



ENFLONSIA[®]
(clesrovimab) 105 mg
soluzione iniettabile

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enflonsia 105 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 105 mg di clesrovimab in 0,7 mL.

Clesrovimab è un anticorpo monoclonale completamente umano di immunoglobulina G1 kappa (IgG1κ) prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (*Chinese hamster ovary*, CHO) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti

Questo medicinale contiene 0,14 mg di polisorbato 80 in ogni dose da 105 mg (0,7 mL).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile)

Soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente gialla, con pH 5,5 – 6,5, e osmolalità di 320 – 420 mOsm/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Enflonsia è indicato nella prevenzione della malattia delle vie respiratorie inferiori causata dal virus respiratorio sinciziale (*respiratory syncytial virus*, RSV) nei neonati e nei lattanti durante la loro prima stagione di RSV.

Enflonsia deve essere utilizzato in conformità alle raccomandazioni ufficiali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Neonati e lattanti: prima stagione di RSV

La dose raccomandata è di 105 mg somministrata tramite un'unica iniezione per via intramuscolare (i.m.) da 0,7 mL.

Per i neonati e i lattanti nati durante la stagione di RSV, Enflonsia deve essere somministrato a partire dalla nascita. Per i lattanti nati fuori dalla stagione di RSV, deve essere somministrato una volta prima dell'inizio della loro prima stagione di RSV (vedere paragrafo 5.1).

Il dosaggio nei lattanti di peso corporeo compreso tra 0,5 kg e 1,1 kg si basa su una estrapolazione; non sono disponibili dati clinici. Si prevede che l'esposizione nei lattanti di peso < 1,1 kg comporti esposizioni più elevate rispetto a quelli di peso superiore. I benefici e i rischi di clesrovimab nei lattanti di peso corporeo < 1,1 kg devono essere attentamente valutati.

Sono disponibili dati clinici limitati nei lattanti nati molto pretermine (età gestazionale (*gestational age*, GA) < 29 settimane) con età cronologica inferiore a 8 settimane. Non sono disponibili dati clinici nei lattanti con età post-mestruale (GA più età cronologica) inferiore a 32 settimane (vedere paragrafo 5.1).

Lattanti sottoposti a intervento chirurgico cardiaco con bypass cardiopolmonare

Per i lattanti sottoposti a intervento chirurgico cardiaco con bypass cardiopolmonare durante la stagione di RSV, si raccomanda una dose aggiuntiva da 105 mg non appena il lattante è stabile dopo l'intervento chirurgico per garantire livelli sierici adeguati di clesrovimab.

Bambini da 1 a 18 anni

La sicurezza e l'efficacia di clesrovimab nei bambini di età compresa tra 1 e 18 anni non sono ancora state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Enflonsia è solo per uso intramuscolare.

Il medicinale deve essere somministrato per via intramuscolare da un operatore sanitario, nella parte anterolaterale della coscia. Non deve essere iniettato nella zona dei glutei o in aree in cui può essere presente un tronco nervoso principale e/o un vaso sanguigno.

Per le istruzioni sulla manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità inclusa anafilassi

Se si manifestano segni e sintomi di una reazione di ipersensibilità clinicamente significativa o di anafilassi, è necessario iniziare un trattamento appropriato e/o una terapia di supporto.

Individui con trombocitopenia e disturbi della coagulazione

Come con qualsiasi altra iniezione intramuscolare, clesrovimab deve essere somministrato con cautela ai lattanti con trombocitopenia o qualsiasi disturbo della coagulazione, poiché in questi individui possono verificarsi sanguinamenti o lividi a seguito di una somministrazione intramuscolare.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene 0,14 mg di polisorbato 80 per ogni dose. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Gli anticorpi monoclonali in genere non presentano un potenziale significativo d'interazione, poiché non agiscono direttamente sugli enzimi del citocromo P450 e non sono substrati dei trasportatori epatici o renali. Gli effetti indiretti sugli enzimi del citocromo P450 sono improbabili poiché il bersaglio di clesrovimab è un virus esogeno.

Clesrovimab non interferisce con la reazione a catena della polimerasi-trascrittasi inversa (*reverse transcriptase polymerase chain reaction*, RT-PCR) o con i test diagnostici rapidi per la rilevazione dell'antigene dell'RSV che utilizzano anticorpi disponibili in commercio mirati contro il sito antigenico O, I, II, III o V sulla proteina di fusione (F) dell'RSV. In caso di risultato negativo del test diagnostico rapido per la rivelazione dell'antigene dell'RSV quando le osservazioni cliniche sono coerenti con un'infezione da RSV, si raccomanda di confermare utilizzando un test basato sulla RT-PCR.

