

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enflonsia 105 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 105 mg di clesrovimab in 0,7 mL.

Clesrovimab è un anticorpo monoclonale completamente umano di immunoglobulina G1 kappa (IgG1 κ) prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (*Chinese hamster ovary*, CHO) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti

Questo medicinale contiene 0,14 mg di polisorbato 80 in ogni dose da 105 mg (0,7 mL).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile)

Soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla, con pH 5,5 – 6,5, e osmolalità di 320 – 420 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Enflonsia è indicato nella prevenzione della malattia delle vie respiratorie inferiori causata dal virus respiratorio sinciziale (*respiratory syncytial virus*, RSV) nei neonati e nei lattanti durante la loro prima stagione di RSV.

Enflonsia deve essere utilizzato in conformità alle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Neonati e lattanti: prima stagione di RSV

La dose raccomandata è di 105 mg somministrata tramite un'unica iniezione per via intramuscolare (i.m.) da 0,7 mL.

Per i neonati e i lattanti nati durante la stagione di RSV, Enflonsia deve essere somministrato a partire dalla nascita. Per i lattanti nati fuori dalla stagione di RSV, deve essere somministrato una volta prima dell'inizio della loro prima stagione di RSV (vedere paragrafo 5.1).

Il dosaggio nei lattanti di peso corporeo compreso tra 0,5 kg e 1,1 kg si basa su una estrapolazione; non sono disponibili dati clinici. Si prevede che l'esposizione nei lattanti di peso < 1,1 kg comporti esposizioni più elevate rispetto a quelli di peso superiore. I benefici e i rischi di clesrovimab nei lattanti di peso corporeo < 1,1 kg devono essere attentamente valutati.

Sono disponibili dati clinici limitati nei lattanti nati molto pretermine (età gestazionale (*gestational age*, GA) < 29 settimane) con età cronologica inferiore a 8 settimane. Non sono disponibili dati clinici nei lattanti con età post-mestruale (GA più età cronologica) inferiore a 32 settimane (vedere paragrafo 5.1).

Lattanti sottoposti a intervento chirurgico cardiaco con bypass cardiopolmonare

Per i lattanti sottoposti a intervento chirurgico cardiaco con bypass cardiopolmonare durante la stagione di RSV, si raccomanda una dose aggiuntiva da 105 mg non appena il lattante è stabile dopo l'intervento chirurgico per garantire livelli sierici adeguati di clesrovimab.

Bambini da 1 a 18 anni

La sicurezza e l'efficacia di clesrovimab nei bambini di età compresa tra 1 e 18 anni non sono ancora state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Enflonsia è solo per uso intramuscolare.

Il medicinale deve essere somministrato per via intramuscolare da un operatore sanitario, nella parte anterolaterale della coscia. Non deve essere iniettato nella zona dei glutei o in aree in cui può essere presente un tronco nervoso principale e/o un vaso sanguigno.

Per le istruzioni sulla manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità inclusa anafilassi

Se si manifestano segni e sintomi di una reazione di ipersensibilità clinicamente significativa o di anafilassi, è necessario iniziare un trattamento appropriato e/o una terapia di supporto.

Individui con trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Come con qualsiasi altra iniezione intramuscolare, clesrovimab deve essere somministrato con cautela ai lattanti con trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione, poiché in questi individui possono verificarsi sanguinamenti o lividi a seguito di una somministrazione intramuscolare.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene 0,14 mg di polisorbato 80 per ogni dose. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Gli anticorpi monoclonali in genere non presentano un potenziale significativo d'interazione, poiché non agiscono direttamente sugli enzimi del citocromo P450 e non sono substrati dei trasportatori epatici o renali. Gli effetti indiretti sugli enzimi del citocromo P450 sono improbabili poiché il bersaglio di clesrovimab è un virus esogeno.

Clesrovimab non interferisce con la reazione a catena della polimerasi-trascrittasi inversa (*reverse transcriptase polymerase chain reaction*, RT-PCR) o con i test diagnostici rapidi per la rilevazione dell'antigene dell'RSV che utilizzano anticorpi disponibili in commercio mirati contro il sito antigenico 0, I, II, III o V sulla proteina di fusione (F) dell'RSV. In caso di risultato negativo del test diagnostico rapido per la rilevazione dell'antigene dell'RSV quando le osservazioni cliniche sono coerenti con un'infezione da RSV, si raccomanda di confermare utilizzando un test basato sulla RT-PCR.

Somministrazione concomitante con i vaccini dell'infanzia

Poiché clesrovimab è un anticorpo monoclonale, un'immunizzazione passiva specifica per l'RSV, non si prevede che interferisca con la risposta immunitaria attiva ai vaccini somministrati in concomitanza.

L'esperienza di somministrazione concomitante con i vaccini è limitata. Negli studi clinici, quando clesrovimab è stato somministrato in concomitanza ai vaccini di routine dell'infanzia, il profilo di sicurezza del regime co-somministrato era simile al profilo di sicurezza quando clesrovimab e i vaccini dell'infanzia erano somministrati singolarmente. Clesrovimab può essere somministrato contemporaneamente ai vaccini dell'infanzia.

