

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enflonsia 105 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Vienā pilnšļircē ir 105 mg klesrovimaba (*clesrovimabum*) / 0,7 ml.

Klesrovimabs ir pilnībā cilvēka imūnglobulīna G1 kapa (IgG1 $\kappa$ ) monoklonālā antiViela, kas ar rekombinantās DNS tehnoloģiju tiek iegūta no Ķīnas kāmjā olnīcu (*Chinese hamster ovary; CHO*) šūnām.

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 0,14 mg polisorbāta 80 katrā 105 mg (0,7 ml) devā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Dzids līdz nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums ar pH 5,5–6,5 un osmolalitāti 320–420 mOsm/kg.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Enflonsia ir indicēts respiratori sincitiālā vīrusa (RSV) izraisītas dziļo elpceļu slimības profilaksei jaundzimušajiem un zīdaiņiem viņu pirmajā RSV sezonas laikā.

Enflonsia jālieto saskaņā ar oficiālajām rekomendācijām.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

*Jaundzimušajiem un zīdaiņiem: pirmā RSV sezona*

Ieteicamā deva ir 105 mg vienreizējas 0,7 ml intramuskulāras (i.m.) injekcijas veidā.

Jaundzimušajiem un zīdaiņiem, kuri dzimuši RSV sezonas laikā, Enflonsia jālieto, sākot no dzimšanas. Zīdaiņiem, kuri dzimuši ārpus RSV sezonas, šīs zāles jālieto vienu reizi pirms viņu pirmās RSV sezonas sākuma (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Deva zīdaiņiem ar ķermeņa masu no 0,5 kg līdz 1,1 kg ir noteikta, pamatojoties uz ekstrapolētiem datiem; klīniski dati nav pieejami. Sagaidāms, ka iedarbība zīdaiņiem ar ķermeņa masu < 1,1 kg būs

spēcīgāka nekā zīdaiņiem ar lielāku ķermeņa masu. Rūpīgi jāapsver klesrovimaba radītais ieguvums un risks zīdaiņiem ar ķermeņa masu < 1,1 kg.

Pieejami nepietiekami klīniskie dati par agrīni priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem (gestācijas vecums (GV) < 29 nedēļas), kuru hronoloģiskais vecums ir mazāks par 8 nedēļām. Klīniskie dati par zīdaiņiem, kuru postmenstruālais vecums (GV plus hronoloģiskais vecums) ir mazāks par 32 nedēļām, nav pieejami (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### *Zīdaiņi, kuriem tiek veikta sirds operācija ar kardiopulmonālo šuntēšanu*

Zīdaiņiem, kuriem RSV sezonas laikā tiek veikta sirds operācija ar kardiopulmonālo šuntēšanu, ieteicama 105 mg papilddeva, tiklīdz zīdaiņa stāvoklis pēc operācijas ir stabils, lai nodrošinātu atbilstošu klesrovimaba līmeni serumā.

#### *Bērni vecumā no 1 līdz 18 gadiem*

Klesrovimaba drošums un efektivitāte, bērniem vecumā no 1 līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

#### Lietošanas veids

Enflonia ir paredzēts tikai intramuskulārai lietošanai.

Šīs zāles jāievada intramuskulāri augšstilba priekšējā sānu daļā, un tas jā dara veselības aprūpes speciālistam. Tās nedrīkst injicēt sēžas apvidū vai apvidos, kur var būt novietots liels nervu pinums un/vai asinsvads.

Norādījumus par rīkošanos ar zālēm pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

#### Paaugstināta jutība, tai skaitā anafilakse

Ja rodas klīniski nozīmīgas paaugstinātas jutības reakcijas vai anafilakses pazīmes un simptomi, jā sāk piemērota ārstēšana un/vai atbalstoša terapija.

#### Indivīdi ar trombocitopēniju un koagulācijas traucējumiem

Tāpat kā citas intramuskulāras injekcijas, arī klesrovimabs piesardzīgi jāievada zīdaiņiem ar trombocitopēniju vai jebkādiem koagulācijas traucējumiem, jo šādiem indivīdiem pēc intramuskulārām injekcijām ir iespējama asiņošana vai hematomu rašanās.

#### Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 0,14 mg polisorbāta 80 katrā devā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Monoklonālajām antivielām parasti nav raksturīga nozīmīga mijiedarbība, jo tās tieši neietekmē citohroma P450 enzīmus un nav aknu vai nieru transportproteīnu

substrāti. Netieša ietekme uz citohroma P450 enzīmiem ir maz ticama, jo klesrovimaba darbības mērķis ir eksogēns vīruss.

Klesrovimabs neietekmē reversās transkriptāzes polimerāzes ķēdes reakciju (RT-PĶR) un antigēnu noteikšanas RSV diagnostiskos eksprestestus, kuriem tiek izmantotas tirdzniecībā pieejamas antivielas, kas vērstas pret RSV fūzijas (F) proteīna 0, I, II, III vai V antigēna piesaistes vietu. Ja ar RSV diagnostisko antigēna eksprestestu iegūti negatīvi rezultāti, bet klīniskās atrades atbilst RSV infekcijai, diagnozi ieteicams apstiprināt, izmantojot RT-PĶR testu.

#### Lietošana vienlaicīgi ar bērnu vakcīnām

Tā kā klesrovimabs ir monoklonālā antiViela, nav sagaidāms, ka RSV specifiska pasīvā imunizācija ietekmēs aktīvo imūnreakciju pret vienlaicīgi ievadītajām vakcīnām.

Pieredze par ievadīšanu vienlaicīgi ar vakcīnām ir nepietiekama. Klīniskajos pētījumos, lietojot klesrovimabu vienlaicīgi ar standarta bērnu vakcīnām, vienlaicīgi izmantotās shēmas drošuma profils ir bijis līdzīgs drošuma profilam, kas novērots, lietojot klesrovimabu un bērnu vakcīnas atsevišķi. Klesrovimabu var ievadīt vienlaicīgi ar bērnu vakcīnām.

Ja klesrovimabs tiek ievadīts vienlaicīgi ar injicējamām vakcīnām, tas jāievada ar atsevišķu šļirci un citā injekcijas vietā. To nedrīkst sajaukt vienā šļircē vai flakonā ar citām vakcīnām vai zālēm (skatīt 6.2. apakšpunktu).

