

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Enflonsia 105 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 105 mg klesrovimaba v 0,7 ml.

Klesrovimab je popolnoma humano imunoglobulinsko monoklonsko protitelo G1 kapa (IgG1 κ), pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah jajčnika kitajskega hrčka (CHO).

Pomožna snov z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 0,14 mg polisorbata 80 v enem 105-mg (0,7 ml) odmerku.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rumenkasta raztopina s pH 5,5–6,5 in osmolalnostjo 320–420 mOsm/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Enflonsia je indicirano za preprečevanje bolezni spodnjih dihal, ki jo povzroča respiratorni sincicijski virus (RSV), pri novorojenčkih in dojenčkih v njihovi prvi sezoni RSV.

Zdravilo Enflonsia je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Novorojenčki in dojenčki: prva sezona RSV

Priporočeni odmerek je 105 mg v eni 0,7-ml intramuskularni (i.m.) injekciji.

Novorojenčki in dojenčki, rojeni med sezono RSV, morajo zdravilo Enflonsia prejeti kmalu po rojstvu. Dojenčki, rojeni zunaj sezone RSV, morajo zdravilo prejeti enkrat pred začetkom svoje prve sezone RSV (glejte poglavje 5.1).

Odmerjanje pri dojenčkih s telesno maso med 0,5 kg in 1,1 kg temelji na ekstrapolaciji; kliničnih podatkov ni na voljo. Pri dojenčkih s telesno maso < 1,1 kg je pričakovana večja izpostavljenost kot pri tistih z večjo telesno maso. Koristi in tveganja klesrovimaba pri dojenčkih s telesno maso < 1,1 kg je treba skrbno pretehtati.

Kliničnih podatkov o ekstremno nedonošenih dojenčkih (gestacijska starost (GS) < 29 tednov) s kronološko starostjo manj kot 8 tednov je malo. Kliničnih podatkov o dojenčkih s pomenstruacijsko starostjo (GS + kronološka starost) manj kot 32 tednov ni (glejte poglavje 5.1).

Dojenčki, operirani na srcu z zunajtelesnim obtokom

Za dojenčke, operirane na srcu z zunajtelesnim obtokom med sezono RSV, je priporočljiv dodaten 105-mg odmerek, čim se jim stanje po operaciji stabilizira, tako da je zagotovljena ustrezna koncentracija klesrovimaba v serumu.

Otroci v starosti od 1 do 18 let

Varnost in učinkovitost klesrovimaba pri otrocih v starosti od 1 do 18 let nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Enflonsia je namenjeno le za intramuskularno uporabo.

Zdravilo mora injicirati zdravstveni delavec intramuskularno v anterolateralni predel stegna. Ne sme se ga injicirati v glutealni predel ali v predele, kjer je lahko kakšno večje živčno deblo in/ali krvna žila.

Glejte poglavje 6.6 za navodila o rokovanju z zdravilom pred uporabo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivost, vključno z anafilaksijo

Če se pojavijo znaki in simptomi klinično pomembne preobčutljivostne reakcije ali anafilaksije, je treba uvesti ustrezna zdravila in/ali podporno zdravljenje.

Osebe s trombocitopenijo in motnjami strjevanja krvi

Tako kot vse intramuskularne injekcije je treba tudi klesrovimab previdno uporabljati pri dojenčkih s trombocitopenijo ali kakršno koli motnjo strjevanja krvi, ker se jim lahko po intramuskularnem injiciranju pojavijo krvavitve ali podplutbe.

Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 0,14 mg polisorbata 80 na odmerek. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Monoklonska protitelesa običajno nimajo pomembnega potenciala za medsebojna delovanja, saj ne vplivajo neposredno na encime citokroma P450 in niso substrati jetrnih ali ledvičnih prenašalcev. Posredni učinki na encime citokroma P450 niso verjetni, saj je tarča klesrovimaba eksogeni virus.

Klesrovimab ne moti polimerazne verižne reakcije z reverzno transkriptazo (RT-PCR) ali hitrih diagnostičnih preizkusov za odkrivanje antigenov RSV, ki uporabljajo komercialno dostopna protitelesa, usmerjena na antigenska mesta 0, I, II, III ali V na fuzijski (F) beljakovini RSV. Če se klinične ugotovitve skladajo z okužbo z RSV, rezultat hitrega diagnostičnega preizkusa za odkrivanje antigena RSV pa je negativen, je priporočljiva potrditev s preizkusom na podlagi RT-PCR.

Sočasna uporaba z otroškimi cepivi

Klesrovimab je monoklonsko protitelo, specifično namenjeno pasivni imunizaciji proti RSV, zato ni pričakovati, da bi motil aktiven imunski odziv na sočasno uporabljena cepiva.

Izkušenj s sočasno uporabo s cepivi je malo. V kliničnih študijah je bil varnostni profil pri sočasni uporabi klesrovimaba z rutinskimi otroškimi cepivi podoben varnostnemu profilu pri ločeni uporabi klesrovimaba in otroških cepiv. Klesrovimab se lahko daje sočasno z otroškimi cepivi.

Če je klesrovimab uporabljen sočasno s cepivi za injiciranje, ga je treba injicirati z ločeno brizgo in na drugo vbodno mesto. Ne sme se ga mešati z nobenim cepivom ali zdravilom v isti injekcijski brizgi ali viali (glejte poglavje 6.2).