Quando clesrovimab viene somministrato in concomitanza a vaccini iniettabili, deve essere somministrato utilizzando una siringa separata e una sede di iniezione diversa. Non deve essere miscelato con vaccini o medicinali nella stessa siringa o flaconcino (vedere paragrafo 6.2).

Non ci sono dati riguardanti la sostituzione di clesrovimab con palivizumab una volta che il trattamento di profilassi è stato iniziato con palivizumab per la stagione di RSV.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non pertinente.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti sono state dolore in sede di iniezione (6,5%), eritema in sede di iniezione (4,4%), tumefazione in sede di iniezione (3,2%) ed eruzione cutanea (2,3%). La maggior parte (> 96%) delle reazioni avverse erano di grado lieve o moderato.

Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza è stata valutata in 2 854 neonati che hanno ricevuto clesrovimab negli studi clinici di fase 2b/3 e fase 3 (Studio 004 e Studio 007, rispettivamente) (vedere paragrafo 5.1).

La Tabella 1 mostra le reazioni avverse riportate in 2 409 lattanti nati pretermine e a termine (GA \geq 29 settimane) che hanno ricevuto clesrovimab.

Le reazioni avverse riportate con clesrovimab sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e in ordine decrescente di frequenza. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea*	Comune
	Orticaria	Non comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore in sede di iniezione [†]	Comune
	Eritema in sede di iniezione [†]	Comune
	Tumefazione in sede di iniezione [†]	Comune

*L'eruzione cutanea è stata definita sulla base del raggruppamento dai seguenti termini preferiti che si sono verificati entro 14 giorni dalla somministrazione della dose: eruzione cutanea, esantema eritematoso, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea vescicolare, dermatite allergica ed eruzione da farmaci

[†]Sollecitato dal Giorno 1 al Giorno 5 dalla somministrazione della dose

Il profilo di sicurezza di clesrovimab in 445 lattanti a rischio aumentato di malattia severa da RSV durante la loro prima stagione (Studio 007, vedere paragrafo 5.1) è stato simile a quello di palivizumab (450 lattanti) e coerente con il profilo di sicurezza di clesrovimab nei lattanti del Studio 004.

Gli eventi avversi gravi segnalati nei lattanti nati molto pretermine, GA < 29 settimane, sono stati simili nel numero e nel modello tra coloro che hanno ricevuto clesrovimab (21/97 partecipanti) e palivizumab (31/108 partecipanti).

Le analisi di sottogruppo per fasce di età alla randomizzazione (< 3 mesi; da ≥ 3 a ≤ 6 mesi e > 6 mesi) nello Studio 004 e nello Studio 007 hanno mostrato risultati di sicurezza simili nei bracci clesrovimab e controllo (vedere paragrafo 5.1) in tutte le fasce di età in ogni studio.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un trattamento specifico per un sovradosaggio di clesrovimab. In caso di sovradosaggio, l'individuo deve essere monitorato per l'insorgenza di reazioni avverse e deve ricevere un trattamento sintomatico adeguato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sieri immuni e immunoglobuline, anticorpi monoclonali antivirali, codice ATC: J06BD10

Meccanismo d'azione

Clesrovimab è un anticorpo monoclonale neutralizzante completamente umano di immunoglobulina G1 kappa (IgG1 κ) con una tripla sostituzione di amminoacidi (YTE) nella regione Fc che aumenta il legame al recettore Fc neonatale, prolungando così l'emivita sierica. Clesrovimab fornisce immunità

passiva legandosi alla proteina di fusione (F) della membrana esterna di RSV per impedire l'ingresso del virus nelle cellule.

Clesrovimab si lega a un epitopo conservato nel sito antigenico IV della proteina di fusione F. Clesrovimab si lega alla glicoproteina F di prefusione e alla glicoproteina F di post-fusione di RSV con valori di costante di dissociazione dell'equilibrio (K_D) rispettivamente di 71 pM e 480 pM.

Gli isolati RSV A e B sono stati neutralizzati in modo equipotente da clesrovimab *in vitro*.

Effetti farmacodinamici

Attività antivirale

È stato utilizzato un test di neutralizzazione dell'infezione *in vitro* per determinare la potenza di clesrovimab contro i ceppi A e B di RSV utilizzando cellule HEP-2. In laboratorio, clesrovimab ha neutralizzato i ceppi A e B di RSV con un $IC_{50} \pm SD$ rispettivamente di $6,0 \pm 4,3$ e $3,0 \pm 2,0$ ng/mL. Clesrovimab è stato valutato per la sua capacità di neutralizzare 47 isolati clinici di RSV utilizzando un test *in vitro* simile, con valori di IC_{50} comprese tra 0,18 ng/mL e 11,11 ng/mL per RSV A e tra 0,58 ng/mL e 29,65 ng/mL per RSV B. Il pannello di isolati clinici era costituito da un'ampia gamma di RSV clinici isolati tra il 1987 e il 2016. Gli isolati clinici recenti (RSV A e RSV B) dal 2016 al 2021 sono stati neutralizzati in modo equipotente da clesrovimab rispetto ai ceppi RSV di riferimento. Clesrovimab neutralizza il virus senza la necessità della funzione effettrice mediata da Fc.