Datu par palivizumaba aizstāšanu ar klesrovimabu, ja profilakse konkrētajā RSV sezonā ir uzsākta ar palivizumabu, nav.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Nav piemērojams.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Nav piemērojams.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās nevēlamās blakusparādības bija sāpes injekcijas vietā (6,5 %), eritrēma injekcijas vietā (4,4 %), pietūkums injekcijas vietā (3,2 %) un izsitumi (2,3 %). Lielākā daļa (> 96 %) nevēlamo blakusparādību bija vieglas vai vidēji smagas.

##### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Drošums tika novērtēts 2854 zīdaiņiem, kuri klesrovimabu saņēma 2.b/3. fāzes un 3. fāzes klīniskajos pētījumos (attiecīgi pētījums 004 un pētījums 007) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

1. tabulā ir norādītas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots 2409 priekšlaikus un laikā dzimušiem zīdaiņiem (GV  $\geq$  29. nedēļas), kuri bija saņēmuši klesrovimabu.

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots saistībā ar klesrovimaba lietošanu, ir norādītas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un biežuma samazināšanās secībā. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ( $\geq$  1/10), bieži ( $\geq$  1/100 līdz < 1/10), retāk ( $\geq$  1/1000 līdz < 1/100), reti ( $\geq$  1/10 000 līdz < 1/1000); ļoti reti (< 1/10 000) un nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

## 1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi*	Bieži
	Nātrene	Retāk
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Sāpes injekcijas vietā†	Bieži
	Eritēma injekcijas vietā†	Bieži
	Pietūkums injekcijas vietā†	Bieži

\*Izsitumi, kas radās 14 dienu laikā pēc zāļu lietošanas, bija definēti, izmantojot šādus grupētus ieteicamos terminus: izsitumi, eritematozi izsitumi, papulozi izsitumi, makulopapulozi izsitumi, vezikulozi izsitumi, alergisks dermatīts un zāļu izraisīti izsitumi.

†Konstatēts laikā no 1. līdz 5. dienai pēc devas lietošanas.

Klesrovimaba drošuma profils 445 zīdaiņiem ar paaugstinātu smagas RSV izraisītas slimības risku, kas piedzīvo pirmo sezonu (pētījums 007, skatīt 5.1. apakšpunktu), ir bijis līdzīgs palivizumaba drošuma profilam (450 zīdaiņiem) un atbilst klesrovimaba drošuma profilam, kas konstatēts zīdaiņiem pētījumā 004.

Ziņojumos minēto nopieto nevēlamo blakusparādību skaits un veids agrīni priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem ar  $GV < 29$  nedēļas klesrovimaba lietošanas gadījumā (21/97 dalībnieki) un palivizumaba lietošanas gadījumā (31/108 dalībnieki) bija līdzīgs.

Pētījumu 004 un 007 apakšgrupu analīzes rezultāti, kas iedalīti pēc vecuma grupām randomizēšanas laikā ( $< 3$  mēneši;  $\geq 3$  līdz  $\leq 6$  mēneši un  $> 6$  mēneši), liecina par to, ka drošumu raksturojošie rezultāti klesrovimaba un kontroles grupās (skatīt 5.1. apakšpunktu) visās vecuma grupās abos pētījumos ir bijuši līdzīgi.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## 4.9. Pārdozēšana

Klesrovimaba pārdozēšanas gadījumā specifiska terapija nav pieejama. Pārdozēšanas gadījumā persona ir jākontrolē attiecībā uz nevēlamām blakusparādībām un tai jānodrošina atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsērumi un imunoglobulīni, pretvīrusu monoklonālās antivielas, ATĶ kods: J06BD10

## Darbības mehānisms

Klesrovimabs ir pilnībā cilvēka G1 kapa imūnglobulīna (IgG1 $\kappa$ ) neitralizējoša monoklonālā antivielā ar trīskāršu aminoskābju substitūciju (YTE) Fc reģionā, kas palielina saistīšanos ar jaundzimušā Fc receptoriem, pagarinot pusperiodu serumā. Klesrovimabs nodrošina pasīvu imunitāti, vēršoties pret RSV ārējās membrānas fūzijas (F) proteīnu, lai nepieļautu vīrusu iekļūšanu šūnās.

Klesrovimabs saistās ar saglabātu epitopu fūzijas F proteīna IV antigēna vietā. Klesrovimabs saistās pie RSV prefūzijas F glikoproteīna un postfūzijas F glikoproteīna, un līdzsvara disociācijas konstantes vērtības ( $K_D$ ) ir attiecīgi 71 pM un 480 pM.

*In vitro* klesrovimabs RSV A un B izolātus neitralizēja vienlīdz spēcīgi.

## Farmakodinamiskā iedarbība

### *Pretvīrusu aktivitāte*

Lai noteiktu klesrovimaba iedarbības spēku pret RSV A un B celmiem, tika izmantots *in vitro* infekcijas neitralizācijas tests ar Hep-2 šūnām. Laboratorijā klesrovimabs neitralizēja RSV A un B celmu, un IC50  $\pm$  SN bija attiecīgi 6,0  $\pm$  4,3 un 3,0  $\pm$  2,0 ng/ml. Izmantojot līdzīgu *in vitro* testu, tika vērtēta klesrovimaba spēja neitralizēt 47 RSV klīniskos izolātus, un IC50 vērtības bija diapazonā no 0,18 līdz 11,11 ng/ml pret RSV A un no 0,58 līdz 29,65 ng/ml pret RSV B. Klīnisko izolātu panelis ietvēra daudz dažādus laikā no 1987. gada līdz 2016. gadam iegūtos RSV klīniskos izolātus. Nesen laikā no 2016. gada līdz 2021. gadam iegūtos klīniskos izolātus (RSV A un RSV B) klesrovimabs neitralizēja tik pat efektīvi kā atsauces RSV celmus. Klesrovimabs neitralizē vīrusus bez nepieciešamības pēc Fc efektorfunkcijas.

