

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Enflonsia 105 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta inniheldur 105 mg af clesrovimabi í 0,7 ml.

Clesrovimab er einstofna IgG1-kappa-mótefni (IgG1 κ) sem er að öllu leyti úr mönnum, framleitt í eggjastokkafrumum kínaverskra hamstra með raðbrigðærfðatækni.

Hjálprefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 0,14 mg af pólýsorbati 80 í hverjum 105 mg (0,7 ml) skammti.

Sjá lista yfir öll hjálprefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf)

Tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða örlítið gulleit lausn með sýrustig 5,5-6,5 og osmólalstyrk sem nemur 320–420 mOsm/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Enflonsia er ætlað til að fyrirbyggja sjúkdóm í neðri hluta öndunarfæra af völdum RS-veiru hjá nýburum og ungbörnum við fyrsta faraldur RS-veiru.

Nota skal Enflonsia í samræmi við opinber tilmæli.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Nýburar og ungbörn: Fyrsti faraldur RS-veiru

Ráðlagður skammtur er 105 mg gefin með stakri 0,7 ml inndælingu í vöðva (i.m.).

Hjá nýburum og ungbörnum sem fæðast meðan á faraldri RS-veiru stendur skal hefja gjöf Enflonsia við fæðingu. Hjá ungbörnum sem fæðast ekki meðan á faraldri RS-veiru stendur skal gefa lyfið einu sinni áður en fyrsti faraldur RS-veiru hefst (sjá kafla 5.1).

Skömmtun hjá ungbörnum sem vega 0,5 kg til 1,1 kg er byggð á framreikningi. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir. Gert er ráð fyrir að útsetning hjá ungbörnum <1,1 kg sé meiri en hjá þeim sem vega meira. Íhuga skal vandlega ávinning og áhættu af notkun clesrovimabs hjá ungbörnum <1,1 kg.

Takmarkaðar klínískar upplýsingar liggja fyrir um mjög mikla fyrirbura (meðgöngualdur <29 vikur) með minni lífaldur en 8 vikur. Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um ungbörn með eftirtíðaldur (samanlagður meðgöngualdur og lífaldur) innan við 32 vikur (sjá kafla 5.1).

Ungbörn sem gangast undir hjartaaðgerð með hjarta- og lungnavél

Hjá ungbörnum sem gangast undir hjartaaðgerð með hjarta- og lungnavél meðan á faraldri RS-veiru stendur er ráðlagt að gefa aukalegan 105 mg skammt um leið og ungbarnið er stöðugt eftir skurðaðgerð til að tryggja nægt magn clesrovimabs í sermi.

Börn á aldrinum 1 til 18 ára

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun clesrovimabs hjá börnum á aldrinum 1 til 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Enflonsia er eingöngu til notkunar í vöðva.

Heilbrigðisstarfsmaður skal gefa skal lyfið í vöðva, fram- og hliðlægt í læri. Ekki skal sprauta því í þjósvaldi eða svæði þar sem mikilvægur taugastofn og/eða æð eru fyrir.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um meðhöndlun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Ofnæmi, þ.m.t. bráðaofnæmi

Ef teikn og einkenni klínísk marktækra ofnæmisviðbragða eða bráðaofnæmis koma fram skal hefja viðeigandi meðferð og/eða stuðningsmeðferð.

Einstaklingar með blóðflagnafæð og blóðstorkusjúkdóm

Eins og við á um allar inndælingar í vöðva skal gæta varúðar þegar clesrovimab er gefið ungbörnum með blóðflagnafæð eða blóðstorkusjúkdóm vegna þess að blæðing eða mar getur komið fram eftir gjöf í vöðva hjá þessum einstaklingum.

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 0,14 mg af pólýsorbati 80 í hverjum skammti. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum. Einstofna mótrefni valda venjulega ekki verulegum milliverkunum þar sem þau hafa ekki bein áhrif á sýtókróm P450 ensím og eru ekki hvarfefni lifrar- eða nýrnaflutningspróteina. Óbein áhrif á sýtókróm P450 ensím eru ólíkleg þar sem clesrovimab virkar á utanaðkomandi veiru.

Clesrovimab truflar ekki próf með bakritakjarnsýrumögnun (RT-PCR) eða mótefnavakahraðpróf til greiningar á RS-veiru með markaðssettum mótefnum sem virka á vakabindiset 0, I, II, III eða V á

samrunapróteini (F) RS-veirunnar. Ef mótefnavakahraðpróf til greiningar á RS-veiru reynist neikvætt þótt klínísk athugun gefi til kynna sýkingu af völdum RS-veiru er ráðlagt að staðfesta niðurstöður með RT-PCR-prófi.

Gjöf samhliða bóluefnum fyrir börn

Þar sem clesrovimab er einstofna mótefni og um er að ræða sértækt aðfengið ónæmi gagnvart RS-veiru er ekki gert ráð fyrir að það trufla virka ónæmissvörun gagnvart bóluefnum sem gefin eru samhliða.

Takmörkuð reynsla liggur fyrir um gjöf samhliða bóluefnum. Í klínískum rannsóknum þar sem clesrovimab var gefið samhliða hefðbundnum bóluefnum fyrir börn var öryggi svipað varðandi lyfið sem gefið var samhliða og þegar clesrovimab og bóluefni fyrir börn voru gefin eingöngu. Clesrovimab má gefa samhliða bóluefnum fyrir börn.

Þegar clesrovimab er gefið samhliða bóluefnum til inndælingar skal nota aðra sprautu og nýjan stungustað. Ekki má blanda því við önnur bóluefni eða lyf í sömu sprautu eða sama hettuglasi (sjá kafla 6.2).

Engar upplýsingar liggja fyrir um að skipta palivizumabi út fyrir clesrovimab ef fyrirbyggjandi meðferð var hafin með palivizumabi í tengslum við faraldur RS-veiru.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Á ekki við.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á ekki við.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanirnar voru verkur á stungustað (6,5%), roði á stungustað (4,4%), þroti á stungustað (3,2%) og útbrot (2,3%). Flestar (>96%) aukaverkanirnar voru vægar eða í meðallagi miklar.