Podatkov o zamenjavi palivizumaba s klesrovimabom, potem ko se je že začela profilaktična uporaba palivizumaba za sezono RSV, ni.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Podatek ni potreben.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so bili bolečina na mestu injiciranja (6,5 %), eritem na mestu injiciranja (4,4 %), oteklina na mestu injiciranja (3,2 %) in izpuščaj (2,3 %). Večina (> 96 %) neželenih učinkov je bila blagih ali zmernih.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Varnost so ocenili pri 2854 dojenčkih, ki so klesrovimab prejeli v kliničnih študijah faze 2b/3 oziroma 3. faze (študija 004 oziroma študija 007) (glejte poglavje 5.1).

Preglednica 1 prikazuje neželene učinke, o katerih so poročali pri 2409 nedonošenih in donošenih dojenčkih (GS \geq 29 tednov), ki so prejeli klesrovimab.

Neželeni učinki, o katerih so poročali po prejemu klesrovimaba, so navedeni po organskih sistemih MedDRA in padajoči pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti (\geq 1/10), pogosti (\geq 1/100 do < 1/10), občasni (\geq 1/1000 do < 1/100), redki (\geq 1/10 000 do < 1/1000), zelo redki (< 1/10 000) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki

Organski sistem	Neželen učinek	Pogostnost
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj*	pogosti
	urtikarija	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina na mestu injiciranja [†]	pogosti
	eritem na mestu injiciranja [†]	pogosti
	oteklina na mestu injiciranja [†]	pogosti

*Izpuščaj je bil opredeljen z naslednjimi združenimi prednostnimi izrazi, ki se pojavljajo v 14 dneh po odmerku: izpuščaj, eritematozen izpuščaj, papularen izpuščaj, makulopapularen izpuščaj, vezikularen izpuščaj, alergijski dermatitis in izpuščaj zaradi zdravil.

[†]Poizvedovano od 1. do 5. dne po odmerku.

Varnostni profil klesrovimaba pri 445 dojenčkih z večjim tveganjem za hudo bolezen RSV, ki so vstopili v svojo prvo sezono (študija 007, glejte poglavje 5.1), je podoben s palivizumabom (450 dojenčkov) ter se sklada z varnostnim profilom klesrovimaba pri dojenčkih v študiji 004.

Resni neželeni dogodki, o katerih so poročali pri nedonošenčkih z GS < 29 tednov, so bili po številu in vzorcu podobni med prejemniki klesrovimaba (21/97 udeležencev) in palivizumaba (31/108 udeležencev).

Analize podskupin po starostnih skupinah ob randomizaciji (< 3 mesece, ≥ 3 do ≤ 6 mesecev in > 6 mesecev) so v študijah 004 in 007 v skupini s klesrovimabom in kontrolni skupini pokazale podobne rezultate glede varnosti v vseh starostnih skupinah (glejte poglavje 5.1).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Za preveliko odmerjanje s klesrovimabom ni specifičnega zdravljenja. V primeru prevelikega odmerjanja je treba posameznika spremljati glede pojava neželenih učinkov in poskrbeti za ustrezno simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: imunski serumi in imunoglobulini, protivirusna monoklonska protitelesa, oznaka ATC: J06BD10

Mehanizem delovanja

Klesrovimab je popolnoma humani imunoglobulin G1 kapa (IgG1 κ), nevtralizirajoče monoklonsko protitelo s trojno zamenjavo aminokislin (YTE) v predelu Fc; to poveča vezavo na neonatalni receptor Fc in tako podaljša razpolovni čas v serumu. Klesrovimab zagotavlja pasivno imunost z delovanjem na zunanji membranski fuzijski (F) beljakovini RSV, da prepreči vstop virusa v celice.

Klesrovimab se veže na ohranjeni epitop na antigenskem mestu IV na fuzijski beljakovini F. Klesrovimab se veže na predfuzijski glikoprotein F z ravnotežno disociacijsko konstanto (K_D) 71 pM in na postfuzijski glikoprotein F z ravnotežno K_D 480 pM.

Klesrovimab je *in vitro* enako učinkovito nevtraliziral izolate RSV A in B.

Farmakodinamični učinki

Protivirusna aktivnost

Za ugotavljanje učinkovitosti klesrovimaba proti sevoma RSV A in B je bil uporabljen *in vitro* test nevtralizacije okužbe s celicami HEp-2. V laboratoriju je klesrovimab nevtraliziral sev RSV A z $IC_{50} \pm SD$ $6,0 \pm 4,3$ in sev RSV B s $3,0 \pm 2,0$ ng/ml. Sposobnost klesrovimaba za nevtralizacijo 47 kliničnih izolatov RSV so ocenili s podobnim preizkusom *in vitro*; vrednosti IC_{50} so bile od 0,18 do 11,11 ng/ml za sev RSV A in od 0,58 do 29,65 ng/ml za sev B. Panel kliničnih izolatov je obsegal širok spekter kliničnih izolatov RSV iz obdobja od leta 1987 do 2016. Novejše klinične izolate (RSV A in RSV B) iz obdobja od 2016 do 2021 je klesrovimab nevtraliziral enako učinkovito kot referenčne seve RSV. Klesrovimab nevtralizira virus brez potrebe po efektorski funkciji Fc.

