

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enflonsia 105 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit van 0,7 ml bevat 105 mg clesrovimab.

Clesrovimab is een volledig humaan monoklonaal immunoglobuline G1-kappa-(IgG1κ-)antilichaam. Het wordt geproduceerd in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO) met recombinant-DNA-technologie.

### Hulpstof met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 0,14 mg polysorbaat 80 in elke dosis van 105 mg (0,7 ml).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie)

Heldere tot licht opalescente, kleurloze tot lichtgele oplossing, met een pH van 5,5 - 6,5 en een osmolaliteit van 320 - 420 mOsm/kg.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Enflonsia is geïndiceerd voor de preventie van aandoeningen van de lagere luchtwegen door het respiratoir syncytieel virus (RSV) bij pasgeborenen en zuigelingen tijdens hun eerste RSV-seizoen.

Enflonsia moet gebruikt worden volgens de officiële aanbevelingen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

*Pasgeborenen en zuigelingen: eerste RSV-seizoen*

De aanbevolen dosis is 105 mg, gegeven als één intramusculaire (IM) injectie van 0,7 ml.

Voor pasgeborenen en zuigelingen die tijdens het RSV-seizoen geboren worden, moet Enflonsia vanaf de geboorte worden gegeven. Voor zuigelingen die buiten het RSV-seizoen geboren worden, moet het eenmaal worden gegeven vóór de start van hun eerste RSV-seizoen (zie rubriek 5.1).

De dosering bij zuigelingen met een lichaamsgewicht tussen 0,5 kg en 1,1 kg is gebaseerd op extrapolatie. Er zijn hierover geen klinische gegevens beschikbaar. Bij zuigelingen < 1,1 kg wordt verwacht dat de blootstelling hoger zal zijn dan bij zwaardere zuigelingen. De voordelen en risico's van clesrovimab bij zuigelingen < 1,1 kg moeten zorgvuldig worden overwogen.

Er zijn beperkte klinische gegevens beschikbaar voor extreem prematuur geboren zuigelingen (zwangerschapsduur [*gestational age*, GA] < 29 weken) met een kalenderleeftijd van minder dan 8 weken. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar voor zuigelingen met een postmenstruele leeftijd (GA plus kalenderleeftijd) van minder dan 32 weken (zie rubriek 5.1).

#### *Zuigelingen die een hartoperatie ondergaan met een cardiopulmonale bypass*

Voor zuigelingen die tijdens het RSV-seizoen een hartoperatie ondergaan met een cardiopulmonale bypass, wordt een extra dosis van 105 mg aanbevolen zodra de zuigeling stabiel is na de operatie. Dit zorgt ervoor dat de serumspiegel van clesrovimab adequaat is.

#### *Kinderen van 1 tot 18 jaar*

De veiligheid en werkzaamheid van Enflonsia bij kinderen in de leeftijd van 1 tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

### Wijze van toediening

Enflonsia is alleen voor intramusculair gebruik.

Het geneesmiddel moet intramusculair worden gegeven door een zorgverlener, in het anterolaterale deel van het bovenbeen. Het mag niet worden geïnjecteerd in het bilgebied of in gebieden waar een grote zenuwbundel en/of een groot bloedvat zit.

Voor instructies over het klaarmaken van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

#### Overgevoeligheid, inclusief anafylaxie

Als er tekenen en symptomen van een klinisch significante overgevoeligheidsreactie of anafylaxie optreden, moet een passende behandeling en/of ondersteunende therapie worden gestart.

#### Personen met trombocytopenie en stollingsstoornissen

Zoals bij alle intramusculaire injecties moet clesrovimab met voorzichtigheid worden gegeven aan zuigelingen met trombocytopenie of een stollingsstoornis. Zij kunnen bloedingen of blauwe plekken krijgen na een intramusculaire toediening.

#### Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 0,14 mg polysorbaat 80 per dosis. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn geen interactie-onderzoeken uitgevoerd. Monoklonale antilichamen hebben doorgaans geen significant interactiepotentieel, omdat ze geen directe invloed hebben op cytochroom P450-enzymen

en geen substraten zijn van hepatische of renale transporters. Indirecte effecten op cytochroom P450-enzymen zijn onwaarschijnlijk, aangezien clesrovimab op een exogeen virus gericht is.

Clesrovimab leidt niet tot verstoring van de testen voor RSV-diagnose op basis van reverse transcriptase-polymerasekettingreactie (RT-PCR) of snelle antigeendetectie die gebruik maken van commercieel beschikbare antilichamen gericht op antigeenplaats 0, I, II, III of V op het RSV-fusie-(F-)eiwit. Bij negatieve resultaten van snelle antigeendetectie-testen voor RSV-diagnose met klinische observaties die wijzen op een RSV-infectie, wordt aanbevolen om dit te bevestigen met een op RT-PCR gebaseerde test.

#### Gelijktijdige toediening met kindervaccins

Clesrovimab is een monoklonaal antilichaam met een passieve immunisatie specifiek voor RSV. Daarom wordt niet verwacht dat het de actieve immuunrespons op gelijktijdig toegediende vaccins beïnvloedt.

Er is beperkte ervaring met gelijktijdige toediening van vaccins. Wanneer in klinische onderzoeken clesrovimab gelijktijdig werd gegeven met standaard kindervaccins, was het veiligheidsprofiel van de gelijktijdig toegediende behandeling vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel bij afzonderlijk gegeven clesrovimab en kindervaccins. Clesrovimab kan gelijktijdig met kindervaccins worden gegeven.

Wanneer clesrovimab gelijktijdig met injecteerbare vaccins wordt gegeven, moet het worden gegeven met een aparte spuit en op een andere injectieplaats. Het mag niet worden gemengd met vaccins of geneesmiddelen in dezelfde spuit of flacon (zie rubriek 6.2).