Resistenza antivirale

In coltura cellulare

I mutanti virali resistenti agli anticorpi monoclonali (*Monoclonal antibody-resistant viral mutants*, MARMs) sono stati identificati dopo l'infezione seriale in coltura cellulare di RSV A o RSV B. Quattro MARMs del ceppo A di RSV per clesrovimab sono stati generati dopo 6 cicli di infezione seriale. I 4 virus MARM sono stati sottoposti a ulteriori 3 cicli di infezione seriale prima di essere processati per la caratterizzazione. I 4 MARMs di RSV A sono stati sequenziati ed è risultato che presentavano sostituzioni localizzate nella regione dell'epitopo di legame riportata per clesrovimab, G446E, S443P e K445N, S443P e G446E o S443P. Un test *in vitro* ha confermato che clesrovimab non era in grado di neutralizzare i 4 MARMs. Un MARM di RSV B è stato identificato dopo 9 cicli di infezione seriale. Il MARM di RSV B è risultato avere una sostituzione localizzata nella regione dell'epitopo di legame riportata per clesrovimab, S443P.

Negli studi di sorveglianza

Nelle sequenze riportate nel database GenBank, l'epitopo di RSV che si lega a clesrovimab è risultato altamente conservato (99,8%). Sono state identificate tredici varianti dell'epitopo che si lega a clesrovimab, inclusa una variante, I432T, identificata in 5 campioni di RSV A e 1 campione di RSV B (0,04%). Questa variante ha dimostrato di ridurre l'attività neutralizzante di clesrovimab di 4 volte (RSV A) e 1,6 volte (RSV B). La variante I432T ha dimostrato una ridotta capacità replicativa rispetto al virus *wild-type*. Sono stati identificati due MARMs di RSV A con una sostituzione nella posizione 446 (G446E). Questa sostituzione è stata trovata in 3 sequenze di varianti RSV A F nel database GenBank (0,02%). I dati *in vitro* per il virus MARM di RSV A con la sostituzione G446E suggeriscono una ridotta capacità replicativa virale rispetto al ceppo di RSV A *wild-type* e una minore probabilità di dominare la circolazione nelle stagioni successive rispetto al *wild-type*.

In uno studio di sorveglianza globale condotto tra il 2019 e il 2023 in 8 paesi, che includeva sia l'emisfero settentrionale che quello meridionale, il sito di legame di clesrovimab è risultato altamente conservato (100%). Sono stati raccolti 652 campioni clinici positivi a RSV da individui di varie età. Di questi, 555 campioni clinici sequenziati positivi a RSV comprendevano 300 RSV A (54%) e 255 RSV B (46%). Non sono state identificate varianti di sequenza nel sito di legame di clesrovimab.

Negli studi clinici

Le sostituzioni associate a resistenza non sono state correlate allo sviluppo di malattie associate a RSV nello Studio 004 e nello Studio 007. I test genotipici virali su tamponi nasali positivi a RSV hanno dimostrato che la maggior parte delle sostituzioni nel sito di legame di clesrovimab (IV) ha interessato

il residuo G446, portando alle seguenti sostituzioni: G446E, G446R o G446W (RSV A) e G446E o G446R (RSV B). La sostituzione G446E era stata precedentemente identificata nel database GenBank e nello studio RSV MARM. Nello Studio 004, si è verificato 1 caso di ospedalizzazione associata a RSV (RSV A) con la sostituzione G446W. Non ci sono stati casi di infezione delle vie respiratorie inferiori medicalmente assistita (*medically attended lower respiratory infection*, MALRI) associata a RSV associata a qualsiasi sostituzione G446. Nello Studio 007, 1 caso di MALRI associata a RSV (RSV A) e 1 caso di MALRI severa associata a RSV (RSV B) in partecipanti trattati con clesrovimab entro 2 settimane dalla somministrazione presentavano la sostituzione G446R. Nessuna sostituzione G446 è stata riscontrata nel gruppo placebo o nel braccio di trattamento con palivizumab.

Resistenza crociata

Clesrovimab ha neutralizzato sia gli isolati resistenti a palivizumab che quelli resistenti a nirsevimab. Clesrovimab è risultato 5,2 volte e 1,7 volte più potente sui ceppi isolati clinici resistenti a palivizumab N262Y RSV A e RSV B, rispettivamente, rispetto ai ceppi di riferimento di RSV A e B. I mutanti resistenti a nirsevimab dei ceppi di RSV B (N208S, I64T+K68E, I64T+K68E+I206M+Q209R) osservati in clinica sono stati neutralizzati in modo equipotente da clesrovimab rispetto al virus di controllo RSV B *wild-type*. La potenza contro il mutante di RSV B L204S+I206M+Q209R+S211N non è stata determinabile a causa della crescita insufficiente del virus.

Immunogenicità

Nello Studio 004 e nello Studio 007, rispettivamente il 12,0% (124/1033) e il 13,0% (34/261) dei partecipanti che hanno ricevuto clesrovimab sono risultati positivi agli anticorpi antifarmaco (*anti-drug antibodies*, ADA) fino al Giorno 240.

Non è stato identificato alcun impatto degli ADA sulla farmacocinetica, sull'attività neutralizzante sierica di RSV o sulla sicurezza di clesrovimab durante la prima stagione di RSV. Non è stato possibile stabilire l'impatto degli ADA sull'efficacia.

Efficacia clinica

L'efficacia e la sicurezza di clesrovimab sono state valutate in lattanti nati pretermine e a termine negli studi clinici 004 e 007.

