

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enflonsia 105 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera 105 mg klesrowimabu w 0,7 ml.

Klesrowimab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ), wytwarzanym w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese hamster ovary, CHO) metodą rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 0,14 mg polisorbatu 80 w każdej dawce wynoszącej 105 mg (0,7 ml).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań)

Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego roztwór o pH 5,5 – 6,5 i osmolalności wynoszącej 320 – 420 mOsm/kg mc.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Enflonsia jest wskazany do stosowania u noworodków i niemowląt w zapobieganiu chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanych przez syncytialny wirus oddechowy (ang. respiratory syncytial virus, RSV) podczas pierwszego dla nich sezonu występowania zakażeń RSV.

Produkt leczniczy Enflonsia należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Noworodki i niemowlęta: pierwszy sezon występowania zakażeń RSV

Zalecana dawka to 105 mg podawane w pojedynczym 0,7 ml wstrzyknięciu domięśniowym (im.).

Noworodkom i niemowlętom urodzonym podczas sezonu występowania zakażeń RSV, produkt leczniczy Enflonsia należy podawać od urodzenia. U niemowląt urodzonych poza sezonem występowania zakażeń RSV, produkt leczniczy należy podawać jednorazowo przed rozpoczęciem ich pierwszego sezonu występowania zakażeń RSV (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie u niemowląt o masie ciała od 0,5 kg do 1,1 kg jest oparte na ekstrapolacji; brak dostępnych danych klinicznych. Przewiduje się, że ekspozycja u niemowląt o masie ciała < 1,1 kg będzie wiązała się z większym ryzykiem niż u niemowląt o większej masie ciała. Należy dokładnie rozważyć korzyści i ryzyka związane ze stosowaniem klesrowimabu u niemowląt o masie ciała < 1,1 kg.

Dostępne są ograniczone dane kliniczne dotyczące skrajnych wcześniaków [wiek ciążowy (ang. gestational age, GA) < 29 tygodni], których wiek chronologiczny wynosi poniżej 8 tygodni. Brak danych klinicznych dotyczących niemowląt w wieku liczącym od daty ostatniej miesiączki (GA plus wiek chronologiczny) poniżej 32 tygodni (patrz punkt 5.1).

Niemowlęta poddawane zabiegowi kardiochirurgicznemu z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego
U niemowląt poddawanych zabiegowi kardiochirurgicznemu z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego w sezonie występowania zakażeń RSV, aby zapewnić odpowiednie stężenia klesrowimabu w surowicy zaleca się podanie dodatkowej dawki 105 mg, gdy tylko stan niemowlęcia będzie stabilny po zabiegu.

Dzieci w wieku od 1 do 18 lat

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności klesrowimabu u dzieci w wieku od 1 do 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Enflonsia jest przeznaczony wyłącznie do podawania domięśniowego.

Produkt leczniczy powinien być podawany przez fachowy personel medyczny domięśniowo, w przednio-boczną część uda. Nie należy wstrzykiwać go w okolicę pośladków ani w miejsca, w których mogą znajdować się główny pień nerwowy i (lub) naczynia krwionośne.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Nadwrażliwość, w tym anafilaksja

W przypadku wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów istotnej klinicznie reakcji nadwrażliwości lub anafilaksji należy rozpocząć właściwe leczenie i (lub) leczenie wspomagające.

Pacjenci z trombocytopenią lub zaburzeniami krzepnięcia

Podobnie jak w przypadku innych wstrzyknięć domięśniowych, należy zachować ostrożność przy podawaniu klesrowimabu niemowlętom z trombocytopenią lub innymi zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ u tych pacjentów może wystąpić krwawienie lub powstawanie siniaków po podaniu domięśniowym.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 0,14 mg polisorbatu 80 w każdej dawce. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Przeciwciała monoklonalne zazwyczaj nie wykazują znaczącego potencjału interakcji, ponieważ nie wpływają bezpośrednio na enzymy cytochromu P450 i nie są substratami transporterów wątrobowych lub nerkowych. Pośrednie działanie na enzymy cytochromu P450 jest mało prawdopodobne, ponieważ celem działania klesrowimabu jest wirus egzogeny.

Klesrowimab nie wpływa na reakcję łańcuchową polimerazy odwrotnej transkryptazy (ang. reverse transcriptase polymerase chain reaction, RT-PCR) ani na szybkie testy diagnostyczne wykrywające antygen RSV, wykorzystujące dostępne w sprzedaży przeciwciała ukierunkowane na miejsca antygenowe 0, I, II, III lub V na białku fuzyjnym RSV (F). W przypadku ujemnych wyników szybkiego testu diagnostycznego wykrywającego antygen RSV, gdy obserwacje kliniczne potwierdzają zakażenie RSV, zaleca się potwierdzenie wyników za pomocą testu opartego na RT-PCR.

Jednoczesne podawanie ze szczepionkami wieku dziecięcego

Ponieważ klesrowimab jest przeciwciałem monoklonalnym powodującym nabycie biernej immunizacji swoistej dla RSV, nie oczekuje się, aby zakłócał aktywną odpowiedź immunologiczną na jednocześnie podawane szczepionki.

Istnieje ograniczone doświadczenie na temat jednoczesnego podawania ze szczepionkami.

W badaniach klinicznych, podczas których klesrowimab podawano jednocześnie ze standardowymi szczepionkami wieku dziecięcego, profil bezpieczeństwa stosowania jednocześnie podawanego schematu był podobny do profilu bezpieczeństwa stosowania, gdy klesrowimab i szczepionki wieku dziecięcego podawano osobno. Klesrowimab można podawać jednocześnie ze szczepionkami wieku dziecięcego.

W przypadku jednoczesnego podawania klesrowimabu ze szczepionkami podawanymi we wstrzyknięciu, do podania należy użyć oddzielnej strzykawki i podawać w inne miejsce wstrzyknięcia. Nie należy mieszać tego produktu leczniczego z innymi szczepionkami lub produktami leczniczymi w tej samej strzykawce lub fiolce (patrz punkt 6.2).

