

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Enflonsia 105 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 105 mg klesrovimabu v 0,7 ml.

Klesrovimab je plne humánna monoklonálna protilátka imunoglobulín G1 kappa (IgG1κ), produkovaná v bunkách vaječníkov čínskeho škrečka (*Chinese hamster ovary*, CHO) pomocou technológie rekombinantnej DNA.

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje 0,14 mg polysorbátu 80 v každej 105 mg (0,7 ml) dávke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)

Číry až mierne opalescenný, bezfarebný až mierne žltý roztok s pH 5,5 – 6,5 a osmolalitou 320 – 420 mOsm/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Enflonsia je indikovaná na prevenciu ochorenia dolných dýchacích ciest vyvolaného respiračným syncytiálnym vírusom (RSV) novorodencom a dojčatám počas ich prvej sezóny RSV.

Enflonsia sa má používať v súlade s oficiálnymi odporúčaniami.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Novorodenci a dojčatá: prvá sezóna RSV

Odporúčaná dávka je 105 mg podaná ako jedna 0,7 ml intramuskulárna (i.m.) injekcia.

U novorodencov a dojčiat narodených počas sezóny RSV sa má Enflonsia podať po narodení. Dojčatám narodeným mimo sezóny RSV sa má podať raz pred začiatkom ich prvej sezóny RSV (pozri časť 5.1).

Dávkovanie u dojčiat s telesnou hmotnosťou medzi 0,5 kg a 1,1 kg je založené na extrapolácii; k dispozícii nie sú žiadne klinické údaje. U dojčiat s telesnou hmotnosťou < 1,1 kg sa očakáva vyššia expozícia oproti dojčatám s vyššou telesnou hmotnosťou. Prínosy a riziká klesrovimabu u dojčiat s telesnou hmotnosťou < 1,1 kg sa majú dôkladne zvážiť.

Klinické údaje u extrémne predčasne narodených dojčiat (gestačný vek (*gestational age*, GA) < 29 týždňov) s chronologickým vekom menej ako 8 týždňov sú obmedzené. Klinické údaje u dojčiat v postmenštruačnom veku (GA plus chronologický vek) menej ako 32 týždňov nie sú dostupné (pozri časť 5.1).

Dojčatá podstupujúce kardiochirurgický zákrok s použitím mimotelového obehu

U dojčiat podstupujúcich kardiochirurgický zákrok s použitím mimotelového obehu počas sezóny RSV sa, akonáhle je stav dojčat'a po zákroku stabilizovaný, odporúča dodatočná dávka 105 mg, aby sa zabezpečili dostatočné hladiny klesrovimabu v sére.

Deti vo veku od 1 do 18 rokov

Bezpečnosť a účinnosť klesrovimabu u detí vo veku od 1 do 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Enflonsia je určená len na intramuskulárne použitie.

Liek má podať zdravotnícky pracovník intramuskulárne, do anterolaterálnej oblasti stehna. Nesmie sa podať do gluteálnej oblasti alebo do oblastí, kde sa môžu nachádzať hlavné nervové kmene a/alebo krvné cievy.

Pokyny na zaobchádzanie s liekom pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Precitlivosť vrátane anafylaxie

Ak sa objavia prejavy a príznaky klinicky významnej reakcie z precitlivosti alebo anafylaxie, je potrebné začať vhodnú liečbu a/alebo podpornú liečbu.

Osoby s trombocytopéniou a poruchami zrážanlivosti

Tak ako pri iných intramuskulárnych injekciách, klesrovimab sa má podávať s opatnosťou dojčatám s trombocytopéniou alebo akoukoľvek poruchou zrážanlivosti, pretože u týchto osôb sa po intramuskulárnom podaní môže objaviť krvácanie alebo tvorba modrín.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 0,14 mg polysorbátu 80 v jednej dávke. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Monoklonálne protilátky zvyčajne nemajú významný interakčný potenciál, pretože priamo neovplyvňujú enzýmy cytochrómu P450 a nie sú substrátmi

hepatálnych alebo renálnych transportérov. Nepriame účinky na enzýmy cytochrómu P450 sú nepravdepodobné, pretože klesrovimab je zacielený na exogénny vírus.

Klesrovimab neovplyvňuje diagnostické testy určené na detekciu RSV založené na polymerázovej reťazovej reakcii s reverznou transkripciou (*reverse transcriptase polymerase chain reaction*, RT-PCR) ani rýchle antigénové testy, ktoré využívajú komerčne dostupné protilátky zacielené na antigénne miesta 0, I, II, III alebo V na fúznom (F) proteíne RSV. V prípade, ak klinické pozorovania napriek negatívnemu výsledku rýchleho antigénového testu určeného na detekciu RSV naznačujú infekciu RSV, sa odporúča potvrdenie pomocou testu založeného na RT-PCR.

Súbežné podávanie s detskými očkovacími látkami

Keďže klesrovimab je monoklonálna protilátka, pasívna imunizácia špecifická pre RSV, neočakáva sa, že by ovplyvňoval aktívnu imunitnú odpoveď na súbežne podávané očkovacie látky.

Skúsenosti so súbežným podávaním s očkovacími látkami sú obmedzené. Keď sa klesrovimab v klinických štúdiách podával súbežne s bežnými detskými očkovacími látkami, bezpečnostný profil režimu súbežného podávania bol podobný bezpečnostnému profilu, keď boli klesrovimab a detské očkovacie látky podávané samostatne. Klesrovimab sa môže podať súbežne s detskými očkovacími látkami.

Keď sa klesrovimab podá súbežne s injekčne podávanými očkovacími látkami, má sa podať pomocou samostatnej injekčnej striekačky a do iného miesta podania. Nesmie sa miešať s akýmkoľvek očkovacími látkami ani liekmi v tej istej injekčnej striekačke alebo injekčnej liekovke (pozri časť 6.2).