Protivirusna odpornost

V celični kulturi

Po zaporedni okužbi celičnih kultur z RSV A ali RSV B so odkrili virusne mutante, odporne proti monoklonskim protitelesom (MARM – monoclonal antibody-resistant viral mutants). Po 6 krogih zaporedne okužbe so se pojavili štirje MARM seva RSV A za klesrovimab. Štirje MARM virusa so bili pred obdelavo za karakterizacijo podvrženi 3 dodatnim krogom zaporedne okužbe. S 4 MARM RSV A so opravili sekvenciranje in ugotovili substitucije v predelu vezavnega epitopa za klesrovimab, in sicer G446E, S443P in K445N, S443P in G446E, ali S443P. Preizkus *in vitro* je potrdil, da klesrovimab ni mogel nevtralizirati teh 4 MARM. Po 9 krogih zaporedne okužbe so odkrili en MARM RSV B. Ugotovili so, da ima MARM RSV B substitucijo v predelu vezavnega epitopa za klesrovimab S443P.

V študijah spremljanja

V zaporedjih, evidentiranih v podatkovni bazi GenBank, je bil vezavni epitop RSV za klesrovimab visoko ohranjen (99,8 %). Ugotovili so 13 različic epitopa za klesrovimab, vključno z eno različico, I432T, odkrito v 5 vzorcih RSV A in 1 vzorcu RSV B (0,04 %). Ta različica dokazano zmanjša nevtralizacijsko aktivnost klesrovimaba za 4-krat (RSV A) oziroma 1,6-krat (RSV B). Prilagoditvena sposobnost ("fitness") različice I432T je manjša kot pri divjem tipu virusa. Ugotovili so 2 MARM RSV A s substitucijo na položaju 446 (G446E). To substitucijo so v podatkovni bazi GenBank odkrili v 3 zaporedjih F različic RSV A (0,02 %). Za MARM RSV A s substitucijo G446E kažejo *in vitro* podatki na manjšo prilagoditveno sposobnost virusa v primerjavi z divjim tipom seva RSV A, tako da je manj verjetno, da bi v naslednjih sezonah v obtoku prevladali nad divjim tipom.

V globalni študiji spremljanja, opravljeni med letoma 2019 in 2023 v 8 državah na severni in južni polobli, je bilo vezavno mesto klesrovimaba visoko ohranjeno (100 %). Zbranih je bilo 652 RSV-pozitivnih kliničnih vzorcev od oseb različnih starosti. Od teh je 555 RSV-pozitivnih sekvenciranih kliničnih vzorcev obsegalo 300 RSV A (54 %) in 255 RSV B (46 %). Ugotovili niso nobene različice zaporedij na vezavnem mestu klesrovimaba.

V kliničnih študijah

Z odpornostjo povezane substitucije v študiji 004 in študiji 007 niso bile povezane z razvojem bolezni, povezane z RSV. Testiranje virusnega genotipa v RSV-pozitivnih nosnih brisih je pokazalo, da je večina substitucij vezavnega mesta (IV) klesrovimaba prizadela ostanek G446, kar je povzročilo naslednje substitucije: G446E, G446R ali G446W (RSV A) in G446E ali G446R (RSV B).

Substitucijo G446E so že pred tem ugotovili v podatkovni bazi GenBank in študiji MARM RSV. V študiji 004 je bil 1 primer hospitalizacije zaradi RSV (RSV A) s substitucijo G446W. S substitucijo G446 ni bilo nobenega primera z RSV povezane medicinske obravnavane okužbe spodnjih dihal (MALRI – medically attended lower respiratory infection). V študiji 007 je bil med prejemniki klesrovimaba v 2 tednih po prejemu ugotovljen 1 primer z RSV povezane MALRI (RSV A) in 1 primer z RSV povezane hude MALRI (RSV B) s substitucijo G446R. V terapevtskih skupinah prejemnikov placeba ali palivizumaba niso ugotovili substitucij G446.

Navzkrižna odpornost

Klesrovimab je nevtraliziral tako izolate, odporne proti palivizumabu kot proti nirsevimabu. Pri kliničnih izolatih sevov RSV A oziroma RSV B z mutacijo N262Y, odpornih proti palivizumabu, je bil klesrovimab 5,2-krat oziroma 1,7-krat bolj učinkovit kot pri referenčnih sevih RSV A in B. V kliniki opažene, proti nirsevimabu odporne mutante sevov RSV B (N208S, I64T+K68E, I64T+K68E+I206M+Q209R) je klesrovimab nevtraliziral enako učinkovito kot kontrolni divji tip virusa RSV B. Učinkovitosti proti mutantu L204S+I206M+Q209R+S211N RSV B ni bilo mogoče ugotoviti zaradi nezadostne rasti virusa.

Imunogenost

V študiji 004 je bilo do 240. dne za protitelesa proti zdravilu (ADA - anti-drug antibodies)-pozitivnih 12,0 % (124/1033) in v študiji 007 13,0 % (34/261) udeležencev, ki so prejeli klesrovimab.

Ugotovili niso nobenega vpliva ADA na farmakokinetiko, nevtralizacijsko aktivnost RSV v serumu ali varnost klesrovimaba med 1. sezono RSV. Vpliva ADA na učinkovitost ni bilo mogoče ugotoviti.

Klinična učinkovitost

Učinkovitost in varnost klesrovimaba pri nedonošenih in donošenih dojenčkih so ocenili v kliničnih študijah 004 in 007.

Učinkovitost proti MALRI, hospitalizaciji in hudi MALRI, povezanimi z RSV, pri novorojenčkih in dojenčkih, ki vstopajo v svojo prvo sezono RSV (študija 004)

Študija 004 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana multicentrična študija faze 2b/3, izvedena v 22 državah severne in južne poloble. Namenjena je bila oceni učinkovitosti klesrovimaba pri zdravih zelo in zmerno nedonošenih dojenčkih (GS \geq 29 do $<$ 35 tednov) ter zmerno nedonošenih in donošenih dojenčkih (GS \geq 35 tednov). Udeleženci so bili randomizirani v razmerju 2:1 na prejem 105-mg odmerka klesrovimaba (n = 2412, med njimi 422 zelo ali zmerno nedonošenih) ali na placebo s fiziološko raztopino (n = 1202, med njimi 209 zelo ali zmerno nedonošenih), oboje v intramuskularni injekciji.