Somministrazione concomitante con i vaccini dell'infanzia

Poiché clesrovimab è un anticorpo monoclonale, un'immunizzazione passiva specifica per l'RSV, non si prevede che interferisca con la risposta immunitaria attiva ai vaccini somministrati in concomitanza.

L'esperienza di somministrazione concomitante con i vaccini è limitata. Negli studi clinici, quando clesrovimab è stato somministrato in concomitanza ai vaccini di routine dell'infanzia, il profilo di sicurezza del regime co-somministrato era simile al profilo di sicurezza quando clesrovimab e i vaccini dell'infanzia erano somministrati singolarmente. Clesrovimab può essere somministrato contemporaneamente ai vaccini dell'infanzia.

Quando clesrovimab viene somministrato in concomitanza a vaccini iniettabili, deve essere somministrato utilizzando una siringa separata e una sede di iniezione diversa. Non deve essere miscelato con vaccini o medicinali nella stessa siringa o flaconcino (vedere paragrafo 6.2).

Non ci sono dati riguardanti la sostituzione di clesrovimab con palivizumab una volta che il trattamento di profilassi è stato iniziato con palivizumab per la stagione di RSV.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non pertinente.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequenti sono state dolore in sede di iniezione (6,5%), eritema in sede di iniezione (4,4%), tumefazione in sede di iniezione (3,2%) ed eruzione cutanea (2,3%). La maggior parte (> 96%) delle reazioni avverse erano di grado lieve o moderato.

Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza è stata valutata in 2.854 neonati che hanno ricevuto clesrovimab negli studi clinici di fase 2b/3 e fase 3 (Studio 004 e Studio 007, rispettivamente) (vedere paragrafo 5.1). La Tabella 1 mostra le reazioni avverse riportate in 2.409 lattanti nati pretermine e a termine (GA $\geq$ 29 settimane) che hanno ricevuto clesrovimab.

Le reazioni avverse riportate con clesrovimab sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e in ordine decrescente di frequenza. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq$ 1/10); comune ($\geq$ 1/100, < 1/10); non comune ($\geq$ 1/1.000, < 1/100); raro ($\geq$ 1/10.000, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Reazione avversa	Frequenza
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea*	Comune
	Orticaria	Non comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Dolore in sede di iniezione [†]	Comune
	Eritema in sede di iniezione [†]	Comune
	Tumefazione in sede di iniezione [†]	Comune

*L'eruzione cutanea è stata definita sulla base del raggruppamento dai seguenti termini preferiti che si sono verificati entro 14 giorni dalla somministrazione della dose: eruzione cutanea, esantema eritematoso, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea maculo-papulare, eruzione cutanea vescicolare, dermatite allergica ed eruzione da farmaci

[†]Sollecitato dal Giorno 1 al Giorno 5 dalla somministrazione della dose

Il profilo di sicurezza di clesrovimab in 445 lattanti a rischio aumentato di malattia severa da RSV durante la loro prima stagione (Studio 007, vedere paragrafo 5.1) è stato simile a quello di palivizumab (450 lattanti) e coerente con il profilo di sicurezza di clesrovimab nei lattanti del Studio 004.

Gli eventi avversi gravi segnalati nei lattanti nati molto pretermine, GA < 29 settimane, sono stati simili nel numero e nel modello tra coloro che hanno ricevuto clesrovimab (21/97 partecipanti) e palivizumab (31/108 partecipanti).

Le analisi di sottogruppo per fasce di età alla randomizzazione (< 3 mesi; da ≥ 3 a ≤ 6 mesi e > 6 mesi) nello Studio 004 e nello Studio 007 hanno mostrato risultati di sicurezza simili nei bracci clesrovimab e controllo (vedere paragrafo 5.1) in tutte le fasce di età in ogni studio.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non esiste un trattamento specifico per un sovradosaggio di clesrovimab. In caso di sovradosaggio, l'individuo deve essere monitorato per l'insorgenza di reazioni avverse e deve ricevere un trattamento sintomatico adeguato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sieri immuni e immunoglobuline, anticorpi monoclonali antivirali, codice ATC: J06BD10