Nie sú k dispozícii údaje o nahradení palivizumabu klesrovimabom po začatí profylaktickej liečby palivizumabom počas sezóny RSV.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Netýka sa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami boli bolesť v mieste podania injekcie (6,5 %), erytém v mieste podania injekcie (4,4 %), opuch v mieste podania injekcie (3,2 %) a vyrážka (2,3 %). Väčšina (> 96 %) nežiaducích reakcií bola mierna alebo stredne závažná.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Bezpečnosť bola hodnotená u 2 854 dojčiat, ktoré dostali klesrovimab v klinických štúdiách fázy 2b/3 (Štúdia 004) a fázy 3 (Štúdia 007) (pozri časť 5.1).

Tabuľka 1 uvádza nežiaduce reakcie hlásené u 2 409 nedonosených a donosených dojčiat (GA \geq 29 týždňov), ktoré dostali klesrovimab.

Nežiaduce reakcie hlásené pri klesrovimabe sú uvedené podľa triedy orgánových systémov MedDRA a v klesajúcom poradí podľa frekvencie. Frekvencie sú definované ako veľmi časté (\geq 1/10), časté (\geq 1/100 až < 1/10), menej časté (\geq 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (\geq 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka*	časté
	žihľavka	menej časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	bolesť v mieste podania injekcie†	časté
	erytém v mieste podania injekcie†	časté
	opuch v mieste podania injekcie†	časté

*Vyrážka bola definovaná nasledovnými zoskupenými preferovanými výrazmi, ktoré sa objavili do 14 dní po podaní dávky: vyrážka, erytematózna vyrážka, papulózná vyrážka, makulopapulózna vyrážka, vezikulárna vyrážka, alergická dermatitída a lieková erupcia

†Zaznamenané od 1. do 5. dňa po podaní dávky

Bezpečnostný profil klesrovimabu u 445 dojčiat so zvýšeným rizikom závažného ochorenia RSV, ktoré vstúpili do svojej prvej sezóny (Štúdia 007, pozri časť 5.1) bol podobný bezpečnostnému profilu palivizumabu (450 dojčiat) a je konzistentný s bezpečnostným profilom klesrovimabu u dojčiat v Štúdiu 004.

Závažné nežiaduce udalosti hlásené u veľmi predčasne narodených dojčiat (GA < 29 týždňov) boli podobné v počte a charaktere medzi osobami, ktoré dostali klesrovimab (21/97 účastníkov) a palivizumab (31/108 účastníkov).

Analýzy podskupín podľa vekových skupín pri randomizácii (< 3 mesiace; ≥ 3 až ≤ 6 mesiacov a > 6 mesiacov) v Štúdiu 004 a Štúdiu 007 preukázali podobné výsledky pre bezpečnosť v skupine s klesrovimabom a kontrolnej skupine (pozri časť 5.1) naprieč vekovými skupinami v každej štúdiu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

K dispozícii nie je žiadna špecifická liečba predávkovania klesrovimabom. V prípade predávkovania sa má osoba sledovať pre výskyt nežiaducich reakcií a v prípade potreby sa jej má poskytnúť symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunoséra a imunoglobulíny, antivírusové monoklonálne protilátky, ATC kód: J06BD10

Mechanizmus účinku

Klesrovimab je plne humánna neutralizačná monoklonálna protilátka imunoglobulín G1 kappa (IgG1κ) s trojitou substitúciou aminokyselín (YTE) v oblasti Fc, ktorá zvyšuje väzbu na neonatálny Fc receptor, čo vedie k predĺženiu biologického polčasu v sére. Klesrovimab poskytuje pasívnu imunitu tým, že je zacielený na fúzny (F) proteín vonkajšej membrány RSV, čím zabraňuje vstupu vírusu do buniek.

Klesrovimab sa viaže na konzervovaný epitop na antigénovom mieste IV fúzneho proteínu F. Klesrovimab sa viaže na prefúzny glykoproteín F a postfúzny glykoproteín F RSV s hodnotami disociačnej konštanty (K_D) v rovnovážnom stave 71 pmol/l a 480 pmol/l, v uvedenom poradí.

Izoláty RSV A a B boli neutralizované klesrovimabom *in vitro* s rovnakou účinnosťou.

Farmakodynamické účinky

Protivírusová aktivita

Na stanovenie účinnosti klesrovimabu proti kmeňom RSV A a B sa použil *in vitro* test neutralizácie infekcie s použitím buniek HEp-2. V laboratóriu klesrovimab neutralizoval kmene RSV A a B s hodnotami IC₅₀ ± SD 6,0 ± 4,3 ng/ml a 3,0 ± 2,0 ng/ml, v uvedenom poradí. Klesrovimab bol hodnotený z hľadiska schopnosti neutralizovať 47 klinických izolátov RSV pomocou podobného *in vitro* testu, pričom hodnoty IC₅₀ sa pohybovali v rozmedzí od 0,18 ng/ml do 11,11 ng/ml pre RSV A a od 0,58 ng/ml do 29,65 ng/ml pre RSV B. Panel klinických izolátov zahŕňal široké spektrum klinických RSV izolovaných v rokoch 1987 až 2016. Nedávne klinické izoláty (RSV A a RSV B) z rokov 2016 až 2021 boli neutralizované klesrovimabom s rovnakou účinnosťou ako referenčné kmene RSV. Klesrovimab neutralizuje vírus bez potreby efektorovej funkcie Fc.

