

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Enflonsia 105 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 105 mg klesrovimabia 0,7 ml:ssa liuosta.

Klesrovimabi on täysin humaanin monoklonaalinen vasta-aine (immunoglobuliini G1 kappa [IgG1κ]), joka on tuotettu kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO) yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,14 mg polysorbaatti 80:tä per 105 mg:n (0,7 ml) annos.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste)

Kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai kellertävä liuos, jonka pH on 5,5–6,5 ja osmolaalisuus 320–420 mOsm/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Enflonsia on tarkoitettu estämään RS-viruksen (RSV) aiheuttamia alahengitystiesairauksia vastasyntyneillä ja imeväisillä lapsen ensimmäisen RSV-kauden aikana.

Enflonsia-valmisteen käytössä on noudatettava virallisia suosituksia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vastasyntyneet ja imeväiset: ensimmäinen RSV-kausi

Suositeltu annos on 105 mg, ja se annetaan yhtenä 0,7 ml:n injektiona lihakseen (i.m.).

RSV-kauden aikana syntyneille vastasyntyneille ja imeväisille Enflonsia annetaan syntymän jälkeen. RSV-kauden ulkopuolella syntyneille imeväisille Enflonsia-valmistetta annetaan kerran ennen heidän ensimmäisen RSV-kautensa alkamista (ks. kohta 5.1).

Annostus 0,5–1,1 kg painavilla imeväisillä perustuu ekstrapolointiin. Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla. Altistuksen odotetaan olevan suurempi alle 1,1 kg painavilla imeväisillä kuin imeväisillä, jotka painavat tätä enemmän. Klesrovimabin hyödyt ja riskit alle 1,1 kg painavilla imeväisillä on arvioitava huolellisesti.

Imeväisistä, joiden kronologinen ikä on alle 8 viikkoa ja jotka ovat syntyneet erittäin ennenaikaisina (gestaatioikä < 29 viikkoa), on saatavilla vain vähän tietoja. Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla imeväisistä, joiden postmenstruaalinen ikä (gestaatioikä + kronologinen ikä) on alle 32 viikkoa (ks. kohta 5.1).

Imeväiset, joille tehdään sydän-keuhkokoneen käyttöä vaativa sydänleikkaus

Imeväisille, joille tehdään sydän-keuhkokoneen käyttöä vaativa sydänleikkaus RSV-kauden aikana, on suositeltavaa antaa 105 mg:n lisäannos heti, kun imeväisen tila on vakaa leikkauksen jälkeen, jotta varmistetaan riittävä klesrovimabin pitoisuus seerumissa.

1–18-vuotiaat lapset

Klesrovimabin turvallisuutta ja tehoa 1–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Enflonsia on tarkoitettu annettavaksi vain lihakseen.

Terveystieteiden ammattilainen antaa tämän lääkevalmisteen lihakseen, reiden ulkosyrjän etuosaan. Sitä ei saa injisoida pakaralan alueelle eikä alueille, joilla saattaa olla suuri hermorunko ja/tai verisuoni.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käsittelystä ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyden

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yliherkkyys, mukaan lukien anafylaksia

Jos kliinisesti merkittävän yliherkkyysreaktion tai anafylaksian merkkejä ja oireita ilmenee, on aloitettava asianmukainen hoito ja/tai tukihoito.

Henkilöt, joilla on trombosytopenia tai hyytymishäiriö

Kuten muitakin lihakseen annettavia injektioita annettaessa, klesrovimabin antamisessa on noudatettava varovaisuutta imeväisillä, joilla on trombosytopenia tai mikä tahansa hyytymishäiriö, koska tällaisilla lapsilla voi ilmetä verenvuotoa tai mustelmia lihakseen annetun injektion jälkeen.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,14 mg polysorbaatti 80:tä per annos. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Monoklonalisilla vasta-aineilla yhteisvaikutusten todennäköisyys ei yleensä ole merkittävä, sillä ne eivät suoraan vaikuta sytokromi P₄₅₀ -entsyymeihin eivätkä ole maksan tai munuaisten kuljettajaproteiinien substraatteja. Epäsuorat vaikutukset

sytokromi P₄₅₀ -entsyymeihin ovat epätodennäköisiä, sillä klesrovimabin vaikutus kohdistuu eksogeeniseen virukseen.

Klesrovimabi ei häiritse käänteiskopiointipolymeraasiketjureaktiotekniikalla (RT-PCR) tai antigeenipikatestillä toteutettavia RSV:n diagnostisia määrittämenetelmiä, joissa hyödynnetään kaupallisesti saatavilla olevia RSV:n fuusioproteiinin (F-proteiinin) antigeenikohtaan 0, I, II, III tai V kohdentuvia vasta-aineita. Jos antigeenipikatestillä toteutettavien RSV:n diagnostisten määrittämenetelmien tulokset ovat negatiivisia, vaikka kliiniset havainnot sopivat RSV-infektioon, on suositeltavaa varmistaa tulokset RT-PCR-pohjaisella määrittämenetelmällä.