Mediana starost dojenčkov, ki so prejeli klesrovimab ali placebo s fiziološko raztopino, je bila 3,1 meseca (razpon: od 0 do 12 mesecev); 14,9 % je bilo starih \leq 1 mesec, 34,5 % $>$ 1 do \leq 3 mesece, 30,6 % $>$ 3 do \leq 6 mesecev in 20,1 % $>$ 6 mesecev; 51,1 % je bilo dečkov. Od teh udeležencev je imelo 17,5 % GS \geq 29 do $<$ 35 tednov in 82,5 % GS \geq 35 tednov. Mediana telesna masa je bila 5,8 kg (razpon: 1,6 do 11,9 kg). Rasna porazdelitev je bila naslednja: 45,2 % je bilo belcev, 26,6 % Azijcev, 13,8 % temnopoltih ali Afroameričanov, 12,2 % večrasnih in 1,9 % ameriških Indijancev ali aljaških domorodcev ter 28,1 % hispanskega ali latinoameriškega etničnega porekla.

Primarni opazovani dogodek je bila pojavnost z RSV povezane MALRI, opredeljene kot kašelj ali težko dihanje, pri čemer je bil zahtevan \geq 1 indikator okužbe spodnjih dihal (piskajoče dihanje, hropenje/krepitacije) ali resnosti okužbe (uvlek prsne stene/retrakcije, hipoksemija, tahipneja, dehidracija zaradi respiratornih simptomov) v obdobju 150 dni po prejemu zdravila. Medicinska obravnava vključuje vse obiske pri zdravniku/zdravstvenem delavcu v ambulanti, na mestu klinične študije, v urgentni ambulanti, centru za nujno pomoč in/ali bolnišnici. Statistično merilo za uspeh je zahtevalo spodnjo mejo 95 % IZ učinkovitosti večjo od 25 %.

Kot sekundarna opazovana dogodka so ocenili tudi z RSV povezane hospitalizacije do 150 dni po prejemu zdravila in z RSV povezane MALRI do 180 dni po prejemu zdravila. Z RSV povezana hospitalizacija je bila opredeljena kot hospitalizacija zaradi dihalnih simptomov in s pozitivnim testom za RSV. Za hospitalizacije, povezane z RSV, v obdobju 150 dni je statistično merilo za uspeh zahtevalo spodnjo mejo 95 % IZ učinkovitosti večjo od 0 %.

Z RSV povezane hude MALRI, ki so bile vnaprej določene kot eksplorativni opazovani dogodek, opredeljen z 1) kašljem ali težkim dihanjem in 2) hudo hipoksemijo ali potrebo po dodajanju kisika ali podporo z mehansko ventilacijo, so ovrednotili v obdobju do 150 dni po prejemu zdravila.

Vsi opazovani dogodki učinkovitosti so zahtevali pozitiven izvid RT-PCR nazofaringealnega vzorca za RSV.

Preglednica 2 prikazuje rezultate učinkovitosti za opazovane dogodke bolezni, povezane z RSV, v zaporedju naraščajoče resnosti, pri nedonošenih in donošenih dojenčkih od 1. do 150. dne po odmerku.

Preglednica 2: Pojavnost z RSV povezane bolezni pri nedonošenih in donošenih dojenčkih od 1. do 150. dne po odmerku (študija 004)

z RSV povezan opazovani dogodek	klesrovimab (n = 2.398)		placebo (n = 1.201)		učinkovitost (95 % IZ)*
	število primerov	stopnja pojavnosti v 5 mesecih	število primerov	stopnja pojavnosti v 5 mesecih	
MALRI (zahtevan \geq 1 indikator okužbe spodnjih dihal ali resnosti)	60	0,026	74	0,065	60,4 % (44,1; 71,9) [†]
hospitalizacija [‡]	9	0,004	28	0,024	84,2 % (66,6; 92,6) [†]
huda MALRI [§]	2	0,001	12	0,01	91,7 % (62,9; 98,1)

n = število udeležencev, primernih za vključitev v populacijo celotnega nabora za analizo.

* Na podlagi relativnega zmanjšanja tveganja v primerjavi s placebom. Ocena učinkovitosti in njen 95 % IZ na podlagi modificirane Poissonove regresije z metodo robustne ocene variance.

[†]Vnaprej določena korekcija za večkratno testiranje; vrednost $p < 0,001$.

[‡]Eksplorativna analiza je ocenila hospitalizacije zaradi okužb spodnjih dihal (LRI – lower respiratory infection), povezanih z RSV, katerih značilnosti so bile kašelj ali težave z dihanjem in za katere je bil zahtevan \geq 1 indikator LRI ali resnosti, pri hospitaliziranih dojenčkih z RSV-pozitivnim nazofaringealnim vzorcem z RT-PCR (5 primerov/2398 v skupini s klesrovimabom in 27 primerov/1201 v skupini s placebom; opazovani dogodek ni bil korigiran za večkratno testiranje). Ocenjena učinkovitost je bila 90,9 % (95 % IZ: 76,2; 96,5).