Efficacia contro MALRI associata a RSV, ospedalizzazione e MALRI severa in neonati e lattanti durante la loro prima stagione di RSV (Studio 004)

Lo Studio 004 era uno studio di Fase 2b/3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico, condotto in 22 paesi dell'emisfero settentrionale e meridionale per valutare l'efficacia di clesrovimab in lattanti nati sani molto e moderatamente pretermine (da ≥ 29 a < 35 settimane di GA) e in lattanti nati pretermine tardivo e a termine (≥ 35 settimane di GA). I partecipanti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere una dose da 105 mg di clesrovimab (n=2 412, inclusi 422 lattanti nati molto e moderatamente pretermine) o placebo salino (n=1 202, inclusi 209 lattanti nati molto e moderatamente pretermine) tramite iniezione intramuscolare.

Tra i partecipanti che hanno ricevuto clesrovimab o placebo salino, l'età mediana dei lattanti era di 3,1 mesi (intervallo: da 0 a 12 mesi); il 14,9% aveva ≤ 1 mese di età; il 34,5% aveva da > 1 a ≤ 3 mesi; il 30,6% aveva > 3 a ≤ 6 mesi; il 20,1% aveva > 6 mesi; e il 51,1% era di sesso maschile. Di questi partecipanti, il 17,5% aveva una GA da ≥ 29 a < 35 settimane e l'82,5% aveva una GA ≥ 35 settimane. Il peso corporeo mediano era di 5,8 kg (intervallo: da 1,6 a 11,9 kg). La distribuzione etnica era la seguente: il 45,2% era di etnia bianca; il 26,6% era di etnia asiatica; il 13,8% era di etnia nera o afroamericana; il 12,2% era multietnico e l'1,9% era nativo americano o nativo dell'Alaska; il 28,1% era di etnia ispanica o latina.

L'endpoint primario era l'incidenza di MALRI associata a RSV, caratterizzata da tosse o respirazione difficoltosa e che richiedeva ≥ 1 segno indicativo di infezione delle vie respiratorie inferiori (LRI) (respiro sibilante, rantoli/rantoli crepitanti) o di severità (introflessione/retrazione della parete toracica, ipossiemia, tachipnea, disidratazione dovuta a sintomi respiratori) fino a 150 giorni dopo la somministrazione. Medicalmente assistita (MA) include tutte le visite effettuate da operatori sanitari in

contesti come ambulatorio, studio clinico, pronto soccorso, centro di assistenza urgente e/o ospedale. Il criterio statistico per il successo richiedeva che il limite inferiore dell'IC 95% dell'efficacia fosse superiore al 25%.

L'ospedalizzazione associata a RSV fino a 150 giorni dopo la somministrazione e la MALRI associata a RSV fino a 180 giorni dopo la somministrazione sono stati valutati anche come endpoint secondari. L'ospedalizzazione associata a RSV è stata definita come ospedalizzazione per sintomi respiratori con un test per RSV positivo. Per l'ospedalizzazione associata a RSV fino a 150 giorni, il criterio statistico per il successo richiedeva che il limite inferiore dell'IC 95% dell'efficacia fosse superiore allo 0%.

La MALRI severa associata a RSV, un endpoint esplorativo predefinito, caratterizzata da 1) tosse o respirazione difficoltosa e 2) ipossiemia severa o necessità di ossigeno supplementare o supporto ventilatorio meccanico, è stata valutata fino a 150 giorni dopo la somministrazione.

Tutti gli endpoint di efficacia valutati richiedevano un campione nasofaringeo (*nasopharyngeal*, NP) positivo a RSV tramite RT-PCR.

La Tabella 2 mostra i risultati di efficacia per gli endpoint della malattia associata a RSV, in ordine di severità crescente, in lattanti nati pretermine e a termine dal Giorno 1 al Giorno 150 dopo la somministrazione.

Tabella 2: Incidenza della malattia associata a RSV in lattanti nati pretermine e a termine dal Giorno 1 al Giorno 150 dopo la somministrazione (Studio 004).

Endpoint associato a RSV	Clesrovimab (n=2 398)		Placebo (n=1 201)		Efficacia (IC 95%)*
	Numero di casi	Tasso di incidenza in 5 mesi	Numero di casi	Tasso di incidenza in 5 mesi	
MALRI (che richiede ≥ 1 indicatore di LRI o severità)	60	0,026	74	0,065	60,4% (44,1; 71,9) [†]
Ospedalizzazione [‡]	9	0,004	28	0,024	84,2% (66,6; 92,6) [†]
MALRI severa [§]	2	0,001	12	0,01	91,7% (62,9; 98,1)

n=Numero di partecipanti eleggibili all'inclusione nella popolazione del set di analisi completa.

*Basato sulla riduzione del rischio relativo vs placebo. La stima e l'IC 95% dell'efficacia sono stati stimati utilizzando la regressione di Poisson modificata con metodo di varianza robusta.