### *Pretvīrusu rezistence*

#### Šūnu kultūrā

Pēc sērijveida inficēšanas RSV A vai RSV B šūnu kultūrā tika identificēti pret monoklonālajām antivielām rezistenti vīrusi ar mutācijām (*monoclonal antibody-resistant viral mutants; MARM*). Pēc 6 sērijveida inficēšanas kārtām klesrovimabam izveidojās četri RSV A celma *MARM*. Pirms apstrādes raksturošanas nolūkā četri *MARM* vīrusi tika pakļauti 3 papildu sērijveida inficēšanas kārtām. Četri RSV A *MARM* tika sekvenčēti un tika konstatēts, ka tiem ir substitūcijas klesrovimaba saistīšanās epitopa reģionā - G446E, S443P un K445N, S443P un G446E, vai S443P. Ar *in vitro* testu tika apstiprināts, ka klesrovimabs nespēja neitralizēt 4 *MARM*. Viena RSV B *MARM* tika identificēts pēc 9 sērijveida inficēšanas kārtām. Tika konstatēts, ka RSV B *MARM* ir substitūcija klesrovimaba saistīšanās epitopa reģionā (S443P).

### Uzraudzības pētījumos

*GenBank* datu bāzē reģistrētajās sekvencēs RSV saistīšanās epitops klesrovimabam bija ļoti labi saglabāts (99,8 %). Tika identificēti 13 klesrovimaba epitopa varianti, tai skaitā 1 variants (I432T) tika identificēts 5 RSV A paraugos un 1 RSV B paraugā (0,04 %). Tika pierādīts, ka šis variants samazina klesrovimaba neitralizējošo aktivitāti 4 reizes (RSV A) un 1,6 reizes (RSV B). I432T varianta noturība bija mazāka nekā savvaļas tipa vīrusam. Diviem RSV A *MARM* tika identificēta substitūcija 446. pozīcijā (G446E). Datu bāzē šī substitūcija tika konstatēta 3 *GenBank* varianta RSV A F sekvencēm (0,02 %). *In vitro* dati par RSV A *MARM* vīrusu ar G446E substitūciju liecina par samazinātu vīrusa noturību, salīdzinot ar savvaļas tipa RSV A celmu, un iespējamība, ka tas dominēs aprītē nākamajās sezonās, ir mazāka, salīdzinot ar savvaļas tipa vīrusu.

Globālā uzraudzības pētījumā, kas tika veikts laikā no 2019. līdz 2023. gadam 8 valstīs gan Ziemeļu, gan Dienvidu puslodē, klesrovimaba saistīšanās vieta bija ļoti labi saglabājusies (100 %). No dažāda vecuma indivīdiem tika paņemti 652 RSV pozitīvi klīniskie paraugi. No tiem 555 RSV pozitīvi sekvenčēti klīniskie paraugi saturēja 300 gadījumos RSV A vīrusu (54 %) un 255 gadījumos RSV B vīrusu (46 %). Klesrovimaba saistīšanās vietā sekvenču varianti netika konstatēti.

### Klīniskos pētījumos

Rezistenci izraisošās substitūcijas pētījumos 004 un 007 nebija saistītas ar RSV saistītas slimības rašanos. Veicot vīrusu genotipēšanu RSV pozitīvām deguna iztriepēm, tika pierādīts, ka lielākā daļa klesrovimaba saistīšanās vietas (IV) substitūciju ietekmēja atlieku G446, kā rezultātā izveidojās šādas substitūcijas: G446E, G446R vai G446W (RSV A) un G446E vai G446R (RSV B). G446E substitūcija iepriekš bija konstatēta *GenBank* datu bāzē un RSV *MARM* pētījumā. Pētījumā 004 bija 1 ar RSV saistītas hospitalizācijas gadījums (RSV A), kad tika konstatēta G446W substitūcija. Saistībā ar kādu no G446 substitūcijām nevienā gadījumā netika konstatēta ar RSV saistīta dziļo elpceļu infekcija, kuras dēļ nepieciešama medicīniska palīdzība (*medically attended lower respiratory infection; MALRI*). Pētījumā 007 vienā ar RSV saistītas *MALRI* (RSV A) gadījumā un vienā ar RSV saistītas smagas *MALRI* (RSV B) gadījumā dalībniekiem, kuri saņēma klesrovimabu, 2 nedēļu laikā pēc zāļu lietošanas tika konstatēta G446R substitūcija. Placebo vai palivizumaba terapijas grupā G446 substitūciju gadījumi netika konstatēti.

### *Krusteniskā rezistence*

Klesrovimabs neitralizēja gan pret palivizumabu, gan pret nirsevimabu rezistentos izolātus. Klesrovimaba iedarbība uz N262Y RSV A un RSV B pret palivizumabu rezistentiem klīnisko izolātu celmiem bija attiecīgi 5,2 un 1,7 reizes spēcīgāka nekā uz RSV A un B atsaucēs celmiem. Klīnikā novērotos pret nirsevimabu rezistentos RSV B celma vīrusus ar mutācijām (N208S, I64T+K68E, I64T+K68E+I206M+Q209R) klesrovimabs neitralizēja tik pat efektīvi kā RSV B savvaļas tipa kontroles vīrusu. Iedarbības spēku pret RSV B vīrusu ar L204S+I206M+Q209R+S211N mutācijām nebija iespējams noteikt vīrusa nepietiekamās augšanas dēļ.

### *Imunogenitāte*

Pētījumā 004 un pētījumā 007 attiecīgi 12,0 % (124/1033) un 13,0 % (34/261) dalībnieku, kuri saņēma klesrovimabu, līdz 240. dienai tika konstatētas pret zālēm vērstas antivielas (*anti-drug antibodies; ADA*).

*ADA* ietekme uz farmakokinētiku, RSV neitralizējošo aktivitāti serumā vai klesrovimaba drošumu 1. RSV sezonā netika konstatēta. *ADA* ietekmi uz efektivitāti nebija iespējams pierādīt.

### Klīniskā efektivitāte

Klesrovimaba efektivitāte un drošums priekšlaikus un laikā dzimušiem zīdaiņiem tika vērtēts klīniskajos pētījumos 004 un 007.