[§]Eksplorativni opazovani dogodek učinkovitosti, brez korekcije za večkratno testiranje.

Rezultati analize primarnega opazovanega dogodka z RSV povezane MALRI po podskupinah glede na gestacijsko starost, kronološko starost, telesno maso, spol, raso in regijo so se skladali z rezultati celotne populacije.

V analizi 180-dnevnega obdobja po prejemu je bila ocena učinkovitosti za MALRI, povezano z RSV (zahtevan \geq 1 indikator LRI ali resnosti), 59,5 % (95 % IZ: 43,3; 71,1).

Incidenčni deleži z RSV povezane MALRI (zahtevan \geq 1 indikator LRI ali resnosti) v drugi sezoni in brez dodatne profilakse (od 365. do 515. dne po prejemu zdravila) so bili med prejemniki klesrovimaba (53 dogodkov/1008 udeležencev, pojavnost 0,055 v 5 mesecih) in prejemniki placeba (26 dogodkov/501 udeleženca, pojavnost 0,054 v 5 mesecih) podobni.

Učinkovitost proti MALRI in hospitalizaciji, povezanima z RSV, pri dojenčkih z večjim tveganjem za hudo bolezen RSV, ki vstopajo v svojo prvo sezono RSV (študija 007)

Študija 007 je randomizirana, delno slepa, s palivizumabom nadzorovana multicentrična študija 3. faze, izvedena v 27 državah severne in južne poloble. Namenjena je oceni varnosti, učinkovitosti in farmakokinetike klesrovimaba pri ekstremno nedonošenih (GS < 29 tednov) ali zelo/zmerno nedonošenih dojenčkih (GS \geq 29 do \leq 35 tednov) ter pri dojenčkih s kronično pljučno boleznijo zaradi nedonošenosti ali prirojeno srčno boleznijo ne glede na GS, ki imajo večje tveganje za hudo bolezen RSV in vstopajo v svojo prvo sezono RSV. Udeleženci so bili randomizirani na prejem klesrovimaba (n = 446: 176 dojenčkov s kronično pljučno boleznijo (KPB) zaradi nedonošenosti ali hemodinamsko pomembno prirojeno srčno boleznijo (PSB) ter 270 ekstremno ali zelo nedonošenih (GS \leq 35 tednov) brez KPB zaradi nedonošenosti ali PSB) ali pa na prejem palivizumaba (n = 450: 175 dojenčkov s KPB zaradi nedonošenosti ali PSB ter in 275 ekstremno ali zelo nedonošenih (GS \leq 35 tednov) brez KPB zaradi nedonošenosti ali PSB), obeh v intramuskularni injekciji. Na klesrovimab randomizirani

udeleženci so prejeli en 105-mg odmerek 1. dan in odmerek placeba en mesec pozneje, palivizumab pa je bil uporabljen 1. dan in nato vsak mesec, skupaj od 3 do 5 odmerkov po 15 mg/kg.

Mediana starost dojenčkov, ki so prejeli klesrovimab ali palivizumab, je bila 2,5 meseca (razpon: od 0 do 12 mesecev); 14,3 % je bilo starih ≤ 1 mesec, 44,3 % > 1 do ≤ 3 mesece, 30,6 % > 3 do ≤ 6 mesecev in 10,8 % > 6 mesecev; 49,8 % je bilo dečkov. Med temi udeleženci jih je 27,9 % imelo KPБ, 11,3 % PSB, 5,6 % je imelo GS manj kot 29 tednov ter niti KPБ niti PSB, 55,2 % pa GS 29 tednov ali več ter niti KPБ niti PSB. Mediana telesna masa je bila 3,3 kg (razpon: 1,1 do 9,6 kg). Rasna porazdelitev je bila naslednja: 52,2 % je bilo belcev, 18,1 % Azijcev, 15,4 % temnopoltih ali Afroameričanov, 12,2 % večrasnih in 1,3 % ameriških Indijancev ali aljaških domorodcev ter 31,7 % hispanskega ali latinoameriškega etničnega porekla.

Učinkovitost klesrovimaba pri dojenčkih z večjim tveganjem za hudo bolezen RSV je bila ugotovljena z ekstrapolacijo učinkovitosti klesrovimaba iz študije 004 na študijo 007 na podlagi farmakokinetične izpostavljenosti (glejte poglavje 5.2). V študiji 007 je bil incidenčni delež z RSV povezane MALRI (zahtevan ≥ 1 indikator LRI ali resnosti) v 150 dneh po prejemu zdravila v skupini s klesrovimabom 3,6 % (95 % IZ: 2,0; 6,0; 14 primerov/443 v naboru za analizo) in v skupini s palivizumabom 3,0 % (95 % IZ: 1,6; 5,3; 12 primerov/437 v naboru za analizo). Incidenčni delež z RSV povezanih hospitalizacij v 150 dneh po prejemu zdravila je bil v skupini s klesrovimabom 1,3 % (95 % IZ: 0,4; 3,0; 5 primerov/443 v naboru za analizo) in v skupini s palivizumabom 1,5 % (95 % IZ: 0,6; 3,3; 6 primerov/437 v naboru za analizo).

Trajanje zaščite

Na podlagi kliničnih podatkov o učinkovitosti iz študije 004 lahko zaščita po enem odmerku klesrovimaba traja do 6 mesecev, toda omejitev te ugotovitve je majhna pojavnost dogodkov v obdobju po več kot 5 mesecih od uporabe zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika klesrovimaba je pri dojenčkih po enkratnem intramuskularnem injiciranju odmerkov v območju od 20 do 210 mg približno sorazmerna odmerku.

