

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul monitorizării suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enflonsia 105 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține clesrovimab 105 mg în 0,7 ml.

Clesrovimab este un anticorp monoclonal complet uman de tip imunoglobulină G1 kappa (IgG1κ), produs în celule ovariene de hamster chinezesc (OHC) prin tehnologia ADN recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

Acest medicament conține 0,14 mg de polisorbitat 80 în fiecare doză de 105 mg (0,7 ml).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție)

Soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor galbenă, cu un pH de 5,5 – 6,5 și o osmolaritate de 320 – 420 mOsm/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Enflonsia este indicat pentru prevenirea bolilor tractului respirator inferior determinate de virusul sincițial respirator (VSR) la nou-născuți și sugari în timpul primului sezon de infecție cu VSR al acestora.

Enflonsia trebuie utilizat în conformitate cu recomandările oficiale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Nou-născuți și sugari: primul sezon de infecție cu VSR

Doza recomandată este de 105 mg administrată sub forma unei singure injecții intramusculare (i.m.) de 0,7 ml.

Pentru nou-născuții și sugarii născuți în timpul sezonului în care este prezentă infecția cu VSR, Enflonsia trebuie administrat începând de la naștere. Pentru sugarii născuți în afara sezonului VSR, acesta trebuie administrat înainte de începerea primului lor sezon de infecție cu VSR (vezi pct. 5.1).

Dozele la sugarii cu o greutate corporală cuprinsă între 0,5 kg și 1,1 kg se bazează pe extrapolare; nu sunt disponibile date clinice. La sugarii cu greutatea corporală < 1,1 kg, se anticipează că

administrarea va produce expuneri mai mari decât la cei cu greutatea corporală mai mare. Beneficiile și riscurile utilizării clesrovimab la sugarii cu greutatea corporală < 1,1 kg trebuie evaluate cu atenție.

Există date clinice limitate disponibile la sugarii născuți extrem de prematur (vârstă gestațională (VG) < 29 săptămâni), care sunt de vârstă cronologică mai mică de 8 săptămâni. Nu există date clinice disponibile la sugarii cu o vârstă postmenstruală (VG plus vârstă cronologică) de mai puțin de 32 săptămâni (vezi pct. 5.1).

Sugari cărora li se efectuează intervenție chirurgicală cardiacă cu bypass cardiopulmonar
Pentru sugarii cărora li se efectuează intervenție chirurgicală cardiacă cu bypass cardiopulmonar în timpul sezonului VSR, se recomandă administrarea unei doze suplimentare de 105 mg, imediat ce sugarul este stabil după intervenția chirurgicală, pentru a asigura niveluri serice adecvate de clesrovimab.

Copii și adolescenți cu vârsta de la 1 până la 18 ani

Siguranța și eficacitatea clesrovimab la copii și adolescenți cu vârsta de 1 până la 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Enflonsia este destinat exclusiv utilizării intramusculare.

Medicamentul trebuie administrat intramuscular de către un profesionist din domeniul sănătății, în partea antero-laterală a coapsei. Acesta nu trebuie injectat în zona gluteală sau în zonele unde pot exista un trunchi nervos major și/sau un vas de sânge mare.

Pentru instrucțiuni privind manipularea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați în pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie

Dacă apar semne și simptome ale unei reacții de hipersensibilitate semnificative clinic sau anafilaxie, trebuie inițiat un tratament adecvat și/sau o terapie de susținere.

Persoane cu trombocitopenie și tulburări de coagulare

Ca și în cazul oricăror alte injecții intramusculare, clesrovimab trebuie administrat cu precauție sugarilor cu trombocitopenie sau orice tulburare de coagulare, deoarece este posibilă apariția sângerării sau a echimozelor în urma unei administrări intramusculare la aceste persoane.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține 0,14 mg de polisorbata 80 per fiecare doză. Polisorbata pot determina reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Anticorpii monoclonali nu au, de obicei, un potențial semnificativ de interacțiune, deoarece aceștia nu afectează direct enzimele citocromului P450 și nu sunt substraturi ale transportorilor hepatici sau renali. Efectele indirecte asupra enzimelor citocromului P450 sunt puțin probabile, deoarece ținta clesrovimab este un virus exogen. Clesrovimab nu interferează cu reacția de polimerizare în lanț a reverstranscriptazei (RT-PCR) sau cu testele de diagnosticare a VSR cu detecție rapidă a antigenului care utilizează anticorpi disponibili comercial ce vizează situsul antigenic 0, I, II, III sau V pe proteina de fuziune (F) a VSR. Pentru rezultatele negative ale testelor de diagnosticare a VSR cu detecție rapidă a antigenului, atunci când observațiile clinice sunt concordante cu prezența infecției cu VSR, se recomandă confirmarea utilizând un test bazat pe RT-PCR.

Administrare concomitentă cu vaccinurile utilizate în perioada copilăriei

Deoarece clesrovimab este un anticorp monoclonal, o imunizare pasivă specifică pentru VSR nu este de așteptat să influențeze răspunsul imun activ la vaccinurile administrate concomitent.

Există experiență limitată în ceea ce privește administrarea concomitentă cu vaccinuri. În studiile clinice, atunci când clesrovimab a fost administrat concomitent cu vaccinurile utilizate de rutină în perioada copilăriei, profilul de siguranță al schemei de administrare concomitentă a fost similar cu profilul de siguranță atunci când clesrovimab și vaccinurile utilizate în perioada copilăriei au fost administrate separat. Clesrovimab poate fi administrat concomitent cu vaccinurile utilizate în perioada copilăriei.