Samanaikainen anto lapsuusiässä annettavien rokotteiden kanssa

Koska klesrovimabi on passiiviseen immunisaatioon tarkoitettu RSV-spesifinen monoklonaalinen vasta-aine, sen ei odoteta häiritsevän aktiivista immuunivastetta samanaikaisesti annetuille rokotteille.

Samanaikaisesta annosta rokotteiden kanssa on vain vähän kokemusta. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa klesrovimabia annettiin samanaikaisesti tavanomaisten lapsuusiässä annettavien rokotteiden kanssa, samanaikaisesti annettujen valmistajien turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin silloin, kun klesrovimabi ja lapsuusiässä annettavat rokotteet annettiin yksinään. Klesrovimabi voidaan antaa samanaikaisesti lapsuusiässä annettavien rokotteiden kanssa.

Kun klesrovimabia annetaan samanaikaisesti injisoitavien rokotteiden kanssa, se on annettava omalla ruiskullaan eri pistoskohtaan. Sitä ei saa sekoittaa minkään rokotteen tai lääkkeen kanssa samaan ruiskuun tai injektiopulloon (ks. kohta 6.2).

Tietoja palivitsumabin korvaamisesta klesrovimabilla, jos estohoito kyseisellä RSV-kaudella on aloitettu palivitsumabilla, ei ole.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ei merkityksellinen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset olivat pistoskohdan kipu (6,5 %), pistoskohdan punoitus (4,4 %), pistoskohdan turvotus (3,2 %) ja ihottuma (2,3 %). Suurin osa (> 96 %) haittavaikutuksista oli lieviä tai keskivaikeita.

Haittavaikutustaulukko

Turvallisuutta arvioitiin 2 854 imeväisellä, jotka saivat klesrovimabia vaiheen 2b/3 kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus 004) ja vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus 007) (ks. kohta 5.1).

Taulukossa 1 on esitetty haittavaikutukset, joita ilmoitettiin 2 409:llä ennenaikaisesti syntyneellä ja täysiaikaisella imeväisellä (gestaatioikä $\geq$ 29 viikkoa), jotka saivat klesrovimabia.

Klesrovimabin käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA:n elinjärjestelmäluokituksen mukaisesti ja esiintymistiheyden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq$ 1/10), yleinen ($\geq$ 1/100, < 1/10), melko harvinainen ($\geq$ 1/1 000, < 1/100), harvinainen ($\geq$ 1/10 000, < 1/1 000), hyvin harvinainen (< 1/10 000) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1: Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma*	Yleinen
	Nokkosihottuma	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Pistoskohdan kipu [†]	Yleinen
	Pistoskohdan punoitus [†]	Yleinen
	Pistoskohdan turvotus [†]	Yleinen

*Ihottuma määriteltiin seuraavilla suositelluilla termeillä; ihottuman oli ilmentävä 14 päivän kuluessa annoksen antamisesta: ihottuma, punoittava ihottuma, papulaarinen ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, vesikulaarinen ihottuma, allerginen ihottuma ja lääkeihottuma.

[†]Ilmoitettu kysyttäessä päivinä 1–5 annoksen saamisen jälkeen.

Klesrovimabin turvallisuusprofiili 445 imeväisellä, joilla oli suurentunut riski sairastua vaikeaan RSV-tautiin ja joiden ensimmäinen RSV-kausi oli alkamassa (tutkimus 007, ks. kohta 5.1), oli samankaltainen kuin palivitsumabilla (450 imeväistä) ja vastasi tutkimuksessa 004 imeväisillä todettua klesrovimabin turvallisuusprofiilia.

Hyvin ennenaikaisena syntyneillä imeväisillä (gestaatioikä < 29 viikkoa) ilmoitetut vakavat haittatapahtumat olivat määrältään ja luonteeltaan samankaltaisia klesrovimabia saaneilla (21/97 tutkittavaa) ja palivitsumabia saaneilla (31/108 tutkittavaa).

Tutkittavien satunnaistamishetken iän mukaan (< 3 kuukautta, ≥ 3 – ≤ 6 kuukautta ja > 6 kuukautta) tehdyt alaryhmäanalyysit tutkimuksesta 004 ja tutkimuksesta 007 osoittivat, että turvallisuustulokset olivat samankaltaisia kaikissa ikäryhmissä klesrovimabi- ja vertailuhaaroissa (ks. kohta 5.1) kummassakin tutkimuksessa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Klesrovimabin yliannostukseen ei ole spesifistä hoitoa. Yliannostustapauksessa henkilön tilaa on seurattava haittavaikutusten varalta ja häntä on hoidettava oireenmukaisesti tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunoseerumit ja immunoglobuliinit, antiviraaliset monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: J06BD10

Vaikutusmekanismi

Klesrovimabi on täysin humaanin neutraloiva monoklonaalinen vasta-aine (immunoglobuliini G1 kappa [IgG1κ]), jonka Fc-alueella on kolme aminohapposubstituutiota (YTE). Ne lisäävät sitoutumista neonataaliseen Fc-reseptoriin, mikä pidentää puoliintumisaikaa seerumissa. Klesrovimabi saa aikaan passiivisen immuniteetin kohdentamalla RS-viruksen ulkokalvon fuusioproteiiniin (F-proteiiniin), estäen viruksen pääsyn soluihin.