[†]Molteplicità prespecificata controllata; p-value < 0,001

[‡]Un'analisi esplorativa ha valutato l'ospedalizzazione per LRI associata a RSV caratterizzata da tosse o respirazione difficoltosa e che richiedeva ≥ 1 indicatore di LRI o severità nei lattanti ospedalizzati con un campione nasofaringeo positivo a RSV tramite RT-PCR (5 casi/2398 nel braccio clesrovimab e 27 casi/1201 nel braccio placebo; endpoint non controllato della molteplicità). L'efficacia stimata era di 90,9% (IC 95%: 76,2; 96,5).

[§]Endpoint di efficacia esplorativo, non controllato dalla molteplicità.

Le analisi di sottogruppo dell'endpoint primario di efficacia di MALRI associata a RSV per età gestazionale, età cronologica, peso corporeo, sesso, etnia e regione geografica hanno mostrato risultati coerenti con la popolazione complessiva.

Quando analizzata fino a 180 giorni dopo la somministrazione, la stima di efficacia per MALRI associata a RSV (che richiede ≥ 1 indicatore di LRI o severità) era del 59,5% (IC 95%: 43,3; 71,1).

I tassi di incidenza di MALRI associata a RSV (che richiede ≥ 1 indicatore di LRI o severità) nella seconda stagione in assenza di profilassi aggiuntiva (dal Giorno 365 fino al Giorno 515 post-dose)

sono stati simili tra coloro che hanno ricevuto clesrovimab (53 eventi/1 008 partecipanti, incidenza = 0,055 in 5 mesi) e placebo (26 eventi/501 partecipanti, incidenza = 0,054 in 5 mesi).

Efficacia contro MALRI associata a RSV e ospedalizzazione nei lattanti a rischio aumentato di malattia severa da RSV nella loro prima stagione di RSV (Studio 007)

Lo Studio 007 era uno studio di Fase 3, randomizzato, parzialmente in cieco, controllato con palivizumab, multicentrico, condotto in 27 paesi dell'emisfero settentrionale e meridionale per valutare la sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di clesrovimab in lattanti nati molto pretermine (< 29 settimane di GA) o moderatamente pretermine (da ≥ 29 a ≤ 35 settimane di GA), e in lattanti con malattia polmonare cronica del prematuro o cardiopatia congenita di qualsiasi GA, che sono a rischio aumentato di malattia severa da RSV che entrano nella loro prima stagione di RSV. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere clesrovimab (n=446, inclusi 176 lattanti con malattia polmonare cronica (*chronic lung disease*, CLD) del prematuro o cardiopatia congenita emodinamicamente significativa (*congenital heart disease*, CHD) e 270 lattanti nati molto o moderatamente pretermine (≤ 35 settimane di GA) senza CLD del prematuro o CHD), o palivizumab (n=450, inclusi 175 lattanti con CLD del prematuro o CHD e 275 lattanti nati molto o moderatamente pretermine (≤ 35 settimane di GA) senza CLD del prematuro o CHD) tramite iniezione intramuscolare. I partecipanti randomizzati a ricevere clesrovimab hanno ricevuto una singola dose da 105 mg il Giorno 1 seguita da una dose di placebo un mese dopo; palivizumab è stato somministrato il Giorno 1 e ogni mese successivo per un totale di 3-5 dosi da 15 mg/kg.

Tra i partecipanti che hanno ricevuto clesrovimab o palivizumab, l'età mediana dei lattanti era di 2,5 mesi (intervallo: da 0 a 12 mesi); il 14,3% aveva ≤ 1 mese di età; il 44,3% aveva da > 1 a ≤ 3 mesi; il 30,6% aveva da > 3 a ≤ 6 mesi; il 10,8% aveva > 6 mesi; e il 49,8% era di sesso maschile. Di questi partecipanti, il 27,9% aveva CLD, l'11,3% aveva CHD, il 5,6% aveva GA inferiore a 29 settimane senza CLD né CHD e il 55,2% aveva GA maggiore o uguale a 29 settimane senza CLD né CHD. Il peso corporeo mediano era di 3,3 kg (intervallo: da 1,1 a 9,6 kg). La distribuzione etnica era la seguente: il 52,2% era di etnia bianca; il 18,1% era di etnia asiatica; il 15,4% era di etnia nera o afroamericana; il 12,2% era multietnico e l'1,3% era nativo americano o nativo dell'Alaska; il 31,7% era di etnia ispanica o latina.

L'efficacia di clesrovimab nei lattanti a rischio aumentato di malattia severa da RSV è stata stabilita mediante estrapolazione dell'efficacia di clesrovimab dallo Studio 004 allo Studio 007 basata sull'esposizione farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2). Nello Studio 007, il tasso di incidenza di MALRI associata a RSV (che richiede ≥ 1 indicatore di LRI o severità) fino a 150 giorni dopo la somministrazione era del 3,6% (IC 95%: 2,0; 6,0; 14 casi/443 nel set di analisi) nel braccio clesrovimab e del 3,0% (IC 95%: 1,6; 5,3; 12 casi/437 nel set di analisi) nel braccio palivizumab. Il tasso di incidenza di ospedalizzazione associata a RSV fino a 150 giorni dopo la somministrazione era dell'1,3% (IC 95%: 0,4; 3,0; 5 casi/443 nel set di analisi) nel braccio clesrovimab e dell'1,5% (IC 95%: 0,6; 3,3; 6 casi/437 nel set di analisi) nel braccio palivizumab.