Atunci când clesrovimab este administrat concomitent cu vaccinuri injectabile, acesta trebuie administrat utilizând o seringă separată și într-un loc de injectare diferit. Nu trebuie amestecat cu niciun vaccin sau medicament în aceeași seringă sau flacon (vezi pct. 6.2).

Nu există date privind substituirea palivizumab cu clesrovimab, odată ce tratamentul profilactic este inițiat cu palivizumab pentru sezonul infecției cu VSR.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu este cazul.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu este cazul.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse au fost durere la locul de injectare (6,5%), eritem la locul de injectare (4,4%), edem la locul de injectare (3,2%) și erupție cutanată tranzitorie (2,3%). Majoritatea (> 96%) reacțiilor adverse au fost ușoare sau moderate.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Siguranța a fost evaluată la 2 854 sugari cărora li s-a administrat clesrovimab în cadrul studiilor clinice de fază 2b/3 și fază 3 (Studiul 004 și respectiv Studiul 007) (vezi pct. 5.1).

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse raportate la 2 409 sugari născuți prematur și la termen (VG ≥ 29 săptămâni) cărora li s-a administrat clesrovimab.

Reacțiile adverse raportate la administrarea clesrovimab sunt prezentate conform sistemului MedDRA de clasificare pe aparate, sisteme și organe și în ordine descrescătoare a frecvenței. Frecvențele sunt definite ca foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$), foarte rare ($< 1/10\ 000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1: Reacții adverse

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă	Frecvență
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie*	Frecvente
	Urticarie	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Durere la locul de injectare [†]	Frecvente
	Eritem la locul de injectare [†]	Frecvente
	Edem la locul de injectare [†]	Frecvente

*Erupția cutanată tranzitorie a fost definită prin următorii termeni preferați grupați, survenind în decurs de 14 zile după administrarea dozei: erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată tranzitorie eritematoasă, erupție cutanată tranzitorie papulară, erupție cutanată tranzitorie maculo-papulară, erupție cutanată tranzitorie veziculară, dermatită alergică și erupție medicamentoasă

[†]Monitorizată activ din Ziua 1 până în Ziua 5 după administrarea dozei

Profilul de siguranță al clesrovimab la 445 sugari cu risc crescut de boală severă cauzată de VSR, care intrau în primul lor sezon de infecție (Studiul 007, vezi pct. 5.1), a fost similar cu cel al palivizumab (450 sugari) și în concordanță cu profilul de siguranță al clesrovimab la sugarii din Studiul 004.

Evenimentele adverse grave raportate la sugarii născuți prematur precoce cu VG < 29 săptămâni au fost similare ca număr și tipar între cei cărora li s-a administrat clesrovimab (21/97 participanți) și cei cărora li s-a administrat palivizumab (31/108 participanți).

Analizele de subgrup pe categorii de vârstă la momentul randomizării (< 3 luni; ≥ 3 până la ≤ 6 luni și > 6 luni) în Studiul 004 și Studiul 007 au arătat rezultate similare privind siguranța în brațul cu administrare de clesrovimab și brațul de control (vezi pct. 5.1), în cadrul categoriilor de vârstă din fiecare studiu.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există un tratament specific pentru un supradozaj cu clesrovimab. În cazul unui supradozaj, persoana trebuie monitorizată pentru apariția reacțiilor adverse și trebuie asigurat un tratament simptomatic, după caz.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: imunoseruri și imunoglobuline, anticorpi monoclonali antivirali, codul ATC: J06BD10

Mecanism de acțiune

Clesrovimab este un anticorp monoclonal neutralizant complet uman de tip imunoglobulină G1 kappa (IgG1κ) cu o substituție triplă de aminoacizi (YTE) în regiunea Fc, care crește legarea de receptorul Fc neonatal, conducând la o prelungire a timpului de înjumătățire serică. Clesrovimab oferă imunitate pasivă prin ținerea proteinei de fuziune (F) de pe membrana externă a VSR, pentru a preveni pătrunderea virusului în celule.

Clesrovimab se leagă de un epitop conservat în situsul antigenic IV de pe proteina de fuziune F. Clesrovimab se leagă de glicoproteina F pre-fuziune și glicoproteina F post-fuziune la nivelul VSR, cu valori ale constantei de disociere (K_D) la echilibru de 71 pM și, respectiv, 480 pM.

Tulpinile izolate A și B ale VSR au fost neutralizate echipotent de către clesrovimab *in vitro*.

Efecte farmacodinamice

Activitate antivirală

Un test de neutralizare a infecției *in vitro* a fost utilizat pentru a determina potența clesrovimab împotriva tulpinilor A și B ale VSR folosind celule HEp-2. În laborator, clesrovimab a neutralizat tulpinile A și B ale VSR cu valori ale $CI_{50} \pm DS$ de $6,0 \pm 4,3$ ng/ml și, respectiv, $3,0 \pm 2,0$ ng/ml. Clesrovimab a fost evaluat pentru capacitatea sa de a neutraliza 47 izolate clinice de VSR utilizând un test similar *in vitro*, cu valori ale CI_{50} variind de la 0,18 ng/ml până la 11,11 ng/ml pentru VSR A și de la 0,58 ng/ml până la 29,65 ng/ml pentru VSR B. Panelul de izolate clinice a constat într-o gamă largă de izolate clinice de VSR recoltate între anii 1987 și 2016. Izolatele clinice recente (VSR A și VSR B) recoltate din 2016 până în 2021 au fost neutralizate echipotent de către clesrovimab comparativ cu tulpinile VSR de referință. Clesrovimab neutralizează virusul fără a fi necesară funcția efectoare mediată de Fc.