Klesrovimabi sitoutuu fuusioproteiiniin (F) antigeenikohdan IV konservoituneeseen epitooppiin. Klesrovimabi sitoutuu RS-viruksen prefusio-F-glykoproteiiniin tasapainodissosiaatiovakiolla (K_D) 71 pM ja postfusio-F-glykoproteiiniin tasapainodissosiaatiovakiolla (K_D) 480 pM.

Klesrovimabin neutraloiva vaikutus *in vitro* RS-viruksen A- ja B-isolaatteja vastaan oli yhtä suuri.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Antiviraalinen vaikutus

Klesrovimabin voimakkuus RSV-kantoja A ja B vastaan määritettiin *in vitro* infektion neutraloitumista arvioivalla testillä käyttäen HEp-2-soluja. Laboratoriossa klesrovimabi neutraloi RS-viruksen kantaa A IC50-arvolla ($\pm$ keskihajonta) $6,0 \pm 4,3$ ng/ml ja kantaa B IC50-arvolla ($\pm$ keskihajonta) $3,0 \pm 2,0$ ng/ml. Klesrovimabin kykyä neutraloida 47:ää kliinistä RSV-isolaattia arvioitiin käyttämällä samankaltaista *in vitro* -määrittystä. Tällöin IC50-arvot RS-viruksen A-isolaateille olivat 0,18 – 11,11 ng/ml ja B-isolaateille 0,58 – 29,65 ng/ml. Kliinisten isolaattien paneeli koostui laajasta valikoimasta kliinisiä RSV-isolaatteja vuosilta 1987–2016. Klesrovimabin neutraloiva vaikutus uusimpia, vuosilta 2016–2021 peräisin olevia kliinisiä isolaatteja (RS-viruksen A- ja B-isolaatteja) vastaan oli yhtä suuri kuin RSV-vertailukantoja vastaan. Klesrovimabi neutraloi viruksen ilman Fc-efektorivaikutuksen tarvetta.

Virulääkeresistenssi

Soluviljelmässä

RS-viruksen A- ja B-kantojen soluviljelmissä havaittiin monoklonaalisille vasta-aineille resistenttejä mutatoituneita viruksia (monoclonal antibody-resistant viral mutants [MARMs]) sarjainfektion jälkeen. Kuuden sarjainfektiokierroksen jälkeen oli kehittynyt neljä klesrovimabille resistenttiä kannan A RS-virusmutanttia (MARM). Nämä neljä MARM-virusta altistettiin vielä kolmelle sarjainfektiokierrokselle ennen kuin ne käsiteltiin karakterisointia varten. Neljä RS-viruksen kannan A MARM-virusta sekvensoitiin, ja niissä havaittiin klesrovimabille ilmoitetulla sitoutumisepitopialueella sijaitsevia substituutioita: G446E, S443P ja K445N, S443P ja G446E tai S443P. *In vitro* -määrittäminen vahvisti, että klesrovimabi ei pystynyt neutraloimaan näitä neljää MARM-virusta. Yhdeksän sarjainfektiokierroksen jälkeen todettiin yksi RS-viruksen kannan B MARM. RS-viruksen kannan B MARM-viruksessa havaittiin klesrovimabille ilmoitetulla sitoutumisepitopialueella sijaitseva substituutio, S443P.

Seurantatutkimuksissa

GenBank-tietokannassa raportoiduissa sekvensseissä RS-viruksen epitooppi, johon klesrovimabi sitoutuu, oli hyvin konservoitunut (99,8 %). Klesrovimabin sitoutumisepitopoin variantteja tunnistettiin 13, mukaan lukien yksi variantti, I432T, joka todettiin viidestä RS-viruksen kannan A ja yhdestä kannan B näytteestä (0,04 %). Tämän variantin osoitettiin vähentävän klesrovimabin neutraloivaa vaikutusta nelinkertaisesti (RSV A) ja 1,6-kertaisesti (RSV B). I432T-variantin yhteydessä todettiin virusten heikentynyt kelpoisuus (viral fitness) villityypin virukseen verrattuna. Kahdella RS-viruksen kannan A MARM-viruksella havaittiin substituutio kohdassa 446 (G446E). Tämä substituutio löytyi kolmen GenBank-tietokannassa olevan kannan A RS-virusvariantin F-sekvenssistä (0,02 %). *In vitro* -tiedot RS-viruksen kannan A MARM-viruksista, joissa on G446E-substituutio, viittaavat siihen, että näiden virusten kelpoisuus (viral fitness) on heikentynyt villityypin RS-viruksen kantaan A verrattuna. Tämän perusteella niillä on pienempi todennäköisyys olla vallitsevina kiertävinä kantoina seuraavien RSV-kausien aikana kuin villityypin viruksilla.