Brak danych dotyczących zastąpienia klesrowimabu paliwizumabem po rozpoczęciu leczenia profilaktycznego paliwizumabem w sezonie występowania zakażeń RSV.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie dotyczy.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból w miejscu wstrzyknięcia (6,5%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (4,4%), obrzęk w miejscu wstrzyknięcia (3,2%) oraz wysypka (2,3%). Większość (> 96%) działań niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania oceniono u 2854 niemowląt, które otrzymały klesrowimab w ramach badań klinicznych fazy 2b/3 oraz fazy 3 (odpowiednio badanie 004 i badanie 007) (patrz punkt 5.1).

W tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane zgłoszone u 2409 wcześniaków i niemowląt urodzonych o czasie (GA \geq 29 tygodni), które otrzymały klesrowimab.

Działania niepożądane zgłoszone w związku ze stosowaniem klesrowimabu przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania. Częstości występowania są określone następująco: bardzo często (\geq 1/10), często (\geq 1/100 do $<$ 1/10), niezbyt często (\geq 1/1000 do $<$ 1/100), rzadko (\geq 1/10 000 do $<$ 1/1000), bardzo rzadko ($<$ 1/10 000) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka*	Często
	Pokrzywka	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w miejscu wstrzyknięcia [†]	Często
	Rumień w miejscu wstrzyknięcia [†]	Często
	Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia [†]	Często

*Wysypkę zdefiniowano na podstawie następujących zgrupowanych preferowanych określeń występujących w ciągu 14 dni po podaniu dawki: wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowa, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka pęcherzykowa, alergiczne zapalenie skóry oraz wysypka polekowa

[†]Zgłaszane od 1. dnia do 5. dnia po podaniu dawki

Profil bezpieczeństwa stosowania klesrowimabu u 445 niemowląt ze zwiększonym ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby RSV wkraczających w ich pierwszy sezon występowania zakażeń (badanie 007, patrz punkt 5.1) był podobny do profilu bezpieczeństwa stosowania paliwizumabu (450 niemowląt) i zgodny z profilem bezpieczeństwa stosowania klesrowimabu u niemowląt w badaniu 004.

Ciężkie działania niepożądane zgłoszone u skrajnych wcześniaków z GA $<$ 29 tygodni były podobne pod względem liczby i wzorca u osób otrzymujących klesrowimab (21/97 uczestników) i paliwizumab (31/108 uczestników).

Analizy podgrup według grup wiekowych w momencie randomizacji ($<$ 3 miesiące; \geq 3 do \leq 6 miesięcy oraz $>$ 6 miesięcy) w badaniu 004 i badaniu 007 wykazały podobne wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania w grupach otrzymujących klesrowimab i w grupach kontrolnych (patrz punkt 5.1) we wszystkich grupach wiekowych w każdym badaniu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Brak konkretnego leczenia w przypadku przedawkowania klesrowimabu. W przypadku przedawkowania należy monitorować pacjenta pod kątem występowania działań niepożądanych i w razie potrzeby zastosować leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Surowice odpornościowe i immunoglobuliny, przeciwciała monoklonalne o działaniu przeciwwirusowym, kod ATC: J06BD10

Mechanizm działania

Klesrowimab jest w pełni ludzkim neutralizującym przeciwciałem monoklonalnym z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ), z potrójną substytucją aminokwasów (YTE) w rejonie Fc, zwiększającym wiązanie z noworodkowym receptorem Fc, co prowadzi do wydłużenia okresu półtrwania w surowicy. Klesrowimab zapewnia odporność bierną poprzez oddziaływanie na białko fuzyjne błony zewnętrznej (F) RSV w celu zapobiegania wnikania wirusa do komórek.

Klesrowimab wiąże się z konserwatywnym epitopem w antygenowym miejscu IV białka fuzyjnego F. Klesrowimab wiąże się z glikoproteiną F RSV przed fuzją i po fuzji przy wartościach stałej równowagi reakcji dysocjacji (K_D) wynoszących odpowiednio 71 pM i 480 pM.

W badaniach *in vitro* izolaty RSV A i B były neutralizowane przez klesrowimab w równym stopniu.

Działanie farmakodynamiczne

Działanie przeciwwirusowe

Do określenia skuteczności klesrowimabu wobec szczepów RSV typu A i B zastosowano oznaczenie odczynu neutralizacji przy użyciu komórek HEp-2 *in vitro*. W warunkach laboratoryjnych klesrowimab neutralizował szczep A i szczep B RSV z odczynem neutralizacji wynoszącym odpowiednio $IC_{50} \pm SD$ 6,0 ± 4,3 i 3,0 ± 2,0 ng/ml. Oceniono zdolność klesrowimabu do neutralizacji 47 izolatów klinicznych RSV przy użyciu podobnego oznaczenia *in vitro*, przy czym wartości IC_{50} wynosiły od 0,18 ng/ml do 11,11 ng/ml dla RSV A i od 0,58 ng/ml do 29,65 ng/ml dla RSV B. Panel izolatów klinicznych składał się z szerokiego zakresu szczepów klinicznych RSV wyizolowanych w latach 1987–2016. Najnowsze izolaty kliniczne (RSV A i RSV B) z lat 2016–2021 były równie skutecznie neutralizowane przez klesrowimab w porównaniu do referencyjnych szczepów RSV. Klesrowimab neutralizuje wirusa bez konieczności wykorzystania funkcji efektorowej Fc.