Rezistență antivirală

În cultura celulară

Mutații virali rezistenți la anticorpi monoclonali (MRAM) au fost identificați după infecții repetate în cultura celulară a VSR A sau VSR B. Patru MRAM de tulpină VSR A pentru clesrovimab au fost generați după 6 runde de infecții repetate. Cele 4 virusuri MRAM au fost supuse la încă 3 runde de infecții repetate înainte de a fi procesate pentru caracterizare. Cei 4 MRAM VSR A au fost secvențiați și s-a constatat prezența substituțiilor localizate în regiunea epitopului de legare raportată pentru clesrovimab, G446E, S443P și K445N, S443P și G446E, sau S443P. Un test *in vitro* a confirmat faptul că clesrovimab nu a fost capabil să neutralizeze cei 4 MRAM. Un MRAM VSR B a fost identificat după 9 runde de infecții repetate. La MRAM VSR B s-a constatat prezența unei substituții localizată în regiunea epitopului de legare raportată pentru clesrovimab, S443P.

În studiile de supraveghere

În secvențele raportate în baza de date GenBank, epitopul de legare al VSR pentru clesrovimab a fost înalt conservat (99,8%). Au fost identificate treisprezece variante de epitop pentru clesrovimab, inclusiv 1 variantă, I432T, identificată în 5 probe de VSR A și 1 probă de VSR B (0,04%). S-a demonstrat că această variantă reduce activitățile de neutralizare ale clesrovimab de 4 ori (VSR A) și de 1,6 ori (VSR B). Varianta I432T a demonstrat o capacitate replicativă redusă comparativ cu virusul de tip sălbatic. Doi MRAM ai VSR A au fost identificați cu o substituție la poziția 446 (G446E). Această substituție a fost găsită în 3 secvențe variante ale proteinei F a VSR A (0,02%) din baza de date GenBank. Datele *in vitro* pentru MRAM ai VSR A cu substituția G446E sugerează o capacitate replicativă virală redusă comparativ cu tulpina A a VSR de tip sălbatic și este mai puțin probabil să domine în circulație în sezoanele următoare, comparativ cu tipul sălbatic.

Într-un studiu global de supraveghere realizat între 2019 și 2023 în 8 țări, care a inclus atât emisfera nordică, cât și cea sudică, situsul de legare a clesrovimab a fost înalt conservat (100%). Au fost colectate 652 probe clinice pozitive pentru VSR de la persoane de vârste diferite. Dintre acestea, cele 555 probe clinice secvențiate, pozitive pentru VSR, au constat din 300 pentru VSR A (54%) și

255 pentru VSR B (46%). Nu au fost identificate variante de secvență la nivelul situsului de legare a clesrovimab.

În studiile clinice

În cadrul Studiului 004 și Studiului 007, substituțiile care conferă rezistență nu au fost asociate cu dezvoltarea bolii determinată de VSR. Genotiparea virală a VSR testat pozitiv cu tampoane nazale a demonstrat că majoritatea substituțiilor la nivelul situsului de legare a clesrovimab (IV) au afectat reziduul G446, având ca rezultat următoarele substituții: G446E, G446R sau G446W (VSR A) și G446E sau G446R (VSR B). Substituția G446E a fost identificată anterior în baza de date GenBank și în studiul MRAM ai VSR. În Studiul 004, a existat 1 caz de spitalizare determinată de VSR (VSR A), care a prezentat substituția G446W. Nu au existat cazuri de infecție a tractului respirator inferior determinată de VSR care să necesite asistență medicală (ITRIAM), asociate cu vreo substituție G446. În Studiul 007, la participanții cărora li s-a administrat clesrovimab, 1 caz de ITRIAM determinată de VSR (VSR A) și 1 caz de ITRIAM severă determinată de VSR (VSR B) apărute în decurs de 2 săptămâni de la administrarea dozei au prezentat substituția G446R. Nu s-au identificat substituții G446 în brațul cu placebo sau cel de tratament cu palivizumab.

Rezistență încrucișată

Clesrovimab a neutralizat atât izolatele rezistente la palivizumab, cât și cele rezistente la nirsevimab. Clesrovimab a fost de 5,2 ori și de 1,7 ori mai potent pe tulpinile izolate clinic rezistente la palivizumab N262Y ale VSR A și VSR B, comparativ cu tulpinile de referință ale VSR A și, respectiv, VSR B. Tulpinile de VSR B cu mutații care conferă rezistență la nirsevimab (N208S, I64T+K68E, I64T+K68E+I206M+Q209R), observate în clinică, au fost neutralizate echipotent de către clesrovimab comparativ cu VSR B de tip sălbatic de control. Potența împotriva VSR B cu mutația L204S+I206M+Q209R+S211N nu a putut fi determinată din cauza creșterii insuficiente a virusului.

Imunogenitate

În Studiul 004 și Studiul 007, 12,0% (124/1033) și, respectiv, 13,0% (34/261) dintre participanții cărora li s-a administrat clesrovimab au avut titru pozitiv pentru anticorpi anti-medicament (AAM) până în Ziua 240.

Nu s-a identificat niciun impact al AAM asupra farmacocineticii, activității serice de neutralizare a VSR sau siguranței clesrovimab în timpul sezonului 1 de infecție cu VSR. Impactul AAM asupra eficacității nu a putut fi stabilit.

Eficacitate clinică

Eficacitatea și siguranța clesrovimab au fost evaluate la sugari născuți prematur și la termen, în cadrul studiilor clinice 004 și 007.