### *Efektivitāte pret ar RSV saistītu MALRI, hospitalizāciju un smagu MALRI jaundzimušajiem un zīdaiņiem, kuriem sākas viņu pirmā RSV sezona (pētījums 004)*

Pētījums 004 bija 2.b/3. fāzes, randomizēts, dubultmaskēts, placebo kontrolēts daudzcentru pētījums, ko veica 22 Ziemeļu un Dienvidu puslodes valstīs, lai novērtētu klesrovimaba efektivitāti veselīgiem agrīni un mēreni priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem (GV no  $\geq 29$  līdz  $< 35$  nedēļām) un vēlīni priekšlaikus un laikā dzimušiem zīdaiņiem (GV  $\geq 35$  nedēļas). Dalībnieki attiecībā 2:1 tika randomizēti ārstēšanai ar klesrovimaba 105 mg devu (n=2412, tai skaitā 422 agrīni un mēreni priekšlaikus dzimuši zīdaiņi) vai fizioloģiskā sāls šķīduma placebo (n=1202, tai skaitā 209 agrīni un mēreni priekšlaikus dzimuši zīdaiņi) intramuskulāras injekcijas veidā.

Starp dalībniekiem, kuri saņēma klesrovimabu vai fizioloģiskā šķīduma placebo, zīdaiņu vecuma mediāna bija 3,1 mēnesis (diapazons: 0-12 mēneši); 14,9 % bija  $\leq 1$  mēnesi veci; 34,5 % bija vecumā no  $> 1$  līdz  $\leq 3$  mēnešiem; 30,6 % bija vecumā no  $> 3$  līdz  $\leq 6$  mēnešiem; 20,1 % bija  $> 6$  mēnešus veci un 51,1 % bija vīriešu dzimuma zīdaiņi. No šiem dalībniekiem 17,5 % GV bija no  $\geq 29$  līdz  $< 35$  nedēļām, un 82,5 % GV bija  $\geq 35$  nedēļas. Ķermeņa masas mediāna bija 5,8 kg (diapazons: 1,6-11,9 kg). Pacientu pārstāvētās rases: 45,2 % bija baltās rases pārstāvji; 26,6 % bija aziāti; 13,8 % bija melnās rases pārstāvji vai afroamerikāņi; 12,2 % bija daudznacionālas izcelsmes un 1,9 % bija Amerikas indiāņi vai Aļaskas pamatiedzīvotāji; 28,1 % bija spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes.

Primārais mērķa kritērijs bija ar RSV saistītas *MALRI*, kurai raksturīgs klepus vai apgrūtināta elpošana un nepieciešams  $\geq 1$  dziļo elpceļu infekcijas rādītājs (sēkšana, trokšņi/čīkstēšana) vai smaguma

pakāpes rādītājs (starpību muskuļu ievilkšanās/retrakcija, hipoksēmija, tahipnoja, elpceļu simptomu izraisīta dehidratācija), sastopamība 150 dienu laikā pēc zāļu lietošanas. Medicīniska palīdzība (*Medically Attended; MA*) ietver visus veselības aprūpes speciālista apmeklējumus ambulatorā klīnikā, klīniskā pētījuma centrā, slimnīcas uzņemšanas nodaļā, neatliekamās palīdzības dienestā un/vai slimnīcā. Statistiskais sekmīga iznākuma kritērijs paredzēja, ka efektivitātes 95 % TI apakšējai robežai jābūt lielākai par 25 %.

Kā sekundārie mērķa kritēriji tika vērtēti arī ar RSV saistīta hospitalizācija 150 dienu laikā pēc zāļu lietošanas un ar RSV saistīta *MALRI* 180 dienu laikā pēc zāļu lietošanas. Ar RSV saistīta hospitalizācija bija definēta kā hospitalizācija ar elpceļiem saistītu simptomu dēļ un pozitīvs RSV testa rezultāts. Attiecībā uz hospitalizāciju saistībā ar RSV infekciju 150 dienu laikā statistiskais sekmīga iznākuma kritērijs paredzēja, ka efektivitātes 95 % TI apakšējai robežai jābūt lielākai par 0 %.

Iepriekš definēts pētnieciskais mērķa kritērijs - ar RSV saistīta smaga *MALRI*, kurai raksturīgs 1) klepus vai apgrūtināta elpošana un 2) smaga hipoksēmija vai nepieciešamība pēc papildu skābekļa vai mehāniskas plaušu ventilācijas, tika vērtēti 150 dienas pēc zāļu lietošanas.

Visiem vērtētajiem efektivitātes mērķa kritērijiem bija nepieciešams attiecībā uz RSV pozitīvs RT-PKĶR rezultāts nazofaringeālajā (NF) paraugā.

2. tabulā ir redzami ar RSV saistītas slimības mērķa kritēriju efektivitātes rezultāti smaguma pakāpes pieauguma secībā priekšlaikus un laikā dzimušiem zīdaiņiem no 1. līdz 150. dienai pēc zāļu lietošanas.

## 2. tabula. Ar RSV saistītas slimības sastopamība priekšlaikus un laikā dzimušiem zīdaiņiem 1.-150. dienā pēc zāļu lietošanas (pētījums 004)

Ar RSV saistīts mērķa kritērijs	Klesrovimabs (n=2398)		Placebo (n=1 201)		Efektivitāte (95 % TI)*
	Gadījumu skaits	Sastopamības rādītājs 5 mēnešu laikā	Gadījumu skaits	Sastopamības rādītājs 5 mēnešu laikā	
<i>MALRI</i> (nepieciešams $\geq 1$ dziļo elpceļu infekcijas vai smaguma pakāpes rādītājs)	60	0,026	74	0,065	60,4 % (44,1, 71,9) <sup>†</sup>
Hospitalizācija <sup>‡</sup>	9	0,004	28	0,024	84,2 % (66,6, 92,6) <sup>†</sup>
Smaga <i>MALRI</i> <sup>§</sup>	2	0,001	12	0,01	91,7 % (62,9, 98,1)

n - iekļaušanai pilnās analīzes kopas populācijā piemēroto dalībnieku skaits.

\* Pamatojoties uz relatīvā riska samazinājumu salīdzinājumā ar placebo. Efektivitātes novērtējums un 95 % TI tika aprēķināti, izmantojot modificētu *Poisson* regresijas metodi ar stingru dispersiju.

<sup>†</sup>Iepriekš definēts, kontrolēts attiecībā uz daudzējādību; p vērtība < 0,001.