Oporność przeciwwirusowa

W hodowlach komórkowych

Po serii zakażeń w hodowli komórkowej RSV A lub RSV B zidentyfikowano mutanty wirusa odporne na przeciwciała monoklonalne (ang. monoclonal antibody-resistant viral mutants, MARMs). Po 6 rundach serii zakażeń wygenerowano 4 MARMs szczepu RSV A odporne na klesrowimab. Uzyskane 4 wirusy MARM poddano 3 dodatkowym rundom serii zakażeń przed przetworzeniem w celu utworzenia ich charakterystyki. Przeprowadzono sekwencjonowanie 4 MARMs RSV A i stwierdzono, że występują w nich substytucje zlokalizowane w regionie wiążącego epitopu opisanym dla klesrowimabu, G446E, S443P i K445N, S443P i G446E lub S443P. W badaniu *in vitro* potwierdzono, że klesrowimab nie był w stanie zneutralizować 4 MARMs. Po 9 rundach serii zakażeń zidentyfikowano 1 wirus MARM RSV B. Stwierdzono, że w MARM RSV B występuje substytucja zlokalizowana w regionie wiążącego epitopu opisanym dla klesrowimabu, S443P.

W badaniach obserwacyjnych

W sekwencjach zgłoszonych w bazie danych GenBank epitop wiążący RSV dla klesrowimabu był wysoce konserwatywny (99,8%). Zidentyfikowano 13 wariantów epitopu klesrowimabu, w tym jeden wariant, I432T, zidentyfikowany w 5 próbkach RSV typu A i 1 próbce RSV typu B (0,04%). Wykazano, że ten wariant zmniejsza aktywność neutralizującą klesrowimabu 4-krotnie (RSV typu A) i 1,6-krotnie (RSV typu B). Wariant I432T wykazał zmniejszoną zdolność do replikacji w porównaniu do wirusa typu dzikiego. Zidentyfikowano dwa MARMs RSV A z substytucją w pozycji 446 (G446E). Taką substytucję wykryto w 3 wariantach sekwencji F RSV A w bazie danych GenBank

(0,02%). Dane *in vitro* dotyczące MARM RSV A z substytucją G446E sugerują zmniejszoną zdolność adaptacyjną wirusa w porównaniu do szczepu RSV A typu dzikiego i mniejsze prawdopodobieństwo dominacji w kolejnych sezonach w porównaniu do wirusa typu dzikiego.

W globalnym badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w latach 2019–2023 w 8 krajach, obejmującym zarówno półkulę północną, jak i południową, miejsce wiązania klesrowimabu było wysoce konserwatywne (100%). Od osób w różnym wieku pobrano 652 próbki kliniczne z wynikiem dodatnim na obecność RSV. Spośród tych próbek, 555 sekwencjonowanych próbek klinicznych z wynikiem dodatnim na obecność RSV obejmowało 300 próbek RSV A (54%) i 255 próbek RSV B (46%). Nie zidentyfikowano żadnych wariantów sekwencji w miejscu wiązania klesrowimabu.

W badaniach klinicznych

Substytucje oporności nie były związane z rozwojem choroby związanej z RSV w badaniu 004 i badaniu 007. Genotypowanie wirusa w wymazach z nosa z dodatnim wynikiem na obecność RSV wykazały, że większość substytucji miejsca wiązania (IV) klesrowimabu dotyczyła reszty G446, co skutkowało następującymi substytucjami: G446E, G446R lub G446W (RSV A) i G446E lub G446R (RSV B). Substytucję G446E znaleziono wcześniej w bazie danych GenBank i badaniu RSV MARM. W badaniu 004 odnotowano 1 przypadek hospitalizacji związanej z RSV (RSV A) z substytucją G446W. Nie odnotowano żadnego przypadku zakażenia dolnych dróg oddechowych związanego z zakażeniem RSV, wymagającego interwencji medycznej (ang. medically attended lower respiratory infection, MALRI), związanego z jakąkolwiek substytucją G446. W badaniu 007 substytucja G446R była obecna u uczestników przyjmujących klesrowimab w 1 przypadku MALRI związanego z zakażeniem RSV (RSV A) i w 1 przypadku ciężkiego MALRI związanego z zakażeniem RSV (RSV B) w ciągu 2 tygodni od podania dawki. Nie stwierdzono żadnych substytucji G446 w grupach leczonych otrzymujących placebo lub paliwizumab.

Oporność krzyżowa

Klesrowimab neutralizował izolaty odporne zarówno na paliwizumab, jak i na nirsewimab. Klesrowimab wykazał 5,2 raza i 1,7 raza większą skuteczność wobec szczepów klinicznych izolatów N262Y RSV A i RSV B opornych na paliwizumab w porównaniu do szczepów referencyjnych RSV A i B. Mutanty szczepów RSV B odporne na nirsewimab (N208S, I64T+K68E, I64T+K68E+I206M+Q209R) zaobserwowane w warunkach klinicznych były równie skutecznie neutralizowane przez klesrowimab w porównaniu z wirusem kontrolnym typu dzikiego RSV B. Nie określono skuteczności wobec mutanta L204S+I206M+Q209R+S211N RSV B ze względu na niewystarczający wzrost wirusa.

Immunogenność

W badaniu 004 i badaniu 007, odpowiednio 12,0% (124/1033) i 13,0% (34/261) uczestników, którzy otrzymali klesrowimab miało dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwciekowych (ang. anti-drug antibody, ADA) do 240. dnia.

Nie stwierdzono wpływu ADA na farmakokinetykę, na działanie neutralizujące RSV w surowicy ani na bezpieczeństwo stosowania klesrowimabu podczas pierwszego sezonu występowania zakażeń RSV. Nie można było określić wpływu ADA na skuteczność.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania klesrowimabu oceniono w badaniach klinicznych 004 i 007 u wcześniaków i niemowląt urodzonych o czasie.

Skuteczność w zapobieganiu MALRI związanego z zakażeniem RSV, hospitalizacji i ciężkiemu MALRI u noworodków i niemowląt wchodzących w ich pierwszy sezon występowania zakażeń RSV (badanie 004)

Badanie 004 to randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, wielośrodkowe badanie fazy 2b/3 przeprowadzone w 22 krajach na półkuli północnej i południowej w celu oceny skuteczności klesrowimabu u zdrowych skrajnych wcześniaków i umiarkowanych wcześniaków (GA od ≥ 29 do < 35 tygodni) oraz u późnych wcześniaków i niemowląt urodzonych o czasie (GA ≥ 35 tygodni). Uczestników randomizowano

w stosunku 2:1 do grup otrzymujących 105 mg klesrowimabu (n = 2412, w tym 422 skrajne wcześniaki i umiarkowane wcześniaki) lub placebo w postaci soli fizjologicznej (n = 1202, w tym 209 skrajnych wcześniaków i umiarkowanych wcześniaków) we wstrzyknięciu domięśniowym.