Protivírusová rezistencia

V bunkovej kultúre

Po sériovej infekcii RSV A alebo RSV B boli v bunkovej kultúre identifikované vírusové mutanty rezistentné voči monoklonálnym protilátkam (*monoclonal antibody-resistant viral mutants*, MARMs). Po 6 kolách sériovej infekcie sa vytvorili štyri kmene MARM RSV A voči klesrovimabu. Tieto 4 MARM vírusy podstúpili pred spracovaním na charakterizáciu ďalšie 3 kolá sériovej infekcie. Tieto 4 MARM RSV A boli sekvenované a zistilo sa, že majú substitúcie G446E, S443P a K445N, S443P a G446E alebo S443P lokalizované v oblasti epitopu väzby hlásenej pre klesrovimab. Test *in vitro* potvrdil, že klesrovimab nebol schopný neutralizovať tieto 4 MARM. Jeden MARM RSV B bol identifikovaný po 9 kolách sériovej infekcie. Tento MARM RSV B mal substitúciu lokalizovanú v oblasti epitopu väzby hlásenej pre klesrovimab, S443P.

V surveillanc štúdiách

V sekvenciách hlásených v databáze GenBank bol epitop väzby RSV pre klesrovimab vysoko konzervovaný (99,8 %). Identifikovalo sa trinásť variantov epitopu pre klesrovimab, vrátane jedného variantu, I432T, zisteného v 5 vzorkách RSV A a 1 vzorke RSV B (0,04 %). Preukázalo sa, že tento variant znížil neutralizačnú aktivitu klesrovimabu 4-násobne (RSV A) a 1,6-násobne (RSV B). Variant I432T vykazoval oproti divokému typu vírusu zníženú zdatnosť (*fitness*). Dva MARM RSV A boli identifikované so substitúciou na pozícii 446 (G446E). Táto substitúcia bola v databáze nájdená v 3 GenBankových sekvenciách F variantu RSV A (0,02 %). Údaje *in vitro* pre MARM RSV A so substitúciou G446E naznačujú zníženú zdatnosť vírusu v porovnaní s kmeňom A divokého typu vírusu RSV a je menej pravdepodobné, že by dominovali v cirkulácii v nasledujúcich sezónach v porovnaní s divokým typom.

V globálnej surveillanc štúdií uskutočnenej v rokoch 2019 až 2023 v 8 krajinách, ktoré zahŕňali severnú aj južnú pologuľu, bolo väzbové miesto klesrovimabu vysoko konzervované (100 %). Bolo zozbieraných 652 klinických vzoriek pozitívnych na RSV od osôb rôzneho veku. Z nich 555 sekvenovaných klinických vzoriek pozitívnych na RSV zahŕňalo 300 RSV A (54 %) a 255 RSV B (46 %). Neboli identifikované žiadne sekvenčné varianty vo väzbovom mieste klesrovimabu.

V klinických štúdiách

V Štúdií 004 a Štúdií 007 neboli substitúcie súvisiace s rezistenciou spojené s rozvojom ochorenia súvisiaceho s RSV. Genotypové testovanie vírusu v nosových výteroch pozitívnych na RSV preukázalo, že väčšina substitúcií vo väzbovom mieste klesrovimabu (IV) ovplyvnila zvyšok G446, čo viedlo k nasledovným substitúciám: G446E, G446R alebo G446W (RSV A) a G446E alebo G446R (RSV B). Substitúcia G446E bola predtým zistená v databáze GenBank a štúdií MARM RSV. V Štúdií 004 bol zaznamenaný 1 prípad hospitalizácie súvisiacej s RSV (RSV A) so substitúciou G446W. Neboli zaznamenané žiadne prípady medicínsky ošetrovanej infekcie dolných dýchacích ciest (*medically attended lower respiratory infection*, MALRI) súvisiacej s RSV s akoukoľvek substitúciou G446. U účastníkov liečených klesrovimabom v Štúdií 007 do 2 týždňov po podaní dávky mal 1 prípad MALRI súvisiacej s RSV (RSV A) a 1 prípad závažnej MALRI súvisiacej s RSV (RSV

B) substitúciu G446R. V skupine s placebom alebo liečbou palivizumabom neboli zistené žiadne substitúcie G446.

Skrížená rezistencia

Klesrovimab neutralizoval izoláty rezistentné voči palivizumabu aj nirsevimabu. Klesrovimab bol 5,2-krát účinnejší proti klinickým izolátom kmeňov RSV A s mutáciou N262Y rezistentným voči palivizumabu a 1,7-krát účinnejší proti klinickým izolátom kmeňov RSV B s mutáciou N262Y rezistentným voči palivizumabu v porovnaní s referenčnými kmeňmi RSV A a B. Mutanty kmeňov RSV B rezistentné voči nirsevimabu (N208S, I64T+K68E, I64T+K68E+I206M+Q209R) pozorované v klinickom prostredí boli neutralizované klesrovimabom rovnako účinne ako kontrolný divoký typ vírusu RSV B. Účinnosť proti mutantovi L204S+I206M+Q209R+S211N RSV B nebola stanoviteľná z dôvodu nedostatočnej replikácie vírusu.

Imunogenita

Z účastníkov, ktorí dostali klesrovimab, bolo do 240. dňa po podaní pozitívnych na protilátky proti lieku (*anti-drug antibodies*, ADA) 12,0 % (124/1 033) v Štúdiu 004 a 13,0 % (34/261) v Štúdiu 007.

Nebol zistený žiadny vplyv ADA na farmakokinetiku, neutralizačnú aktivitu séra proti RSV ani na bezpečnosť klesrovimabu počas prvej sezóny RSV. Vplyv ADA na účinnosť nebolo možné stanoviť.

Klinická účinnosť

Účinnosť a bezpečnosť klesrovimabu boli hodnotené v klinických štúdiách 004 a 007 u nedonosených a donosených dojčiat.

Účinnosť proti MALRI, hospitalizácii a závažnej MALRI súvisiacim s RSV u novorodencov a dojčiat vstupujúcich do svojej prvej sezóny RSV (Štúdia 004)

Štúdia 004 bol randomizovaná, dvojito zaslepenou, placebom kontrolovanou, multicentrickou štúdiou fázy 2b/3 uskutočnenou v 22 krajinách severnej a južnej pologule na hodnotenie účinnosti klesrovimabu u zdravých veľmi a stredne predčasne narodených dojčiat (GA \geq 29 až < 35 týždňov) a ľahko predčasne narodených a donosených dojčiat (GA \geq 35 týždňov). Účastníci boli randomizovaní v pomere 2:1 na podanie klesrovimabu v dávke 105 mg (n = 2 412, vrátane 422 veľmi a stredne predčasne narodených dojčiat) alebo fyziologického roztoku ako placebo (n = 1 202, vrátane 209 veľmi a stredne predčasne narodených dojčiat) intramuskulárnou injekciou.