<sup>‡</sup>Pētnieciskajā analīzē tika vērtēta hospitalizācija ar RSV saistītas dziļo elpceļu infekcijas dēļ, kurai raksturīgs klepus vai apgrūtināta elpošana un ir nepieciešams  $\geq 1$  dziļo elpceļu infekcijas vai smaguma pakāpes rādītājs, hospitalizētiem zīdaiņiem ar RSV pozitīvu RT PKĶR rezultātu NF paraugā (5 gadījumi no 2398 klesrovimaba grupā un 27 gadījumi no 1201 placebo grupā; mērķa kritērijs nav kontrolēts attiecībā uz daudzējādību). Aprēķinātā efektivitāte bija 90,9 % (95 % TI: 76,2, 96,5).

<sup>§</sup>Pētnieciskais efektivitātes mērķa kritērijs bez daudzveidības kontroles.

Primārā efektivitātes mērķa kritērija - ar RSV saistītas *MALRI* - apakšgrupu analīzēs atbilstoši gestācijas vecumam, hronoloģiskajam vecumam, ķermeņa masai, dzimumam, rasei un reģionam, tika iegūti rezultāti, kas atbilst kopējā populācijā iegūtajiem rezultātiem.

Analizējot 180 dienas pēc zāļu lietošanas, aprēķinātā efektivitāte ar RSV saistītas *MALRI* gadījumā (nepieciešams  $\geq 1$  dziļo elpceļu infekcijas vai smaguma pakāpes rādītājs) bija 59,5 % (95 % TI: 43,3, 71,1).

Ar *MALRI* saistītas RSV sastopamība (kuras dēļ nepieciešams  $\geq 1$  dziļo elpceļu infekcijas vai smaguma pakāpes rādītājs) otrajā sezonā bez papildu profilakses (365.–515. dienā pēc devas ievadīšanas) starp klesrovimaba saņēmējiem (53 gadījumi 1008 dalībnieku vidū, sastopamība 0,055 gadījumi 5 mēnešos) un starp placebo saņēmējiem (26 gadījumi 501 dalībnieka vidū, sastopamība 0,054 gadījumi 5 mēnešos) bija līdzīga.

*Efektivitāte pret ar RSV saistītu MALRI un hospitalizāciju zīdaiņiem ar paaugstinātu smagas RSV izraisītas slimības risku, kuriem sākas viņu pirmā RSV sezona (pētījums 007)*

Pētījums 007 ir randomizēts, daļēji maskēts, palivizumaba kontrolēts 3. fāzes daudzcentru pētījums, kas veikts 27 Ziemeļu un Dienvidu puslodes valstīs, lai novērtētu klesrovimaba drošumu, efektivitāti un farmakokinētiku agrīni (GV < 29 nedēļas) vai mēreni priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem (GV no  $\geq 29$  līdz  $\leq 35$  nedēļām) un zīdaiņiem ar priekšlaikus dzimušu bērnu hronisku plaušu slimību vai iedzimtu sirds slimību jebkāda GV, kuriem, sākoties viņu pirmajai RSV sezonai, ir paaugstināts smagas RSV izraisītas slimības risks. Dalībnieki tika randomizēti, lai saņemtu klesrovimabu (n=446, tai skaitā 176 zīdaiņi ar priekšlaikus dzimušu bērnu hronisku plaušu slimību (HPS) vai hemodinamiski nozīmīgu iedzimtu sirds slimību (ISS) un 270 agrīni vai mēreni priekšlaikus dzimuši zīdaiņi (GV  $\leq 35$  nedēļas) bez priekšlaikus dzimušu bērnu HPS vai ISS), vai palivizumabu (n=450, tai skaitā 175 zīdaiņi ar priekšlaikus dzimušu bērnu HPS vai ISS un 275 agrīni vai mēreni priekšlaikus dzimuši zīdaiņi (GV  $\leq 35$  nedēļas) bez priekšlaikus dzimušu bērnu HPS vai ISS) intramuskulāras injekcijas veidā. Klesrovimaba lietošanai randomizētie dalībnieki saņēma vienu 105 mg devu 1. dienā, tad pēc viena mēneša placebo devu; palivizumabs tika ievadīts 1. dienā un turpmāk katru mēnesi, pavisam 3-5 devas 15 mg/kg.

Dalībniekiem, kuri saņēma klesrovimabu vai palivizumabu, zīdaiņu vidējais vecums bija 2,5 mēneši (diapazons: 0-12 mēneši); 14,3 % bija  $\leq 1$  mēnesi veci; 44,3 % bija vecumā no  $> 1$  līdz  $\leq 3$  mēnešiem; 30,6 % bija vecumā no  $> 3$  līdz  $\leq 6$  mēnešiem; 10,8 % bija  $> 6$  mēnešus veci un 49,8 % bija vīriešu dzimuma bērni. No šiem dalībniekiem 27,9 % bija HPS, 11,3 % bija ISS, 5,6 % GV bija mazāks par 29 nedēļām un nebija ne HPS, ne ISS, un 55,2 % GV bija 29 nedēļas vai lielāks un nebija ne HPS, ne ISS. Ķermeņa masas mediāna bija 3,3 kg (diapazons: 1,1-9,6 kg). Pacientu pārstāvētās rases: 52,2 % bija baltās rases pārstāvji; 18,1 % bija aziāti; 15,4 % bija melnās rases pārstāvji vai afroamerikāņi; 12,2 % bija daudznacionālas izcelsmes un 1,3 % bija Amerikas indiāņi vai Aļaskas pamatiedzīvotāji; 31,7 % bija spāņu vai latīņamerikāņu izcelsmes.

Klesrovimaba efektivitāte zīdaiņiem ar palielinātu smagas RSV izraisītas slimības risku tika noteikta, ekstrapolējot datus par klesrovimaba efektivitāti no pētījuma 004 uz pētījumu 007, pamatojoties uz farmakokinētisko iedarbību (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pētījumā 007 ar RSV saistītas *MALRI* (nepieciešams  $\geq 1$  dziļo elpceļu infekcijas vai smaguma pakāpes rādītājs) sastopamība 150 dienu laikā pēc zāļu lietošanas bija 3,6 % (95 % TI: 2,0, 6,0; 14 gadījumi/443 analīzes kopā) klesrovimaba grupā un 3,0 % (95 % TI: 1,6, 5,3; 12 gadījumi/437 analīzes kopā) palivizumaba grupā. Ar RSV saistītas hospitalizācijas sastopamības rādītājs 150 dienu laikā pēc zāļu lietošanas bija 1,3 % (95 % TI: 0,4, 3,0; 5 gadījumi/443 analīzes kopā) klesrovimaba grupā un 1,5 % (95 % TI: 0,6, 3,3; 6 gadījumi/437 analīzes kopā) palivizumaba grupā.