Er zijn geen gegevens over vervanging van clesrovimab door palivizumab nadat de profylactische behandeling met palivizumab voor het RSV-seizoen is gestart.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Niet van toepassing.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Niet van toepassing.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen waren pijn op de injectieplaats (6,5 %), erytheem op de injectieplaats (4,4 %), zwelling op de injectieplaats (3,2 %) en huiduitslag (2,3 %). De meeste bijwerkingen (> 96 %) waren mild of matig.

##### Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheid werd geëvalueerd bij 2854 zuigelingen die clesrovimab kregen in klinische fase 2b/3- en fase 3-onderzoeken (respectievelijk onderzoek 004 en onderzoek 007) (zie rubriek 5.1).

In tabel 1 staan de bijwerkingen die zijn gemeld bij 2409 premature en voldragen zuigelingen (GA  $\geq$  29 weken) die clesrovimab kregen.

De bijwerkingen die zijn gemeld bij gebruik van clesrovimab zijn weergegeven per MedDRA systeem/orgaanklasse en in aflopende volgorde van frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als zeer vaak ( $\geq$  1/10), vaak ( $\geq$  1/100 tot < 1/10), soms ( $\geq$  1/1000 tot < 1/100), zelden ( $\geq$  1/10.000 tot < 1/1000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 1: Bijwerkingen**

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Bijwerking</b>	<b>Frequentie</b>
Huid- en onderhuidaandoeningen	Huiduitslag*	Vaak
	Urticaria	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pijn op de injectieplaats <sup>†</sup>	Vaak
	Erytheem op de injectieplaats <sup>†</sup>	Vaak
	Zwelling op de injectieplaats <sup>†</sup>	Vaak

\*Huiduitslag werd gedefinieerd door de volgende gegroepeerde voorkeurstermen die optraden binnen 14 dagen na de prik: huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, papulaire huiduitslag, maculo-papulaire huiduitslag, vesiculaire huiduitslag, allergische dermatitis en geneesmiddeleneruptie.

<sup>†</sup>Gerapporteerd van dag 1 tot en met dag 5 na toediening.

Het veiligheidsprofiel van clesrovimab bij 445 zuigelingen met een verhoogd risico op een ernstige RSV-aandoening tijdens hun eerste seizoen (onderzoek 007, zie rubriek 5.1) was vergelijkbaar met dat van palivizumab (450 zuigelingen) en consistent met het veiligheidsprofiel van clesrovimab bij zuigelingen in onderzoek 004.

Het aantal en het beeld van de ernstige bijwerkingen gemeld bij vroeg-premature zuigelingen met een zwangerschapsduur < 29 weken waren vergelijkbaar tussen degenen die clesrovimab kregen (21/97 deelnemers) en degenen die palivizumab kregen (31/108 deelnemers).

Subgroep-analyses per leeftijdsgroep bij randomisatie (< 3 maanden, ≥ 3 tot ≤ 6 maanden en > 6 maanden) in onderzoek 004 en onderzoek 007 toonden vergelijkbare veiligheidsresultaten in de clesrovimab- en controlegroepen (zie rubriek 5.1). Dit gold binnen de leeftijdsgroepen in beide onderzoeken.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

## **4.9 Overdosering**

Er is geen specifieke behandeling voor een overdosering met clesrovimab. In het geval van een overdosering moet de persoon gecontroleerd worden op het krijgen van bijwerkingen en, wanneer nodig, symptomatisch behandeld worden.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Immunosera en immunoglobulinen, antivirale monoklonale antilichamen, ATC-code: J06BD10

#### Werkingsmechanisme

Clesrovimab is een volledig humaan neutraliserend monoklonaal immunoglobuline G1-kappa-(IgG1κ-)antilichaam met een drievoudige aminozuursubstitutie (YTE) in het Fc-domein. Dit verhoogt de binding aan de neonatale Fc-receptor en leidt tot een langere serumhalfwaardetijd. Clesrovimab zorgt voor passieve immuniteit. Het richt zich op het RSV-fusie- (F-)eiwit op het buitenmembraan en voorkomt dat het virus de cellen binnendringt.

Clesrovimab bindt aan een geconserveerde epitoom op antigeenplaats IV op het fusie- (F-)eiwit. Clesrovimab bindt zowel aan de prefusie F-glycoproteïne als aan de postfusie F-glycoproteïne van RSV met evenwichtsdissociatieconstanten ( $K_D$ ) van respectievelijk 71 pM en 480 pM.

RSV A- en B-isolaten werden *in vitro* met gelijke effectiviteit geneutraliseerd door clesrovimab.

### Farmacodynamische effecten

#### *Antivirale activiteit*

Een *in-vitro*-infectieneutralisatietest werd gebruikt om de werkzaamheid van clesrovimab tegen RSV-stammen A en B te bepalen met behulp van HEp-2-cellen. In het laboratorium neutraliseerde clesrovimab RSV-stam A en B met een  $IC_{50} \pm SD$  van respectievelijk  $6,0 \pm 4,3$  en  $3,0 \pm 2,0$  ng/ml. Clesrovimab werd beoordeeld op zijn vermogen om 47 klinische RSV-isolaten te neutraliseren met een soortgelijke *in-vitro*-test. Hierbij varieerden de  $IC_{50}$ -waarden van 0,18 ng/ml tot 11,11 ng/ml voor RSV A en van 0,58 ng/ml tot 29,65 ng/ml voor RSV B. De klinische isolaten bestonden uit een breed scala aan klinische RSV-isolaten verzameld tussen 1987 en 2016. Recente klinische isolaten (RSV A en RSV B) uit de periode 2016 tot en met 2021 werden door clesrovimab even effectief geneutraliseerd als de referentie-RSV-stammen. Clesrovimab neutraliseert het virus zonder de noodzaak van Fc-effectorfunctie.