Medzi účastníkmi, ktorí dostali klesrovimab alebo fyziologický roztok ako placebo bol medián veku dojčiat 3,1 mesiacov (rozsah: 0 až 12 mesiacov); 14,9 % bolo vo veku \leq 1 mesiac; 34,5 % bolo vo veku > 1 až \leq 3 mesiace; 30,6 % bolo vo veku > 3 až \leq 6 mesiacov; 20,1 % bolo vo veku > 6 mesiacov; a 51,1 % bolo mužského pohlavia. Z týchto účastníkov 17,5 % malo GA \geq 29 až < 35 týždňov a 82,5 % malo GA \geq 35 týždňov. Medián telesnej hmotnosti bol 5,8 kg (rozsah: 1,6 až 11,9 kg). Rasové rozdelenie bolo nasledovné: 45,2 % bolo belochov; 26,6 % bolo Ázijcov; 13,8 % bolo černochovo alebo Afroameričanov; 12,2 % bolo multirasových účastníkov a 1,9 % bolo amerických Indiánov alebo domorodých obyvateľov Aljašky; 28,1 % bolo hispánskeho alebo latinskoamerického pôvodu.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol výskyt MALRI súvisiacej s RSV charakterizovanej kašľom alebo sťažným dýchaním a vyžadujúcej \geq 1 indikátor LRI (sipot, chrčanie/praskanie) alebo závažnosti (vťahovanie hrudnej steny/retrakcia, hypoxémia, tachypnoe, dehydratácia spôsobená respiračnými príznakmi) v priebehu 150 dní po podaní dávky. Medicínsky ošetrované (*medically attended*, MA) zahŕňa všetky návštevy zdravotníckych pracovníkov v zariadeniach, ako sú ambulancia, pracovisko klinickej štúdie, pohotovostné oddelenie, urgentný príjem a/alebo nemocnica. Štatistické kritérium úspechu vyžadovalo, aby dolná hranica 95 % IS účinnosti bola vyššia ako 25 %.

Hospitalizácia súvisiaca s RSV v priebehu 150 dní po podaní dávky a MALRI súvisiaca s RSV v priebehu 180 dní po podaní dávky boli tiež hodnotené ako sekundárne cieľové ukazovatele. Hospitalizácia súvisiaca s RSV bola definovaná ako hospitalizácia z dôvodu respiračných príznakov

s pozitívnym testom na RSV. Pre hospitalizáciu súvisiacu s RSV v priebehu 150 dní štatistické kritérium úspechu vyžadovalo, aby dolná hranica 95 % IS účinnosti bola vyššia ako 0 %.

Závažná MALRI súvisiaca s RSV, vopred špecifikovaný exploratívny cieľový ukazovateľ, charakterizovaná 1) kašľom alebo sťaženým dýchaním a 2) závažnou hypoxémiou alebo potrebou doplnkového kyslíka alebo mechanickej ventilácie, bola hodnotená v priebehu 150 dní po podaní dávky.

Všetky hodnotené cieľové ukazovatele účinnosti vyžadovali vzorku výteru z nosohltana (*nasopharyngeal*, NP) pozitívnu na RSV testovanú RT-PCR.

Tabuľka 2 uvádza výsledky cieľových ukazovateľov účinnosti pre ochorenie súvisiace s RSV, zoradené podľa rastúcej závažnosti, u nedonosených a donosených dojčiat od 1. dňa do 150. dňa po podaní dávky.

Tabuľka 2: Výskyt ochorenia súvisiaceho s RSV u nedonosených a donosených dojčiat od 1. dňa do 150. dňa po podaní dávky (Štúdia 004)

Cieľový ukazovateľ súvisiaci s RSV	Klesrovimab (n = 2 398)		Placebo (n = 1 201)		Účinnosť (95 % IS)*
	Počet prípadov	Miera výskytu v priebehu 5 mesiacov	Počet prípadov	Miera výskytu v priebehu 5 mesiacov	
MALRI (vyžadujúca ≥ 1 indikátor LRI alebo závažnosti)	60	0,026	74	0,065	60,4 % (44,1; 71,9) [†]
Hospitalizácia [‡]	9	0,004	28	0,024	84,2 % (66,6; 92,6) [†]
Závažná MALRI [§]	2	0,001	12	0,01	91,7 % (62,9; 98,1)

n = Počet účastníkov vhodných na zaradenie do populácie na úplnú analýzu.

* Na základe relatívneho zníženia rizika v porovnaní s placebom. Odhad a 95 % IS účinnosti boli odhadnuté z modifikovanej Poissonovej regresie s robustnou variačnou metódou.

[†]Kontrolované s ohľadom na vopred špecifikovanú multiplicitu; p-hodnota < 0,001

[‡]Exploratívna analýza hodnotila hospitalizáciu z dôvodu LRI súvisiacu s RSV charakterizovanú kašľom alebo sťaženým dýchaním a vyžadujúcu ≥ 1 indikátor LRI alebo závažnosti u hospitalizovaných dojčiat s NP vzorkou pozitívnu na RSV testovanou RT PCR (5 prípadov/2 398 v skupine s klesrovimabom a 27 prípadov/1 201 v skupine s placebom; cieľový ukazovateľ nebol kontrolovaný s ohľadom na multiplicitu). Odhadovaná účinnosť bola 90,9 % (95 % IS: 76,2; 96,5).