Eficacitatea împotriva ITRIAM, a spitalizării și a ITRIAM severă, determinate de VSR la nou-născuți și sugari intrând în primul lor sezon de infecție cu VSR (Studiul 004)

Studiul 004 a fost un studiu de fază 2b/3, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, efectuat în 22 țări din emisferile nordică și sudică pentru a evalua eficacitatea clesrovimab la sugarii sănătoși născuți prematur precoce sau cu prematuritate moderată ($VG \geq 29$ până la < 35 săptămâni) și la sugarii născuți prematur târziu și născuți la termen ($VG \geq 35$ săptămâni). Participanții au fost randomizați în raport 2:1 pentru a li se administra o doză de 105 mg de clesrovimab ($n=2\ 412$, inclusiv 422 sugari născuți prematur precoce și cu prematuritate moderată) sau soluție salină placebo ($n=1\ 202$, inclusiv 209 sugari născuți prematur precoce și cu prematuritate moderată) prin injecție intramusculară.

În rândul participanților cărora li s-a administrat clesrovimab sau soluție salină placebo, vârsta mediană a sugarii a fost de 3,1 luni (interval: 0 până la 12 luni); 14,9% au avut vârsta ≤ 1 lună; 34,5% au avut > 1 până la ≤ 3 luni; 30,6% au avut > 3 până la ≤ 6 luni; 20,1% au avut > 6 luni; și 51,1% au fost de sex masculin. Dintre acești participanți, 17,5% au avut $VG \geq 29$ până la < 35 săptămâni și 82,5% au avut $VG \geq 35$ săptămâni. Greutatea corporală mediană a fost de 5,8 kg (interval: 1,6 până la 11,9 kg). Distribuția rasială a fost următoarea: 45,2% au fost de rasă caucaziană;

26,6% au fost asiatici; 13,8% au fost de rasă neagră sau afro-americană; 12,2% au fost multirasiali și 1,9% au fost indieni americani sau nativi din Alaska; 28,1% au fost de etnie hispanică sau latino.

Criteriul final principal de evaluare a fost incidența ITRIAM determinată de VSR, caracterizată prin tuse sau dificultăți de respirație și necesitând prezența ≥ 1 indicator de ITRI (wheezing, raluri/raluri crepitante) sau severitate clinică (tiraj intercostal, hipoxemie, tahipnee, deshidratare din cauza simptomelor respiratorii) pe parcursul a 150 zile după administrarea dozei. Asigurarea asistenței medicale (AM) include toate vizitele profesioniștilor din domeniul sănătății în locații precum clinica ambulatorie, locul studiului clinic, departamentul de urgență, centrul de îngrijire de urgență și/sau spitalul. Criteriul statistic pentru succes a necesitat ca limita inferioară a ÎI 95% pentru eficacitate să fie mai mare de 25%.

Spitalizarea determinată de VSR pe parcursul a 150 zile după administrarea dozei și ITRIAM determinată de VSR pe parcursul a 180 zile după administrarea dozei au fost evaluate, de asemenea, ca și criteriile finale secundare de evaluare. Spitalizarea determinată de VSR a fost definită ca spitalizare pentru simptome respiratorii cu un test pozitiv pentru VSR. Pentru spitalizarea determinată de VSR pe parcursul a 150 zile, criteriul statistic pentru succes a necesitat ca limita inferioară a ÎI 95% pentru eficacitate să fie mai mare de 0%.

ITRIAM severă determinată de VSR, un criteriu final de evaluare exploratoriu pre-specificat, caracterizată prin 1) tuse sau dificultăți de respirație și 2) hipoxemie severă sau necesitatea administrării suplimentare de oxigen sau a suportului ventilației mecanice, a fost evaluată pe parcursul a 150 zile după administrarea dozei.

Toate criteriile finale de evaluare a eficacității au necesitat un test RT-PCR pozitiv pentru VSR dintr-un eșantion rinofaringian (RF).

Tabelul 2 prezintă rezultatele de eficacitate pentru criteriile finale de evaluare a bolii determinată de VSR, în ordinea crescătoare a severității, la sugarii născuți prematur și la termen, din Ziua 1 până la Ziua 150 după administrarea dozei.

Tabelul 2: Incidența bolii determinată de VSR la sugarii născuți prematur și la termen din Ziua 1 până la Ziua 150 după administrarea dozei (Studiul 004)

Criteriu final de evaluare asociat cu VSR	Clesrovimab (n=2 398)		Placebo (n=1 201)		Eficacitate (ÎI 95%)*
	Număr de cazuri	Rata de incidență pe parcursul a 5 luni	Număr de cazuri	Rata de incidență pe parcursul a 5 luni	
ITRIAM (necesitând prezența ≥ 1 indicator de ITRI sau severitate clinică)	60	0,026	74	0,065	60,4% (44,1 - 71,9) [†]
Spitalizare [‡]	9	0,004	28	0,024	84,2% (66,6 - 92,6) [†]
ITRIAM severă [§]	2	0,001	12	0,01	91,7% (62,9 - 98,1)

n=Numărul de participanți eligibili pentru includerea în setul complet de analiză populațională.

* Pe baza reducerii riscului relativ comparativ cu placebo. Valoarea estimativă și ÎI 95% pentru eficacitate au fost estimate din analiza de regresie Poisson modificată utilizând metoda varianței robuste.

[†]Multiplicitate pre-specificată controlată; valoarea $p < 0,001$

[§]O analiză exploratorie a evaluat spitalizarea ITRI determinată de VSR caracterizată prin tuse sau dificultăți de respirație și necesitând prezența ≥ 1 indicator de ITRI sau severitate clinică la sugarii spitalizați, cu un eșantion RF RT-PCR pozitiv

pentru VSR (5 cazuri/2 398 în brațul cu administrare de clesrovimab și 27 cazuri/1 201 în brațul cu administrare de placebo; criteriu final de evaluare necontrolat pentru multiplicitate). Eficacitatea estimată a fost de 90,9% (ÎI 95%: 76,2 - 96,5).
§Criteriu final exploratoriu de evaluare a eficacității, necontrolat pentru multiplicitate.