Maailmanlaajuisessa seurantatutkimuksessa, joka tehtiin vuosina 2019–2023 kahdeksassa maassa, jotka edustivat sekä pohjoista että eteläistä pallonpuoliskoa, klesrovimabin sitoutumiskohta oli hyvin konservoitunut (100 %). Tutkimuksessa kerättiin 652 RSV-positiivista kliinistä näytettä eri-ikäisiltä henkilöiltä. Näistä 555 RSV-positiivisesta sekvensoidusta kliinisestä näytteestä 300 oli RS-viruksen kantaa A (54 %) ja 255 kantaa B (46 %). Klesrovimabin sitoutumiskohdassa ei todettu sekvenssivariantteja.

Kliinisissä tutkimuksissa

Tutkimuksessa 004 ja tutkimuksessa 007 RS-virukseen liittyvän taudin kehittymiseen ei liittynyt resistenssisubstituutioita. RSV-positiivisten nenän sivelynäytteiden viruksen genotyyppitys osoitti, että suurin osa klesrovimabin sitoutumiskohdan (IV) substituutioista vaikutti aminohappoon G446, mikä johti seuraaviin substituutioihin: G446E, G446R tai G446W (RSV A) ja G446E tai G446R (RSV B). G446E-substituutio oli aiemmin todettu GenBank-tietokannassa ja MARM-tyypin RS-viruksia koskeneessa tutkimuksessa. Tutkimuksessa 004 oli yksi RS-virukseen (RSV A) liittyvä sairaalahoitoa vaatinut tapaus, jonka yhteydessä viruksessa todettiin G446W-substituutio. Ei todettu yhtään tapusta, jossa RS-virukseen liittyvään, lääkärikäyntiin johtaneeseen alahengitystieinfektioon (MALRI) olisi liittynyt jokin G446-substituutio. Tutkimuksessa 007 klesrovimabia saaneilla osallistujilla todettiin G446R-substituutio yhdessä RS-virukseen (RSV A) liittyneessä lääkärikäyntiin johtaneessa alahengitystieinfektiossa ja yhdessä RS-virukseen (RSV B) liittyneessä lääkärikäyntiin johtaneessa vaikeassa alahengitystieinfektiossa. Tapaukset ilmenivät 2 viikon kuluessa annoksen saamisesta. Lumelääkettä tai palivitsumabihoitoa saaneiden ryhmässä ei havaittu G446-substituutioita.

Ristiresistenssi

Klesrovimabi neutraloi sekä palivitsumabille että nirsevimabille resistenttejä isolaatteja. Klesrovimabin voimakkuus N262Y-substituution sisältäviä palivitsumabille resistenttejä kliinisten isolaattien RS-viruksen kantoja A vastaan oli 5,2 -kertainen ja palivitsumabille resistenttejä kliinisten isolaattien RS-viruksen kantoja B vastaan 1,7-kertainen RS-viruksen vertailukantoihin A ja B nähden. Klesrovimabi neutraloi kliinisesti todettuja RS-viruksen kantojen B nirsevimabille resistenttejä mutantteja (N208S, I64T+K68E, I64T+K68E+I206M+Q209R) yhtä voimakkaasti kuin vertailuviruksena käytettyä kannan B villityypin RS-virusta. Voimakkuutta RS-viruksen kannan B mutanttia L204S+I206M+Q209R+S211N vastaan ei voitu määrittää viruksen riittämättömän kasvun vuoksi.

Immunogeenisuus

Lääkevasta-aineita todettiin päivään 240 mennessä 12,0 %:lla (124 / 1 033) tutkittavista, jotka saivat klesrovimabia tutkimuksessa 004, ja 13,0 %:lla (34/261) tutkittavista, jotka saivat klesrovimabia tutkimuksessa 007.

Lääkevasta-aineilla ei todettu vaikutuksia klesrovimabin farmakokinetiikkaan, seerumista todettuun RS-virusta neutraloivaan vaikutukseen tai turvallisuuteen RSV-kauden 1 aikana. Lääkevasta-aineiden vaikutusta tehoon ei voitu vahvistaa.

Kliininen teho

Klesrovimabin tehoa ja turvallisuutta ennenaikaisina tai täysiaikaisina syntyneillä imeväisillä arvioitiin kliinisissä tutkimuksissa 004 ja 007.

Teho RS-virukseen liittyvän lääkärikäyntiin johtavan alahengitystieinfektion, sairaalahoidon ja vaikean lääkärikäyntiin johtavan alahengitystieinfektion ehkäisemisessä vastasyntyneillä ja imeväisillä, joiden ensimmäinen RSV-kausi on alkamassa (tutkimus 004)

Tutkimus 004 oli vaiheen 2b/3 satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu monikeskustutkimus, joka toteutettiin 22 maassa pohjoisella ja eteläisellä pallonpuoliskolla. Tutkimuksessa arvioitiin klesrovimabin tehoa terveillä hyvin ennenaikaisina tai kohtalaisen ennenaikaisina syntyneillä imeväisillä (gestaatioikä ≥ 29 –< 35 viikkoa) sekä hieman ennenaikaisina tai täysiaikaisina syntyneillä imeväisillä (gestaatioikä ≥ 35 viikkoa). Osallistujat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan 105 mg:n annos klesrovimabia (n = 2 412, mukaan lukien 422 hyvin ennenaikaisena tai kohtalaisen ennenaikaisena syntyntä imeväistä) tai lumevalmisteena

keittosuolaliuosta (n=1 202, mukaan lukien 209 hyvin ennenaikaisena tai kohtalaisen ennenaikaisena syntyntä imeväistä) injektiona lihakseen.