#### *Antivirale resistentie*

##### In celkweek

Monoklonaal-antilichaam-resistente virale mutaties (*monoclonal antibody-resistant viral mutants*, MARM's) werden geïdentificeerd na opeenvolgende infectie van celkweeken van RSV A of RSV B. Voor RSV-stam A werden 4 MARM's voor clesrovimab gegenereerd na 6 opeenvolgende infectierondes. De 4 MARM-virussen ondergingen nog eens 3 opeenvolgende infectierondes voordat ze werden gekarakteriseerd. De sequentie van de 4 RSV A-MARM's werd bepaald en deze bleken substituties (mutaties) te hebben op de epitoomplaats waar de binding van clesrovimab plaatsvindt: G446E, S443P en K445N, S443P en G446E, of S443P. Een *in-vitro*-test bevestigde dat clesrovimab niet in staat was de 4 MARM's te neutraliseren. Eén RSV B-MARM werd geïdentificeerd na 9 opeenvolgende infectierondes. De RSV B-MARM bleek een substitutie te hebben op de bindingsepitoomplaats van clesrovimab: S443P.

##### In surveillance-onderzoeken

In sequenties opgenomen in de GenBank-database was de RSV-bindingsepitoom voor clesrovimab sterk geconserveerd (99,8 %). 13 clesrovimab-epitoomvarianten werden geïdentificeerd. 1 van deze varianten (I432T) werd geïdentificeerd in 5 RSV A- en 1 RSV B-monsters (0,04 %). Deze variant bleek de neutraliserende activiteit van clesrovimab met 4 keer (RSV A) en 1,6 keer (RSV B) te verminderen. De I432T-variant was minder actief in vergelijking met het wildtypevirus. 2 RSV A-MARM's hadden een substitutie op positie 446 (G446E). Deze substitutie werd gevonden in 3 variant-RSV A-F-sequenties (0,02 %) in de GenBank-database. De *in-vitro*-gegevens voor het RSV A-MARM-virus met de G446E-substitutie suggereren een verminderde virale activiteit in vergelijking met het wildtype RSV-stam A. Ze zijn waarschijnlijk minder dominant aanwezig in volgende seizoenen in vergelijking met het wildtype.

In een wereldwijd surveillance-onderzoek dat werd uitgevoerd tussen 2019 en 2023 in 8 landen, op zowel het noordelijk als zuidelijk halfrond, was de clesrovimab-bindingsplaats sterk geconserveerd (100 %). Er werden 652 RSV-positieve klinische monsters verzameld van personen van verschillende leeftijden. Bij 555 van deze klinische monsters was de sequentie positief voor RSV, waarbij er 300 uit RSV A (54 %) bestonden en 255 uit RSV B (46 %). Er werden geen sequentievarianten geïdentificeerd in de clesrovimab-bindingsplaats.

##### In klinische onderzoeken

In onderzoek 004 en onderzoek 007 werden resistente substituties niet in verband gebracht met de ontwikkeling van RSV-gerelateerde aandoeningen. Virus-genotype-testen van RSV-positieve neusswabs toonden aan dat de meeste substituties op de clesrovimab-bindingsplaats (IV) invloed hadden op aminozuur G446. Dit resulteerde in de volgende substituties: G446E, G446R of G446W

(RSV A) en G446E of G446R (RSV B). De G446E-substitutie werd eerder gevonden in de GenBank-database en het RSV-MARM-onderzoek. In onderzoek 004 was er 1 RSV-gerelateerde ziekenhuisopname (RSV A) met de G446W-substitutie. Er werden geen gevallen van RSV-gerelateerde ondersteluchtweginfecties met medische behandeling (*medically attended lower respiratory infection*, MALRI) in verband gebracht met een G446-substitutie. In onderzoek 007 was er 1 geval van MALRI die gerelateerd werd aan RSV (RSV A) en 1 geval van ernstige MALRI die gerelateerd werd aan RSV (RSV B) bij clesrovimab-deelnemers binnen 2 weken na toediening, beide met de G446R-substitutie. Er werden geen G446-substituties gevonden in de placebo- of palivizumab-behandelingsgroep.

#### *Kruisresistentie*

Clesrovimab neutraliseerde zowel palivizumab- als nirsevimab-resistente isolaten. Clesrovimab was 5,2 keer en 1,7 keer krachtiger tegen palivizumab-resistente klinische RSV A- en RSV B-isolaatstammen met de N262Y-mutatie, vergeleken met respectievelijk RSV A- en B-referentiestammen. Nirsevimab-resistente mutanten van RSV B-stammen (N208S, I64T+K68E, I64T+K68E+I206M+Q209R) waargenomen in de kliniek werden even krachtig geneutraliseerd door clesrovimab als het controlevirus RSV B-wildtype. De effectiviteit tegen L204S+I206M+Q209R+S211N-mutaties van RSV B was niet te bepalen vanwege onvoldoende groei van het virus.

#### *Immunogeniciteit*

In onderzoek 004 en onderzoek 007 was respectievelijk 12,0 % (124/1033) en 13,0 % (34/261) van de deelnemers die clesrovimab kregen positief voor anti-geneesmiddelantilichamen (ADA-positief) tot en met dag 240.

Er werd geen effect van ADA gevonden op de farmacokinetiek, RSV-serumneutraliserende activiteit of veiligheid van clesrovimab tijdens RSV-seizoen 1. Het effect van ADA op de werkzaamheid kon niet worden vastgesteld.

#### Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid en veiligheid van clesrovimab werden geëvalueerd bij premature en voldragen zuigelingen in de klinische onderzoeken 004 en 007.