Tafla yfir aukaverkanir

Öryggi var metið hjá 2.854 ungbörnum sem fengu clesrovimab í 2b./3. stigs og 3. stigs klínískum rannsóknum (rannsókn 004 og rannsókn 007, talið í sömu röð) (sjá kafla 5.1).

Tafla 1 sýnir aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá 2.409 fyrirburum og fullburða ungbörnum (meðgöngualdur ≥ 29 vikur) sem fengu clesrovimab.

Aukaverkanir sem tilkynnt var um með clesrovimabi eru skráðar samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni en þær algengustu eru taldar upp fyrst. Tíðni er skilgreind sem mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 1: Aukaverkanir

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Húð og undirhúð	Útbrot*	Algengar
	Kláði	Sjaldgæfar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Verkur á stungustað†	Algengar
	Roði á stungustað†	Algengar
	Þroti á stungustað†	Algengar

*Útbrot voru skilgreind sem öll eftirfarandi kjörheiti sem komu fram innan 14 daga eftir skömmtun: útbrot, útbrot ásamt roða, örðuútbrot, dröfnuörðuútbrot, blöðruútbrot, ofnæmishúðbólga og lyfjaútbrot

†Upplýsingar fengnar á dögum 1 til 5 eftir skömmtun

Öryggisupplýsingar fyrir clesrovimab hjá 445 ungbörnum í aukinni hættu á svæsum sjúkdómi af völdum RS-veiru við fyrsta faraldur (rannsókn 007, sjá kafla 5.1) voru svipaðar og fyrir palivizumab (450 ungbörn) og í samræmi við öryggisupplýsingar fyrir clesrovimab hjá ungbörnum í rannsókn 004.

Alvarlegar aukaverkanir sem greint var frá hjá miklum fyrirburum, meðgöngualdur <29 vikur, voru af svipuðum fjölda og tegundum hjá þeim sem fengu clesrovimab (21/97 þátttakendur) og palivizumab (31/108 þátttakendur).

Niðurstöður greininga hjá undirhópum eftir aldurshópum við slembiröðun (<3 mánaða; ≥3 til ≤6 mánaða og >6 mánaða) í rannsókn 004 og rannsókn 007 sýndu svipaðar öryggisniðurstöður í arminum sem fékk clesrovimab og viðmiðunarmi (sjá kafla 5.1) hjá öllum aldurshópum í hverri rannsókn.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Engin sértæk meðferð er við ofskömmtun clesrovimabs. Ef ofskömmtun á sér stað skal fylgjast með einstaklingnum með tilliti til aukaverkana og veita einkennamiðaða meðferð ef við á.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmissermi og ónæmisglóbúlín (immúnóglóbúlín), einstofna mótefni gegn veirum, ATC-flokkur: J06BD10

Verkunarháttur

Clesrovimab er hlutleysandi IG1-kappa (IgG1κ) einstofna mótefni, að öllu leyti úr mönnum, með þreföldum amínósýruskiptum (YTE) á Fc-svæðinu sem eykur bindingu við Fc-viðtaka nýbura og lengir þar með helmingunartíma í sermi. Clesrovimab veitir aðfengið ónæmi með virkni á samrunaprótein ytri himnu RS-veiru til að koma í veg fyrir að veirur komist inn í frumur.

Clesrovimab binst óbreyttum mótefnavísi á vakabindiseti IV á samrunapróteininu. Clesrovimab binst F-glýkópróteini RS-veiru fyrir samruna og F-glýkópróteini RS-veiru eftir samruna við gildi aftengistuðla (K_D) sem nema 71 pM og 480 pM, talið í sömu röð.

Clesrovimab hafði sömu hlutleysingarvirkni á A og B stofna RS-veiru *in vitro*.

Lyfhrif

Veiruhemjandi virkni

Notast var við *in vitro* hlutleysingarpróf gegn sýkingum til að ákvarða virkni clesrovimabs gegn A og B stofni RS-veiru, með HEp-2 frumum. Á rannsóknarstofu hlutleysti clesrovimab RS-veirustofn A og B með IC50 ± SD sem nam 6,0 ± 4,3 og 3,0 ± 2,0 ng/ml, talið í sömu röð. Geta clesrovimabs til að hlutleysa 47 klíniska stofna RS-veiru var metin með svipuðu prófi *in vitro* og voru IC50 gildi á bilinu 0,18 ng/ml til 11,11 ng/ml hvað varðar RS-veirustofn A og 0,58 ng/ml til 29,65 ng/ml hvað varðar RS-veirustofn B. Klínísku stofnarnir voru fjölbreytilegir klínískir stofnar RS-veiru sem safnað var á árunum 1987 til 2016. Clesrovimab hafði sömu hlutleysingavirkni á nýlega klíniska stofna (RS-veirustofn A og RS-veirustofn B) frá árunum 2016 til 2021 og á RS-veirustofna sem notaðir voru til samanburðar. Clesrovimab hlutleysir veiruna án þess að þurfa til þess Fc virkni verkfrumna.

Ónæmi fyrir veirulyfjum

Í frumuræktun

Stökkbreytt veiruafrbrigði sem voru ónæm fyrir einstofna mótefnum (e. MARM, *Monoclonal antibody-resistant viral mutants*) greindust í kjölfar raðsýkingar í frumuræktun RS-veirustofns A eða RS-veirustofns B. Fjögur stökkbreytt afbrigði af RS-veirustofni A sem voru ónæm fyrir einstofna mótefnum gegn clesrovimabi komu fram eftir sex umferðir raðsýkinga. Stökkbreyttu veiruafrbrigðin fjögur sem voru ónæm fyrir einstofna mótefnum gengust undir þrjár umferðir raðsýkinga í viðbót áður en þær fóru í greiningu á eiginleikum. Stökkbreyttu afbrigðin fjögur af RS-veirustofni A sem voru ónæm fyrir einstofna mótefnum voru raðgreind og reyndust vera með útskiptingar staðsettar á mótefnavísi á bindiseti clesrovimabs, G446E, S443P og K445N, S443P og G446E, eða S443P. Staðfest var með prófi *in vitro* að clesrovimab hafði ekki hlutleysandi virkni á stökkbreyttu veiruafrbrigðin fjögur sem voru ónæm fyrir einstofna mótefnum. Eitt stökkbreytt afbrigði af RS-veirustofni B sem var ónæmt fyrir einstofna mótefnum kom fram eftir níu umferðir raðsýkinga. Stökkbreytta afbrigðið af RS-veirustofni B sem var ónæmt fyrir einstofna mótefnum reyndist vera með útskiptingu staðsetta á mótefnavísi á bindiseti clesrovimabs, S443P.