Klesrovimabia tai lumevalmisteena keittosuolaliuosta saaneiden imeväisten mediaani-ikä oli 3,1 kuukautta (vaihteluväli: 0–12 kuukautta); 14,9 % oli ≤ 1 kuukauden ikäisiä; 34,5 % oli $> 1 - \leq 3$ kuukauden ikäisiä; 30,6 % oli $> 3 - \leq 6$ kuukauden ikäisiä; 20,1 % oli > 6 kuukauden ikäisiä; ja 51,1 % oli poikia. Näistä osallistujista 17,5 %:lla gestatioikä oli $\geq 29 - < 35$ viikkoa ja 82,5 %:lla gestatioikä oli ≥ 35 viikkoa. Painon mediaani oli 5,8 kg (vaihteluväli: 1,6–11,9 kg). Etniset taustat jakautuivat seuraavasti: 45,2 % oli valkoihoisia; 26,6 % oli aasialaisia; 13,8 % oli mustaihoisia tai afrikkalaisamerikkalaisia; 12,2 %:lla oli monietninen tausta; 1,9 % kuului Amerikan tai Alaskan alkuperäisväestöön; ja 28,1 % oli taustaltaan espanjankielisiä tai latinalaisamerikkalaisia.

Ensisijainen päätetapahtuma oli RS-virukseen liittyvien lääkärikäyntiin johtaneiden alahengitystieinfektioiden ilmaantuvuus 150 päivän kuluessa annoksen saamisesta. RS-virukseen liittyvällä lääkärikäyntiin johtaneella alahengitystieinfektioilla tarkoitettiin yskää tai hengitysvaikeutta, ja siihen oli liittyttävä vähintään yksi alahengitystieinfektion merkki (hengityksen vinkuminen, rahina tai ritinä) tai vaikean taudin merkki (rintakehän sisään vetäytyminen, hypoksemia, takypnea, hengitystieoireista johtuva kuivuminen). Lääkärikäyntiin johtaminen sisältää kaikki käynnit terveydenhuollon ammattilaisten vastaanotoilla esimerkiksi poliklinikalla, tutkimuskeskuksessa, päivystyspoliklinikalla, kiireellisen hoidon yksikössä ja/tai sairaalassa. Onnistumisen tilastollisena kriteerinä vaadittiin, että tehon 95 %:n luottamusvälin alaraja oli yli 25 %.

Toissijaisina päätetapahtumina arvioitiin myös RS-virukseen liittyviä sairaalahoitoja 150 päivän kuluessa annoksen saamisesta ja lääkärikäyntiin johtaneita RSV-alahengitystieinfektioita 180 päivän kuluessa annoksen saamisesta. RS-virukseen liittyvän sairaalahoidon määritelmänä oli sairaalahoido hengitystieoireiden vuoksi ja positiivinen RSV-testitulos. 150 päivän kuluessa tapahtuneiden RS-virukseen liittyvien sairaalahoidojen kohdalla onnistumisen tilastollisena kriteerinä vaadittiin, että tehon 95 %:n luottamusvälin alaraja oli yli 0 %.

RS-virukseen liittyviä vaikeita lääkärikäyntiin johtaneita alahengitystieinfektioita, jotka olivat ennalta-määritelly eksploratiivinen päätetapahtuma ja joilla tarkoitettiin 1) yskää tai hengitysvaikeutta ja 2) vaikeaa hypoksemiä tai lisähapen tai hengityskonehoidon tarvetta, arvioitiin 150 päivän ajan annoksen saamisesta.

Kaikkien arvioitujen tehoa koskevien päätetapahtumien edellytyksenä oli RT-PCR-tutkimuksella RSV-positiiviseksi todettu nenänielunäyte.

Taulukossa 2 on esitetty tehoa koskevat tulokset RS-virukseen liittyvän taudin päätetapahtumille vaikeusasteen mukaan suurenevassa järjestyksessä ennenaikaisina tai täysiaikaisina syntyneillä imeväisillä päivinä 1–150 annoksen jälkeen.

Taulukko 2: RS-virukseen liittyvän taudin ilmaantuvuus ennenaikaisina tai täysiaikaisina syntyneillä imeväisillä päivinä 1–150 annoksen jälkeen (tutkimus 004)

RS-virukseen liittyvä päätetapahtuma	Klesrovimabi (n = 2 398)		Lumelääke (n = 1 201)		Teho (95 % :n luottamusväli)*
	Tapausten määrä	Ilmaantuvuus 5 kuukauden aikana	Tapausten määrä	Ilmaantuvuus 5 kuukauden aikana	
Lääkärikäyntiin johtanut alahengitystieinfektio (edellytyksenä ≥ 1 merkki alahengitystieinfektiosta tai vaikeasta taudista)	60	0,026	74	0,065	60,4 % (44,1; 71,9) [†]
Sairaalahoito [‡]	9	0,004	28	0,024	84,2 % (66,6; 92,6) [†]
Vaikea lääkärikäyntiin johtanut alahengitystieinfektio [§]	2	0,001	4	0,01	91,7 % (62,9; 98,1)

n = koko analyysijoukon populaatioon mukaan otettavaksi soveltuvien osallistujien määrä.