Absorpcija

Ocenjena absolutna biološka uporabnost klesrovimaba je 77,8 % in mediani čas (razpon) do največje koncentracije je 6,5 (4,7; 11,0) dni.

Porazdelitev

Ocenjeni navidezni volumen porazdelitve klesrovimaba je pri tipičnem dojenčku s telesno maso 5 kg 830 ml.

Biotransformacija

Klesrovimab se po kataboličnih poteh razgradi v majhne peptide.

Izločanje

Končni razpolovni čas klesrovimaba je približno 44,0 dni in ocenjeni navidezni očistek je pri tipičnem dojenčku s telesno maso 5 kg 19,7 ml/dan. Tako kot velja tudi za druga monoklonska protitelesa, je očistek klesrovimaba manjši pri mlajših dojenčkih in/ali dojenčkih z manjšo telesno maso.

Posebne populacije

Na podlagi rase ali dovzetnosti za hudo bolezen RSV (tj. KPБ, PSB ali GS < 29 tednov) niso opazili klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki klesrovimaba. Kliničnih študij za proučitev vpliva

okvare ledvic ali jeter ni bilo. Ni pričakovati, da bi okvara ledvic ali jeter vplivala na farmakokinetiko klesrovimaba.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Titri nevtralizirajočih protiteles proti RSV v serumu (SNA – serum neutralising antibody) korelirajo s koncentracijo klesrovimaba v serumu. Ocenjeno je, da so bili po intramuskularnem injiciranju klesrovimaba pri dojenčkih titri nevtralizirajočih protiteles proti RSV v serumu približno 7-krat višji od izhodiščnih vrednosti 4 ure po injiciranju klesrovimaba, najvišji titri pa so bili pri tipičnem dojenčku s telesno maso 5 kg doseženi do 7. dne. 150 oziroma 180 dni po prejemu klesrovimaba so bili ocenjeni titri nevtralizirajočih protiteles proti RSV v serumu približno 11-krat oziroma 7-krat višji od izhodiščnih.

Zaradi ploskega razmerja med izpostavljenostjo in učinkovitostjo v razponu izpostavljenosti, raziskanih v študiji 004, ni bilo mogoče določiti praga izpostavljenosti ali titra SNA, ki bi zagotovil zaščito pred boleznijo RSV.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij prenašanja enega odmerka, toksičnosti ponavljajočih se odmerkov in tkivne navzkrižne reaktivnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

histidin
histidinijev klorid monohidrat
argininijev klorid
saharoza
polisorbata 80 (E433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

Zdravilo Enflonsia je lahko shranjeno na sobni temperaturi (20 °C -25 °C) največ 48 ur. Ko je zdravilo vzeto iz hladilnika, ga je treba uporabiti v 48 urah ali ga zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Ne stresajte.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,7 ml raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batnim zamaškom in pokrovčkom konice, z iglo ali brez nje.

Zdravilo Enflonsia je na voljo v naslednjih velikostih pakiranja:

- 1 napolnjena injekcijska brizga

- 1 napolnjena injekcijska brizga + 1 igla
- 1 napolnjena injekcijska brizga + 2 igli
- 10 napoljenih injekcijskih brizg
- 10 napoljenih injekcijskih brizg + 10 igel
- 10 napoljenih injekcijskih brizg + 20 igel
- skupna pakiranja s 50 (5 pakiranj po 10) napoljenimi injekcijskimi brizgami

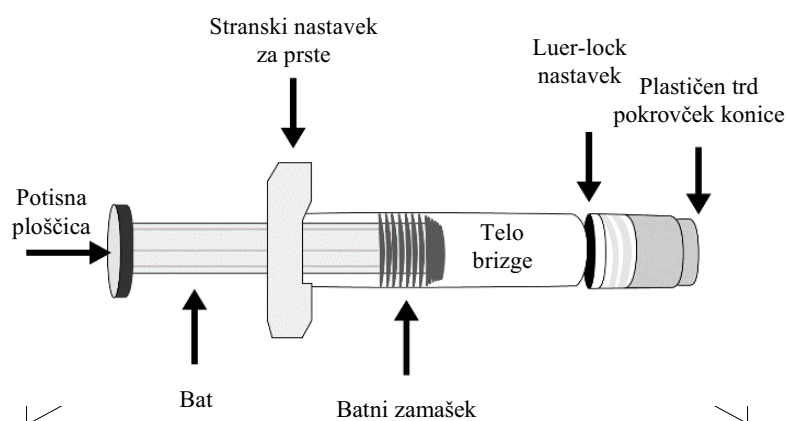
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Pred injiciranjem škatlo vzemite iz hladilnika in jo pustite približno 15 minut, da se napolnjena injekcijska brizga ogreje na sobno temperaturo. Parenteralna zdravila je treba pred uporabo vizualno pregledati, da ne vsebujejo delcev in niso obarvana. Če vsebuje delce ali je spremenjene barve, zdravila ne uporabite. Zdravila Enflonsia ne uporabite, če vam je napolnjena injekcijska brizga padla ali je poškodovana, če je varnostni pečat na škatli pretrgan ali če je datum izteka roka uporabnosti že pretekel.

Sestavni deli napolnjene injekcijske brizge so prikazani na sliki 1.

Slika 1: Sestavni deli napolnjene injekcijske brizge



1. korak: Telo brizge držite v eni roki in z drugo roko odvijte pokrovček konice v nasprotni smeri urnega kazalca. Ne odstranite Luer-lock nastavka in stranskega nastavka za prste.

