusom* (RSV).

Primjenjuje se u novorođenčadi i dojenčadi u dobi do 12 mjeseci koja su rođena tijekom sezone RSV-a ili ulaze u svoju prvu sezonu RSV-a.

Sezona RSV-a odnosi se na doba godine kad su infekcije RSV-om najčešće, obično od jeseni do proljeća sljedeće godine.

RSV je čest respiratorni virus koji obično uzrokuje simptome slične prehladi, no može zahvatiti i pluća. Znakovi infekcije RSV-om mogu uključivati curenje iz nosa, otežano hranjenje, otežano disanje, kašljanje, kihanje, piskanje pri disanju ili vrućicu.

RSV-om se može zaraziti bilo tko. Gotovo sva djeca zaraze se RSV-om do dobi od 2 godine. Iako se većina njih brzo oporavi, RSV može uzrokovati tešku bolest, uključujući upalu malih dišnih putova u plućima (bronhiolitis) i plućnu infekciju (upalu pluća), koja može dovesti do hospitalizacije, pa čak i smrti. Najvećem su riziku izložena novorođenčad i dojenčad u dobi do 12 mjeseci, a naročito ona u dobi od 6 ili manje mjeseci te ona koja su medicinski osjetljiva, primjerice zbog prijevremenog rođenja ili srčanih ili plućnih tegoba.

#### **2. Što morate znati prije nego Vaše dijete primi lijek Enflonsia**

##### **Nemojte primjenjivati lijek Enflonsia**

Vaše dijete ne smije primiti lijek Enflonsia ako je alergično na klesrovimab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Obavijestite djetetova liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru o svim medicinskim stanjima ili alergijama koje Vaše dijete trenutno ima ili je nekad imalo.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Enflonsia može uzrokovati ozbiljne alergijske reakcije. Odmah obavijestite djetetova liječnika ili potražite liječničku pomoć ako se kod Vašeg djeteta javi bilo koji od navedenih znakova i simptoma ozbiljne alergijske reakcije, koji mogu uključivati:

- oticanje lica, usta ili jezika
- otežano gutanje ili disanje
- izostanak reakcije na podražaje
- plavičastu boju kože, usana ili područja ispod noktiju
- mišićnu slabost
- težak osip, koprivnjaču ili svrbež

Ako Vaše dijete ima bilo kakvih problema s krvarenjem, ako je sklono stvaranju modrica ili ako uzima lijekove za sprječavanje krvnih ugrušaka, razgovarajte s djetetovim liječnikom prije nego što ono primi lijek Enflonsia.

### **Djeca i adolescenti**

Ovaj lijek ne smije se davati djeci u dobi od 1 od 18 godina jer se nije ispitivao u toj skupini.

### **Drugi lijekovi i Enflonsia**

Obavijestite djetetova liječnika ili ljekarnika ako Vaše dijete uzima, nedavno je uzelo ili bi moglo uzeti bilo koje druge lijekove.

Enflonsia se može primijeniti istodobno s cjepivima uključenima u nacionalni program cijepljenja.

### **Enflonsia sadrži polisorbata 80**

Ovaj lijek sadrži 0,14 mg polisorbata 80 po dozi. Polisorbati mogu izazvati alergijske reakcije. Obavijestite liječnika ako Vaše dijete ima bilo kakve poznate alergije.

## **3. Kako i kada se primjenjuje Enflonsia**

Lijek Enflonsia primjenjuje zdravstveni radnik injekcijom u mišić. Obično se primjenjuje u bedro.

Preporučena doza iznosi 105 mg, a primjenjuje se jednom injekcijom koja se daje prije početka ili tijekom sezone RSV-a.

Djetetov liječnik reći će Vam kad počinje sezona RSV-a na Vašem području.

Ako se Vaše dijete podvrgava planiranom kirurškom zahvatu zbog određenih srčanih bolesti, liječnik će mu možda morati dati dodatnu injekciju lijeka Enflonsia nakon zahvata.