* Perustuu suhteellisen riskin vähenemään lumelääkkeeseen verrattuna. Tehon estimaatti ja 95 %:n luottamusväli arvioitiin modifioidulla Poissonin regressiomallilla käyttämällä robustia varianssimenetelmää.

[†]Ennalta määriteltä, tehty monivertailukorjaus; p-arvo < 0,001.

[‡]Eksploraatiivisessa analyysissä arvioitiin RS-virukseen liittyviä sairaalahoitoa vaatineita alahengitystieinfektioita sairaalahoitoa saaneilla imeväisillä, joiden nenänielunäyte oli todettu RT-PCR-tutkimuksella RSV-positiiviseksi (5 tapausta / 2 398 klesrovimabihaarassa ja 27 tapausta / 1 201 lumehaarassa; päätetapahtumalle ei tehty monivertailukorjausta). Arvioitu teho oli 90,9 % (95 %:n luottamusväli: 76,2; 96,5).

[§]Eksploraatiivinen tehoa koskeva päätetapahtuma, ei monivertailukorjausta.

Tehoa koskevaa ensisijaista päätetapahtumaa eli RS-virukseen liittyvää lääkärikäyntiin johtanutta alahengitystieinfektioita koskevia alaryhmäanalyysejä tehtiin gestaatioiän, kronologisen iän, painon, sukupuolen, etnisen taustan ja alueen mukaan. Analyysien tulokset vastasivat koko populaatiota koskevia tuloksia.

Arvioitu teho RS-virukseen liittyvien lääkärikäyntiin johtaneiden alahengitystieinfektioiden (edellytyksenä ≥ 1 merkki alahengitystieinfektiosta tai vaikeasta taudista) suhteen oli 59,5 % (95 %:n luottamusväli: 43,3; 71,1), kun analyysi tehtiin 180 päivän ajalta annoksen saamisen jälkeen.

RS-virukseen liittyvien lääkärikäyntiin johtaneiden alahengitystieinfektioiden (edellytyksenä ≥ 1 merkki alahengitystieinfektiosta tai vaikeasta taudista) ilmaantuvuutta ilman lisäprofylaksia arvioitiin toisella RSV-kaudella (päivinä 365–515 annoksen antamisen jälkeen). Ilmaantuvuudet olivat samaa luokkaa klesrovimabia saaneiden (53 tapahtumaa / 1 008 tutkittavaa, ilmaantuvuus = 0,055 5 kuukauden ajanjaksolla) ja lumelääkettä saaneiden (26 tapahtumaa / 501 tutkittavaa, ilmaantuvuus = 0,054 5 kuukauden ajanjaksolla) välillä.

Teho RS-virukseen liittyvän lääkärikäyntiin johtavan alahengitystieinfektion ja sairaalahoidon ehkäisemisessä imeväisillä, joilla on suurentunut riski saada vaikea RSV-tauti ja joiden ensimmäinen RSV-kausi on alkamassa (tutkimus 007)

Tutkimus 007 on vaiheen 3 satunnaistettu, osittain sokkoutettu, palivitsumabikontrolloitu monikeskustutkimus, joka toteutetaan 27 maassa pohjoisella ja eteläisellä pallonpuoliskolla.

Tutkimuksessa arvioidaan klesrovimabin turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa imeväisillä, joiden ensimmäinen RSV-kausi on alkamassa. Osallistujat ovat hyvin ennenaikaisina (gestaatioikä < 29 viikkoa) tai kohtalaisen ennenaikaisina syntyneitä imeväisiä (gestaatioikä $\geq 29 - \leq 35$ viikkoa) sekä imeväisiä, joilla on keskosen krooninen keuhkosairaus tai synnynnäinen sydänvika (gestaatioiästä riippumatta) ja joilla on suurentunut riski saada vaikea RSV-tauti. Osallistujat satunnaistettiin saamaan injektiona lihakseen klesrovimabia (n = 446, mukaan lukien 176 imeväistä, joilla oli keskosen krooninen keuhkosairaus tai hemodynaamisesti merkittävä synnynnäinen sydänvika ja 270 hyvin ennenaikaisena tai kohtalaisen ennenaikaisena syntyneitä imeväistä [gestaatioikä ≤ 35 viikkoa], joilla ei ollut keskosen kroonista keuhkosairautta eikä synnynnäistä sydänvikaa) tai palivitsumabia (n = 450, mukaan lukien 175 imeväistä, joilla oli keskosen krooninen keuhkosairaus tai synnynnäinen sydänvika, ja 275 hyvin ennenaikaisena tai kohtalaisen ennenaikaisena syntyneitä imeväistä [gestaatioikä ≤ 35 viikkoa], joilla ei ollut keskosen kroonista keuhkosairautta eikä synnynnäistä sydänvikaa). Osallistujille, jotka satunnaistettiin saamaan klesrovimabia, annettiin 105 mg:n kerta-annos päivänä 1 ja sen jälkeen lumelääkeannos kuukauden kuluttua. Palivitsumabia annettiin päivänä 1 ja sen jälkeen kerran kuukaudessa annoksella 15 mg/kg yhteensä 3–5 annosta.