Wśród uczestników, którzy otrzymali klesrowimab lub placebo w postaci soli fizjologicznej, mediana wieku niemowląt wynosiła 3,1 miesiąca (zakres: od 0 do 12 miesięcy); 14,9% było w wieku ≤ 1 miesiąca; 34,5% było w wieku od > 1 do ≤ 3 miesięcy; 30,6% było w wieku od > 3 do ≤ 6 miesięcy; 20,1% było w wieku > 6 miesięcy; a 51,1% stanowiły niemowlęta płci męskiej. Spośród tych uczestników 17,5% urodziło się z GA od ≥ 29 do < 35 tygodni, a 82,5% z GA ≥ 35 tygodni. Mediana masy ciała wynosiła 5,8 kg (zakres: od 1,6 do 11,9 kg). Podział rasowy był następujący: 45,2% uczestników było rasy białej, 26,6% było rasy żółtej, 13,8% było rasy czarnej lub pochodzenia afroamerykańskiego, 12,2% było rasy mieszanej i 1,9% było rdzennymi Amerykanami lub rdzennymi mieszkańcami Alaski; 28,1% było pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była częstość występowania MALRI związanego z zakażeniem RSV, charakteryzującego się kaszlem lub trudnościami w oddychaniu i wymagającego wskaźnika LRI ≥ 1 (świszczący oddech, szmer oddechowy/trzaski) lub stopnia ciężkości (wciąganie/cofanie się ściany klatki piersiowej, hipoksemia, przyspieszone oddychanie, odwodnienie z powodu objawów ze strony układu oddechowego) w ciągu 150 dni po podaniu dawki. Wizyty z udziałem personelu medycznego (ang. medically attended, MA) obejmują wszystkie wizyty u fachowego personelu medycznego w takich miejscach, jak przychodnia, ośrodek badań klinicznych, oddział ratunkowy, oddział opieki doraźnej i (lub) szpital. Kryterium statystyczne powodzenia wymagało, aby wartość dolnej granicy 95% przedziału ufności (ang. confidence interval, CI) skuteczności była większa niż 25%.

Oceniano również drugorzędowe punkty końcowe zdefiniowane jako hospitalizacja związana z zakażeniem RSV w ciągu 150 dni po podaniu dawki i MALRI związane z zakażeniem RSV w ciągu 180 dni po podaniu dawki. Hospitalizację związaną z zakażeniem RSV zdefiniowano jako hospitalizację z powodu objawów ze strony układu oddechowego z dodatnim wynikiem testu na obecność RSV. W przypadku hospitalizacji związanej z zakażeniem RSV w ciągu 150 dni kryterium statystyczne powodzenia wymagało, aby wartość dolnej granicy 95% CI skuteczności była większa niż 0%.

Ciężkie MALRI związane z zakażeniem RSV, czyli wstępnie określony eksploracyjny punkt końcowy, charakteryzujące się 1) kaszlem lub trudnościami w oddychaniu i 2) ciężką hipoksemią lub koniecznością podawania dodatkowego tlenu lub wentylacji mechanicznej, oceniano przez 150 dni po podaniu dawki.

Do oceny skuteczności wszystkich punktów końcowych wymagany był dodatni wynik badania RT-PCR próbki z nosogardła (ang. nasopharyngeal, NP) na obecność RSV.

W tabeli 2 przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności dla punktów końcowych choroby związanej z zakażeniem RSV, w kolejności zwiększającego się nasilenia, od 1. do 150. dnia po podaniu dawki u wcześniaków i niemowląt urodzonych o czasie.

Tabela 2: Częstość występowania choroby związanej z zakażeniem RSV u wcześniaków i niemowląt urodzonych o czasie od 1. do 150. dnia po podaniu dawki (badanie 004)

Punkt końcowy związany z zakażeniem RSV	Klesrowimab (n=2398)		Placebo (n=1201)		Skuteczność (95% CI)*
	Liczba przypadków	Częstość występowania w ciągu 5 miesięcy	Liczba przypadków	Częstość występowania w ciągu 5 miesięcy	
MALRI (wymagające wskaźnika LRI ≥ 1 lub stopnia ciężkości)	60	0,026	74	0,065	60,4% (44,1; 71,9) [†]
Hospitalizacja [‡]	9	0,004	28	0,024	84,2% (66,6; 92,6) [†]
Ciężkie MALRI [§]	2	0,001	12	0,01	91,7% (62,9; 98,1)

n=Liczba uczestników kwalifikujących się do włączenia do populacji zbioru do pełnej analizy.

* Na podstawie względnego zmniejszenia ryzyka w porównaniu z placebo. Szacowane wartości oraz 95% CI skuteczności oszacowano metodą zmodyfikowanej regresji Poissona z zastosowaniem metody odporności wariancji.

[†]Wstępnie określona wielokrotność kontrolowana; wartość $p < 0,001$

[‡]W ramach analizy eksploracyjnej oceniano hospitalizację LRI związaną z zakażeniem RSV charakteryzującą się kaszlem lub trudnościami w oddychaniu i wymagającą wskaźnika LRI ≥ 1 lub stopnia ciężkości u hospitalizowanych niemowląt z dodatnim wynikiem RSV w próbie RT PCR NP (5 przypadków/2398 w grupie otrzymującej klesrowimab i 27 przypadków/1201 w grupie otrzymującej placebo; punkt końcowy niekontrolowany pod względem wielokrotności). Szacowana skuteczność wyniosła 90,9% (95% CI: 76,2; 96,5).