#### *Aizsardzības ilgums*

Pamatojoties uz datiem par klīnisko efektivitāti pētījumā 004, aizsardzības ilgums, ko nodrošina viena klesrovimaba deva, var būt līdz 6 mēnešiem, tomēr novērošanu ierobežo mazā to gadījumu sastopamība, kuri bijuši vēlāk nekā 5 mēnešus pēc devas ievadīšanas.

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Klesrovimaba farmakokinētika (FK) pēc vienreizējas 20-210 mg devas intramuskulāras ievadīšanas zīdaiņiem ir aptuveni proporcionāla devai.

## Uzsūkšanās

Aprēķinātā klesrovimaba absolūtā biopieejamība ir 77,8 %, un laika līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai mediāna (diapazons) ir 6,5 (4,7, 11,0) dienas.

## Izkliede

Aprēķinātais klesrovimaba šķietamais izklijes tilpums tipiskam zīdainim ar ķermeņa masu 5 kg ir 830 ml.

## Biotransformācija

Klesrovimabs katabolisma veidā tiek sadalīts par maziem peptīdiem.

## Eliminācija

Tipiskam zīdainim ar ķermeņa masu 5 kg klesrovimabsa terminālais pusperiods ir aptuveni 44 dienas, un aprēķinātais šķietamais klīrenss ir 19,7 ml dienā. Tāpat kā citām monoklonālām antivielām, klesrovimaba klīrenss jaunākiem zīdaiņiem un/vai zīdaiņiem ar mazāku ķermeņa masu ir mazāks.

## Īpašas pacientu grupas

Ņemot vērā rasi vai uzņēmību pret smagu RSV izraisītu slimību (t.i., HPS, ISS vai GV < 29 nedēļas), netika novērotas klīniski nozīmīgas klesrovimaba farmakokinētikas atšķirības. Klīniskie pētījumi ar mērķi pētīt nieru vai aknu darbības traucējumu ietekmi nav veikti. Nieru vai aknu darbības traucējumu ietekme uz klesrovimaba farmakokinētiku nav gaidāma.

## Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā attiecība

RSV neitralizējošo antivielu titrs serumā (*serum neutralising antibody*; SNA) korelē ar klesrovimaba koncentrāciju serumā. Pēc klesrovimaba intramuskulāras ievadīšanas zīdaiņiem aprēķinātais RSV neitralizējošo antivielu titrs serumā 4 stundas pēc klesrovimaba injekcijas ir aptuveni 7 reizes augstāks par sākotnējo, un tipiska zīdaiņa, kas sver 5 kg, organismā maksimālais titrs tika sasniegts līdz 7. dienai. 150. un 180. dienā pēc klesrovimaba ievadīšanas aprēķinātais RSV neitralizējošo antivielu titrs serumā ir aptuveni 11 reizes un 7 reizes augstāks par sākotnējo.

Tā kā pētījumā 004 pētītajā iedarbības intensitātes diapazonā bija vienmērīga iedarbības intensitātes un efektivitātes attiecība, nebija iespējams noteikt iedarbības intensitātes vai SNA titra robežvērtības, līdz kurām tiek nodrošināta aizsardzība pret RSV izraisītu slimību.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos pētījumos iegūtie dati par vienas devas panesamību, atkārtotu devu toksicitāti un audu krustenisko reaktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Histidīns

Histidīna hidrohlorīda monohidrāts

Arginīna hidrohlorīds

Saharoze

Polisorbāts 80 (E433)

Ūdens injekcijām

## 6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

## 6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši

Enflonsia drīkst uzglabāt istabas temperatūrā (20 °C - 25 °C) ne ilgāk kā 48 stundas. Pēc izņemšanas no ledusskapja šīs zāles ir jāizlieto 48 stundu laikā vai jāiznīcina.

## 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Nekratīt.

## 6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,7 ml šķīduma pilnšļircē (1. hidroītiskās klases stikls) ar virzuļveida aizbāzni un uzgali ar vai bez adatām.

Enflonsia ir pieejama šāda lieluma iepakojumos:

- 1 pilnšļirce
- 1 pilnšļirce + 1 adata
- 1 pilnšļirce + 2 adatas
- 10 pilnšļirces
- 10 pilnšļirces + 10 adatas
- 10 pilnšļirces + 20 adatas
- Vairāku kastīšu iepakojums ar 50 pilnšļircēm (5 iepakojumi pa 10)

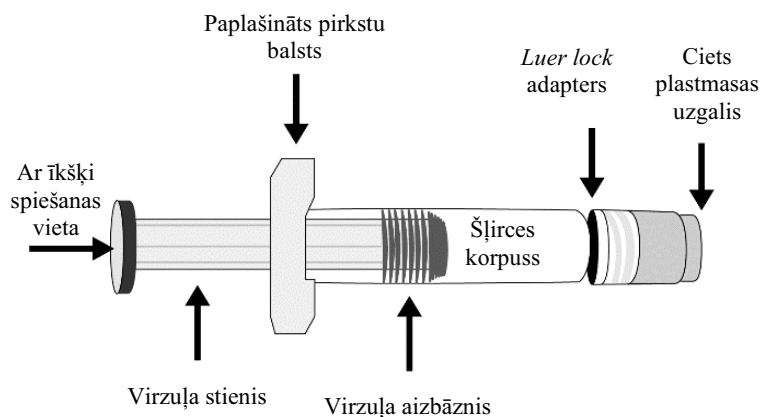
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms injekcijas izņemiet kastīti no ledusskapja un aptuveni 15 minūtes ļaujiet pilnšļircei sasilt līdz istabas temperatūrai. Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai parenterāli ievadāmās zāles nesatur daļiņas un vai nav mainījusies to krāsa. To nedrīkst lietot, ja tiek konstatētas sīkas daļiņas vai krāsas izmaiņas. Nelietojiet Enflonsia, ja pilnšļirce ir bijusi nomesta vai bojāta, iepakojuma neskartības pazīme ir bojāta vai ir beidzies derīguma termiņš.