Meccanismo d'azione

Clesrovimab è un anticorpo monoclonale neutralizzante completamente umano di immunoglobulina G1 kappa (IgG1κ) con una tripla sostituzione di amminoacidi (YTE) nella regione Fc che aumenta il legame al recettore Fc neonatale, prolungando così l'emivita sierica. Clesrovimab fornisce immunità passiva legandosi alla proteina di fusione (F) della membrana esterna di RSV per impedire l'ingresso del virus nelle cellule. Clesrovimab si lega a un epitopo conservato nel sito antigenico IV della proteina di fusione F. Clesrovimab si lega alla glicoproteina F di prefusione e alla glicoproteina F di post-fusione di RSV con valori di costante di dissociazione dell'equilibrio (K_D) rispettivamente di 71 pM e 480 pM.

Gli isolati RSV A e B sono stati neutralizzati in modo equipotente da clesrovimab *in vitro*.

Effetti farmacodinamici

Attività antivirale

È stato utilizzato un test di neutralizzazione dell'infezione *in vitro* per determinare la potenza di clesrovimab contro i ceppi A e B di RSV utilizzando cellule HEp-2. In laboratorio, clesrovimab ha neutralizzato i ceppi A e B di RSV con un $IC_{50} \pm SD$ rispettivamente di $6,0 \pm 4,3$ e $3,0 \pm 2,0$ ng/mL. Clesrovimab è stato valutato per la sua capacità di neutralizzare 47 isolati clinici di RSV utilizzando un test *in vitro* simile, con valori di IC_{50} comprese tra 0,18 ng/mL e 11,11 ng/mL per RSV A e tra 0,58 ng/mL e 29,65 ng/mL per RSV B. Il pannello di isolati clinici era costituito da un'ampia gamma di RSV clinici isolati tra il 1987 e il 2016. Gli isolati clinici recenti (RSV A e RSV B) dal 2016 al 2021 sono stati neutralizzati in modo equipotente da clesrovimab rispetto ai ceppi RSV di riferimento. Clesrovimab neutralizza il virus senza la necessità della funzione effettrice mediata da Fc.

Resistenza antivirale

In coltura cellulare

I mutanti virali resistenti agli anticorpi monoclonali (*Monoclonal antibody-resistant viral mutants*, MARMs) sono stati identificati dopo l'infezione seriale in coltura cellulare di RSV A o RSV B. Quattro MARMs del ceppo A di RSV per clesrovimab sono stati generati dopo 6 cicli di infezione seriale. I 4 virus MARM sono stati sottoposti a ulteriori 3 cicli di infezione seriale prima di essere processati per la caratterizzazione. I 4 MARMs di RSV A sono stati sequenziati ed è risultato che presentavano sostituzioni localizzate nella regione dell'epitopo di legame riportata per clesrovimab, G446E, S443P e K445N, S443P e G446E o S443P. Un test *in vitro* ha confermato che clesrovimab non era in grado di neutralizzare i 4 MARMs. Un MARM di RSV B è stato identificato dopo 9 cicli di infezione seriale. Il MARM di RSV B è risultato avere una sostituzione localizzata nella regione dell'epitopo di legame riportata per clesrovimab, S443P.

Negli studi di sorveglianza

Nelle sequenze riportate nel database GenBank, l'epitopo di RSV che si lega a clesrovimab è risultato altamente conservato (99,8%). Sono state identificate tredici varianti dell'epitopo che si lega a clesrovimab, inclusa una variante, I432T, identificata in 5 campioni di RSV A e 1 campione di RSV B (0,04%). Questa variante ha dimostrato di ridurre l'attività neutralizzante di clesrovimab di 4 volte (RSV A) e 1,6 volte (RSV B). La variante I432T ha dimostrato una ridotta capacità replicativa rispetto al virus *wild-type*. Sono stati identificati due MARMs di RSV A con una sostituzione nella posizione 446 (G446E). Questa sostituzione è stata trovata in 3 sequenze di varianti RSV A F nel database GenBank (0,02%). I dati *in vitro* per il virus MARM di RSV A con la sostituzione G446E suggeriscono una ridotta capacità replicativa virale rispetto al ceppo di RSV A *wild-type* e una minore probabilità di dominare la circolazione nelle stagioni successive rispetto al *wild-type*.

In uno studio di sorveglianza globale condotto tra il 2019 e il 2023 in 8 paesi, che includeva sia l'emisfero settentrionale che quello meridionale, il sito di legame di clesrovimab è risultato altamente conservato (100%). Sono stati raccolti 652 campioni clinici positivi a RSV da individui

di varie età. Di questi, 555 campioni clinici sequenziati positivi a RSV comprendevano 300 RSV A (54%) e 255 RSV B (46%). Non sono state identificate varianti di sequenza nel sito di legame di clesrovimab.