Durata della protezione

Sulla base dei dati di efficacia clinica nello Studio 004, la durata della protezione offerta da una singola dose di clesrovimab può estendersi fino a 6 mesi, ma l'osservazione è limitata da una bassa incidenza di eventi che si sono verificati dopo 5 mesi dalla somministrazione della dose.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di clesrovimab è approssimativamente proporzionale alla dose dopo una singola somministrazione intramuscolare di dosi comprese tra 20 mg e 210 mg nei lattanti.

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta stimata di clesrovimab è di 77,8% e il tempo mediano (intervallo) per raggiungere la concentrazione massima è di 6,5 (4,7; 11,0) giorni.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione stimato di clesrovimab è di 830 mL, per un lattante tipico con un peso pari a 5 kg.

Biotrasformazione

Clesrovimab viene degradato in piccoli peptidi attraverso le vie cataboliche.

Eliminazione

L'emivita terminale di clesrovimab è di circa 44,0 giorni e la clearance apparente stimata è di 19,7 mL/giorno per un lattante tipico con un peso pari a 5 kg. In linea con altri anticorpi monoclonali, la clearance di clesrovimab è inferiore nei lattanti più giovani e/o nei lattanti con peso corporeo inferiore.

Popolazioni speciali

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di clesrovimab in base all'etnia o alla vulnerabilità alla malattia severa da RSV (ad esempio, CLD, CHD o GA < 29 settimane). Non sono stati condotti studi clinici per valutare l'effetto della compromissione renale o epatica. Non si prevede un effetto della compromissione renale o epatica sulla farmacocinetica di clesrovimab.

Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

Il titolo degli anticorpi sierici neutralizzanti RSV (*serum neutralising antibody*, SNA) è correlato alla concentrazione sierica di clesrovimab. Dopo la somministrazione intramuscolare di clesrovimab nei lattanti, i titoli degli anticorpi neutralizzanti RSV nel siero sono stati stimati essere circa 7 volte superiori rispetto al basale a 4 ore dall'iniezione di clesrovimab e i titoli massimi sono stati raggiunti entro il Giorno 7, per un lattante tipico con un peso pari a 5 kg. Nei giorni 150 e 180 dopo la somministrazione di clesrovimab, i titoli degli anticorpi neutralizzanti RSV nel siero sono stati stimati essere circa 11 volte e 7 volte superiori rispetto al basale.

A causa della relazione piatta tra esposizione ed efficacia nell'intervallo di esposizioni studiato nello Studio 004, non è stato possibile identificare alcuna soglia di esposizione o di titolo SNA per conferire protezione contro la malattia da RSV.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tollerabilità a dose singola, tossicità a dosi ripetute e reattività tissutale crociata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Istidina

Istidina cloridrato monoidrato

Arginina cloridrato

Saccarosio

Polisorbato 80 (E433)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

Enflonsia può essere conservato a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C) per un massimo di 48 ore.

Dopo la rimozione dal frigorifero, deve essere utilizzato entro 48 ore o smaltito.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non agitare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,7 mL di soluzione in siringa preriempita (vetro di Tipo I) con tappo dello stantuffo e capsula di chiusura con o senza aghi.

Enflonsia è disponibile nelle seguenti confezioni:

- 1 siringa preriempita
- 1 siringa preriempita + 1 ago
- 1 siringa preriempita + 2 aghi
- 10 siringhe preriempite
- 10 siringhe preriempite + 10 aghi
- 10 siringhe preriempite + 20 aghi
- Confezioni multiple contenenti 50 (5 confezioni da 10) siringhe preriempite

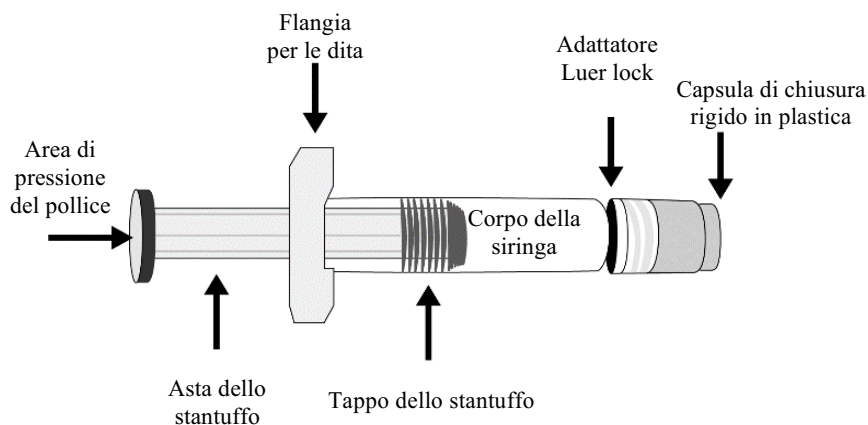
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima dell'iniezione, rimuovere la confezione dal frigorifero e lasciare che la siringa preriempita raggiunga la temperatura ambiente per circa 15 minuti. I medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente per verificare la presenza di particelle e alterazioni del colore prima della somministrazione. Non deve essere utilizzato se si riscontrano particelle o alterazioni di colore. Non utilizzare Enflonsia se la siringa preriempita è caduta o è stata danneggiata, se il sigillo di sicurezza sulla confezione è stato rotto o se la data di scadenza è superata.