Informāciju par pilnšļirces sastāvdaļām skat. 1. attēlā.

### 1. attēls. Pilnšļirces sastāvdaļas



**1. solis** Turiet šļirces korpusu vienā rokā un ar otru roku noskrūvējiet uzgali, griežot to pretēji pulksteņa rādītāju kustības virzienam. Nenoņemiet *Luer lock* adapteri un paplašināto pirkstu balstu.

**2. solis** Piestipriniet sterilu *Luer lock* adatu, griežot to pulksteņa rādītāja kustības virzienā, līdz adata ir droši piestiprināta šļircei. Ja adata iepakojumam nav pievienota, izmantojiet 25. izmēra vai lielāku adatu, jo šīs zāles ir viskozas.

**3. solis** Injicējiet visu pilnšļirces saturu intramuskulāri augšstilba priekšējā sānu daļā. Šīs zāles nedrīkst injicēt sēžas apvidū vai apvidos, kur var būt novietots liels nervu pinums un/vai asinsvads.

Enflonsia ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums:

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

### Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

### Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### ARĒJĀ KASTĪTE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enflonsia 105 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē  
*clesrovimabum*

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrā pilnšīrcē ir 105 mg klesrovimaba (*clesrovimabum*) / 0,7 ml šķīduma.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Histidīns  
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts  
Arginīna hidrohlorīds  
Saharoze  
Polisorbāts 80  
Ūdens injekcijām

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 pilnšīrcē

1 pilnšīrcē + 1 adata

1 pilnšīrcē + 2 adatas

10 pilnšīrces

10 pilnšīrces + 10 adatas

10 pilnšīrces + 20 adatas

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intramuskulārai lietošanai  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt šļirci ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Nekratīt.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nīderlande

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI**

EU/1/25/1984/001 - 1 pilnšļirce

EU/1/25/1984/002 - 1 pilnšļirce + 1 adata

EU/1/25/1984/003 - 1 pilnšļirce + 2 adatas

EU/1/25/1984/004 - 10 pilnšļirces

EU/1/25/1984/005 - 10 pilnšļirces + 10 adatas

EU/1/25/1984/006 - 10 pilnšļirces + 20 adatas

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ARĒJĀ KASTĪTE VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (AR *BLUE BOX*)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Enflonsia 105 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
*clesrovimabum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrā pilnšļircē ir 105 mg klesrovimaba (*clesrovimabum*) / 0,7 ml šķīduma.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Histidīns  
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts  
Arginīna hidrohlorīds  
Saharoze  
Polisorbāts 80  
Ūdens injekcijām

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām  
Vairāku kastīšu iepakojums:  
50 pilnšļircēs (5 iepakojumi pa 10 pilnšļircēm).

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intramuskulārai lietošanai  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.  
Uzglabāt pilnšļirci ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.  
Nekratīt.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/25/1984/007 – vairāku kastīšu iepakojums ar 50 pilnšļircēm (5 iepakojumi pa 10)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **IEKŠĒJĀ KASTĪTE VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (BEZ *BLUE BOX*)**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Enflonsia 105 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē  
*clesrovimabum*

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrā pilnšļircē ir 105 mg klesrovimaba (*clesrovimabum*) / 0,7 ml šķīduma.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Histidīns  
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts  
Arginīna hidrohlorīds  
Saharoze  
Polisorbāts 80  
Ūdens injekcijām

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām

10 pilnšļircēs

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intramuskulārai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.  
Nesasaldēt.  
Uzglabāt pilnšļirci ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.  
Nekratīt.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/25/1984/007 - 10 pilnšļirces

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PILNŠLIRCES ETIĶETE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Enflonsia 105 mg injekcija  
*clesrovimabum*  
i.m.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

0,7 ml

**6. CITA**

MSD

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

### Enflonsia 105 mg šķīdums injekcijām pilnšīrcē *clesrovimabum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam bērnam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

#### **Pirms šo zāļu ievadīšanas Jūsu bērnam uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums un Jūsu bērnam svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet bērna ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar bērna ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Enflonsia un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Enflonsia ievadīšanas Jūsu bērnam
3. Kā un kad ievada Enflonsia
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Enflonsia
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Enflonsia un kādam nolūkam to lieto**

Enflonsia satur aktīvo vielu klesrovimabu. Tā ir anti viela (olbaltumviela, ko organisms izmanto cīņai ar kaitīgiem mikroorganismiem), kas palīdz novērst *respiratori sincitiālā vīrusa* (RSV) izraisītu plaušu slimību.

Tās jāievada jaundzimušajiem un bērniem līdz 12 mēnešu vecumam, kuri ir dzimuši RSV sezonā vai kuriem sākas viņu pirmā RSV sezona.

RSV sezona ir gada laiks, kad RSV infekcijas ir sastopamas visbiežāk, parasti no rudens līdz nākamā gada pavasarim.

RSV ir bieži sastopams elpceļu vīruss, kas parasti izraisa saaukstēšanās pazīmēm līdzīgus simptomus, bet var skart arī plaušas. RSV infekcijas iespējamās pazīme ir iesnas, apgrūtināta barības uzņemšana, apgrūtināta elpošana, klepus, šķaudīšana, sēkšana (svelpjoša skaņa elpojot) vai drudzis.

Ar RSV var inficēties ikviens. Gandrīz visi bērni līdz 2 gadu vecumam inficējas ar RSV. Lai gan lielākā daļa ātri atveseļojas, RSV var izraisīt smagu slimību, tai skaitā plaušu sīko elpceļu iekaisumu (bronholītu) un plaušu infekciju (pneimoniju), kuras dēļ var būt nepieciešama hospitalizācija un pat iestāties nāve. Visaugstākais risks ir jaundzimušajiem un mazuļiem līdz 12 mēnešu vecumam, īpaši 6 mēnešus veciem un jaunākiem bērniem vai tiem, kuriem ir liela saslimšanas iespējamība, piemēram, priekšlaikus dzimušiem bērniem, vai kuriem ir sirds vai plaušu darbības traucējumi.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Enflonsia ievadīšanas Jūsu bērnam**

##### **Nelietojiet Enflonsia šādos gadījumos**

Ja Jūsu bērnam ir alerģija pret klesrovimabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu, viņam nedrīkst ievadīt Enflonsia.