[§]Exploratívny cieľový ukazovateľ účinnosti, nekontrolovaný s ohľadom na multiplicitu.

Analýzy podskupín primárneho cieľového ukazovateľa účinnosti MALRI súvisiacej s RSV podľa gestačného veku, chronologického veku, telesnej hmotnosti, pohlavia, rasy a regiónu preukázali výsledky konzistentné s celkovou populáciou.

Pri analýze do 180 dní po podaní dávky bol odhad účinnosti pre MALRI súvisiacu s RSV (vyžadujúcu ≥ 1 indikátor LRI alebo závažnosti) 59,5 % (95 % IS: 43,3; 71,1).

Miery výskytu MALRI súvisiacej s RSV (vyžadujúcej ≥ 1 indikátor LRI alebo závažnosti) v druhej sezóne bez podania ďalšej profylaxie (medzi 365. dňom a 515. dňom po podaní dávky) boli podobné medzi príjemcami klesrovimabu (53 udalostí/1 008 účastníkov, výskyt = 0,055 v priebehu 5 mesiacov) a placeba (26 udalostí/501 účastníkov, výskyt = 0,054 v priebehu 5 mesiacov).

Účinnosť proti MALRI a hospitalizácii súvisiacim s RSV u dojčiat so zvýšeným rizikom závažného ochorenia RSV vstupujúcich do svojej prvej sezóny RSV (Štúdia 007)

Štúdia 007 je randomizovaná, čiastočne zaslepená, palivizumabom kontrolovaná, multicentrická štúdia fázy 3, uskutočnená v 27 krajinách na severnej a južnej pologuli na hodnotenie bezpečnosti, účinnosti a farmakokinetiky klesrovimabu u veľmi (GA < 29 týždňov) alebo stredne predčasne narodených (GA ≥ 29 až ≤ 35 týždňov) dojčiat, ako aj u dojčiat s chronickým ochorením pľúc z dôvodu nezrelosti alebo s vrodeným ochorením srdca akéhokoľvek GA, ktoré majú zvýšené riziko závažného ochorenia RSV a vstupujú do svojej prvej sezóny RSV. Účastníci boli randomizovaní na podanie klesrovimabu (n = 446, vrátane 176 dojčiat s chronickým ochorením pľúc (*chronic lung disease*, CLD) z dôvodu nezrelosti alebo s hemodynamicky významným vrodeným ochorením srdca (*congenital heart disease*, CHD) a 270 veľmi alebo stredne predčasne narodených dojčiat (GA ≤ 35 týždňov) bez CLD z dôvodu nezrelosti alebo CHD), alebo palivizumabu (n = 450, vrátane 175 dojčiat s CLD z dôvodu nezrelosti alebo CHD a 275 veľmi alebo stredne predčasne narodených dojčiat (GA ≤ 35 týždňov) bez CLD z dôvodu nezrelosti alebo CHD) intramuskulárnou injekciou. Účastníci randomizovaní na podanie klesrovimabu dostali jednorazovú dávku 105 mg v 1. deň, po ktorej o mesiac neskôr nasledovala dávka placeba; palivizumab bol podávaný v 1. deň a potom každý mesiac, celkovo 3 až 5 dávok po 15 mg/kg.

Medzi účastníkmi, ktorí dostali klesrovimab alebo palivizumab, bol medián veku dojčiat 2,5 mesiaca (rozsah: 0 až 12 mesiacov); 14,3 % bolo vo veku ≤ 1 mesiac; 44,3 % bolo vo veku > 1 až ≤ 3 mesiace; 30,6 % bolo vo veku > 3 až ≤ 6 mesiacov; 10,8 % bolo vo veku > 6 mesiacov; a 49,8 % bolo mužského pohlavia. Z týchto účastníkov 27,9 % malo CLD, 11,3 % malo CHD, 5,6 % malo GA menej ako 29 týždňov a bolo bez CLD aj CHD a 55,2 % malo GA 29 týždňov alebo viac a bolo bez CLD aj CHD. Medián telesnej hmotnosti bol 3,3 kg (rozsah: 1,1 až 9,6 kg). Rasové rozdelenie bolo nasledovné: 52,2 % bolo belochov; 18,1 % bolo Ázijcov; 15,4 % bolo černochovo alebo Afroameričanov; 12,2 % bolo multirasových a 1,3 % bolo amerických Indiánov alebo domorodých obyvateľov Aljašky; 31,7 % bolo hispánskeho alebo latinskoamerického pôvodu.

Účinnosť klesrovimabu u dojčiat so zvýšeným rizikom závažného ochorenia RSV bola stanovená extrapoláciou účinnosti klesrovimabu zo Štúdie 004 na Štúdiu 007 na základe farmakokinetickej expozície (pozri časť 5.2). V Štúdiu 007 bola miera výskytu MALRI súvisiacej s RSV (vyžadujúcej ≥ 1 indikátor LRI alebo závažnosti) do 150 dní po podaní dávky 3,6 % (95 % IS: 2,0; 6,0; 14 prípadov/443 v analyzovanej skupine) v skupine s klesrovimabom a 3,0 % (95 % IS: 1,6; 5,3; 12 prípadov/437 v analyzovanej skupine) v skupine s palivizumabom. Miera výskytu hospitalizácie súvisiacej s RSV do 150 dní po podaní dávky bola 1,3 % (95 % IS: 0,4; 3,0; 5 prípadov/443 v analyzovanej skupine) v skupine s klesrovimabom a 1,5 % (95 % IS: 0,6; 3,3; 6 prípadov/437 v analyzovanej skupine) v skupine s palivizumabom.

Trvanie ochrany

Na základe klinických údajov účinnosti zo Štúdie 004 môže ochrana poskytovaná jednou dávkou klesrovimabu pretrvávajúť až 6 mesiacov, avšak toto pozorovanie je obmedzené nízkym výskytom udalostí, ktoré sa objavili po 5 mesiacoch od podania dávky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika (*pharmacokinetic*, PK) klesrovimabu po jednorazovom intramuskulárnom podaní dávok v rozmedzí od 20 mg do 210 mg dojčiatam je približne úmerná dávke.