#### *Werkzaamheid tegen RSV-gerelateerde MALRI, ziekenhuisopname en ernstige MALRI bij pasgeborenen en zuigelingen tijdens hun eerste RSV-seizoen (onderzoek 004)*

Onderzoek 004 was een fase 2b/3-, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd multicenteronderzoek in 22 landen op het noordelijk en zuidelijk halfrond. De werkzaamheid van clesrovimab werd geëvalueerd bij gezonde vroeg- en matig premature zuigelingen ( $\geq 29$  tot  $< 35$  weken GA) en laatpremature en voldragen zuigelingen ( $\geq 35$  weken GA). Deelnemers werden gerandomiseerd in een verhouding van 2:1 naar een dosis van 105 mg clesrovimab (n=2412, inclusief 422 vroeg- en matig premature zuigelingen) of een zoutoplossing als placebo (n=1202, inclusief 209 vroeg- en matig premature zuigelingen) via intramusculaire injectie.

Onder de deelnemers die clesrovimab of de placebo-zoutoplossing kregen, was de mediane leeftijd van de zuigelingen 3,1 maanden (bereik: 0 tot 12 maanden); 14,9 % was  $\leq 1$  maand; 34,5 % was  $> 1$  tot  $\leq 3$  maanden; 30,6 % was  $> 3$  tot  $\leq 6$  maanden; 20,1 % was  $> 6$  maanden; en 51,1 % was mannelijk. Van deze deelnemers was bij 17,5 % de GA  $\geq 29$  tot  $< 35$  weken en bij 82,5 % de GA  $\geq 35$  weken. Het mediane lichaamsgewicht was 5,8 kg (bereik: 1,6 tot 11,9 kg). De verdeling voor wat betreft etnische afkomst was als volgt: 45,2 % was wit; 26,6 % was Aziatisch; 13,8 % was zwart of Afro-Amerikaans; 12,2 % was van gemengde afkomst en 1,9 % was inheems Amerikaans of Alaska-inheems; 28,1 % was van Spaanse of Latijns-Amerikaanse afkomst.

Het primaire eindpunt was de incidentie van RSV-gerelateerde MALRI, gekenmerkt door hoesten of moeite met ademen en met als vereiste  $\geq 1$  indicator van een ondersteluchtweginfectie (OLWI) (piepende ademhaling, reutel/crepitaties) of ernst (intrekken van de borstwand, hypoxemie, versnelde ademhaling, uitdroging door ademhalings symptomen) gedurende 150 dagen na toediening. Medische

behandeling (*Medically Attended*, MA) omvatte alle bezoeken aan zorgverleners in instellingen zoals poliklinieken, klinische onderzoekscentra, spoedeisende hulp, centra voor urgente zorg en/of ziekenhuizen. Het statistische criterium voor succes vereiste dat de ondergrens van het 95%-BI van de werkzaamheid groter was dan 25 %.

RSV-gerelateerde ziekenhuisopname tot en met 150 dagen na toediening en RSV-gerelateerde MALRI tot en met 180 dagen na toediening werden onderzocht als secundaire eindpunten. RSV-gerelateerde ziekenhuisopname werd gedefinieerd als ziekenhuisopname vanwege ademhalings symptomen met een positieve test voor RSV. Voor RSV-gerelateerde ziekenhuisopname tot en met 150 dagen vereiste het statistische criterium voor succes dat de ondergrens van het 95%-BI van de werkzaamheid groter was dan 0 %.

RSV-gerelateerde ernstige MALRI, een vooraf gespecificeerd verkennend eindpunt, gekenmerkt door 1) hoesten of moeite met ademen en 2) ernstige hypoxemie of de noodzaak voor extra zuurstof of mechanische beademing, werd geëvalueerd tot en met 150 dagen na toediening.

Alle onderzochte werkzaamheidseindpunten vereisten een RSV-positief nasofaryngeaal (NF-) monster op basis van RT-PCR.

In tabel 2 staan de werkzaamheidsresultaten voor de eindpunten van RSV-gerelateerde aandoeningen, in volgorde van toenemende ernst, bij premature en voldragen zuigelingen van dag 1 tot en met 150 dagen na toediening.

**Tabel 2: Incidentie van RSV-gerelateerde aandoeningen bij premature en voldragen zuigelingen van dag 1 tot en met 150 dagen na toediening (onderzoek 004)**

RSV-gerelateerd eindpunt	Clesrovimab (n=2398)		Placebo (n=1201)		Werkzaamheid (95%-BI)*
	Aantal gevallen	Incidentie-percentage over 5 maanden	Aantal gevallen	Incidentie-percentage over 5 maanden	
MALRI (vereist $\geq 1$ indicator van OLWI of ernst)	60	0,026	74	0,065	60,4 % (44,1; 71,9) <sup>†</sup>
Ziekenhuisopname <sup>‡</sup>	9	0,004	28	0,024	84,2 % (66,6; 92,6) <sup>†</sup>
Ernstige MALRI <sup>§</sup>	2	0,001	12	0,01	91,7 % (62,9; 98,1)

n= Aantal deelnemers die in aanmerking komen voor opname in de volledige analysegroep.

\*Gebaseerd op relatieve risicoreductie versus placebo. Schatting en 95%-BI van werkzaamheid werden vastgesteld met de aangepaste Poisson-regressie-methode met robuuste variantie.

<sup>†</sup>Vooraf gespecificeerde multipliciteitscontrole; p-waarde < 0,001.