Klesrovimabia tai palivitsumabia saaneiden osallistujien mediaani-ikä oli 2,5 kuukautta (vaihteluväli: 0–12 kuukautta); 14,3 % oli ≤ 1 kuukauden ikäisiä; 44,3 % oli $> 1 - \leq 3$ kuukauden ikäisiä; 30,6 % oli $> 3 - \leq 6$ kuukauden ikäisiä; 10,8 % oli > 6 kuukauden ikäisiä; ja 49,8 % oli poikia. Näistä osallistujista 27,9 %:lla oli krooninen keuhkosairaus, 11,3 %:lla oli synnynnäinen sydänvika, 5,6 %:lla gestaatioikä oli alle 29 viikkoa eikä heillä ollut kroonista keuhkosairautta eikä synnynnäistä sydänvikaa ja 55,2 %:lla gestaatioikä oli vähintään 29 viikkoa eikä heillä ollut kroonista keuhkosairautta eikä synnynnäistä sydänvikaa. Mediaanipaino oli 3,3 kg (vaihteluväli: 1,1–9,6 kg). Etniset taustat jakautuivat seuraavasti: 52,2 % oli valkoihoisia; 18,1 % oli aasialaisia; 15,4 % oli mustaihoisia tai afrikkalaisamerikkalaisia; 12,2 %:lla oli monietninen tausta ja 1,3 % kuului Amerikan tai Alaskan alkuperäisväestöön; 31,7 % oli taustaltaan espanjankielisiä tai latinalaisamerikkalaisia.

Klesrovimabin teho imeväisillä, joilla oli suurentunut riski saada vaikea RSV-tauti, määritettiin ekstrapoloimalla tutkimuksessa 004 todettu klesrovimabin teho tutkimukseen 007 farmakokineettisen altistuksen perusteella (ks. kohta 5.2). Tutkimuksessa 007 RS-virukseen liittyvien lääkärikäyntiin johtaneiden alahengitystieinfektioiden (edellytyksenä ≥ 1 merkki alahengitystieinfektiosta tai vaikeasta taudista) ilmaantuvuus 150 päivän ajalta annoksen saamisesta oli 3,6 % (95 %:n luottamusväli: 2,0; 6,0; 14 tapausta 443 tutkittavan analyysijoukossa) klesrovimabihaarassa ja 3,0 % (95 %:n luottamusväli: 1,6; 5,3; 12 tapausta 437 tutkittavan analyysijoukossa) palivitsumabihaarassa. RS-virukseen liittyvien sairaalahoitojen ilmaantuvuus 150 päivän ajalta annoksen saamisesta oli 1,3 % (95 %:n luottamusväli: 0,4; 3,0; 5 tapausta 443 tutkittavan analyysijoukossa) klesrovimabihaarassa ja 1,5 % (95 %:n luottamusväli: 0,6; 3,3; 6 tapausta 437 tutkittavan analyysijoukossa) palivitsumabihaarassa.

Suojan kesto

Tutkimuksesta 004 saatujen kliinisten tehoa koskevien tietojen perusteella klesrovimabin kerta-annoksen antaman suojan kesto voi olla 6 kuukautta, mutta havainto on rajallinen, sillä tapahtumien ilmaantuvuus oli pieni 5 kuukauden jälkeen annoksen antamisesta.

5.2 Farmakokinetiikka

Klesrovimabin farmakokinetiikka on suunnilleen annoksesta riippuvaista imeväisillä, joille annetaan 20–210 mg:n kerta-annos lihakseen.

Imeytyminen

Klesrovimabin arvioitu absoluuttinen hyötyosuus on 77,8 %, ja mediaaniaika (vaihteluväli) huippupitoisuuden saavuttamiseen on 6,5 (4,7; 11,0) vuorokautta.

Jakautuminen

Klesrovimabin arvioitu näennäinen jakautumistilavuus on 830 ml tyypillisellä 5 kg painavalla imeväisellä.

Biotransformaatio

Klesrovimabi hajoaa pieniksi peptideiksi katabolisten reittien kautta.

Eliminaatio

Klesrovimabin terminaalinen puoliintumisaika on noin 44,0 vuorokautta, ja arvioitu näennäinen puhdistuma 19,7 ml/vrk tyypillisellä 5 kg painavalla imeväisellä. Muiden monoklonaalisten vasta-aineiden tavoin klesrovimabin puhdistuma on pienempi nuoremmilla ja/tai vähemmän painavilla imeväisillä.