Absorpcia

Odhadovaná absolútna biodostupnosť klesrovimabu je 77,8 % a medián (rozsah) času do dosiahnutia maximálnej koncentrácie je 6,5 (4,7 až 11,0) dní.

Distribúcia

Odhadovaný zdanlivý distribučný objem klesrovimabu pri bežnom dojčati s telesnou hmotnosťou 5 kg je 830 ml.

Biotransformácia

Klesrovimab sa katabolickými dráhami odbúrava na malé peptidy.

Eliminácia

Pri bežnom dojčati s telesnou hmotnosťou 5 kg je terminálny polčas klesrovimabu približne 44,0 dní a odhadovaný zdanlivý klírens je 19,7 ml/deň. V súlade s inými monoklonálnymi protilátkami je klírens klesrovimabu nižší u mladších dojčiat a/alebo dojčiat s nižšou telesnou hmotnosťou.

Osobitné skupiny

Neboli pozorované žiadne klinicky významné rozdiely vo farmakokinetike klesrovimabu na základe rasy alebo náchylnosti na závažné ochorenie RSV (t. j. CLD, CHD alebo GA < 29 týždňov). Neboli vykonané žiadne klinické štúdie na zistenie vplyvu poruchy funkcie obličiek alebo pečene. Neočakáva sa, že by porucha funkcie obličiek alebo pečene ovplyvnila farmakokinetiku klesrovimabu.

Farmakokinetické/farmakodynamické vzťahy

Titer neutralizačných protilátok proti RSV v sére (*serum neutralising antibody*, SNA) koreluje s koncentráciou klesrovimabu v sére. Po intramuskulárnom podaní klesrovimabu dojčatám sa odhadovalo, že pri bežnom dojčati s telesnou hmotnosťou 5 kg sú titry neutralizačných protilátok proti RSV v sére 4 hodiny po injekčnom podaní klesrovimabu približne 7-násobne vyššie ako na začiatku a maximálne titry sú dosiahnuté do 7. dňa. Odhadlo sa, že na 150. a 180. deň po podaní klesrovimabu sú titry neutralizačných protilátok proti RSV v sére približne 11-násobne a 7-násobne vyššie ako na začiatku.

Vzhľadom na plochú krivku vzťahu expozície a účinnosti v rozsahu expozícií skúmaných v Štúdií 004 nebolo možné určiť žiadny prah expozície alebo hladiny titra SNA, ktorý by poskytoval ochranu proti ochoreniu vyvolanému vírusom RSV.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe štúdií tolerancie jednorazovej dávky, toxicity po opakovanom podávaní a tkanivovej skríženej reaktivity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

histidín
monohydrát histidínium-chloridu
arginínium-chlorid
sacharóza
polysorbát 80 (E433)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov

Enflonsia sa môže uchovávať pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C) maximálne 48 hodín. Po vybratí z chladničky sa musí použiť do 48 hodín alebo zlikvidovať.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Netraste.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

0,7 ml roztoku v naplnenej injekčnej striekačke (sklo typu I) s piestovou zátkou a uzáverom hrotu s ihlami alebo bez nich.

Enflonsia je dostupná v nasledujúcich veľkostiach balenia:

- 1 naplnená injekčná striekačka
- 1 naplnená injekčná striekačka + 1 ihla
- 1 naplnená injekčná striekačka + 2 ihly
- 10 naplnených injekčných striekačiek
- 10 naplnených injekčných striekačiek + 10 ihiel
- 10 naplnených injekčných striekačiek + 20 ihiel
- Multibalenia obsahujúce 50 (5 balení po 10) naplnených injekčných striekačiek

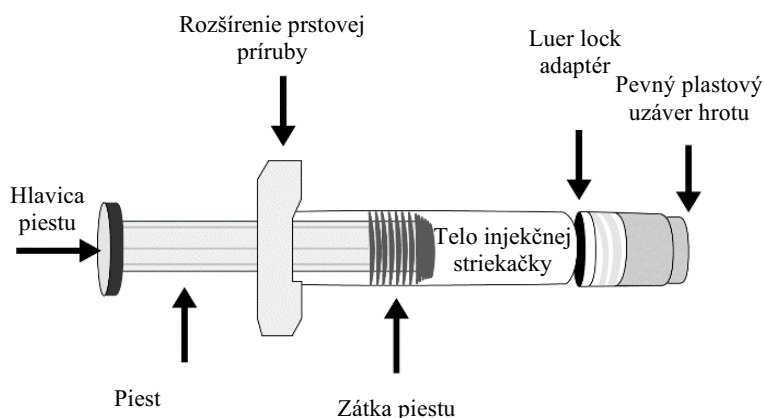
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred podaním injekcie vyberte škatuľku z chladničky a približne 15 minút nechajte naplnenú injekčnú striekačku dosiahnuť izbovú teplotu. Parenterálne lieky sa majú pred podaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť cudzích častíc a zmenu farby. Nesmie sa používať, ak obsahuje cudzie častice alebo má zmenenú farbu. Enflonsiu nepoužívajte, ak naplnená injekčná striekačka spadla alebo je poškodená, ak je bezpečnostná plomba na škatuľke porušená alebo uplynul dátum expirácie.

Časti naplnenej injekčnej striekačky, pozri obrázok 1.

Obrázok 1: Časti naplnenej injekčnej striekačky



1. krok: Uchopte telo injekčnej striekačky jednou rukou a druhou rukou odskrutkujte uzáver hrotu otáčaním proti smeru hodinových ručičiek. Neodstraňujte Luer lock adaptér ani rozšírenie prstovej príruby.