Vaše se dijete i dalje može zaraziti RSV-om čak i nakon što primi ovaj lijek. Razgovarajte s djetetovim liječnikom o znakovima na koje trebate pripaziti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se djetetovu liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Obratite se djetetovu liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako kod svog djeteta primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

**Česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 djece)

- bol, crvenilo (eritem) ili oticanje na mjestu na kojemu je dijete primilo injekciju
- osip

**Manje česte** (mogu se javiti u do 1 na 100 djece)

- crvene, otečene kvržice na koži praćene svrbežom (koprivnjača)

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako kod djeteta primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti djetetova liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati lijek Enflonsia**

Za čuvanje ovog lijeka i pravilno zbrinjavanje neiskorištenog lijeka odgovorni su djetetov liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Sljedeće informacije namijenjene su zdravstvenim radnicima:

Lijek čuvajte izvan dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Nakon što se izvadi iz hladnjaka, lijek se mora upotrijebiti unutar 48 sati ili baciti.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Ne tresti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Enflonsia sadrži**

- Djelatna tvar je klesrovimab. Jedna napunjena štrcaljka od 0,7 ml sadrži 105 mg klesrovimaba.
- Drugi sastojci su histidin, histidinklorid hidrat, argininklorid, saharoza, polisorbitat 80 (E433) (pogledajte odlomak „Enflonsia sadrži polisorbitat 80“ u dijelu 2.) i voda za injekcije.

### **Kako Enflonsia izgleda i sadržaj pakiranja**

Enflonsia je bistra do blago opalescentna, bezbojna do žućkasta otopina za injekciju.

Enflonsia je dostupna u sljedećim pakiranjima:

- 1 napunjena štrcaljka
- 1 napunjena štrcaljka + 1 igla
- 1 napunjena štrcaljka + 2 igle
- 10 napunjenih štrcaljki
- 10 napunjenih štrcaljki + 10 igala
- 10 napunjenih štrcaljki + 20 igala
- višestruko pakiranje s 5 kutija, od kojih svaka sadrži 10 napunjenih štrcaljki

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

**Ελλάδα**

MSD Α.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

**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

**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

**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](mailto:dpoccyprus@msd.com)

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel.: +371 67025300  
[dpoc.latvia@msd.com](mailto:dpoc.latvia@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)

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

-----  
Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

- Prije primjene injekcije, izvadite kutiju iz hladnjaka i pričekajte približno 15 minuta da se napunjena štrcaljka ugrije na sobnu temperaturu.
- Vizualno pregledajte lijek kako biste utvrdili sadrži li vidljive čestice i je li promijenio boju. Lijek je bistra do blago opalescentna, bezbojna do žućkasta otopina. Ne smije se upotrijebiti ako sadrži vidljive čestice ili ako je promijenio boju.
- Nemojte primijeniti lijek Enflonsia ako je napunjena štrcaljka pala na pod ili ako je oštećena, ako je zaštitna naljepnica na kutiji potrgana ili ako je istekao rok valjanosti.
- Jednom rukom držite tijelo štrcaljke, a drugom odvijte zatvarač vrha u smjeru suprotnom od kazaljke na satu. Nemojte skinuti *Luer-lock* priključak ni hvatište za prste.
- Pričvrstite sterilnu iglu s *Luer-lock* priključkom zakrećući je u smjeru kazaljke na satu sve dok igla ne bude čvrsto pričvršćena na napunjenu štrcaljku. Ako je niste dobili u pakiranju, zbog viskoznosti lijeka upotrijebite iglu veličine najmanje 25 G.
- Primijenite sav sadržaj napunjene štrcaljke intramuskularnom injekcijom u anterolateralni dio bedra. Lijek se ne smije injicirati u glutealno područje ni u područja na kojima bi se moglo nalaziti veliko živčano stablo i/ili krvna žila.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.