Í eftirlitsrannsóknum

Í raðgreiningum sem koma fram í gagnagrunni GenBank hélst mótefnavísir á bindiseti clesrovimabs óbreyttur í flestum tilfellum (99,8%). Þrettán afbrigði mótefnavísis clesrovimabs greindust, þ.m.t. eitt afbrigði, I432T, sem kom fram í fimm sýnum úr RS-veirustofni A og einu úr RS-veirustofni B (0,04%). Í ljós kom að þetta afbrigði dró 4-falt (RS-veirustofn A) og 1,6-falt (RS-veirustofn B) úr hlutleysandi virkni clesrovimabs. Afbrigði I432T sýndi minni hæfni en veira af villigerð. Tvö stökkbreytt afbrigði af RS-veirustofni A sem voru ónæm fyrir einstofna mótefnum greindust með útskiptingu í stöðu 446 (G446E). Þessi útskipting kom fram í þremur F-raðgreiningum á afbrigðum af RS-veirustofni A (0,02%) í GenBank gagnagrunninum. Upplýsingar sem fengnar eru *in vitro* varðandi stökkbreyttar veirur af RS-veirustofni A sem voru ónæmar fyrir einstofna mótefnum og með G446E útskiptingu gefa til kynna minnkaða veiruhæfni samanborið við villigerð af RS-veirustofni A og minni líkur eru á því að þær verði ráðandi í blóðrás í næstu faröldrum en villigerðin.

Í alþjóðlegri eftirlitsrannsókn sem var framkvæmd á tímabilinu 2019 til 2023 í átta löndum, bæði á norður- og suðurhveli jarðar, hélst mótefnavísir á bindiseti clesrovimabs óbreyttur í flestum tilfellum (100%). Jákvæðum klínískum sýnum RS-veiru var safnað hjá einstaklingum á öllum aldri, alls 652 talsins. Þar af voru 555 klínísk sýni jákvæð samkvæmt raðgreiningu hvað varðar RS-veiru og af þeim voru 300 af RS-veirustofni A (54%) og 255 af RS-veirustofni B (46%). Engin raðgreind afbrigði komu fram á bindiseti clesrovimabs.

Í klínískum rannsóknum

Útskiptingar sem tengdust ónæmi voru ekki settar í samhengi við sjúkdóm af völdum RS-veiru í rannsókn 004 og rannsókn 007. Veirufræðileg arfgerðarprófun á stroki úr nefi sem var jákvætt gagnvart RS-veiru sýndi að flestar útskiptingar á bindiseti (IV) clesrovimabs höfðu áhrif á eftirstandandi G446, sem olli eftirfarandi útskiptingum: G446E, G446R eða G446W (RS-veirustofn A) og G446E eða G446R (RS-veirustofn B). G446E-útskiptingin hafði áður komið fram í GenBank gagnagrunninum og rannsókn á stökkbreyttum afbrigðum af RS-veirum sem voru

ónæm fyrir einstofna mótefnum. Í rannsókn 004 var eitt tilfelli sjúkrahússinnlagnar af völdum RS-veiru (RS-veirustofn A) þar sem um var að ræða G446W-útskiptingu. Engin tilfelli sýkingar í neðri hluta öndunarfæra af völdum RS-veiru sem krafðist lækniástoðar tengdust G446-útskiptingum. Í rannsókn 007 var eitt tilfelli sýkingar í neðri hluta öndunarfæra af völdum RS-veiru sem krafðist lækniástoðar (RS-veirustofn A) og eitt tilfelli svæsinnar sýkingar í neðri hluta öndunarfæra af völdum RS-veiru sem krafðist lækniástoðar (RS-veirustofn B) með G446R-útskiptingu hjá þátttakendum sem fengu clesrovimab á fyrstu tveim vikunum eftir skömmtun. Engar G446-útskiptingar komu fram í meðferðarörmunum sem fengu lyfleysu eða palivizumab.

Krossónæmi

Clesrovimab hlutleysti stofna sem voru ónæmir fyrir bæði palivizumabi og nirsevimabi. Clesrovimab hafði 5,2 sinnum og 1,7 sinnum öflugri virkni gegn klínískum stofnum RS-veiru A og RS-veiru B af gerð N262Y sem voru ónæmir fyrir palivizumabi, samanborið við viðmiðunarstofna RS-veiru A og B, talið í sömu röð. Clesrovimab hafði sömu hlutleysingarvirkni á stökkbreytt afbrigði RS-veirustofna B á rannsóknarstofu sem voru ónæm fyrir nirsevimabi (N208S, I64T+K68E, I64T+K68E+I206M+Q209R) og á veiru af villigerð af RS-veirustofni B sem notuð var til samanburðar. Ekki var hægt að ákvarða virkni gegn L204S+I206M+Q209R+S211N stökkbreytingu af RS-veirustofni B þar sem vöxtur veirunnar var ófullnægjandi.

Ónæmissvörun

Í rannsókn 004 og rannsókn 007 voru 12,0% (124/1.033) og 13,0% (34/261) þátttakenda sem fengu clesrovimab jákvæðir með tilliti til mótefna gegn lyfjum til og með degi 240, talið í sömu röð.

Ekki varð vart við nein áhrif mótefna gegn lyfjum á lyfjahvörf, hlutleysandi virkni á RS-veiru í sermi eða öryggi clesrovimabs meðan á fyrsta faraldri RS-veiru stóð. Ekki var hægt að staðfesta áhrif mótefna gegn lyfjum á verkun.

Verkun

Verkun og öryggi clesrovimabs voru metin hjá fyrirburum og fullburða börnum í rannsókn 004 og rannsókn 007 sem voru klínískar rannsóknir.