2. krok: Nasadzte sterilnú injekčnú ihlu Luer lock otáčaním v smere hodinových ručičiek, až kým sa injekčná ihla pevne nepripojí k injekčnej striekačke. Ak injekčná ihla nie je súčasťou balenia, vzhľadom na viskozitu lieku použite injekčnú ihlu kalibru 25 alebo väčšiu.

3. krok: Injekčne podajte celý obsah naplnenej injekčnej striekačky intramuskulárne do anterolaterálnej oblasti stehna. Liek sa nemá podávať do gluteálnej oblasti alebo do oblastí, kde sa môžu nachádzať hlavné nervové kmene a/alebo krvné cievy.

Enflonsia je určená len na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801
Spojené štáty americké

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods.7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky;
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEKA

1. NÁZOV LIEKU

Enflonsia 105 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
klesrovimab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 105 mg klesrovimabu v 0,7 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

histidín
monohydrát histidíniu-chloridu
arginínium-chlorid
sacharóza
polysorbát 80
voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka
1 naplnená injekčná striekačka + 1 ihla
1 naplnená injekčná striekačka + 2 ihly
10 naplnených injekčných striekačiek
10 naplnených injekčných striekačiek + 10 ihiel
10 naplnených injekčných striekačiek + 20 ihiel

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intramuskulárne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.

Neuchovávajúce v mrazničke.

Injekčnú striekačku uchovávajúce vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Netraste.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandsko

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

EU/1/25/1984/001 - 1 naplnená injekčná striekačka

EU/1/25/1984/002 - 1 naplnená injekčná striekačka + 1 ihla

EU/1/25/1984/003 - 1 naplnená injekčná striekačka + 2 ihly

EU/1/25/1984/004 - 10 naplnených injekčných striekačiek

EU/1/25/1984/005 - 10 naplnených injekčných striekačiek + 10 ihiel

EU/1/25/1984/006 - 10 naplnených injekčných striekačiek + 20 ihiel

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUEKA PRE MULTIBALENIE (S BLUE BOX)

1. NÁZOV LIEKU

Enflonsia 105 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
klesrovimab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 105 mg klesrovimabu v 0,7 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

histidín
monohydrát histidíniium-chloridu
arginíniium-chlorid
sacharóza
polysorbát 80
voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

injekčný roztok

Multibalenie:

50 (5 balení po 10) naplnených injekčných striekačiek

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intramuskulárne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajúce vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
Netraste.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/25/1984/007 – multibalenie obsahujúce 50 (5 balení po 10) naplnených injekčných striekačiek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VNÚTORNÁ ŠKATUĽKA PRE MULTIBALENIE (BEZ BLUE BOX)**

1. NÁZOV LIEKU

Enflonsia 105 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
klesrovimab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 105 mg klesrovimabu v 0,7 ml.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

histidín
monohydrát histidíniium-chloridu
arginíniium-chlorid
sacharóza
polysorbát 80
voda na injekcie

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

injekčný roztok
10 naplnených injekčných striekačiek
Súčasť multibalenia, samostatne nepredajné.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intramuskulárne použitie
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Neuchovávajúce v mrazničke.
Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajúce vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
Netraste.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/25/1984/007 - 10 naplnených injekčných striekačiek

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ - ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKE**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Enflonsia 105 mg injekcia
klesrovimab
i.m.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,7 ml

6. INÉ

MSD

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Enflonsia 105 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke klesrovimab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vášho dieťaťa vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vášmu dieťaťu podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás a vaše dieťa dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozrite časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Enflonsia a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vášmu dieťaťu podajú Enflonsiu
3. Ako a kedy sa Enflonsia podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Enflonsiu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Enflonsia a na čo sa používa

Enflonsia obsahuje liečivo klesrovimab. Ide o protilátku (bielkovinu, ktorú telo využíva na boj proti škodlivým mikroorganizmom), ktorá pomáha predchádzať ochoreniu pľúc vyvolanému *respiračným syncytiálnym vírusom* (RSV).

Podáva sa novorodencom a bábätkám do veku 12 mesiacov, ktoré sa narodili počas sezóny RSV alebo vstupujú do svojej prvej sezóny RSV.

Sezóna RSV je obdobie roka, kedy sú infekcie RSV najčastejšie. Zvyčajne trvá od jesene do jari nasledujúceho roka.

RSV je bežný respiračný vírus, ktorý zvyčajne vyvoláva príznaky podobné bežnému prechladnutiu, ale môže tiež ovplyvniť pľúca. Prejavy infekcie RSV môžu zahŕňať nádchu, problémy pri kŕmení, sťažené dýchanie, kašeľ, kýchanie, sipot (pískavý zvuk počas dýchania) alebo horúčku.

RSV sa môže nakaziť ktokoľvek. Takmer všetky deti sa do veku 2 rokov nakazia RSV. Hoci sa väčšina z nich rýchlo zotaví, RSV môže spôsobiť závažné ochorenie vrátane zápalu malých dýchacích ciest v pľúcach (zápal priedušničiek, bronchiolitída) a infekcie pľúc (pneumónia), ktoré môžu viesť k hospitalizácii a dokonca k úmrtiu. Deti s najväčším rizikom zahŕňajú novorodencov a dojčatá do veku 12 mesiacov, najmä tie vo veku 6 mesiacov a mladšie, alebo deti so zdravotnými problémami, napríklad predčasne narodené deti alebo deti s problémami so srdcom či pľúcami.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vášmu dieťaťu podajú Enflonsiu

Nepodávajte Enflonsiu

Vášmu dieťaťu sa nesmie Enflonsia podať, ak je alergické na klesrovimab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Povedzte lekárovi vášho dieťaťa, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre o akýchkoľvek zdravotných problémoch alebo alergiách, ktoré vaše dieťa má alebo malo.