<sup>‡</sup>Een verkennende analyse onderzocht RSV-gerelateerde OLWI-ziekenhuisopname, gekenmerkt door hoesten of moeite met ademen en als vereiste  $\geq 1$  indicator van OLWI of ernst bij opgenomen zuigelingen met een op RT-PCR gebaseerd RSV-positief NF-monster (5 gevallen/2398 in de clesrovimab-groep en 27 gevallen/1201 in de placebogroep; eindpunt niet gecontroleerd op multiplicitieit). De geschatte werkzaamheid was 90,9 % (95%-BI: 76,2; 96,5).

<sup>§</sup>Verkennend werkzaamheidseindpunt, niet gecontroleerd op multiplicitieit.

Subgroepanalyses van het primaire werkzaamheidseindpunt van RSV-gerelateerde MALRI, ingedeeld naar zwangerschapsduur, gecorrigeerde leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht, etnische afkomst en regio, toonden resultaten die consistent waren met de hele populatie.

Bij analyse tot en met 180 dagen na toediening was de schatting voor de werkzaamheid bij RSV-gerelateerde MALRI (vereiste  $\geq 1$  indicator van OLWI of ernst) 59,5 % (95%-BI: 43,3; 71,1).

De incidentiecijfers van RSV-gerelateerde MALRI (vereiste  $\geq 1$  indicator van OLWI of ernst) in het tweede seizoen zonder aanvullende profylaxe (dag 365 tot en met 515 na toediening) waren vergelijkbaar tussen degenen die clesrovimab kregen (53 voorvallen/1008 deelnemers, incidentie = 0,055 in 5 maanden) en placebo (26 voorvallen/501 deelnemers, incidentie = 0,054 in 5 maanden).

*Werkzaamheid tegen RSV-gerelateerde MALRI en ziekenhuisopnames bij zuigelingen met een verhoogd risico op een ernstige RSV-aandoening tijdens hun eerste RSV-seizoen (onderzoek 007)*  
Onderzoek 007 is een fase 3-, gerandomiseerd, gedeeltelijk geblindeerd, palivizumab-gecontroleerd, multicenteronderzoek in 27 landen op het noordelijk en zuidelijk halfrond naar de veiligheid, werkzaamheid en farmacokinetiek van clesrovimab bij vroeg- (< 29 weken GA) en matig premature zuigelingen ( $\geq 29$  tot  $\leq 35$  weken GA), en zuigelingen van elke GA met een chronische longziekte door vroeggeboorte of een aangeboren hartafwijking, die een verhoogd risico hebben op een ernstige RSV-aandoening tijdens hun eerste RSV-seizoen. De deelnemers werden gerandomiseerd en kregen clesrovimab (n=446, inclusief 176 zuigelingen met chronische longziekte [CLD] door vroeggeboorte of hemodynamisch significante aangeboren hartafwijking [CHD] en 270 vroeg- of matig premature zuigelingen [ $\leq 35$  weken GA] zonder CLD door vroeggeboorte of CHD), of palivizumab (n=450, inclusief 175 zuigelingen met CLD door vroeggeboorte of CHD en 275 vroeg- of matig premature zuigelingen [ $\leq 35$  weken GA] zonder CLD door vroeggeboorte of CHD) via een intramusculaire injectie. Deelnemers die clesrovimab kregen, kregen een enkele dosis van 105 mg op dag 1, gevolgd door een placebo een maand later. Palivizumab werd gegeven op dag 1 en elke maand daarna met in totaal 3 tot 5 doses van 15 mg/kg.

Onder de deelnemers die clesrovimab of palivizumab kregen, was de mediane leeftijd van de zuigelingen 2,5 maanden (bereik: 0 tot 12 maanden); 14,3 % was  $\leq 1$  maand; 44,3 % was  $> 1$  tot  $\leq 3$  maanden; 30,6 % was  $> 3$  tot  $\leq 6$  maanden; 10,8 % was  $> 6$  maanden; en 49,8 % was mannelijk. Van deze deelnemers had 27,9 % CLD, 11,3 % had CHD, bij 5,6 % was de GA < 29 weken zonder CLD of CHD en bij 55,2 % was de GA  $\geq 29$  weken zonder CLD of CHD. Het mediane lichaamsgewicht was 3,3 kg (bereik: 1,1 tot 9,6 kg). De etnische verdeling was als volgt: 52,2 % was wit; 18,1 % was Aziatisch; 15,4 % was zwart of Afro-Amerikaans; 12,2 % was van gemengde afkomst; 1,3 % was inheems Amerikaans of Alaska-inheems en 31,7 % was van Spaanse of Latijns-Amerikaanse afkomst.

De werkzaamheid van clesrovimab bij zuigelingen met een verhoogd risico op een ernstige RSV-aandoening werd vastgesteld door extrapolatie van de werkzaamheid van clesrovimab van onderzoek 004 naar onderzoek 007 op basis van farmacokinetische blootstelling (zie rubriek 5.2). In onderzoek 007 was het incidentiepercentage van RSV-gerelateerde MALRI (vereiste  $\geq 1$  indicator van LRI of ernst) tot en met 150 dagen na toediening 3,6 % in de clesrovimab-groep (95%-BI: 2,0; 6,0; 14 gevallen/443 in analysegroep) en 3,0 % in de palivizumab-groep (95%-BI: 1,6; 5,3; 12 gevallen/437 in de analysegroep). De incidentie van RSV-gerelateerde ziekenhuisopname tot en met 150 dagen na toediening was 1,3 % in de clesrovimab-groep (95%-BI: 0,4; 3,0; 5 gevallen/443 in analysegroep) en 1,5 % in de palivizumab-groep (95%-BI: 0,6; 3,3; 6 gevallen/437 in analysegroep).