[§]Eksploracyjny punkt końcowy skuteczności, niekontrolowany pod względem wielokrotności.

Analizy podgrup dla pierwszorzędnego punktu końcowego oceny skuteczności dotyczącego MALRI związanego z zakażeniem RSV według wieku ciążowego, wieku chronologicznego, masy ciała, płci, rasy i regionu geograficznego były zgodne z wynikami dla całej populacji.

Po przeprowadzeniu analizy dla okresu 180 dni po podaniu dawki szacunkowa skuteczność w przypadku MALRI związanego z zakażeniem RSV (wymagającego interwencji medycznej z powodu wskaźnika LRI ≥ 1 lub stopnia ciężkości) wyniosła 59,5% (95% CI: 43,3; 71,1).

Częstości występowania MALRI związanego z zakażeniem RSV (wymagających wskaźnika LRI ≥ 1 lub stopnia ciężkości) w drugim sezonie przy braku dodatkowej profilaktyki (pomiędzy 365. a 515. dniem po podaniu dawki) były podobne pomiędzy grupą otrzymującą klesrowimab (53 zdarzenia/1008 uczestników, częstość występowania = 0,055 w ciągu 5 miesięcy) i grupą otrzymującą placebo (26 zdarzeń/501 uczestników, częstość występowania = 0,054 w ciągu 5 miesięcy).

Skuteczność w zapobieganiu MALRI związanego z RSV i hospitalizacji u niemowląt ze zwiększonym ryzykiem ciężkiej choroby wywołanej przez RSV wkraczających w ich pierwszy sezon występowania zakażeń RSV (badanie 007)

Badanie 007 to randomizowane, częściowo zaślepienie, kontrolowane paliwizumabem, wielośrodkowe badanie fazy 3 przeprowadzone w 27 krajach na półkuli północnej i południowej w celu oceny bezpieczeństwa stosowania, skuteczności i farmakokinetyki klesrowimabu u skrajnych wcześniaków (GA < 29 tygodni) lub umiarkowanych wcześniaków (GA od ≥ 29 do ≤ 35 tygodni) oraz u niemowląt z przewlekłą chorobą płuc spowodowaną przedwczesnym urodzeniem lub wrodzoną chorobą serca z dowolnym GA, u których występuje zwiększone ryzyko ciężkiej choroby wywołanej RSV i wkraczających w ich pierwszy sezon występowania zakażeń RSV. Uczestników badania przydzielono w sposób losowy do grupy otrzymującej klesrowimab we wstrzyknięciu domięśniowym (n=446, w tym 176 niemowląt z przewlekłą chorobą płuc (ang. chronic lung disease, CLD) spowodowaną przedwczesnym urodzeniem lub istotną hemodynamicznie, wrodzoną chorobą

serca (ang. congenital heart disease, CHD) i 270 skrajnych wcześniaków lub umiarkowanych wcześniaków (GA \leq 35 tygodni) bez CLD spowodowanej przedwczesnym urodzeniem lub CHD) lub grupy otrzymującej paliwizumab we wstrzyknięciu domięśniowym (n=450, w tym 175 niemowląt z CLD spowodowaną przedwczesnym urodzeniem lub CHD i 275 skrajnych wcześniaków lub umiarkowanych wcześniaków (GA \leq 35 tygodni) bez CLD spowodowanej przedwczesnym urodzeniem lub CHD). Uczestnicy przydzieleni w sposób losowy do grupy otrzymującej klesrowimab otrzymali pojedynczą dawkę 105 mg w dniu 1., a miesiąc później otrzymali dawkę placebo; paliwizumab podano w dniu 1., a następnie podawano go co miesiąc, co dało łącznie od 3 do 5 dawek po 15 mg/kg mc.

Wśród uczestników, którzy otrzymali klesrowimab lub paliwizumab, mediana wieku niemowląt wynosiła 2,5 miesiąca (zakres: od 0 do 12 miesięcy); 14,3% było w wieku \leq 1 miesiąca; 44,3% było w wieku od > 1 do ≤ 3 miesięcy; 30,6% było w wieku od > 3 do ≤ 6 miesięcy; 10,8% było w wieku > 6 miesięcy; a 49,8% stanowiły niemowlęta płci męskiej. Spośród tych uczestników, 27,9% miało CLD, 11,3% miało CHD, 5,6% urodziło się z GA poniżej 29 tygodni bez CLD ani CHD, a 55,2% urodziło się z GA równym lub większym niż 29 tygodni bez CLD ani CHD. Mediana masy ciała wynosiła 3,3 kg (zakres: od 1,1 do 9,6 kg). Podział rasowy był następujący: 52,2% uczestników było rasy białej, 18,1% rasy żółtej, 15,4% było rasy czarnej lub pochodzenia afroamerykańskiego, 12,2% było rasy mieszanej i 1,3% było rdzennymi Amerykanami lub rdzennymi mieszkańcami Alaski; 31,7% było pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego.

Skuteczność klesrowimabu u niemowląt ze zwiększonym ryzykiem ciężkiej choroby wywołanej przez RSV określono na podstawie ekstrapolacji skuteczności klesrowimabu w badaniu 004 i badaniu 007 w oparciu o ekspozycję farmakokinetyczną (patrz punkt 5.2). W badaniu 007 częstość występowania MALRI związanego z zakażeniem RSV (wymagających wskaźnika LRI ≥ 1 lub stopnia ciężkości) w ciągu 150 dni po podaniu dawki wynosiła 3,6% (95% CI: 2,0, 6,0; 14 przypadków/443 w zbiorze do analizy) w grupie otrzymującej klesrowimab i 3,0% (95% CI: 1,6, 5,3; 12 przypadków/437 w zbiorze do analizy) w grupie otrzymującej paliwizumab. Częstość występowania hospitalizacji związanej z zakażeniem RSV w ciągu 150 dni po podaniu dawki wynosiła 1,3% (95% CI: 0,4, 3,0; 5 przypadków/443 w zbiorze do analizy) w grupie otrzymującej klesrowimab i 1,5% (95% CI: 0,6, 3,3; 6 przypadków/437 w zbiorze do analizy) w grupie otrzymującej paliwizumab.