Verkun gegn sýkingu í neðri hluta öndunarfæra af völdum RS-veiru sem krefst lækniástoðar, sjúkrahússinnlögn og svæsinni sýkingu í neðri hluta öndunarfæra af völdum RS-veiru sem krefst lækniástoðar hjá nýburum og ungbörnum við fyrsta faraldur RS-veiru (rannsókn 004)

Rannsókn 004 var slembuð, tvíblind og fjölsetra 2b./3. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu sem var framkvæmd í 22 löndum á norður- og suðurhveli jarðar til að meta verkun clesrovimabs hjá heilbrigðum fyrirburum sem fæðast snemma og í meðallagi snemma fyrir tímamann (≥ 29 til < 35 vikna meðgöngualdur) og síðburum og fullburða ungbörnum (≥ 35 vikna meðgöngualdur). Þátttakendum var slembiræðið í hlutfallinu 2:1 til að fá 105 mg skammt af clesrovimabi ($n = 2.412$, þ.m.t. 422 ungbörn sem fæddust snemma og í meðallagi snemma fyrir tímamann) eða lyfleysu í formi saltlausnar ($n = 1.202$, þ.m.t. 209 ungbörn sem fæddust snemma og í meðallagi snemma fyrir tímamann) með inndælingu í vöðva.

Hjá þátttakendum sem fengu clesrovimab eða lyfleysu í formi saltlausnar var miðgildi aldurs ungbarna 3,1 mánuður (á bilinu: 0 til 12 mánaða); 14,9% voru ≤ 1 mánaðar; 34,5% voru > 1 til ≤ 3 mánaða; 30,6% voru > 3 til ≤ 6 mánaða; 20,1% voru > 6 mánaða; og 51,1% var karlkyns. Af þessum þátttakendum voru 17,5% með meðgöngualdur ≥ 29 til < 35 vikur og 82,5% voru með meðgöngualdur ≥ 35 vikur. Miðgildi líkamsþyngdar var 5,8 kg (á bilinu: 1,6 til 11,9 kg). Dreifing kynþátta var sem hér segir: 45,2% voru hvítir; 26,6% voru af asískum uppruna; 13,8% voru svartir eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna; 12,2% voru af blönduðum kynþætti og 1,9% voru indíánar Ameríku eða frumbyggjar Alaska; 28,1% var af spænskum eða rómönskum uppruna.

Aðalendapunkturinn var nýgengi sýkingar í neðri hluta öndunarfæra af völdum RS-veiru sem krafðist lækniástoðar og einkenndist af hósta eða öndunarerfiðleikum og ≥ 1 mæling þurfti að vera til staðar sem gaf til kynna sýkingu í neðri hluta öndunarfæra (más, brak/marr) eða alvarleika (inndráttur/samdráttur í brjóstvegg, súrefnisskortur, hraðöndun, vökvaskortur vegna öndunareinkenna)

í 150 daga eftir skömmtn. Læknisaðstoð á við allar komur til heilbrigðisstarfsfólks, svo sem á heilsugæslu, klínískt rannsóknarsetur, bráðavakt, neyðarmóttöku og/eða sjúkrahús. Tölfræðileg viðmið um árangur voru að lægri mörk 95% CI varðandi verkun þyrftu að vera hærri en 25%.

Sjúkrahússinnlögn af völdum RS-veiru á fyrstu 150 dögum eftir skömmtn og sýking í neðri hluta öndunarfæra af völdum RS-veiru sem krafðist læknisaðstoðar á fyrstu 180 dögum eftir skömmtn voru einnig metnar sem aukaendapunktur. Sjúkrahússinnlögn af völdum RS-veiru var skilgreind sem sjúkrahússinnlögn vegna einkenna í öndunarfærum ásamt jákvæðri niðurstöðu á prófi fyrir RS-veiru. Í tengslum við sjúkrahússinnlögn af völdum RS-veiru á fyrstu 150 dögum voru tölfræðileg viðmið um árangur þau að lægri mörk 95% CI varðandi verkun þyrftu að vera hærri en 0%.

Svæsin sýking í neðri hluta öndunarfæra sem krafðist læknisaðstoðar var fyrirfram ákvarðaður könnunarendapunktur sem fól í sér 1) hósta eða öndunarerfiðleika og 2) svæsin sýkingarskort eða þörf á viðbótarsúrefni eða öndunarvél, og var metin í 150 daga eftir skömmtn.

Allir metnir verkunarendapunktur kröfðust jákvæðs sýnis úr nefkoki með tilliti til RS-veiru samkvæmt RT-PCR-prófi.

Í töflu 2 er að finna verkunarniðurstöður fyrir endapunkta tengda sjúkdómi af völdum RS-veiru þar sem alvarlegustu tilfellin eru talin upp síðust, hjá fyrirburum og fullburða ungbörnum á dögum 1 til 150 eftir skömmtn.

Tafla 2: Nýgengi sjúkdóms af völdum RS-veiru hjá fyrirburum og fullburða ungbörnum á dögum 1 til 150 eftir skömmtn (rannsókn 004)

Endapunktur tengdur RS-veiru	Clesrovimab (n = 2.398)		Lyfleysa (n = 1.201)		Verkun (95% CI)*
	Fjöldi tilfella	Nýgengishlutfall á 5 mánaða tímabili	Fjöldi tilfella	Nýgengishlutfall á 5 mánaða tímabili	
Sýking í neðri hluta öndunarfæra sem krefst læknisaðstoðar (≥1 mæling þyrfti að vera til staðar sem gaf til kynna sýkingu í neðri hluta öndunarfæra eða alvarleika)	60	0,026	74	0,065	60,4% (44,1; 71,9) [†]
Sjúkrahússinnlögn [‡]	9	0,004	28	0,024	84,2% (66,6; 92,6) [†]
Svæsin sýking í neðri hluta öndunarfæra sem krefst læknisaðstoðar [§]	2	0,001	12	0,01	91,7% (62,9; 98,1)

n = Fjöldi þátttakenda sem var gjaldgengur sem hluti af heildargreiningarþýði.

*Byggt á minnkun hlutfallslegrar áhættu samanborið við lyfleysu. Áætlað gildi og 95% CI varðandi verkun voru metin með aðlagðri Poisson aðhvarfsgreiningu þar sem notast var við aðferð með þéttri dreifni (e. robust variance method).