Erityisryhmät

Klesrovimabin farmakokinetiikassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja, jotka perustuisivat etniseen taustaan tai alttiuteen vaikealle RSV-taudille (krooninen keuhkosairaus, synnynnäinen sydänvika tai gestaatioikä < 29 viikkoa). Munuaisten tai maksan vajaatoiminnan vaikutusten arvioimiseksi ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia. Munuaisten tai maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan klesrovimabin farmakokinetiikkaan.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

RS-virusta neutraloivien vasta-aineiden titteri seerumissa korreloi seerumin klesrovimabipitoisuuden kanssa. Kun klesrovimabia annettiin lihakseen imeväisille, RS-virusta neutraloivien vasta-aineiden titterit seerumissa olivat tyypillisen 5 kg painavan imeväisen kohdalla lähtötilanteeseen verrattuna arviolta noin 7-kertaiset 4 tunnin kuluttua klesrovimabi-injektion antamisesta ja suurimmat titterit saavutettiin päivään 7 mennessä. RS-virusta neutraloivien vasta-aineiden titterit seerumissa olivat päivänä 150 klesrovimabin antamisen jälkeen arviolta noin 11-kertaiset ja päivänä 180 klesrovimabin antamisen jälkeen arviolta noin 7-kertaiset lähtötilanteeseen verrattuna.

Koska teho pysyi samana altistuksen suurentuessa tutkimuksessa 004 tutkituilla altistustasoilla, ei voitu määrittää altistuksen tai seerumin neutraloivien vasta-aineiden titterin kynnysarvoa, joka antaisi suojan RSV-tautia vastaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-annoksen siedettävyyttä, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja kudosten ristireaktiivisuutta koskevien ei-kliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Histidiini
Histidiinihydrokloridimonohydraatti
Arginiinihydrokloridi
Sakkaroosi
Polysorbaatti 80 (E433)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Enflonsia-valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (20–25 °C) enintään 48 tunnin ajan. Kun valmiste on otettu jääkaapista, se täytyy käyttää 48 tunnin kuluessa tai hävittää.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.

Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä ravista.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

0,7 ml liuosta esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa on männän tulppa ja kärkisuojus, neulojen kanssa tai ilman neuloja.

Enflonsia-valmisteesta on saatavilla seuraavat pakkauskoot:

- 1 esitäytetty ruisku
- 1 esitäytetty ruisku + 1 neula
- 1 esitäytetty ruisku + 2 neulaa
- 10 esitäytettyä ruiskua
- 10 esitäytettyä ruiskua + 10 neulaa
- 10 esitäytettyä ruiskua + 20 neulaa
- Monipakkaus, joka sisältää 50 (5 pakkausta, joissa 10) esitäytettyä ruiskua

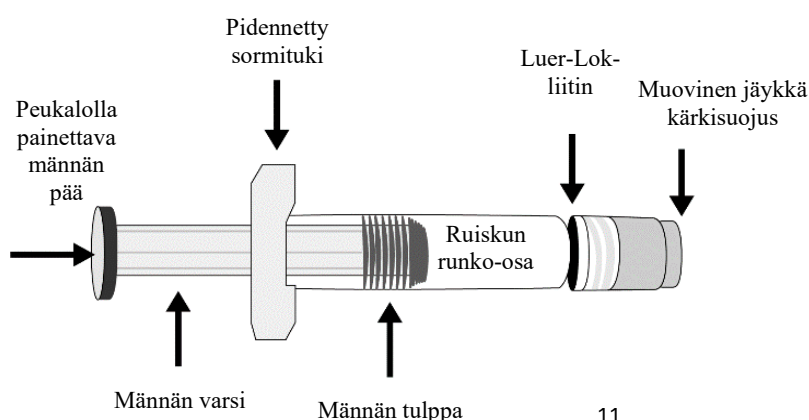
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen injektion antamista ota pakkaus jääkaapista ja anna esitäytetyn ruiskun lämmetä huoneenlämpöiseksi noin 15 minuutin ajan. Parenteraaliset lääkevalmisteet on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Valmistetta ei saa käyttää, jos siinä havaitaan hiukkasia tai värimuutoksia. Älä käytä Enflonsia-valmistetta, jos esitäytetty ruisku on pudonnut tai vahingoittunut, pakkauksen turvasinetti on rikki tai viimeinen käyttöpäivämäärä on mennyt.

Katso esitäytetyn ruiskun osat kuvasta 1.

Kuva 1: Esitäytetyn ruiskun osat



Vaihe 1: Pidä toisella kädellä kiinni ruiskun runko-osasta ja irrota kärkisuoja kiertämällä sitä vastapäivään toisella kädellä. Älä poista Luer-Lok-liitintä tai pidennettyä sormitukea.

Vaihe 2: Kiinnitä steriili Luer-Lok-neula ruiskuun kiertämällä neulaa myötäpäivään, kunnes se on tiukasti kiinni ruiskussa. Jos pakkauksessa ei ole mukana neulaa, käytä valmisteeseen viskositeetin vuoksi vähintään 25 gaugen neulaa.

Vaihe 3: Injisoi esitäytetyn ruiskun koko sisältö lihakseen, reiden ulkosyrjän etuosaan. Lääkevalmistetta ei saa injisoida pakaran alueelle eikä alueille, joilla saattaa olla suuri hermorunko ja/tai verisuoni.

Enflonsia on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. huhtikuuta 2026

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.6.2026

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.