Negli studi clinici

Le sostituzioni associate a resistenza non sono state correlate allo sviluppo di malattie associate a RSV nello Studio 004 e nello Studio 007. I test genotipici virali su tamponi nasali positivi a RSV hanno dimostrato che la maggior parte delle sostituzioni nel sito di legame di clesrovimab (IV) ha interessato il residuo G446, portando alle seguenti sostituzioni: G446E, G446R o G446W (RSV A) e G446E o G446R (RSV B). La sostituzione G446E era stata precedentemente identificata nel database GenBank e nello studio RSV MARM. Nello Studio 004, si è verificato 1 caso di ospedalizzazione associata a RSV (RSV A) con la sostituzione G446W. Non ci sono stati casi di infezione delle vie respiratorie inferiori medicalmente assistita (*medically attended lower respiratory infection*, MALRI) associata a RSV associata a qualsiasi sostituzione G446. Nello Studio 007, 1 caso di MALRI associata a RSV (RSV A) e 1 caso di MALRI severa associata a RSV (RSV B) in partecipanti trattati con clesrovimab entro 2 settimane dalla somministrazione presentavano la sostituzione G446R. Nessuna sostituzione G446 è stata riscontrata nel gruppo placebo o nel braccio di trattamento con palivizumab.

Resistenza crociata

Clesrovimab ha neutralizzato sia gli isolati resistenti a palivizumab che quelli resistenti a nirsevimab. Clesrovimab è risultato 5,2 volte e 1,7 volte più potente sui ceppi isolati clinici resistenti a palivizumab N262Y RSV A e RSV B, rispettivamente, rispetto ai ceppi di riferimento di RSV A e B. I mutanti resistenti a nirsevimab dei ceppi di RSV B (N208S, I64T+K68E, I64T+K68E+I206M+Q209R) osservati in clinica sono stati neutralizzati in modo equipotente da clesrovimab rispetto al virus di controllo RSV B *wild-type*. La potenza contro il mutante di RSV B L204S+I206M+Q209R+S211N non è stata determinabile a causa della crescita insufficiente del virus.

Immunogenicità

Nello Studio 004 e nello Studio 007, rispettivamente il 12,0% (124/1033) e il 13,0% (34/261) dei partecipanti che hanno ricevuto clesrovimab sono risultati positivi agli anticorpi antifarmaco (*anti-drug antibodies*, ADA) fino al Giorno 240.

Non è stato identificato alcun impatto degli ADA sulla farmacocinetica, sull'attività neutralizzante sierica di RSV o sulla sicurezza di clesrovimab durante la prima stagione di RSV. Non è stato possibile stabilire l'impatto degli ADA sull'efficacia.

Efficacia clinica

L'efficacia e la sicurezza di clesrovimab sono state valutate in lattanti nati pretermine e a termine negli studi clinici 004 e 007.

Efficacia contro MALRI associata a RSV, ospedalizzazione e MALRI severa in neonati e lattanti durante la loro prima stagione di RSV (Studio 004)

Lo Studio 004 era uno studio di Fase 2b/3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, multicentrico, condotto in 22 paesi dell'emisfero settentrionale e meridionale per valutare l'efficacia di clesrovimab in lattanti nati sani molto e moderatamente pretermine (da ≥ 29 a < 35 settimane di GA) e in lattanti nati pretermine tardivo e a termine (≥ 35 settimane di GA). I partecipanti sono stati randomizzati 2:1 a ricevere una dose da 105 mg di clesrovimab ($n=2.412$, inclusi 422 lattanti nati molto e moderatamente pretermine) o placebo salino ($n=1.202$, inclusi 209 lattanti nati molto e moderatamente pretermine) tramite iniezione intramuscolare. Tra i partecipanti che hanno ricevuto clesrovimab o placebo salino, l'età mediana dei lattanti era di 3,1 mesi (intervallo: da 0 a 12 mesi); il 14,9% aveva ≤ 1 mese di età; il 34,5% aveva da > 1 a ≤ 3 mesi; il 30,6% aveva > 3 a ≤ 6 mesi; il 20,1% aveva > 6 mesi; e il 51,1% era di sesso maschile. Di questi partecipanti, il 17,5% aveva una GA da ≥ 29 a < 35 settimane e l'82,5% aveva una GA ≥ 35 settimane. Il peso corporeo mediano era di 5,8 kg (intervallo: da 1,6 a 11,9 kg). La distribuzione etnica era la seguente: il 45,2% era di etnia bianca; il 26,6% era di etnia asiatica; il 13,8% era di etnia nera o afroamericana; il 12,2% era multietnico e l'1,9% era nativo americano o nativo dell'Alaska; il 28,1% era di etnia ispanica o latina.