[†]Fyrirfram skilgreint með samanburði við margfeldni; p-gildi <0,001

[‡]Í könnunargreiningu var mat lagt á sjúkrahússinnlögn vegna sýkingar í neðri hluta öndunarfæra af völdum RS-veiru sem einkenndist af hósta eða öndunarerfiðleikum þar sem ≥1 mæling þyrfti að vera til staðar sem gaf til kynna sýkingu í neðri hluta öndunarfæra eða alvarleika hjá ungbörnum sem höfðu verið lögð inn á sjúkrahús með jákvætt sýni úr nefkoki með tilliti til RS-veiru samkvæmt RT-PCR-prófi (5 tilfelli/2.398 í arminum sem fékk clesrovimab og 27 tilfelli/1.201 í arminum sem fékk lyfleysu; endapunktur án samanburðar við margfeldni). Metin verkun var 90,9% (95% CI: 76,2; 96,5).

[§]Könnunarendapunktur verkunar; án samanburðar við margfeldni.

Niðurstöður greininga hjá undirhópum á aðalendapunktinum sýkingu í neðri hluta öndunarfæra af völdum RS-veiru sem krefst lækniástoðar sem byggðar voru á meðgöngualdri, lífaldri, líkamsþyngd, kyni, kynþætti og landsvæði voru í samræmi við niðurstöður hjá heildarþýði.

Við greiningu sem stóð í 180 daga eftir skömmtun var áætlað gildi verkunar hvað varðar sýkingu í neðri hluta öndunarfæra af völdum RS-veiru sem krefst lækniástoðar (≥ 1 mæling þurfti að vera til staðar sem gaf til kynna sýkingu í neðri hluta öndunarfæra eða alvarleika) 59,5% (95% CI: 43,3; 71,1).

Nýgengishlutfall sýkingar í neðri hluta öndunarfæra af völdum RS-veiru sem krefst lækniástoðar (≥ 1 mæling þurfti að vera til staðar sem gaf til kynna sýkingu í neðri hluta öndunarfæra eða alvarleika) í næsta faraldri og engin frekari fyrirbyggjandi meðferð var gefin (365 dögum til 515 dögum eftir skömmtun) var svipað hjá þeim sem fengu clesrovimab (53 tilfelli/1.008 þátttakendur, nýgengi = 0,055 á 5 mánaða tímabili) og hjá þeim sem fengu lyfleysu (26 tilfelli/501 þátttakandi, nýgengi = 0,054 á 5 mánaða tímabili).

Verkun gegn sýkingu í neðri hluta öndunarfæra af völdum RS-veiru sem krefst lækniástoðar og sjúkrahússinnlögn hjá ungbörnum í aukinni hættu á svæsnum sjúkdómi af völdum RS-veiru við fyrsta faraldur RS-veiru (rannsókn 007)

Rannsókn 007 er slembuð, fjölsetra 3. stigs rannsókn með samanburði við palivizumab, blinduð að hluta til og framkvæmd í 27 löndum á norður- og suðurhveli jarðar til að meta öryggi, verkun og lyfjahvörf clesrovimabs hjá heilbrigðum, miklum fyrirburum (<29 vikna meðgöngualdur) og meðallagi miklum fyrirburum (≥ 29 til ≤ 35 vikna meðgöngualdur), fyrirburum með langvinnan lungnasjúkdóm og ungbörnum með meðfæddan hjartasjúkdóm af hvaða meðgöngualdri sem er, sem eru í aukinni hættu á að fá svæsinn sjúkdóm af völdum RS-veiru við fyrsta faraldur RS-veiru. Þátttakendum var slembiraðað til að fá clesrovimab (n = 446, þ.m.t. 176 ungbörn með langvinnan lungnasjúkdóm vegna fæðingar fyrir tímamann eða meðfæddan hjartasjúkdóm sem hafði áhrif á blóðflæði og 270 ungbörn sem fæddust snemma eða í meðallagi snemma fyrir tímamann (≤ 35 vikna meðgöngualdur) án langvinns lungnasjúkdóms vegna fæðingar fyrir tímamann eða meðfædd hjartasjúkdóms) eða palivizumab (n = 450, þ.m.t. 175 ungbörn með langvinnan lungnasjúkdóm vegna fæðingar fyrir tímamann eða meðfæddan hjartasjúkdóm og 275 ungbörn sem fæddust snemma eða í meðallagi snemma fyrir tímamann (≤ 35 vikna meðgöngualdur) án langvinns lungnasjúkdóms vegna fæðingar fyrir tímamann eða meðfædd hjartasjúkdóms) með inndælingu í vöðva. Þátttakendur sem slembiraðað var til að fá clesrovimab fengu stakan 105 mg skammt á degi 1 og síðan skammt með lyfleysu einum mánuði seinna; palivizumab var gefið á degi 1 og í hverjum mánuði eftir það sem nam alls 3 til 5 skömmtum með 15 mg/kg.

Hjá þátttakendum sem fengu clesrovimab eða palivizumab var miðgildi aldurs ungbarna 2,5 mánuðir (á bilinu: 0 til 12 mánaða); 14,3% voru ≤ 1 mánaðar; 44,3% voru > 1 til ≤ 3 mánaða; 30,6% voru > 3 til ≤ 6 mánaða; 10,8% voru > 6 mánaða; og 49,8% var karlkyns. Af þessum þátttakendum voru 27,9% með langvinnan lungnasjúkdóm, 11,3% voru með meðfæddan hjartasjúkdóm, 5,6% voru með lægri meðgöngualdur en 29 vikur og hvorki með langvinnan lungnasjúkdóm né meðfæddan hjartasjúkdóm og 55,2% voru með meðgöngualdur 29 vikur eða hærrí og hvorki með langvinnan lungnasjúkdóm né meðfæddan hjartasjúkdóm. Miðgildi líkamsþyngdar var 3,3 kg (á bilinu: 1,1 til 9,6 kg). Dreifing kynþátta var sem hér segir: 52,2% voru hvítir; 18,1% var af asískum uppruna; 15,4% voru svartir eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna; 12,2% voru af blönduðum kynþætti og 1,3% voru indíánar Ameríku eða frumbyggjar Alaska; 31,7% voru af spænskum eða rómönskum uppruna.