Fare riferimento alla Figura 1 per i componenti della siringa preriempita.

Figura 1: Componenti della siringa preriempita



Passaggio 1: Tenere il corpo della siringa con una mano e svitare la capsula di chiusura ruotandola in senso antiorario con l'altra mano. Non rimuovere l'adattatore Luer lock e la flangia per le dita.

Passaggio 2: Fissare un ago sterile Luer lock ruotandolo in senso orario fino a quando l'ago non si adatta saldamente alla siringa preriempita. Se non fornito, a causa della viscosità del medicinale, utilizzare un ago da 25 gauge o più grande.

Passaggio 3: Iniettare l'intero contenuto della siringa preriempita per via intramuscolare, nella parte anterolaterale della coscia. Il medicinale non deve essere iniettato nella zona dei glutei o in aree in cui può essere presente un tronco nervoso principale e/o un vaso sanguigno.

Enflonsia è solo per uso singolo. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
 PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**

- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**

- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**

- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801
Stati Uniti

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio del lotto

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enflonsia 105 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
clesrovimab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni siringa preriempita contiene 105 mg di clesrovimab in 0,7 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

istidina
istidina cloridrato monoidrato
arginina cloridrato
saccarosio
polisorbato 80
acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
1 siringa preriempita
1 siringa preriempita + 1 ago
1 siringa preriempita + 2 aghi
10 siringhe preriempite
10 siringhe preriempite + 10 aghi
10 siringhe preriempite + 20 aghi

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non agitare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1984/001 – 1 siringa preriempita
EU/1/25/1984/002 – 1 siringa preriempita + 1 ago
EU/1/25/1984/003 – 1 siringa preriempita + 2 aghi
EU/1/25/1984/004 – 10 siringhe prerimpite
EU/1/25/1984/005 – 10 siringhe prerimpite + 10 aghi
EU/1/25/1984/006 – 10 siringhe prerimpite + 20 aghi

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO ESTERNO PER MULTIPACK (CON BLU BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enflonsia 105 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
clesrovimab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni siringa preriempita contiene 105 mg di clesrovimab in 0,7 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

istidina
istidina cloridrato monoidrato
arginina cloridrato
saccarosio
polisorbato 80
acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

Multipack:

50 (5 confezioni da 10) siringhe preriempite

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non agitare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1984/007 – confezione multipla contenente 50 (5 confezioni da 10) siringhe preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

IMBALLAGGIO INTERMEDIO DEL MULTIPACK (SENZA BLU BOX)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enflonsia 105 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
clesrovimab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni siringa preriempita contiene 105 mg di clesrovimab in 0,7 mL.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

istidina
istidina cloridrato monoidrato
arginina cloridrato
saccarosio
polisorbato 80
acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
10 siringhe preriempite
Componente di un multipack, non vendibile separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intramuscolare
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterni per proteggere il medicinale dalla luce.

Non agitare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1984/007 – 10 siringhe preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Enflonsia 105 mg soluzione iniettabile
clesrovimab
i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,7 mL

6. ALTRO

MSD

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Enflonsia 105 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita clesrovimab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che il bambino riceva questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei e per il bambino.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico del bambino, al farmacista o all'infermiere.
- Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico del bambino, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Enflonsia e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che il bambino riceva Enflonsia
3. Come e quando viene somministrato Enflonsia
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Enflonsia
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Enflonsia e a cosa serve

Enflonsia contiene il principio attivo clesrovimab. Questo è un anticorpo (una proteina che l'organismo utilizza per combattere i germi dannosi) che aiuta a prevenire la malattia polmonare causata dal *virus respiratorio sinciziale (respiratory syncytial virus, RSV)*.

Viene somministrato a neonati e bambini fino a 12 mesi di età che sono nati durante o che entrano nella loro prima stagione di RSV.

La stagione di RSV è il periodo dell'anno in cui le infezioni da RSV sono più comuni, di solito dall'autunno alla primavera dell'anno successivo.

L'RSV è un comune virus respiratorio che di solito causa sintomi simili a quelli di un comune raffreddore, ma può anche colpire i polmoni. I segni di un'infezione da RSV possono includere naso che cola, problemi di alimentazione, difficoltà a respirare, tosse, starnuti, respiro sibilante (fischio durante la respirazione) o febbre.

Chiunque può contrarre un'infezione da RSV. Quasi tutti i bambini contraggono un'infezione da RSV entro i 2 anni di età. Sebbene la maggior parte guarisca rapidamente, l'RSV può causare malattie gravi, tra cui l'infiammazione delle piccole vie aeree dei polmoni (bronchiolite) e l'infezione dei polmoni (polmonite), che possono portare al ricovero in ospedale e anche al decesso. I bambini a maggior rischio includono i neonati e i bambini fino a 12 mesi di età, in particolare quelli di 6 mesi e più piccoli, o quelli con vulnerabilità mediche, ad esempio nati troppo presto o quelli con problemi cardiaci o polmonari.

2. Cosa deve sapere prima che il bambino riceva Enflonsia

Non somministri Enflonsia

Il bambino non deve ricevere Enflonsia se è allergico a clesrovimab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Informi il medico del bambino, il farmacista o l'infermiere di qualsiasi condizione medica o allergia che il bambino ha o ha avuto.