Upozornenia a opatrenia

Pri Enflonsii sa môžu vyskytnúť závažné alergické reakcie. Povedzte lekárovi vášho dieťaťa alebo okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, ak má vaše dieťa niektorý z nasledujúcich prejavov a príznakov závažnej alergickej reakcie, ktoré môžu zahŕňať:

- opuch tváre, úst alebo jazyka
- sťažené prehĺtanie alebo dýchanie
- nereagovanie
- modrastý nádych kože, pier alebo pod nechtami
- svalovú slabosť
- závažnú vyrážku, žihľavku alebo svrbenie

Ak má vaše dieťa problémy s krvácaním, ľahko sa mu tvoria modriny alebo užíva lieky na predchádzanie tvorby krvných zrazenín, poraďte sa s lekárom vášho dieťaťa predtým, ako bude vášmu dieťaťu podaná Enflonsia.

Deti a dospelí

Nepodávajte tento liek deťom vo veku od 1 do 18 rokov. Je to preto, lebo tento liek sa v tejto vekovej skupine zatiaľ neskúmal.

Iné lieky a Enflonsia

Ak vaše dieťa teraz užíva alebo v poslednom čase užívalo, či práve bude užívať ďalšie lieky, povedzte to lekárovi vášho dieťaťa alebo lekárnikovi.

Enflonsia sa môže podať v rovnakom čase s očkovacími látkami, ktoré sú súčasťou národného imunizačného programu.

Enflonsia obsahuje polysorbát 80

Tento liek obsahuje 0,14 mg polysorbátu 80 v každej dávke. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak vaše dieťa má nejaké známe alergie.

3. Ako a kedy sa Enflonsia podáva

Enflonsiu podáva zdravotnícky pracovník ako injekciu do svalu. Zvyčajne sa podáva do stehna.

Odporúčaná dávka je 105 mg podaná ako jedna injekcia. Táto injekcia sa podáva pred začiatkom alebo počas sezóny RSV.

Lekár vášho dieťaťa vám môže povedať, kedy sezóna RSV začína vo vašej oblasti.

Ak má vaše dieťa naplánovanú operáciu z dôvodu určitých typov ochorení srdca, možno bude potrebné, aby lekár vášho dieťaťa po operácii podal vášmu dieťaťu ďalšiu injekciu Enflonsie.

Vaše dieťa môže aj po podaní tohto lieku ochoriť na RSV. Poradte sa s lekárom vášho dieťaťa o tom, aké prejavy je potrebné sledovať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa lekára vášho dieťaťa, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Povedzte lekárovi vášho dieťaťa, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, ak má vaše dieťa niektorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

Časté (môžu postihovať až 1 z 10 detí)

- bolesť, začervenanie (erytém) alebo opuch v mieste, kde bola vášmu dieťaťu podaná injekcia
- vyrážka

Menej časté (môžu postihovať až 1 zo 100 detí)

- červené, svrbiace opuchnuté hrčky na koži, nazývané tiež žihľavka

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na lekára vášho dieťaťa, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Enflonsiu

Za uchovávanie tohto lieku a správnu likvidáciu všetkého nepoužitého lieku je zodpovedný lekár vášho dieťaťa, lekárnik alebo zdravotná sestra. Nasledujúca informácia je určená pre zdravotníckych pracovníkov.

Tento liek uchovávajte mimo dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke. Po vybratí z chladničky sa liek musí použiť do 48 hodín, inak sa musí zlikvidovať.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom. Netraste.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Enflonsia obsahuje

- Liečivo je klesrovimab. Jedna naplnená injekčná striekačka s objemom 0,7 ml obsahuje 105 mg klesrovimabu.
- Ďalšie zložky sú histidín, monohydrát histidínium-chloridu, arginínium-chlorid, sacharóza, polysorbát 80 (E433) (pozri časť 2 „Enflonsia obsahuje polysorbát 80“) a voda na injekcie.

Ako vyzerá Enflonsia a obsah balenia

Enflonsia je číry až mierne opalesčený, bezfarebný až mierne žltý injekčný roztok.

Enflonsia je dostupná v nasledujúcich veľkostiach balenia:

- 1 naplnená injekčná striekačka
- 1 naplnená injekčná striekačka + 1 ihla
- 1 naplnená injekčná striekačka + 2 ihly
- 10 naplnených injekčných striekačiek
- 10 naplnených injekčných striekačiek + 10 ihiel

- 10 naplnených injekčných striekačiek + 20 ihiel
- Multibalenia obsahujúce 5 škatuliek, pričom každá obsahuje 10 naplnených injekčných striekačiek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

- Pred podaním injekcie vyberte škatuľku z chladničky a približne 15 minút nechajte naplnenú injekčnú striekačku dosiahnuť izbovú teplotu.
- Vizualne skontrolujte liek na prítomnosť cudzích častíc a zmenu farby. Liek je číry až mierne opalescenčný, bezfarebný až mierne žltý roztok. Nesmie sa používať, ak obsahuje cudzie častice alebo má zmenenú farbu.
- Enflonsiu nepoužívajte, ak naplnená injekčná striekačka spadla alebo je poškodená, ak je bezpečnostná plomba na škatuľke porušená alebo uplynul dátum expirácie.

- Uchopte telo injekčnej striekačky jednou rukou a druhou rukou odskrutkujte uzáver hrotu otáčaním proti smeru hodinových ručičiek. Neodstraňujte Luer lock adaptér ani rozšírenie prstovej príruby.
- Nasad'te sterilnú injekčnú ihlu Luer lock otáčaním v smere hodinových ručičiek, až kým sa injekčná ihla pevne nepripojí k injekčnej striekačke. Ak injekčná ihla nie je súčasťou balenia, vzhľadom na viskozitu lieku použijete injekčnú ihlu kalibru 25 alebo väčšiu.
- Injekčne podajte celý obsah naplnenej injekčnej striekačky intramuskulárne do anterolaterálnej oblasti stehna. Liek sa nemá podávať do gluteálnej oblasti alebo do oblastí, kde sa môžu nachádzať hlavné nervové kmene a/alebo krvné cievy.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.