Verkun clesrovimabs hjá ungbörnum í aukinni hættu á svæsnum sjúkdómi af völdum RS-veiru var staðfest með framreikningi á verkun clesrovimabs í rannsókn 004 til og með rannsókn 007 byggt á lyfjahvarfaútsetningu (sjá kafla 5.2). Í rannsókn 007 var nýgengishlutfall sýkingar í neðri hluta öndunarfæra af völdum RS-veiru sem krafðist lækniástoðar (≥ 1 mæling þurfti að vera til staðar sem gaf til kynna sýkingu í neðri hluta öndunarfæra eða alvarleika) fyrstu 150 dagana eftir skömmtun 3,6% (95% CI: 2,0; 6,0; 14 tilfelli/443 í greiningarþýði) í arminum sem fékk clesrovimab og 3,0% (95% CI: 1,6; 5,3; 12 tilfelli/437 í greiningarþýði) í arminum sem fékk palivizumab. Nýgengishlutfall sjúkrahússinnlagna af völdum RS-veiru fyrstu 150 dagana eftir skömmtun var 1,3% (95% CI: 0,4; 3,0;

5 tilfelli/443 í greiningarþýði) í arminum sem fékk clesrovimab og 1,5% (95% CI: 0,6; 3,3; 6 tilfelli/437 í greiningarþýði) í arminum sem fékk palivizumab.

Lengd varnar

Byggt á upplýsingum um verkun í rannsókn 004 getur vörnin af stökum skammti af clesrovimabi enst í 6 mánuði en það takmarkast af lágri tíðni tilvika sem komu fram 5 mánuðum eftir skammt.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf clesrovimabs eru u.þ.b. í hlutfalli við skammta eftir staka gjöf í vöðva með skömmtum á bilinu 20 mg til 210 mg hjá ungbörnum.

Frásög

Áætluð nýting clesrovimabs er 77,8% og miðgildi (bil) tímans fram að hámarksþéttni er 6,5 (4,7; 11,0) dagar.

Dreifing

Áætlað dreifingarrúmmál clesrovimabs er 830 ml hjá dæmigerðu ungbarni sem vegur 5 kg.

Umbrot

Clesrovimab brotnar niður í lítill peptíð með niðurbrotsferlum.

Brotthvarf

Helmingunartími clesrovimabs er u.þ.b. 44,0 dagar og áætluð úthreinsun er 19,7 ml/sólarhring hjá dæmigerðu barni sem vegur 5 kg. Í samræmi við önnur einstofna mótefni er úthreinsun clesrovimabs minni hjá yngri ungbörnum og/eða ungbörnum með minni líkamsþyngd.

Sérstakir sjúklingahópar

Enginn klínískt marktækur munur kom fram á lyfjahvörfum clesrovimabs byggt á kynþætti eða veikleika gagnvart svæstum sjúkdómi af völdum RS-veiru (þ.e. langvinnur lungnasjúkdómur, meðfæddur hjartasjúkdómur eða meðgöngualdur <29 vikur). Engar klínískar rannsóknir hafa verið framkvæmdar til að rannsaka áhrif skertrar nýrna- eða lifrarstarfsemi. Ekki er gert ráð fyrir áhrifum á lyfjahvörf clesrovimabs vegna skertrar nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Títí hlutleysandi mótefna gegn RS-veiru í sermi er í hlutfalli við þéttni clesrovimabs í sermi. Eftir gjöf clesrovimabs í vöðva hjá ungbörnum var títí hlutleysandi mótefna gegn RS-veiru í sermi áætlaður u.þ.b. 7 sinnum hærri en í upphafi þegar 4 klst. höfðu liðið frá inndælingu með clesrovimabi og hámarkstítíra var náð á 7. degi hjá venjulegu ungbarni sem vó 5 kg. Á dögum 150 og 180 eftir gjöf clesrovimabs var títí hlutleysandi mótefna gegn RS-veiru í sermi áætlaður u.þ.b. 11 sinnum og 7 sinnum hærri en í upphafi.

Vegna flatra tengsla milli útsetningar og verkunar innan marka þeirra útsetninga sem rannsakaðar voru í rannsókn 004 var hvorki hægt að greina hver mörkin voru fyrir útsetningu né fyrir títí hlutleysandi mótefna sem veita vörn gegn sjúkdómi af völdum RS-veiru.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli rannsókna á þoli gagnvart stökum skömmtum, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og víxlviðbrögðum í vef.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Histidín
Histidín hýdróklóríð mónóhýdrat
Argínín hýdróklóríð
Súkrósi
Pólýsorbit 80 (E433)
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

30 mánuðir
Enflonsia má geyma við stofuhita (20°C-25°C) í að hámarki 48 klst. Þegar lyfið hefur verið tekið úr kæli þarf að nota það innan 48 klst. eða fleygja því.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C-8°C). Má ekki frjósa.
Geymið áfylltu sprautuna í ytri öskju til varnar gegn ljósi.
Má ekki hrista.

6.5 Gerð íláts og innihald

0,7 ml af lausn í áfylltri sprautu (gler af gerð I) með stimpiltappa og nálarloki með eða án nála.

Enflonsia fæst í eftirfarandi pakkningastærðum:

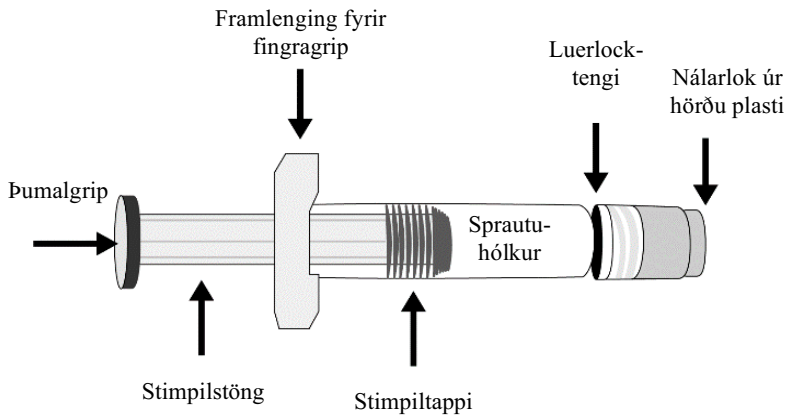
- 1 áfyllt sprauta
- 1 áfyllt sprauta + 1 nál
- 1 áfyllt sprauta + 2 nálar
- 10 áfylltar sprautur
- 10 áfylltar sprautur + 10 nálar
- 10 áfylltar sprautur + 20 nálar
- Fjölpakkning inniheldur 50 (5 pakkningar með 10) áfylltar sprautur