Czas trwania ochrony

Na podstawie danych dotyczących skuteczności klinicznej z badania 004 ustalono, że ochrona zapewniana przez pojedynczą dawkę klesrowimabu mogłaby zostać wydłużona do 6 miesięcy, ale obserwacja jest ograniczona przez niską częstość występowania zdarzeń, które wystąpiły po 5 miesiącach po podaniu dawki.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka (PK) klesrowimabu jest w przybliżeniu proporcjonalna do dawki po pojedynczym podaniu domięśniowym dawek wynoszących od 20 mg do 210 mg u niemowląt.

Wchłanianie

Szacowana bezwzględna dostępność biologiczna klesrowimabu wynosi 77,8%, a mediana (zakres) czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia wynosi 6,5 (4,7–11,0) dni.

Dystrybucja

Dla typowego niemowlęcia o masie ciała 5 kg szacowana pozorna objętość dystrybucji dla klesrowimabu wynosi 830 ml.

Metabolizm

Klesrowimab jest rozkładany w procesach katabolicznych na małe peptydy.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie końcowej klesrowimabu wynosi około 44,0 dni, a szacowany pozorny klirens wynosi 19,7 ml/dobę dla typowego niemowlęcia o masie ciała 5 kg. Podobnie jak w przypadku innych przeciwciał monoklonalnych, klirens klesrowimabu jest niższy u młodszych niemowląt i (lub) niemowląt o mniejszej masie ciała.

Szczególne grupy pacjentów

Nie zaobserwowano istotnych klinicznie różnic w farmakokinetyce klesrowimabu w zależności od rasy lub podatności na ciężką postać choroby wywołanej przez RSV (tj. CLD, CHD lub GA < 29 tygodni). Nie przeprowadzono badań klinicznych oceniających wpływ zaburzeń czynności nerek lub wątroby. Nie oczekuje się, aby zaburzenia czynności nerek lub wątroby miały wpływ na farmakokinetykę klesrowimabu.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Miano przeciwciał neutralizujących RSV w surowicy (ang. serum neutralising antibody, SNA) koreluje ze stężeniem klesrowimabu w surowicy. Po domięśniowym podaniu klesrowimabu niemowlętom, miana przeciwciał neutralizujących RSV w surowicy określono na około 7 razy większe niż wartości wyjściowe po 4 godzinach od wstrzyknięcia klesrowimabu, a maksymalne miana osiągnięto do 7. dnia, u typowego niemowlęcia o masie ciała 5 kg. W 150. i 180. dniu po podaniu klesrowimabu miana przeciwciał neutralizujących RSV w surowicy określono jako około 11 razy i 7 razy większe niż wartości wyjściowe.

Ze względu na płaską zależność poziomu ekspozycji i skuteczności w zakresie ekspozycji badanych w badaniu 004, nie udało się określić żadnego progu ekspozycji ani miana SNA, zapewniającego ochronę przed chorobą wywołaną przez RSV.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z badań tolerancji po podaniu pojedynczej dawki, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz badań tkankowej reaktywności krzyżowej, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Argininy chlorowodorek
Sacharoza
Polisorbat 80 (E433)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy
Produkt leczniczy Enflonsia może być przechowywany w temperaturze pokojowej (20°C - 25°C) przez maksymalnie 48 godzin. Po wyjęciu z lodówki trzeba go zużyć w ciągu 48 godzin lub wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie wstrząsać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Roztwór 0,7 ml w ampułko-strzykawce (szkło typu I) z zatyczką tłoka i nasadką na końcówkę z igłami lub bez igieł.

Produkt leczniczy Enflonsia jest dostępny w następujących wielkościach opakowań:

- 1 ampułko-strzykawka
- 1 ampułko-strzykawka + 1 igła
- 1 ampułko-strzykawka + 2 igły
- 10 ampułko-strzykawek
- 10 ampułko-strzykawek + 10 igieł
- 10 ampułko-strzykawek + 20 igieł
- Opakowania zbiorcze zawierające 50 (5 opakowań po 10) ampułko-strzykawek

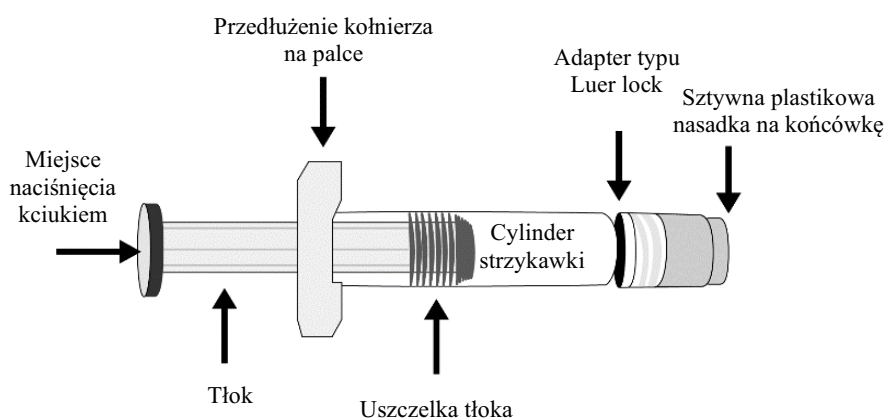
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed wykonaniem wstrzyknięcia należy wyjąć pudełko tekturowe z lodówki i pozostawić ampułko-strzykawkę na około 15 minut, aby osiągnęła temperaturę pokojową. Przed podaniem produktu leczniczego do podania pozajelitowego należy obejrzeć, aby sprawdzić czy nie zawierają cząstek stałych i czy nie zmieniły barwy. Nie należy stosować, jeśli stwierdzono obecność cząstek stałych lub wystąpiła zmiana barwy. Nie należy stosować produktu leczniczego Enflonsia, jeśli ampułko-strzykawka została upuszczona lub uszkodzona, plomba zabezpieczająca na pudełku tekturowym została naruszona lub upłynął termin ważności.