Avvertenze e precauzioni

Con Enflonsia possono verificarsi reazioni allergiche gravi. Informi immediatamente il medico del bambino o richieda immediatamente assistenza medica se il bambino presenta uno dei seguenti segni e sintomi di una reazione allergica grave, che possono includere:

- gonfiore di viso, bocca o lingua
- difficoltà a deglutire o respirare
- perdita di coscienza
- colorazione blu di pelle, labbra o sotto le unghie
- debolezza muscolare
- eruzione cutanea grave, orticaria o prurito

Contatti l'operatore sanitario del bambino prima che gli venga somministrato Enflonsia se ha problemi di sanguinamento, facile formazione di lividi o sta assumendo medicinali per prevenire la formazione di coaguli di sangue

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini di età compresa tra 1 e 18 anni. Questo perché non è ancora stato studiato in questo gruppo.

Altri medicinali e Enflonsia

Informi il medico del bambino o il farmacista se il bambino sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Enflonsia può essere somministrato contemporaneamente ai vaccini che fanno parte del programma nazionale di immunizzazione.

Enflonsia contiene polisorbato 80

Questo medicinale contiene 0,14 mg di polisorbato 80 per dose. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se il bambino ha allergie note.

3. Come e quando viene somministrato Enflonsia

Enflonsia viene somministrato da un operatore sanitario tramite un'iniezione nel muscolo. Di solito viene somministrato nella coscia.

La dose raccomandata è di 105 mg somministrata come una singola iniezione. Viene somministrata prima dell'inizio o durante la stagione di RSV.

L'operatore sanitario del bambino può informarla su quando inizia la stagione di RSV nella sua zona.

Se il bambino deve sottoporsi a un intervento chirurgico per alcuni tipi di malattie cardiache, l'operatore sanitario del bambino può dover somministrare un'iniezione aggiuntiva di Enflonsia dopo l'intervento.

Il bambino può comunque contrarre la malattia da RSV anche dopo aver ricevuto questo medicinale. Si rivolga all'operatore sanitario del bambino per sapere quali segni osservare.

Se ha qualsiasi domande sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico del bambino, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi il medico del bambino, il farmacista o l'infermiere se il bambino manifesta uno dei seguenti effetti indesiderati:

Comune (può interessare fino a 1 bambino su 10)

- dolore, arrossamento (eritema) o gonfiore nella sede in cui il bambino ha ricevuto l'iniezione
- eruzione cutanea

Non comune (può interessare fino a 1 bambino su 100)

- protuberanze rosse, pruriginose e gonfie sulla pelle; chiamate anche orticaria

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico del bambino, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#)**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Enflonsia

Il medico del bambino, il farmacista o l'infermiere è responsabile della conservazione di questo medicinale e dello smaltimento corretto di eventuale medicinale non utilizzato. Le seguenti informazioni sono destinate agli operatori sanitari.

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare. Dopo la rimozione dal frigorifero, il medicinale deve essere utilizzato entro 48 ore o smaltito.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Non agitare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Enflonsia

- Il principio attivo è clesrovimab. Una siringa preriempita da 0,7 mL contiene 105 mg di clesrovimab.
- Gli altri componenti sono istidina, istidina cloridrato monoidrato, arginina cloridrato, saccarosio, polisorbato 80 (E433) (vedere il paragrafo 2 "Enflonsia contiene polisorbato 80") e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Enflonsia e contenuto della confezione

Enflonsia è una soluzione iniettabile da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla.

Enflonsia è disponibile nelle seguenti confezioni:

- 1 siringa preriempita
- 1 siringa preriempita + 1 ago
- 1 siringa preriempita + 2 aghi
- 10 siringhe preriempite
- 10 siringhe preriempite + 10 aghi
- 10 siringhe preriempite + 20 aghi
- Confezione multipla composta da 5 confezioni, ciascuna contenente 10 siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.Ε.Ε.
Tel: +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
Tel.: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistorehf.
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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativnazdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato <{MM/AAAA}><{mese AAAA}>.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

- Prima dell'iniezione, rimuovere la confezione dal frigorifero e lasciare che la siringa preriempita raggiunga la temperatura ambiente per circa 15 minuti.
- Ispezionare visivamente il medicinale per verificare la presenza di particelle e alterazioni del colore. Il medicinale è una soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla. Non deve essere utilizzato se si riscontrano particelle o alterazioni di colore.
- Non utilizzare Enflonsia se la siringa preriempita è caduta o è stata danneggiata, se il sigillo di sicurezza sulla confezione è stato rotto o se la data di scadenza è superata.
- Tenere il corpo della siringa con una mano e svitare la capsula di chiusura ruotandola in senso antiorario con l'altra mano. Non rimuovere l'adattatore Luer lock e la flangia per le dita.
- Fissare un ago sterile Luer lock ruotandolo in senso orario fino a quando l'ago non si adatta saldamente alla siringa preriempita. Se non fornito, a causa della viscosità del medicinale, utilizzare un ago da 25 gauge o più grande.
- Iniettare l'intero contenuto della siringa preriempita per via intramuscolare, nella parte anterolaterale della coscia. Il medicinale non deve essere iniettato nella zona dei glutei o in aree in cui può essere presente un tronco nervoso principale e/o un vaso sanguigno.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.