Analizele de subgrup privind criteriul final principal de evaluare a eficacității al ITRIAM determinată de VSR în funcție de vârstă gestațională, vârstă cronologică, greutate corporală, sex, rasă și regiune au arătat că rezultatele au fost în concordanță cu cele din populația generală.

La analiza pe parcursul a 180 zile după administrarea dozei, valoarea estimativă a eficacității pentru ITRIAM determinată de VSR (necesitând prezența ≥ 1 indicator de ITRI sau severitate clinică) a fost de 59,5% (ÎI 95%: 43,3 - 71,1).

Ratele de incidență ale ITRIAM determinată de VSR (necesitând prezența ≥ 1 indicator de ITRI sau severitate clinică) în cel de-al doilea sezon, în absența unei profilaxii suplimentare (Ziua 365 până la Ziua 515 după administrarea dozei), au fost similare între cei cărora li s-a administrat clesrovimab (53 evenimente/1 008 participanți, incidența = 0,055 pe parcursul a 5 luni) și cei cărora li s-a administrat placebo (26 evenimente/501 participanți, incidența = 0,054 pe parcursul a 5 luni).

Eficacitatea împotriva ITRIAM și a spitalizării, determinate de VSR la sugari cu risc crescut de boală severă cauzată de VSR, intrând în primul lor sezon de infecție cu VSR (Studiul 007)

Studiul 007 este un studiu de fază 3, randomizat, parțial-orb, controlat cu palivizumab, multicentric, realizat în 27 țări din emisferele nordică și sudică pentru a evalua siguranța, eficacitatea și farmacocinetica clesrovimab la sugari născuți prematur precoce (VG < 29 săptămâni) sau cu prematuritate moderată (VG ≥ 29 până la ≤ 35 săptămâni) și la sugari cu boală pulmonară cronică de prematuritate sau boală cardiacă congenitală de orice VG, care prezintă risc crescut de boală severă cauzată de VSR, intrând în primul lor sezon de circulație a VSR. Participanții au fost randomizați pentru a li se administra clesrovimab (n=446, inclusiv 176 sugari cu boală pulmonară cronică (BPC) de prematuritate sau boală cardiacă congenitală (BCC) semnificativă din punct de vedere hemodinamic și 270 sugari născuți prematur precoce sau cu prematuritate moderată (VG ≤ 35 săptămâni) fără BPC de prematuritate sau BCC), sau palivizumab (n=450, inclusiv 175 sugari cu BPC de prematuritate sau BCC și 275 sugari născuți prematur precoce sau cu prematuritate moderată (VG ≤ 35 săptămâni) fără BPC de prematuritate sau BCC) prin injecție intramusculară. Participanților randomizați la clesrovimab li s-a administrat o doză unică de 105 mg în Ziua 1, urmată de o doză de placebo o lună mai târziu; palivizumab a fost administrat în Ziua 1 și ulterior în fiecare lună, pentru un total de 3 până la 5 doze de 15 mg/kg.

În rândul participanților cărora li s-a administrat clesrovimab sau palivizumab, vârsta mediană a sugarii a fost de 2,5 luni (interval: 0 până la 12 luni); 14,3% au avut vârsta ≤ 1 lună; 44,3% au avut > 1 până la ≤ 3 luni; 30,6% au avut > 3 până la ≤ 6 luni; 10,8% au avut > 6 luni; și 49,8% au fost de sex masculin. Dintre acești participanți, 27,9% au avut BPC, 11,3% au avut BCC, 5,6% au avut VG mai mică de 29 săptămâni fără BPC sau BCC și 55,2% au avut VG mai mare sau egală cu 29 săptămâni fără BPC sau BCC. Greutatea corporală mediană a fost de 3,3 kg (interval: 1,1 până la 9,6 kg). Distribuția rasială a fost următoarea: 52,2% au fost de rasă caucaziană; 18,1% au fost asiatici; 15,4% au fost de rasă neagră sau afro-americană; 12,2% au fost multirasiali și 1,3% au fost indieni americani sau nativi din Alaska; 31,7% au fost de etnie hispanică sau latino.

Eficacitatea clesrovimab la sugarii cu risc crescut de boală severă cauzată de VSR a fost stabilită prin extrapolarea eficacității clesrovimab din Studiul 004 la Studiul 007, pe baza expunerii farmacocinetice (vezi pct. 5.2). În Studiul 007, rata de incidență a ITRIAM determinată de VSR (necesitând prezența ≥ 1 indicator de ITRI sau severitate clinică) pe parcursul a 150 zile după administrarea dozei a fost 3,6% (ÎI 95%: 2,0 - 6,0; 14 cazuri/443 în setul de analiză) în brațul cu administrare de clesrovimab și 3,0% (ÎI 95%: 1,6 - 5,3; 12 cazuri/437 în setul de analiză) în brațul cu administrare de palivizumab. Rata de incidență a spitalizării determinată de VSR pe parcursul a 150 zile după administrarea dozei a fost 1,3% (ÎI 95%: 0,4 - 3,0; 5 cazuri/443 în setul de analiză) în brațul cu administrare de clesrovimab și 1,5% (ÎI 95%: 0,6 - 3,3; 6 cazuri/437 în setul de analiză) în brațul cu administrare de palivizumab.