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Áður en inndæling er gefin skal taka öskjuna úr kæli og leyfa áfylltu sprautunni að aðlagast stofuhita í u.þ.b. 15 mínútur. Skoða skal útlit stungulyfja með tilliti til agna og óeðlilegs litar fyrir gjöf. Ekki skal nota lyfið ef það inniheldur agnir eða er óeðlilegt á litinn. Ekki skal nota Enflonsia ef áfyllta sprautan hefur dottið eða skemmst, öryggisinnisgli öskjunnar er rofið eða fyrningardagsetningin er liðin. Sjá upplýsingar um hluta áfylltu sprautunnar á mynd 1.

Mynd 1: Hlutar áfylltu sprautunnar



Skref 1: Haltu um sprautuhólkin með annarri hendinni og skrúfaðu nálarlokið af með því að snúa því rangsælis með hinni hendinni. Ekki fjarlægja Luerlock-tengið eða framlengingu fyrir fingragrip.

Skref 2: Festa skal sæfða Luerlock-nál með því að snúa réttisælis þar til nálin er tryggilega fest á sprautuna. Ef nálin fylgir ekki skal nota nál sem er 25G eða meira þar sem lyfið er mjög seigt.

Skref 3: Sprauta skal öllu innihaldi áfylltu sprautunnar í vöðva, fram- og hliðlægt í læri. Ekki skal sprauta lyfinu í þjós væði eða svæði þar sem mikilvægur taugastofn og/eða æð geta verið fyrir.

Enflonsia er eingöngu einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskytt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Enflonsia 105 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
clesrovimab

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 105 mg af clesrovimabi í 0,7 ml.

3. HJÁLPAFENI

histidín
histidín hýdróklóríð mónóhýdrat
arginín hýdróklóríð
súkrósi
pólýsorbit 80
vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
1 áfyllt sprauta
1 áfyllt sprauta + 1 nál
1 áfyllt sprauta + 2 nálar
10 áfylltar sprautur
10 áfylltar sprautur + 10 nálar
10 áfylltar sprautur + 20 nálar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í vöðva
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið sprautuna í ytri öskju til varnar gegn ljósi.
Má ekki hrista.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. HEITI OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1984/001 – 1 áfyllt sprauta
EU/1/25/1984/002 - 1 áfyllt sprauta + 1 nál
EU/1/25/1984/003 - 1 áfyllt sprauta + 2 nálar
EU/1/25/1984/004 - 10 áfylltar sprautur
EU/1/25/1984/005 - 10 áfylltar sprautur + 10 nálar
EU/1/25/1984/006 - 10 áfylltar sprautur + 20 nálar

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (MEÐ BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Enflonsia 105 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
clesrovimab

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 105 mg af clesrovimabi í 0,7 ml.

3. HJÁLPAEFNI

histidín
histidín hýdróklóríð mónóhýdrat
arginín hýdróklóríð
súkrósi
pólýsorbit 80
vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
FjölpaKKning:
50 (5 pakkningar með 10) áfylltar sprautur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í vöðva
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið áfylltu sprautuna í ytri öskju til varnar gegn ljósi.
Má ekki hrísta.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. HEITI OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1984/007 – fjölpakkning með 50 (5 pakkningar með 10) áfylltum sprautum

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA FJÖLPAKKNINGAR (ÁN BLUE BOX)

1. HEITI LYFS

Enflonsia 105 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
clesrovimab

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 105 mg af clesrovimabi í 0,7 ml.

3. HJÁLPAREFNI

histidín
histidín hýdróklóríð mónóhýdrat
arginín hýdróklóríð
súkrósi
pólýsorbit 80
vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
10 áfylltar sprautur
Hluti af fjölpakkingu, má ekki selja stakan.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í vöðva
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið áfylltu sprautuna í ytri öskju til varnar gegn ljósi.
Má ekki hrista.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. HEITI OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1984/007 – 10 áfylltar sprautur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI ÁFYLLT SPRAUTA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Enflonsia 105 mg stungulyf
clesrovimab
i.m.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

0,7 ml

6. ANNAÐ

MSD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Enflonsia 105 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu clesrovimab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðilinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Enflonsia og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa barninu Enflonsia
3. Hvernig og hvenær gefa á Enflonsia
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Enflonsia
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Enflonsia og við hverju það er notað

Enflonsia inniheldur virka innihaldsefnið clesrovimab. Það er mótefni (prótein sem líkaminn notar til að berjast gegn skaðlegum sýklum) sem hjálpar til við að fyrirbyggja lungnasjúkdóm af völdum RS-veiru.

Það er gefið nýburum og ungbörnum allt að 12 mánaða sem fæddust meðan á faraldri RS-veiru stóð eða við fyrsta faraldur RS-veiru.

Faraldur RS-veiru er sá tími ársins þegar sýkingar af völdum RS-veiru eru algengastar, einkum frá hausti til vors árið eftir.

RS-veira er algeng veira í öndunarfærum sem veldur venjulega svipuðum einkennum og kvef en getur einnig haft áhrif á lungun. Einkenni sýkingar af völdum RS-veiru geta m.a. verið nefrennsli, erfíðleikar tengdir næringargjöf, öndunarerfiðleikar, hósti, hnerri, mäs (blísturshljóð við öndun) eða hiti.