#### *Beschermingsduur*

Op basis van klinische werkzaamheidsgegevens uit onderzoek 004 kan een enkele dosis clesrovimab tot 6 maanden bescherming bieden. Maar deze observatie is beperkt door een lage incidentie van voorvallen 5 maanden na de dosis.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetiek (PK) van clesrovimab is ongeveer dosis-proportioneel na een enkele intramusculaire toediening van doses variërend van 20 mg tot 210 mg bij zuigelingen.

### Absorptie

De geschatte absolute biologische beschikbaarheid van clesrovimab is 77,8 %. De mediane (bereik) tijd tot de maximale concentratie is 6,5 (4,7; 11,0) dagen.

## Distributie

Voor een typische zuigeling met een gewicht van 5 kg is het geschatte schijnbare distributievolume van clesrovimab 830 ml.

## Biotransformatie

Clesrovimab wordt afgebroken tot kleine peptiden via katabole routes.

## Eliminatie

De terminale halfwaardetijd van clesrovimab is ongeveer 44,0 dagen. De geschatte schijnbare klaring is 19,7 ml/dag voor een gemiddelde zuigeling van 5 kg. Net als bij andere monoklonale antilichamen is de klaring van clesrovimab lager bij jongere kinderen en/of kinderen met een lager lichaamsgewicht.

## Speciale populaties

Er werden geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van clesrovimab waargenomen op basis van etnische afkomst of kwetsbaarheid voor ernstige RSV-ziekte (dat wil zeggen CLD, CHD of GA < 29 weken). Er zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd om het effect van nier- of leverinsufficiëntie te onderzoeken. Een effect van nier- of leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van clesrovimab wordt niet verwacht.

## Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

De RSV-neutraliserende antilichaamtiter in serum (*serum neutralising antibody*, SNA) correleert met de serumconcentratie van clesrovimab. Na intramusculaire toediening van clesrovimab bij zuigelingen waren de geschatte RSV-neutraliserende antilichaamtiters in serum 4 uur na injectie van clesrovimab ongeveer 7 keer hoger dan de uitgangswaarde. De maximale titers werden bij een gemiddelde zuigeling van 5 kg bereikt op dag 7. Op dag 150 en 180 na toediening van clesrovimab werden de RSV-neutraliserende antilichaamtiters in serum geschat op respectievelijk ongeveer 11 keer en 7 keer hoger dan de uitgangswaarde.

Door een vlakke relatie tussen blootstelling en werkzaamheid in het onderzochte blootstellingsbereik in onderzoek 004, kon geen drempelwaarde voor blootstelling of SNA-titer worden vastgesteld die bescherming tegen RSV-ziekte gaf.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen op basis van verdraagbaarheid bij eenmalige dosering, toxiciteit bij herhaalde dosering en weefselkruisreactiviteitsonderzoeken.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Histidine  
Histidinehydrochloridemonohydraat  
Argininehydrochloride  
Sucrose  
Polysorbaat 80 (E433)  
Water voor injecties

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

## 6.3 Houdbaarheid

30 maanden.

Enflonsia kan maximaal 48 uur bij kamertemperatuur (20 °C - 25 °C) worden bewaard. Nadat het uit de koelkast is genomen, moet het binnen 48 uur worden gebruikt of weggegooid.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de voorgevulde spuit in de verpakking om het te beschermen tegen licht.

Niet schudden.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,7 ml oplossing in een voorgevulde spuit (type I-glas) met een plunjerstop en een dopje, met of zonder naalden.

Enflonsia is verkrijgbaar in de volgende verpakkingsgrootten:

- 1 voorgevulde spuit
- 1 voorgevulde spuit + 1 naald
- 1 voorgevulde spuit + 2 naalden
- 10 voorgevulde spuiten
- 10 voorgevulde spuiten + 10 naalden
- 10 voorgevulde spuiten + 20 naalden
- Grootverpakkingen met 50 (5 verpakkingen van 10) voorgevulde spuiten

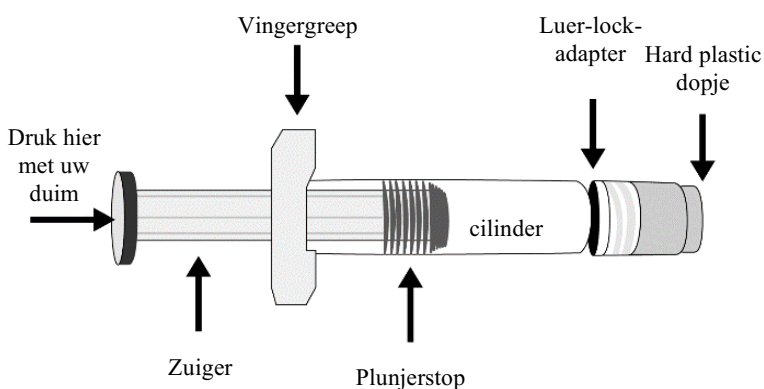
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Haal het doosje uit de koelkast en laat de voorgevulde spuit in ongeveer 15 minuten op kamertemperatuur komen. Controleer voor het prikken of de oplossing deeltjes bevat of verkleurd is. Gebruik de spuit niet als er deeltjes in zitten of als het verkleurd is. Gebruik Enflonsia ook niet als de voorgevulde spuit is gevallen of beschadigd, als het veiligheidszegel op de verpakking is verbroken, of als de houdbaarheidsdatum voorbij is.

Zie figuur 1 voor de onderdelen van de voorgevulde spuit.

**Figuur 1: Onderdelen van de voorgevulde spuit**



**Stap 1:** Houd met 1 hand de spuit vast bij de cilinder. Draai met de andere hand het dopje los door het tegen de klok in te draaien. Verwijder de Luer-lock-adapter en de vingergreep niet.

**Stap 2:** Draai een steriele Luer-lock-naald op de spuit door met de klok mee te draaien tot de naald stevig op de spuit zit. Als er geen naald wordt meegeleverd, gebruik dan een naald van minimaal 25 gauge vanwege de viscositeit van het geneesmiddel.