2. korak: Sterilno iglo z Luer-lock nastavkom namestite tako, da jo zasukate v smeri urnega kazalca, dokler ni trdno nameščena na brizgi. Če igla ni priložena, zaradi viskoznosti zdravila uporabite iglo s premerom 25 G ali večjo.

3. korak: Celotno vsebino napolnjene injekcijske brizge injicirajte intramuskularno v anterolateralni predel stegna. Zdravila se ne sme injicirati v glutealni predel ali v predele, kjer je lahko kakšno večje živčno deblo in/ali krvna žila.

Zdravilo Enflonsia je le za enkratno uporabo. Vse neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801
Združene države Amerike

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Enflonsia 105 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
klesrovimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 105 mg klesrovimaba v 0,7 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

histidin
histidinijev klorid monohidrat
argininijev klorid
saharoza
polisorbat 80
voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
1 napolnjena injekcijska brizga
1 napolnjena injekcijska brizga + 1 igla
1 napolnjena injekcijska brizga + 2 igli
10 napolnjenih injekcijskih brizg
10 napolnjenih injekcijskih brizg + 10 igel
10 napolnjenih injekcijskih brizg + 20 igel

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne stresajte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1984/001 - 1 napolnjena injekcijska brizga

EU/1/25/1984/002 - 1 napolnjena injekcijska brizga + 1 igla

EU/1/25/1984/003 - 1 napolnjena injekcijska brizga + 2 igli

EU/1/25/1984/004 - 10 napolnjenih injekcijskih brizg

EU/1/25/1984/005 - 10 napolnjenih injekcijskih brizg + 10 igel

EU/1/25/1984/006 - 10 napolnjenih injekcijskih brizg + 20 igel

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA ZA SKUPNO PAKIRANJE (Z MODRIM OKENCEM)

1. IME ZDRAVILA

Enflonsia 105 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
klesrovimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 105 mg klesrovimaba v 0,7 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

histidin
histidinijev klorid monohidrat
argininijev klorid
saharoza
polisorbat 80
voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
Skupno pakiranje:
50 (5 pakiranj po 10) napolnjenih injekcijskih brizg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne stresajte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1984/007 - skupno pakiranje s 50 (5 pakiranj po 10) napolnjenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ŠKATLA SKUPNEGA PAKIRANJA (BREZ MODREGA OKENCA)

1. IME ZDRAVILA

Enflonsia 105 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
klesrovimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 105 mg klesrovimaba v 0,7 ml.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

histidin
histidinijev klorid monohidrat
argininijev klorid
saharoza
polisorbat 80
voda za injicije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
10 napolnjenih injekcijskih brizg
Del skupnega pakiranja, ni za ločeno prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intramuskularna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne stresajte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1984/007 - 10 napolnjenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NAPOLNJENE INJEKCIJSKE BRIZGE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Enflonsia 105 mg injekcija
klesrovimab
i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,7 ml

6. DRUGI PODATKI

MSD

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Enflonsia 105 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi klesrovimab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vašem otroku. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden vaš otrok dobi to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas in vašega otroka pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Če pri otroku opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Enflonsia in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok dobil zdravilo Enflonsia
3. Kako in kdaj se daje zdravilo Enflonsia
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Enflonsia
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Enflonsia in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Enflonsia vsebuje učinkovino klesrovimab. To je protitelo (beljakovina, ki jo telo uporablja za spopad s škodljivimi mikrobi), ki pomaga preprečevati bolezen pljuč, ki jo povzroča *respiratorni sincicijski virus* (RSV).

Zdravilo se uporablja pri novorojenčkih in dojenčkih do 12. meseca starosti, ki so rojeni med sezono RSV ali ki vstopajo v svojo prvo sezono RSV.

Sezona RSV je obdobje v letu, ko so okužbe z RSV najpogostejše; to je po navadi od jeseni do pomladi naslednjega leta.

RSV je pogost virus, ki prizadene dihala. Po navadi povzroči simptome, podobne prehladu, a lahko prizadene tudi pljuča. Med znaki okužbe z RSV so lahko izcedek iz nosu, težave pri hranjenju, težko dihanje, kašelj, kihanje, piskajoče dihanje (žvižgajoč zvok med dihanjem) ali zvišana telesna temperatura.

Z RSV se lahko okuži kdor koli. Skoraj vsi otroci se do 2. leta starosti okužijo z RSV. Večina jih okreva hitro, toda RSV lahko povzroči tudi hudo bolezen, vključno z vnetjem malih dihalnih poti v pljučih (bronhiolitis) in okužbo pljuč (pljučnico), zaradi katere je potreben sprejem v bolnišnico, lahko pa povzroči tudi smrt. Najbolj ogroženi so novorojenčki in dojenčki do 12. meseca starosti, zlasti pa tisti v starosti 6 mesecev ali mlajši in zdravstveno posebej dovzetni otroci, na primer nedonošenčki in tisti s srčnimi ali pljučnimi težavami.

2. Kaj morate vedeti, preden bo vaš otrok prejel zdravilo Enflonsia

Zdravila Enflonsia vaš otrok ne sme prejeti

Zdravila Enflonsia vaš otrok ne sme prejeti, če je alergičen na klesrovimab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Otrokovemu zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri morate povedati za kakršno koli zdravstveno težavo ali alergijo, ki jo otrok ima ali jo je kdaj imel.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pri uporabi zdravila Enflonsia se lahko pojavijo resne alergijske reakcije. Takoj se posvetujte z zdravnikom ali poiščite medicinsko pomoč, če se pri otroku pojavi kateri koli od naslednjih znakov ali simptomov resne alergijske reakcije:

- oteklost obraza, ust ali jezika
- težave pri požiranju ali dihanju
- neodzivnost
- modrikasta barva kože, ustnic ali pod nohti
- šibkost mišic
- hud izpuščaj, koprivnica ali srbenje.