Durata protecției

Pe baza datelor clinice de eficacitate din Studiul 004, durata protecției oferite de o singură doză de clesrovimab ar putea să se extindă pe o perioadă de 6 luni, însă observația este limitată de o incidență scăzută a evenimentelor care au avut loc la peste 5 luni de la administrarea dozei.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica (FC) clesrovimab la sugari este aproximativ proporțională cu doza, după o singură administrare intramusculară a dozelor cuprinse într-un interval de la 20 mg la 210 mg.

Absorbție

Biodisponibilitatea absolută estimată a clesrovimab este de 77,8% și valoarea mediană a timpului (intervalul) până la atingerea concentrației plasmatice maxime este de 6,5 (4,7 - 11,0) zile.

Distributie

Volumul aparent de distribuție estimat pentru clesrovimab este de 830 ml, pentru un sugar tipic cu greutatea corporală de 5 kg.

Metabolizare

Clesrovimab este degradat în peptide mici prin intermediul căilor catabolice.

Eliminare

Timpul de înjumătățire terminal al clesrovimab este de aproximativ 44,0 zile și clearance-ul aparent estimat este de 19,7 ml/zi, pentru un sugar tipic cu greutatea corporală de 5 kg. Ca și în cazul altor anticorpi monoclonali, clearance-ul clesrovimab este mai mic la sugari cu vârsta mai mică și/sau la sugari cu greutate corporală mai mică.

Grupe speciale de pacienți

Nu s-au observat diferențe semnificative clinic în ceea ce privește farmacocinetica clesrovimab în funcție de rasă sau vulnerabilitate la boala severă cauzată de VSR (de exemplu, BPC, BCC sau VG < 29 săptămâni). Nu s-au efectuat studii clinice care să investigheze efectul insuficienței renale sau hepatice. Nu este de așteptat un efect al insuficienței renale sau hepatice asupra farmacocineticii clesrovimab.

Relații farmacocinetice/farmacodinamice

Titru de anticorpi serici neutralizanți (ASN) împotriva VSR se corelează cu concentrația serică de clesrovimab. După administrarea intramusculară a clesrovimab la sugari, titrurile de anticorpi neutralizanți împotriva VSR în ser au fost estimate a fi de aproximativ 7 ori mai mari decât valoarea inițială, la 4 ore după injecția cu clesrovimab, iar titrurile maxime au fost atinse până în Ziua 7, pentru un sugar tipic având o greutate corporală de 5 kg. La zilele 150 și 180 după administrarea clesrovimab, titrurile de anticorpi neutralizanți împotriva VSR în ser au fost estimate a fi de aproximativ 11 ori și 7 ori mai mari decât valoarea inițială.

Datorită relației plate dintre expunere și eficacitate în intervalul de expuneri studiat în Studiul 004, nu a putut fi identificat niciun prag de expunere sau titru de ASN care să confere protecție împotriva bolii determinată de VSR.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor privind tolerabilitatea dozei unice, toxicitatea după doze repetate și reactivitatea tisulară încrucișată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Histidină
Clorhidrat de histidină monohidrat
Clorhidrat de arginină
Sucroză
Polisorbat 80 (E433)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

30 luni
Enflonsia poate fi păstrat la temperatura camerei (20 °C - 25 °C) pentru o perioadă de maximum 48 ore. După scoaterea din frigider, acesta trebuie utilizat în decurs de 48 ore sau trebuie eliminat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C). A nu se congela.
A se păstra seringă preumplută în cutia exterioară pentru a fi protejată de lumină.
A nu se agita.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,7 ml soluție în seringă preumplută (sticlă tip I) prevăzută cu un opritor pentru piston și un capac protector al vârfului, cu sau fără ace.

Enflonsia este disponibil în următoarele mărimi de ambalaj:

- 1 seringă preumplută
- 1 seringă preumplută + 1 ac
- 1 seringă preumplută + 2 ace
- 10 seringi preumplute
- 10 seringi preumplute + 10 ace
- 10 seringi preumplute + 20 ace
- ambalaj multiplu conținând 50 (5 cutii a câte 10) seringi preumplute

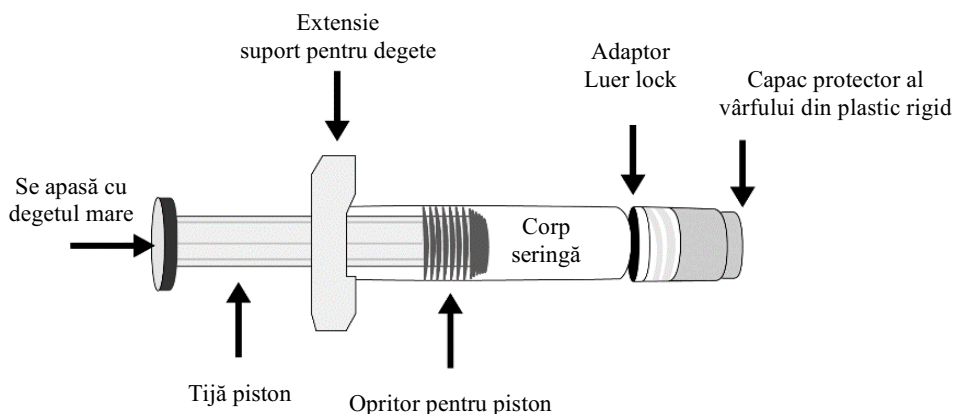
Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de injectare, se scoate cutia din frigider și se lasă seringă preumplută să ajungă la temperatura camerei timp de aproximativ 15 minute. Înainte de administrare, medicamentele parenterale trebuie inspectate vizual pentru a detecta eventuale particule și modificări de culoare. Acesta nu trebuie utilizat dacă prezintă particule sau modificări de culoare. A nu se utiliza Enflonsia dacă seringă preumplută a fost scăpată pe jos sau deteriorată, sigiliul de securitate de pe cutie a fost rupt sau data de expirare a fost depășită.