**Stap 3:** Injecteer de volledige inhoud van de voorgevulde spuit intramusculair in het anterolaterale deel van het bovenbeen. Injecteer het geneesmiddel niet in het bilgebied of in gebieden met een grote zenuwbundel en/of een groot bloedvat.

Enflonsia is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/25/1984/001  
EU/1/25/1984/002  
EU/1/25/1984/003  
EU/1/25/1984/004  
EU/1/25/1984/005  
EU/1/25/1984/006  
EU/1/25/1984/007

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning:

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME  
STOFFEN EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK  
VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN  
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE  
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN  
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET  
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND  
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOFFEN EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stoffen

Lonza Biologics Inc.  
101 International Drive  
Portsmouth, NH 03801  
Verenigde Staten

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk management plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Enflonsia 105 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
clesrovimab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde spuit bevat 105 mg clesrovimab in 0,7 ml.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

histidine  
histidinehydrochloridemonohydraat  
argininehydrochloride  
sucrose  
polysorbaat 80  
water voor injecties

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie  
1 voorgevulde spuit  
1 voorgevulde spuit + 1 naald  
1 voorgevulde spuit + 2 naalden  
10 voorgevulde spuiten  
10 voorgevulde spuiten + 10 naalden  
10 voorgevulde spuiten + 20 naalden

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.  
Bewaar de spuit in de verpakking om het te beschermen tegen licht.  
Niet schudden.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)****11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/25/1984/001 - 1 voorgevulde spuit  
EU/1/25/1984/002 - 1 voorgevulde spuit + 1 naald  
EU/1/25/1984/003 - 1 voorgevulde spuit + 2 naalden  
EU/1/25/1984/004 - 10 voorgevulde spuiten  
EU/1/25/1984/005 - 10 voorgevulde spuiten + 10 naalden  
EU/1/25/1984/006 - 10 voorgevulde spuiten + 20 naalden

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING****15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**BUITENDOOS VOOR GROOTVERPAKKING (MET BLUE BOX)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Enflonsia 105 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
clesrovimab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde spuit bevat 105 mg clesrovimab in 0,7 ml.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

histidine  
histidinehydrochloridemonohydraat  
argininehydrochloride  
sucrose  
polysorbaat 80  
water voor injecties

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie  
Grootverpakking:  
50 (5 verpakkingen met 10) voorgevulde spuiten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TEGEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.  
Bewaar de spuit in de verpakking om het te beschermen tegen licht.  
Niet schudden.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/25/1984/007 - grootverpakking met 50 (5 verpakkingen met 10) voorgevulde spuiten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD  
TUSSENVERPAKKING VAN GROOTVERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Enflonsia 105 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
clesrovimab

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke voorgevulde spuit bevat 105 mg clesrovimab in 0,7 ml.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

histidine  
histidinehydrochloridemonohydraat  
argininehydrochloride  
sucrose  
polysorbaat 80  
water voor injecties

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor injectie  
10 voorgevulde spuiten  
Onderdeel van een grootverpakking. Mag niet los worden verkocht.

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Intramusculair gebruik  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast.  
Niet in de vriezer bewaren.  
Bewaars de spuit in de verpakking om het te beschermen tegen licht.  
Niet schudden.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/25/1984/007 - 10 voorgevulde spuiten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VOORGEVULDE SPUIT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Enflonsia 105 mg injectie  
clesrovimab  
IM

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,7 ml

**6. OVERIGE**

MSD

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: Informatie voor de gebruiker**

### **Enflonsia 105 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit** clesrovimab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die uw kind eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

#### **Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind dit geneesmiddel krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u en uw kind.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Enflonsia en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt uw kind Enflonsia?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Enflonsia en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

In Enflonsia zit de werkzame stof clesrovimab. Dit is een antilichaam. Een antilichaam is een eiwit dat het lichaam gebruikt om schadelijke ziekteverwekkers aan te vallen. Het helpt om ziektes van de longen door het *respiratoir syncytieel virus* (RSV of RS-virus) te voorkomen.

Het wordt gegeven aan pasgeboren baby's en baby's tot 12 maanden die geboren worden tijdens het RSV-seizoen, of wanneer hun eerste RSV-seizoen begint.

Het RSV-seizoen is de tijd van het jaar waarin infecties door het RS-virus het meest voorkomen. Dit is meestal van de herfst tot en met de lente van het volgende jaar.

Het RS-virus is een virus in de luchtwegen dat veel voorkomt. Het veroorzaakt meestal klachten die lijken op een gewone verkoudheid, maar het kan ook de longen aantasten. Klachten van een infectie door het RS-virus kunnen zijn: een loopneus, moeite met voeden, moeite met ademen, hoesten, niezen, piepende ademhaling of koorts.

Iedereen kan ziek worden door het RS-virus. Bijna alle kinderen krijgen een infectie door het RS-virus tegen de tijd dat ze 2 jaar zijn. De meeste kinderen worden snel weer beter, maar het RS-virus kan ook ernstige ziektes veroorzaken. Bijvoorbeeld een ontsteking van de kleine luchtwegen in de longen (bronchiolitis) en een longontsteking (pneumonie). Hierdoor kan opname in het ziekenhuis nodig zijn. Het kan zelfs leiden tot overlijden. Kinderen met het grootste risico zijn pasgeboren baby's en baby's tot 12 maanden. Vooral baby's tot 6 maanden of kwetsbare baby's lopen risico, bijvoorbeeld te vroeg geboren baby's of baby's met hart- of longproblemen.