Pastāstiet bērna ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visiem veselības traucējumiem vai alerģijām, kas Jūsu bērnam ir pašlaik vai ir bijušas iepriekš.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Enflonsia lietošanas gadījumā var rasties nopietnas alerģiskas reakcijas. Ja Jūsu bērnam ir kāda no turpmāk minētajām nopietnas alerģiskas reakcijas pazīmēm un simptomiem, nekavējoties informējiet bērna ārstu vai vērsieties pēc medicīniskas palīdzības:

- sejas, mutes vai mēles pietūkums;
- apgrūtināta rīšana vai elpošana;
- nereaģēšana;
- zilgada ādas, lūpu vai zem nagiem esošo audu nokrāsa;
- muskuļu vājums;
- smagas pakāpes izsitumi, nātrene vai nieze.

Pirms Jūsu bērnam tiek ievadīta Enflonsia, konsultējieties ar viņa veselības aprūpes speciālistu, ja bērnam ir ar asiņošanu saistīti traucējumi, viegli rodas hematomas vai ja bērns saņem zāles pret trombu veidošanos.

### **Bērni un pusaudži**

Nelietojiet šīs zāles bērniem vecumā no 1 līdz 18 gadiem, jo šīs zāles šajā vecuma grupā vēl nav pētītas.

### **Citas zāles un Enflonsia**

Pastāstiet bērna ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras Jūsu bērns lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot.

Enflonsia var ievadīt vienā laikā ar valsts imunizācijas programmā ietvertajām vakcīnām.

### **Enflonsia satur polisorbātu 80**

Šīs zāles satur 0,14 mg polisorbāta 80 katrā devā. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jūsu bērnam ir alerģija.

## **3. Kā un kad ievada Enflonsia**

Enflonsia ievada veselības aprūpes speciālists injekcijas veidā muskulī. To parasti ievada augšstilbā.

Ieteicamā deva ir 105 mg vienreizējas injekcijas veidā. Injekciju izdara pirms RSV sezonas sākuma vai tās laikā.

Jūsu bērna veselības aprūpes speciālists var pateikt Jums, kad Jūsu reģionā sākas RSV sezona.

Ja Jūsu bērnam tiek plānota noteikta veida sirds slimības operācija, Jūsu bērna veselības aprūpes speciālistam pēc operācijas var būt jāievada Enflonsia papildu injekcija.

Pēc šo zāļu saņemšanas Jūsu bērns joprojām var saslimt ar RSV izraisītu slimību. Konsultējieties ar sava bērna veselības aprūpes speciālistu par to kādām pazīmēm ir jāpievērš uzmanība.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet sava bērna ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Pastāstiet bērna ārstam, farmaceitam vai medmāsai, ja Jūsu bērnam ir kāda no turpmāk minētajām blakusparādībām.

**Bieži** (var rasties ne vairāk kā 1 no 10 bērniem):

- sāpes, apsārtums (eritēma) vai pietūkums injekcijas vietā;
- izsitumi.

**Retāk** (var rasties ne vairāk kā 1 no 100 bērniem):

- sarkani, niezoši un pietūkuši izsitumi uz ādas, kas tiek saukti arī par nātrēni.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar bērna ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Enflonsia**

Par šo zāļu uzglabāšanu un neizlietotā materiāla pareizu iznīcināšanu ir atbildīgs bērna ārsts, farmaceits vai medmāsa. Tālāk sniegtā informācija paredzēta veselības aprūpes speciālistiem.

Uzglabāt šīs zāles bērniem nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz iepakojuma pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt. Pēc izņemšanas no ledusskapja zāles ir jāizlieto 48 stundu laikā vai jāiznīcina.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā kastītē, lai pasargātu no gaismas.  
Nekratīt.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Enflonsia satur**

- Aktīvā viela ir klesrovimabs. Vienā 0,7 ml pilnšļircē ir 105 mg klesrovimaba.
- Citas sastāvdaļas ir histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, arginīna hidrohlorīds, saharoze, polisorbāts 80 (E433) (skatīt 2. punktu "Enflonsia satur polisorbātu 80") un ūdens injekcijām.

### **Enflonsia ārējais izskats un iepakojums**

Enflonsia ir dzidrs līdz nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums injekcijām.

Enflonsia ir pieejams šāda lieluma iepakojumos:

- 1 pilnšļirce
- 1 pilnšļirce + 1 adata
- 1 pilnšļirce + 2 adatas
- 10 pilnšļirces
- 10 pilnšļirces + 10 adatas
- 10 pilnšļirces + 20 adatas
- Vairāku kastīšu iepakojumi ar 5 kastītēm, katrā pa 10 pilnšļircēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

### **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](mailto:dpoc.italy@msd.com)

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:  
<https://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

- Pirms injekcijas izņemiet kastīti no ledusskapja un aptuveni 15 minūtes ļaujiet pilnšļircei sasilt līdz istabas temperatūrai.
- Apskatiet, vai zāles nesatur sīkas daļiņas un vai nav mainījies to krāsa. Šīs zāles ir dzidrs līdz nedaudz opalescējošs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens šķīdums. To nedrīkst lietot, ja tiek konstatētas sīkas daļiņas vai krāsas izmaiņas.
- Nelietojiet Enflonsia, ja pilnšļirce ir bijusi nomesta vai bojāta, iepakojuma neskartības pazīme ir bojāta vai ir beidzies derīguma termiņš.
- Turiet šļirces korpusu vienā rokā, lai ar otru roku noskrūvētu uzgali, griežot to pretēji pulksteņa rādītāju kustības virzienam. Nenoņemiet *Luer lock* adapteri vai paplašināto pirkstu balstu.
- Piestipriniet sterilu *Luer lock* adatu, griežot to pulksteņa rādītāju kustības virzienā, līdz adata ir droši piestiprināta pilnšļircei. Ja adata iepakojumam nav pievienota, izmantojiet 25. izmēra vai lielāku adatu, jo šīs zāles ir viskozas.

- Injicējiet visu pilnšļirces saturu intramuskulāri augšstilba priekšējā sānu daļā. Šīs zāles nedrīkst injicēt sēžas apvidū vai apvidos, kur var būt novietots liels nervu pinums un/vai asinsvads.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.