A se consulta Figura 1 pentru componentele seringii preumplute.

Figura 1: Componentele seringii preumplute



Pasul 1: Se ține corpul seringii într-o mână și se deșurubează capacul protector al vârfului, răsucindu-l cu cealaltă mână în sens invers acelor de ceasornic. Nu se îndepărtează adaptorul Luer lock și extensia suport pentru degete.

Pasul 2: Se atașează un ac steril Luer lock prin răsucire în sensul acelor de ceasornic până când acul se fixează ferm pe seringă. Dacă nu este furnizat, din cauza vâscozității medicamentului, se utilizează un ac de calibru 25 sau mai mare.

Pasul 3: Se injectează întregul conținut al seringii preumplute intramuscular, în partea antero-laterală a coapsei. Medicamentul nu trebuie injectat în zona gluteală sau în zonele unde pot exista un trunchi nervos major și/sau un vas de sânge mare.

Enflonsia este doar pentru o singură utilizare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Țările de Jos

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801
Statele Unite

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BNHaarlem
Țările de Jos

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enflonsia 105 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
clesrovimab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține clesrovimab 105 mg în 0,7 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

histidină
clorhidrat de histidină monohidrat
clorhidrat de arginină
sucroză
polisorbat 80
apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

1 seringă preumplută

1 seringă preumplută + 1 ac

1 seringă preumplută + 2 ace

10 seringi preumplute

10 seringi preumplute + 10 ace

10 seringi preumplute + 20 ace

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringă în cutia exterioară pentru a fi protejată de lumină.

A nu se agita.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Țările de Jos

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1984/001 - 1 seringă preumplută

EU/1/25/1984/002 - 1 seringă preumplută + 1 ac

EU/1/25/1984/003 - 1 seringă preumplută + 2 ace

EU/1/25/1984/004 - 10 seringi preumplute

EU/1/25/1984/005 - 10 seringi preumplute + 10 ace

EU/1/25/1984/006 - 10 seringi preumplute + 20 ace

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE EXTERIOARĂ PENTRU AMBALAJ MULTIPLU (CU CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enflonsia 105 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
clesrovimab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține clesrovimab 105 mg în 0,7 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

histidină
clorhidrat de histidină monohidrat
clorhidrat de arginină
sucroză
polisorbat 80
apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
Ambalaj multiplu:
50 (5 cutii a câte 10) seringi preumplute

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringa preumplută în cutia exterioară pentru a fi protejată de lumină.

A nu se agita.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Țările de Jos

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1984/007 - ambalaj multiplu conținând 50 (5 cutii a câte 10) seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJ MULTIPLU (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enflonsia 105 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
clesrovimab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare seringă preumplută conține clesrovimab 105 mg în 0,7 ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

histidină
clorhidrat de histidină monohidrat
clorhidrat de arginină
sucroză
polisorbat 80
apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă

10 seringi preumplute

Componentă a unui ambalaj multiplu, nu poate fi vândută separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intramusculară

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringa preumplută în cutia exterioară pentru a fi protejată de lumină.

A nu se agita.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Țările de Jos

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1984/007 - 10 seringi preumplute

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ SERINGĂ PREUMPLUTĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Enflonsia 105 mg injecție
clesrovimab
i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,7 ml

6. ALTE INFORMAȚII

MSD

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Enflonsia 105 mg soluție injectabilă în seringă preumplută clesrovimab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care copilul dumneavoastră le poate avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a i se administra acest medicament copilului dumneavoastră, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră și copilul dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Enflonsia și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să i se administreze Enflonsia copilului dumneavoastră
3. Cum și când se administrează Enflonsia
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Enflonsia
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Enflonsia și pentru ce se utilizează

Enflonsia conține substanța activă clesrovimab. Acesta este un anticorp (o proteină pe care corpul o folosește pentru a lupta împotriva germenilor dăunători) care ajută la prevenirea bolilor pulmonare determinate de *virusul sincițial respirator* (VSR).

Se administrează nou-născuților și bebelușilor cu vârsta de până la 12 luni, care sunt născuți în timpul primului lor sezon de infecție cu VSR sau la intrarea în acesta.

Sezonul de infecție cu VSR este perioada din an în care infecțiile cu VSR sunt cele mai frecvente, de obicei având loc din toamnă până în primăvara anului următor.

VSR este un virus respirator obișnuit care provoacă, de obicei, simptome similare cu cele ale unei răceli obișnuite, dar poate afecta și plămâni. Semnele infecției cu VSR pot include nas care curge, tulburări de alimentare, dificultăți de respirație, tuse, strănut, wheezing (sunet șuierător în timpul respirației) sau febră.

Oricine se poate infecta cu VSR. Aproape toți copiii contactează o infecție cu VSR până la vârsta de 2 ani. Cu toate că majoritatea se recuperează rapid, VSR poate cauza boli grave, inclusiv inflamația căilor respiratorii mici din plămâni (bronșiolită) și infecția plămânilor (pneumonie), care pot duce la spitalizare și chiar la deces. Copiii cu cel mai mare risc includ nou-născuții și bebelușii cu vârsta de până la 12 luni, în special cei cu vârsta de 6 luni și mai mici, sau cu vulnerabilități medicale, de exemplu, fiind născuți prea devreme sau cu probleme ale inimii sau ale plămânilor.

2. Ce trebuie să știți înainte să i se administreze Enflonsia copilului dumneavoastră

Nu administrați Enflonsia

Copilului dumneavoastră nu trebuie să i se administreze Enflonsia dacă este alergic la clesrovimab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Spuneți medicului copilului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale despre orice afecțiuni medicale sau alergii pe care copilul dumneavoastră le are sau le-a avut.