## **2. Wanneer mag uw kind dit middel niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

### **Wanneer mag uw kind dit middel niet krijgen?**

Uw kind mag Enflonsia niet krijgen als het allergisch is voor clesrovimab of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Vertel de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind over alle ziektes of allergieën die uw kind heeft of heeft gehad.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Er kunnen door Enflonsia ernstige allergische reacties ontstaan. Heeft uw kind een van de volgende kenmerken en klachten van een ernstige allergische reactie? Vertel dit dan aan de arts van uw kind of zoek meteen medische hulp:

- het gezicht, de mond of de tong wordt dik
- moeite met slikken of ademen
- niet reageren
- de huid of lippen worden blauw, of onder de vingernagels wordt het blauw
- zwakke spieren
- ernstige huiduitslag, netelroos of jeuk

Heeft uw kind last van wondjes die lang blijven bloeden, krijgt uw kind makkelijk blauwe plekken, of gebruikt uw kind geneesmiddelen om bloedpropjes te voorkomen? Praat dan met de zorgverlener van uw kind voordat uw kind Enflonsia krijgt.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen tussen 1 en 18 jaar. Dit middel is namelijk nog niet onderzocht bij deze groep.

### **Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt uw kind naast Enflonsia nog andere geneesmiddelen, heeft uw kind dat kortgeleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan de arts of apotheker.

Enflonsia kan samen met vaccins uit het Rijksvaccinatieprogramma gegeven worden.

### **Enflonsia bevat polysorbaat 80**

In dit geneesmiddel zit 0,14 mg polysorbaat 80 per prik. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft uw kind allergieën? Vertel dit aan de arts.

## **3. Hoe krijgt uw kind Enflonsia?**

Enflonsia wordt door een zorgverlener gegeven met een prik in een spier. Meestal wordt deze in het bovenbeen gegeven.

De aanbevolen dosis is 105 mg, gegeven met 1 prik. Deze wordt gegeven vóór de start van het RSV-seizoen of tijdens het RSV-seizoen.

De zorgverlener van uw kind kan u vertellen wanneer het RSV-seizoen in uw regio begint.

Krijgt uw kind binnenkort een bepaalde hartoperatie? Dan kan het nodig zijn dat de zorgverlener uw kind een extra prik met Enflonsia geeft na de operatie.

Uw kind kan nog steeds ziek worden door het RS-virus nadat het dit geneesmiddel gekregen heeft. Bespreek met de zorgverlener van uw kind op welke kenmerken of klachten u moet letten.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het aan de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind, als uw kind een van de volgende bijwerkingen heeft:

**Vaak** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 kinderen)

- pijn op de plek van de prik, de plek van de prik wordt rood of dik
- huiduitslag

**Soms** (komen voor bij minder dan 1 op de 100 kinderen)

- uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos of galbulten)

#### Het melden van bijwerkingen

Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

#### 5. Hoe bewaart u dit middel?

De arts, apotheker of verpleegkundige van uw kind is verantwoordelijk om dit geneesmiddel op de juiste manier te bewaren en weg te gooien. De informatie hieronder is bedoeld voor zorgverleners.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Nadat het uit de koelkast is gehaald, moet het geneesmiddel binnen 48 uur worden gebruikt of worden weggegooid.

Bewaar de voorgevulde spuit in de verpakking ter bescherming tegen licht.  
Niet schudden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

#### 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

##### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is clesrovimab. In één voorgevulde spuit van 0,7 ml zit 105 mg clesrovimab.
- De andere stoffen in dit middel zijn histidine, histidinehydrochloridemonohydraat, argininehydrochloride, sucrose, polysorbaat 80 (E433) (zie rubriek 2 “Enflonsia bevat polysorbaat 80”) en water voor injecties.

## Hoe ziet Enflonsia eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Enflonsia is een heldere tot licht melkachtige, kleurloze tot lichtgele oplossing voor injectie.

Enflonsia is verkrijgbaar in de volgende verpakkingsgrootten:

- 1 voorgevulde spuit
- 1 voorgevulde spuit + 1 naald
- 1 voorgevulde spuit + 2 naalden
- 10 voorgevulde spuiten
- 10 voorgevulde spuiten + 10 naalden
- 10 voorgevulde spuiten + 20 naalden
- Grootverpakkingen met 5 dozen, elk met 10 voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

### **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

### **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

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@msd.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
[dpoc.italy@msd.com](mailto:dpoc.italy@msd.com)

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: +386 1 520 4201  
msd.slovenia@msd.com

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees  
Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

-----  
De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

- Voordat u gaat injecteren: haal het doosje uit de koelkast en laat de voorgevulde spuit in ongeveer 15 minuten op kamertemperatuur komen.

- Controleer het geneesmiddel op deeltjes en verkleuring. Het geneesmiddel is een heldere tot licht melkachtige, kleurloze tot lichtgele oplossing. Het mag niet worden gebruikt als er deeltjes in zitten of als het verkleurd is.
- Gebruik Enflonsia niet als de voorgevulde spuit gevallen of beschadigd is, als de veiligheidszegel op de verpakking is verbroken, of als de houdbaarheidsdatum voorbij is.
- Houd de spuit met één hand vast. Draai de dop los door deze tegen de klok in te draaien met de andere hand. Verwijder de Luer-lock-adapter en de vingergreep niet.
- Draai een steriele Luer-lock-naald op de spuit door met de klok mee te draaien tot de naald stevig op de voorgevulde spuit zit. Als er geen naald wordt meegeleverd, gebruik dan een naald van minimaal 25 gauge vanwege de viscositeit van het geneesmiddel.
- Injecteer de volledige inhoud van de voorgevulde spuit intramusculair in het anterolaterale deel van de dij. Injecteer het geneesmiddel niet in het bilgebied of in gebieden met een grote zenuwbundel en/of bloedvat.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.