Aby zapoznać się z elementami ampułko-strzykawki, patrz rycina 1.

Rycina 1: Elementy ampułko-strzykawki



Krok 1: Trzymając cylinder strzykawki jedną ręką odkręcić nasadkę na końcówkę, obracając ją drugą ręką w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara. Nie należy zdejmować adaptera typu Luer lock ani przedłużenia kołnierza na palce.

Krok 2: Należy założyć sterylną igłę typu Luer lock, obracając ją w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara do momentu, gdy igła zostanie stabilnie zamocowana na ampułko-strzykawce.

Jeśli igła nie jest dostępna, należy użyć igły o rozmiarze 25 G (ang. gauge) lub większej ze względu na lepkość produktu leczniczego.

Krok 3: Należy wstrzyknąć całą zawartość ampułko-strzykawki domięśniowo w przednio-boczną część uda. Produktu leczniczego nie należy wstrzykiwać w okolicę pośladków ani w miejsca, w których mogą znajdować się główny pień nerwowy i (lub) naczynia krwionośne.

Produkt leczniczy Enflonsia jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801
Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enflonsia 105 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
klesrowimab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 105 mg klesrowimabu w 0,7 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

histydyna
histydyny chlorowodorek jednowodny
argininy chlorowodorek
sacharoza
polisorbat 80
woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 ampułko-strzykawka
1 ampułko-strzykawka + 1 igła
1 ampułko-strzykawka + 2 igły
10 ampułko-strzykawk
10 ampułko-strzykawk + 10 igieł
10 ampułko-strzykawk + 20 igieł

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie domięśniowe
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie wstrząsać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1984/001 – 1 ampułko-strzykawka

EU/1/25/1984/002 – 1 ampułko-strzykawka + 1 igła

EU/1/25/1984/003 – 1 ampułko-strzykawka + 2 igły

EU/1/25/1984/004 – 10 ampułko-strzykawk

EU/1/25/1984/005 – 10 ampułko-strzykawk + 10 igieł

EU/1/25/1984/006 – 10 ampułko-strzykawk + 20 igieł

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO
(ZAWIERAJĄCE BLUE BOX)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enflonsia 105 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
klesrowimab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 105 mg klesrowimabu w 0,7 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

histydyna
histydyny chlorowodorek jednowodny
argininy chlorowodorek
sacharoza
polisorbat 80
woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
Opakowanie zbiorcze:
50 (5 opakowań po 10) ampułko-strzykawek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie domięśniowe
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie wstrząsać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1984/007 - opakowanie zbiorcze zawierające 50 (5 opakowań po 10) ampułko-strzykawek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

WEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enflonsia 105 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
klesrowimab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 105 mg klesrowimabu w 0,7 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

histydyna
histydyny chlorowodorek jednowodny
argininy chlorowodorek
sacharoza
polisorbat 80
woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
10 ampułko-strzykawek
Element opakowania zbiorczego; nie może być sprzedawany oddzielnie.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie domięśniowe
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie wstrząsać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1984/007 – 10 ampułko-strzykawek

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA AMPUŁKO-STRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Enflonsia 105 mg płyn do wstrzykiwań
klesrowimab
im.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,7 ml

6. INNE

MSD

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Enflonsia 105 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce klesrowimab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed podaniem tego leku dziecku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza dziecka, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Jeśli u dziecka wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi dziecka, farmaceucie lub pielęgniarence. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Enflonsia i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem dziecku leku Enflonsia
3. Jak i kiedy podawać lek Enflonsia
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Enflonsia
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Enflonsia i w jakim celu się go stosuje

Lek Enflonsia zawiera substancję czynną klesrowimab. Jest to przeciwciało (białko, które organizm wykorzystuje do zwalczania szkodliwych drobnoustrojów), które pomaga zapobiegać chorobie płuc wywoływanej przez *syncytialny wirus oddechowy* (ang. respiratory syncytial virus, RSV).

Lek podaje się noworodkom i niemowlętom do 12. miesiąca życia, które urodziły się w trakcie sezonu występowania zakażeń RSV lub wchodzą w pierwszy dla nich sezon występowania zakażeń RSV.

Sezon występowania zakażeń RSV to okres w roku, kiedy zakażenia RSV występują najczęściej, zazwyczaj od jesieni do wiosny następnego roku.

RSV to powszechnie występujący wirus układu oddechowego, który zazwyczaj wywołuje objawy podobne do objawów przeziębienia, ale może również wpływać na płuca. Objawami zakażenia RSV mogą być: katar, trudności w karmieniu, trudności w oddychaniu, kaszel, kichanie, świszczanie (świszczący dźwięk podczas oddychania) lub gorączkę.

Każdy może zarazić się RSV. Prawie wszystkie dzieci przechodzą zakażenie RSV do ukończenia 2 lat. Chociaż większość dzieci szybko wraca do zdrowia, RSV może powodować ciężkie choroby, w tym zapalenie małych dróg oddechowych w płucach (zapalenie oskrzelików) oraz zakażenie płuc (zapalenie płuc), które mogą prowadzić do hospitalizacji, a nawet zgonu. Dzieci najbardziej narażone to noworodki i niemowlęta do 12. miesiąca życia, szczególnie te w wieku 6 miesięcy i młodsze a także dzieci z problemami zdrowotnymi, na przykład urodzone przedwcześnie lub z chorobami serca, lub chorobami płuc.