Atenționări și precauții

Reacții alergice grave pot apărea la administrarea Enflonsia. Informați medicul copilului dumneavoastră sau solicitați imediat asistență medicală dacă copilul dumneavoastră prezintă oricare dintre următoarele semne și simptome ale unei reacții alergice grave, care pot include:

- umflare a feței, gurii sau limbii
- dificultăți la înghițire sau de respirație
- lipsă de reacție
- nuanță albastră a culorii pielii, buzelor sau sub unghii
- slăbiciune musculară
- erupție trecătoare pe piele severă, urticarie sau mâncărime

Discutați cu profesionistul din domeniul sănătății al copilului dumneavoastră înainte să i se administreze Enflonsia copilului dumneavoastră, dacă acesta are orice probleme de sângerare, îi apar vânătăi cu ușurință sau ia medicamente pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor cu vârsta cuprinsă între 1 și 18 ani. Acest lucru este consecința faptului că nu a fost încă studiat la această grupă de vârstă.

Enflonsia împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului dacă copilul dumneavoastră ia, a luat recent sau s-ar putea să ia orice alte medicamente.

Enflonsia poate fi administrat în același timp cu vaccinurile care fac parte din programul național de imunizare.

Enflonsia conține polisorbate 80

Acest medicament conține 0,14 mg de polisorbate 80 per fiecare doză. Polisorbatați pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă copilul dumneavoastră are orice fel de alergii cunoscute.

3. Cum și când se administrează Enflonsia

Enflonsia este administrat de către un profesionist din domeniul sănătății sub forma unei injecții în mușchi. De obicei, se administrează în coapsă.

Doza recomandată este de 105 mg administrată sub forma unei singure injecții. Aceasta se administrează înainte de începerea sau în timpul sezonului de infecție cu VSR.

Profesionistul din domeniul sănătății al copilului dumneavoastră vă poate spune când începe sezonul de infecție cu VSR în zona dumneavoastră.

Dacă copilul dumneavoastră este programat să i se efectuează o intervenție chirurgicală pentru anumite tipuri de boli de inimă, este posibil să fie necesar ca profesionistul din domeniul sănătății al copilului dumneavoastră să-i administreze copilului dumneavoastră o injecție suplimentară de Enflonsia după intervenție.

După ce i-a fost administrat acest medicament, copilul dumneavoastră poate prezenta în continuare boala cauzată de VSR. Discutați cu profesionistul din domeniul sănătății al copilului dumneavoastră despre ce semne să urmăriți.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți medicului copilului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă copilul dumneavoastră prezintă oricare dintre următoarele reacții adverse:

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 copii)

- durere, roșeață (eritem) sau umflături la nivelul locului unde copilului dumneavoastră i s-a efectuat injecția
- erupție trecătoare pe piele

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 copii)

- umflături roșii pe piele, însoțite de mâncărime; cunoscute și sub denumirea de urticarie

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemul național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Enflonsia

Medicul copilului dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală sunt responsabili pentru păstrarea acestui medicament și eliminarea corectă a oricărui medicament neutilizat. Următoarele informații sunt destinate profesioniștilor din domeniul sănătății.

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C). A nu se congela. După scoaterea din frigider, medicamentul trebuie utilizat în decurs de 48 ore sau trebuie eliminat.

A se păstra seringă preumplută în cutia exterioară pentru a fi protejată de lumină.

A nu se agita.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Enflonsia

- Substanța activă este clesrovimab. O seringă preumplută de 0,7 ml conține clesrovimab 105 mg.
- Celelalte componente sunt histidină, clorhidrat de histidină monohidrat, clorhidrat de arginină, sucroză, polisorbitat 80 (E433) (vezi pct. 2 „Enflonsia conține polisorbitat 80”) și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Enflonsia și conținutul ambalajului

Enflonsia este o soluție injectabilă limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor galbenă.

Enflonsia este disponibil în următoarele mărimi de ambalaj:

- 1 seringă preumplută
- 1 seringă preumplută + 1 ac
- 1 seringă preumplută + 2 ace
- 10 seringi preumplute
- 10 seringi preumplute + 10 ace
- 10 seringi preumplute + 20 ace
- ambalaj multiplu alcătuit din 5 cutii, fiecare conținând 10 seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Țările de Jos

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

- Înainte de injectare, scoateți cutia din frigider și lăsați seringă preumplută să ajungă la temperatura camerei timp de aproximativ 15 minute.
- Inspectați vizual medicamentul pentru a detecta eventuale particule și modificări de culoare. Medicamentul este o soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la ușor galbenă. Acesta nu trebuie utilizat dacă prezintă particule sau modificări de culoare.
- Nu utilizați Enflonsia dacă seringă preumplută a fost scăpată pe jos sau deteriorată, sigiliul de securitate de pe cutie a fost rupt sau data de expirare a fost depășită.
- Țineți corpul seringii într-o mână pentru a deșuruba capacul protector al vârfului, răsucindu-l cu cealaltă mână în sens invers acelor de ceasornic. Nu îndepărtați adaptorul Luer lock sau extensia suport pentru degete.
- Atașați un ac steril Luer lock prin răsucire în sensul acelor de ceasornic până când acul se fixează ferm pe seringă preumplută. Dacă nu este furnizat, din cauza vâscozității medicamentului, utilizați un ac de calibrul 25 sau mai mare.
- Injectați întregul conținut al seringii preumplute intramuscular, în partea antero-laterală a coapsei. Medicamentul nu trebuie injectat în zona gluteală sau în zonele unde pot exista un trunchi nervos major și/sau un vas de sânge mare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.