Predn vaš otrok prejme zdravilo Enflonsia, se posvetujte z njegovim zdravnikom, če ima otrok kakšne težave s strjevanjem krvi, če se mu zlahka pojavijo podplutbe ali prejema zdravila za preprečevanje krvnih strdkov.

Otroci in mladostniki

Otroci v starosti od 1 do 18 let ne smejo prejeti tega zdravila, ker v tej starostni skupini še ni raziskano.

Druga zdravila in zdravilo Enflonsia

Obvestite otrokovega zdravnika ali farmacevta, če vaš otrok jemlje, je pred kratkim jemal ali pa bo morda začel jemati katero koli drugo zdravilo.

Zdravilo Enflonsia se lahko uporablja sočasno s cepivi, ki so del nacionalnega programa cepljenja.

Zdravilo Enflonsia vsebuje polisorbata 80

To zdravilo vsebuje 0,14 mg polisorbata 80 na odmerek. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Obvestite zdravnika, če ima vaš otrok kakršne koli znane alergije.

3. Kako in kdaj se uporablja zdravilo Enflonsia

Zdravilo Enflonsia bo apliciral zdravstveni delavec z injekcijo v mišico. To zdravilo se po navadi injicira v stegno.

Priporočeni odmerek je 105 mg, uporabljen v enkratni injekciji. Ta odmerek se uporabi pred začetkom sezone RSV ali med sezono RSV.

Otrokov zdravnik vam lahko pove, kdaj se v vašem območju začne sezona RSV.

Če ima vaš otrok predvideno operacijo zaradi določenih vrst srčne bolezni, bo morda po operaciji moral prejeti dodatno injekcijo zdravila Enflonsia.

Vaš otrok lahko kljub uporabi tega zdravila zboli za boleznijo RSV. Z otrokovim zdravnikom se posvetujte, na katere znake morate biti pozorni.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh prejemnikih zdravila.

Obvestite otrokovega zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če ima vaš otrok katerega od naslednjih neželenih učinkov:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 otrok)

- bolečina, pordelost (eritem) ali oteklina na mestu injiciranja
- izpuščaj

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 otrok)

- rdeče, srbeče, otekle bulice na koži; imenovane tudi koprivnica

Poročanje o neželenih učinkih

Če pri otroku opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z otrokovim zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Enflonsia

Otrokov zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra so odgovorni za shranjevanje tega zdravila in za pravilno odstranitev neuporabljenega zdravila. Naslednje informacije so namenjene zdravstvenemu osebju.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. Ko zdravilo vzamete iz hladilnika, ga morate uporabiti v 48 urah ali ga zavreči.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Ne stresajte.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Enflonsia

- Učinkovina je klesrovimab. Ena napolnjena injekcijska brizga z 0,7 ml vsebuje 105 mg klesrovimaba.
- Druge sestavine so histidin, histidinijev klorid monohidrat, argininijev klorid, saharoza, polisorbata 80 (E433) (glejte poglavje 2 "Zdravilo Enflonsia vsebuje polisorbata 80") in voda za injekcije.

Izgled zdravila Enflonsia in vsebina pakiranja

Zdravilo Enflonsia je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rumenkasta raztopina za injiciranje.

Zdravilo Enflonsia je na voljo v naslednjih velikostih pakiranj:

- 1 napolnjena injekcijska brizga
- 1 napolnjena injekcijska brizga + 1 igla
- 1 napolnjena injekcijska brizga + 2 igli
- 10 napolnjenih injekcijskih brizg
- 10 napolnjenih injekcijskih brizg + 10 igel
- 10 napolnjenih injekcijskih brizg + 20 igel
- Skupna pakiranja, ki obsegajo 5 škatel; vsaka škatla vsebuje 10 napolnjenih injekcijskih brizg.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

- Pred injiciranjem škatlo vzemite iz hladilnika in jo pustite približno 15 minut, da se napolnjena injekcijska brizga ogreje na sobno temperaturo.
- Vizualno preglejte zdravilo glede delcev in sprememb barve. To zdravilo je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rumenkasta raztopina. Če vsebuje delce ali je spremenjene barve, zdravila ne uporabite.

- Ne uporabite zdravila Enflonsia, če vam je napolnjena injekcijska brizga padla ali je poškodovana, če je varnostni pečat na škatli pretrgan ali če je datum izteka roka uporabnosti že pretekel.
- Telo brizge držite v eni roki in z drugo roko odvijte pokrovček konice v nasprotni smeri urnega kazalca. Ne odstranite Luer-lock nastavka ali stranskega nastavka za prste.
- Sterilno iglo z Luer-lock nastavkom namestite tako, da jo zasukate v smeri urnega kazalca, dokler ni trdno nameščena na brizgi. Če igla ni priložena, zaradi viskoznosti zdravila uporabite iglo s premerom 25 G ali večjo.
- Celotno vsebino napolnjene injekcijske brizge injicirajte intramuskularno v anterolateralni predel stegna. Zdravila se ne sme injicirati v glutealni predel ali v predele, kjer je lahko kakšno večje živčno deblo in/ali krvna žila.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.