2. Informacje ważne przed podaniem dziecku leku Enflonsia

Kiedy nie podawać leku Enflonsia

Nie wolno podawać dziecku leku Enflonsia, jeśli ma uczulenie na klesrowimab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Należy poinformować lekarza dziecka, farmaceutę lub pielęgniarkę o wszelkich chorobach lub alergiach, które dziecko ma lub miało.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Lek Enflonsia może powodować ciężkie reakcje alergiczne. Należy natychmiast poinformować lekarza dziecka lub zwrócić się po pomoc medyczną, jeśli u dziecka wystąpi którykolwiek z następujących przedmiotowych i podmiotowych objawów ciężkiej reakcji alergicznej, do których mogą należeć:

- obrzęk twarzy, jamy ustnej lub języka
- trudności z połykaniem lub trudności w oddychaniu
- brak reakcji na bodźce
- niebieski odcień koloru skóry, warg lub obszaru pod paznokciami
- osłabienie mięśni
- ciężka wysypka, pokrzywka lub swędzenie

Przed podaniem dziecku leku Enflonsia należy poinformować fachowy personel medyczny zajmujący się dzieckiem, jeśli u dziecka występują jakiegokolwiek problemy z krwawieniem, łatwo powstają siniaki lub jeśli dziecko przyjmuje leki zapobiegające powstawaniu zakrzepów krwi.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leku dzieciom w wieku od 1 do 18 lat. Wynika to z faktu, że nie przeprowadzono jeszcze badań w tej grupie.

Lek Enflonsia a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi dziecka lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez dziecko obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które planuje się, że dziecko będzie przyjmować.

Lek Enflonsia można podawać w tym samym czasie, co szczepionki będące częścią krajowego programu szczepień.

Lek Enflonsia zawiera polisorbat 80

Ten lek zawiera 0,14 mg polisorbatu 80 na dawkę. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u dziecka występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak i kiedy podawać lek Enflonsia

Lek Enflonsia jest podawany przez fachowy personel medyczny we wstrzyknięciu domięśniowym. Lek jest zazwyczaj podawany w udo.

Zalecana dawka to 105 mg podawana w pojedynczym wstrzyknięciu. Podawana jest przed rozpoczęciem lub w trakcie sezonu występowania zakażeń RSV.

Fachowy personel medyczny zajmujący się dzieckiem może poinformować, kiedy w regionie pacjenta rozpoczyna się sezon występowania zakażeń RSV.

Jeśli dziecko ma zaplanowaną operację w związku z niektórymi chorobami serca, fachowy personel medyczny zajmujący się dzieckiem może zdecydować o podaniu dziecku dodatkowego wstrzyknięcia leku Enflonsia po operacji.

Po otrzymaniu tego leku dziecko może nadal zachorować na RSV. Należy porozmawiać z fachowym personelem medycznym zajmującym się dzieckiem, o tym na jakie objawy należy zwrócić uwagę.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza dziecka, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy poinformować lekarza dziecka, farmaceutę lub pielęgniarkę, jeśli u dziecka wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych:

Często (mogą wystąpić u mniej niż 1 dziecka na 10)

- ból, zaczerwienienie (rumień) lub obrzęk w miejscu, w którym dziecko otrzymało wstrzyknięcie
- wysypka

Niezbyt często (mogą wystąpić u mniej niż 1 dziecka na 100)

- czerwone, swędzące, opuchnięte guzki na skórze; nazywane również pokrzywką

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi dziecka, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Enflonsia

Za przechowywanie tego leku i właściwe usunięcie niewykorzystanego leku odpowiada lekarz dziecka, farmaceuta lub pielęgniarka. Poniższe informacje są przeznaczone dla fachowego personelu medycznego.

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Po wyjęciu z lodówki lek musi zostać zużyty w ciągu 48 godzin lub wyrzucony.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Nie wstrząsać.

Wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Enflonsia

- Substancją czynną leku jest klesrowimab. Jedna ampułko-strzykawka 0,7 ml zawiera 105 mg klesrowimabu.
- Pozostałe składniki to: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, argininy chlorowodorek, sacharoza, polisorbat 80 (E433) (patrz punkt 2 „Lek Enflonsia zawiera polisorbat 80”) oraz woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Enflonsia i co zawiera opakowanie

Lek Enflonsia to przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego roztwór do wstrzykiwań.

Lek Enflonsia jest dostępny w następujących wielkościach opakowań:

- 1 ampułko-strzykawka
- 1 ampułko-strzykawka + 1 igła
- 1 ampułko-strzykawka +2 igły
- 10 ampułko-strzykawek
- 10 ampułko-strzykawek + 10 igieł
- 10 ampułko-strzykawek + 20 igieł
- Opakowania zbiorcze składające się z 5 tekturowych pudełek, każde zawierające 10 ampułko-strzykawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <https://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

- Przed wykonaniem wstrzyknięcia należy wyjąć pudełko tekturowe z lodówki i pozostawić ampułko-strzykawkę na około 15 minut, aby osiągnęła temperaturę pokojową.
- Należy obejrzeć lek, aby sprawdzić czy nie zawiera cząstek stałych i czy nie zmienił barwy. Lek powinien być przezroczystym do lekko opalizującego, bezbarwnym do lekko żółtego roztworem. Nie należy stosować, jeśli stwierdzono obecność cząstek stałych lub wystąpiła zmiana barwy.
- Nie należy stosować leku Enflonsia, jeśli ampułko-strzykawka została upuszczona lub uszkodzona, plomba zabezpieczająca na pudełku tekturowym została naruszona lub upłynął termin ważności.
- Trzymając cylinder strzykawki jedną ręką odkręcić nasadkę na końcówkę, obracając ją drugą ręką w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara. Nie należy zdejmować adaptera typu Luer lock ani przedłużenia kołnierza na palce.
- Należy założyć sterylną igłę typu Luer lock, obracając ją w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara do momentu, gdy igła zostanie stabilnie zamocowana na ampułko-strzykawce. Jeśli igła nie jest dostępna, należy użyć igły o rozmiarze 25 G (ang. gauge) lub większej ze względu na lepkość produktu leczniczego.
- Należy wstrzyknąć całą zawartość ampułko-strzykawki domięśniowo w przednio-boczną część uda. Produktu leczniczego nie należy wstrzykiwać w okolicę pośladków ani w miejsca, w których mogą znajdować się główny pień nerwowy i (lub) naczynia krwionośne.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego leku.