Allir geta smitast af RS-veiru. Nánast öll börn fá sýkingu af völdum RS-veiru áður en þau ná tveggja ára aldri. Flest börn ná hratt bata en RS-veira getur þó valdið slæmum sjúkdómi, m.a. bólgu í smáum loftvegum lungna (berkjulungnabólga) og sýkingu í lungum (lungnabólga) sem getur leitt til sjúkrahússinnlagnar og jafnvel dauða. Þau börn sem eru í mestri hættu eru m.a. nýburar og ungbörn allt að 12 mánaða, einkum þau sem eru 6 mánaða og yngri eða sem eru berskjölduð fyrir veikindum, t.d. fyrirburar eða með hjarta- og lungnakvilla.

2. Áður en byrjað er að gefa barninu Enflonsia

Ekki má gefa Enflonsia

Ekki má gefa barninu Enflonsia ef um er að ræða ofnæmi fyrir clesrovimabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Láttu lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um aðra sjúkdóma eða ofnæmi sem barnið er með eða hefur fengið.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Alvarleg ofnæmisviðbrögð geta komið fram með Enflonsia. Láttu lækninn vita eða leitaðu læknisaðstoðar tafarlaust ef eftirfarandi einkenni alvarlegra ofnæmisviðbragða koma fram hjá barninu:

- Þroti í andliti, munnri eða tungu
- Erfiðleikar við að kyngja eða anda
- Skortur á viðbrögðum við áreiti
- Blámi á húð, vörum eða undir nögglum á fingrum
- Slappleiki í vöðvum
- Slæm útbrot, ofsakláði eða kláði

Láttu heilbrigðisstarfsmann vita áður en barnið fær Enflonsia ef það er með vandamál tengd blæðingu, fær auðveldlega marbletti eða tekur segavarnarlyf.

Börn og unglingar

Ekki gefa lyfið börnum á aldrinum 1 til 18 ára. Það er vegna þess að lyfið hefur enn ekki verið rannsakað hjá þessum hóp.

Notkun annarra lyfja samhliða Enflonsia

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Gefa má Enflonsia samtímis bóluefnum sem eru hluti af bólusetningaráætlun í viðkomandi landi.

Enflonsia inniheldur pólýsorbat 80

Lyfið inniheldur 0,14 mg af pólýsorbati 80 í hverjum skammti. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið læknum frá því ef barnið er með eitthvert ofnæmi.

3. Hvernig og hvenær gefa á Enflonsia

Enflonsia er gefið af heilbrigðisstarfsmanni með inndælingu í vöðva. Það er venjulega gefið í læri.

Ráðlagður skammtur er 105 mg, gefinn með stakri inndælingu. Hann er gefinn áður en faraldur RS-veiru hefst eða meðan á honum stendur.

Heilbrigðisstarfsmaður sem annast barnið getur sagt þér hvenær faraldur RS-veiru hefst á viðkomandi stað.

Ef barnið á að gangast undir skurðaðgerð við tilteknum hjartasjúkdómum getur verið að heilbrigðisstarfsmaðurinn sem annast barnið þurfi að gefa barninu aðra inndælingu af Enflonsia eftir skurðaðgerðina.

Barnið getur samt sem áður fengið sjúkdóm af völdum RS-veiru eftir að hafa fengið lyfið. Ræddu við heilbrigðisstarfsmanninn sem annast barnið um þau einkenni sem fylgjast þarf með.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækni barnsins, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita ef eftirfarandi aukaverkanir koma fram:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 börnum)

- verkur, roði eða þroti þar sem barnið var sprautað
- útbrot

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 börnum)

- upphleyptar bólur á húð með roða og kláða, einnig kallað ofsakláði

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Enflonsia

Læknir barnsins, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingur ber ábyrgð á geymslu lyfsins og réttri förgun ónotaðs lyfs. Eftirfarandi upplýsingar eru ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum.

Geymið lyfið þar sem börn ná ekki til.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C-8°C). Má ekki frjósa. Þegar lyfið hefur verið tekið úr kæli verður að nota það innan 48 klst. eða fleygja því.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri öskju til varnar gegn ljósi. Má ekki hrista.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Enflonsia inniheldur

- Virka innihaldsefnið er clesrovimab. Ein áfyllt sprauta með 0,7 ml inniheldur 105 mg af clesrovimabi.
- Önnur innihaldsefni eru histidín, histidín hýdróklóríð mónóhýdrat, argínín hýdróklóríð, súkrósi, pólýsorbit 80 (E433) (sjá kafla 2 „Enflonsia inniheldur pólýsorbit 80“) og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Enflonsia og pakkningastærðir

Enflonsia er tært eða örlítið ópallýsandi, litlaust eða örlítið gulleitt stungulyf, lausn.

Enflonsia fæst í eftirfarandi pakkningastærðum:

- 1 áfyllt sprauta
- 1 áfyllt sprauta + 1 nál
- 1 áfyllt sprauta + 2 nálar
- 10 áfylltar sprautur
- 10 áfylltar sprautur + 10 nálar
- 10 áfylltar sprautur + 20 nálar
- Fjölpakkningar með 5 öskjum sem hver inniheldur 10 áfylltar sprautur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

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

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

- Áður en inndæling er gefin skal taka öskjuna úr kæli og leyfa áfylltu sprautunni að aðlagast stofuhita í u.þ.b. 15 mínútur.
- Skoðið lyfið með tilliti til agna og óeðlilegs litar. Lyfið er tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða örlítið gulleit lausn. Ekki skal nota það ef það inniheldur agnir eða er óeðlilegt á litinn.
- Ekki skal nota Enflonsia ef áfyllta sprautan hefur dottið eða skemmst, öryggisinnsgigli öskjunnar er rofið eða fyrningardagsetningin er liðin.
- Haltu um sprautuhólkinn með annarri hendinni og skrífaðu nálarlokið af með því að snúa því rangsælis með hinni hendinni. Ekki fjarlægja Luerlock-tengið eða framlengingu fyrir fingragrip.
- Festa skal sæfða Luerlock-nál með því að snúa réttisælis þar til nálin er tryggilega fest á áfylltu sprautuna. Ef nálin fylgir ekki skal nota nál sem er 25G eða meira þar sem lyfið er mjög seigt.
- Sprauta skal öllu innihaldi áfylltu sprautunnar í vöðva, fram- og hliðlægt í læri. Ekki skal sprauta lyfinu í þjósæði eða svæði þar sem mikilvægur taugastofn og/eða æð geta verið fyrir.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.