L'endpoint primario era l'incidenza di MALRI associata a RSV, caratterizzata da tosse o respirazione difficoltosa e che richiedeva ≥ 1 segno indicativo di infezione delle vie respiratorie inferiori (LRI) (respiro sibilante, rantoli/rantoli crepitanti) o di severità (introflessione/retrazione della parete toracica, ipossiemia, tachipnea, disidratazione dovuta a sintomi respiratori) fino a 150 giorni dopo la somministrazione. Medicalmente assistita (MA) include tutte le visite effettuate da operatori sanitari in contesti come ambulatorio, studio clinico, pronto soccorso, centro di assistenza urgente e/o ospedale. Il criterio statistico per il successo richiedeva che il limite inferiore dell'IC 95% dell'efficacia fosse superiore al 25%.

L'ospedalizzazione associata a RSV fino a 150 giorni dopo la somministrazione e la MALRI associata a RSV fino a 180 giorni dopo la somministrazione sono stati valutati anche come endpoint secondari. L'ospedalizzazione associata a RSV è stata definita come ospedalizzazione per sintomi respiratori con un test per RSV positivo. Per l'ospedalizzazione associata a RSV fino a 150 giorni, il criterio statistico per il successo richiedeva che il limite inferiore dell'IC 95% dell'efficacia fosse superiore allo 0%.

La MALRI severa associata a RSV, un endpoint esplorativo predefinito, caratterizzata da 1) tosse o respirazione difficoltosa e 2) ipossiemia severa o necessità di ossigeno supplementare o supporto ventilatorio meccanico, è stata valutata fino a 150 giorni dopo la somministrazione. Tutti gli endpoint di efficacia valutati richiedevano un campione nasofaringeo (*nasopharyngeal*, NP) positivo a RSV tramite RT-PCR.

La Tabella 2 mostra i risultati di efficacia per gli endpoint della malattia associata a RSV, in ordine di severità crescente, in lattanti nati pretermine e a termine dal Giorno 1 al Giorno 150 dopo la somministrazione.

Tabella 2: Incidenza della malattia associata a RSV in lattanti nati pretermine e a termine dal Giorno 1 al Giorno 150 dopo la somministrazione (Studio 004).

Endpoint associato a RSV	Clesrovimab (n=2.398)		Placebo (n=1.201)		Efficacia (IC 95%)*
	Numero di casi	Tasso di incidenza in 5 mesi	Numero di casi	Tasso di incidenza in 5 mesi	
MALRI (che richiede ≥ 1 indicatore di LRI o severità)	60	0,026	74	0,065	60,4% (44,1; 71,9) [†]
Ospedalizzazione [‡]	9	0,004	28	0,024	84,2% (66,6; 92,6) [†]
MALRI severa [§]	2	0,001	12	0,01	91,7% (62,9; 98,1)

n=Numero di partecipanti eleggibili all'inclusione nella popolazione del set di analisi completa.

*Basato sulla riduzione del rischio relativo vs placebo. La stima e l'IC 95% dell'efficacia sono stati stimati utilizzando la regressione di Poisson modificata con metodo di varianza robusta.

[†]Molteplicità prespecificata controllata; p-value < 0,001

[‡]Un'analisi esplorativa ha valutato l'ospedalizzazione per LRI associata a RSV caratterizzata da tosse o respirazione difficoltosa e che richiedeva ≥ 1 indicatore di LRI o severità nei lattanti ospedalizzati con un campione nasofaringeo positivo a RSV tramite RT-PCR (5 casi/2.398 nel braccio clesrovimab e 27 casi/1.201 nel braccio placebo; endpoint non controllato della molteplicità). L'efficacia stimata era di 90,9% (IC 95%: 76,2; 96,5).

[§]Endpoint di efficacia esplorativo, non controllato dalla molteplicità.

Le analisi di sottogruppo dell'endpoint primario di efficacia di MALRI associata a RSV per età gestazionale, età cronologica, peso corporeo, sesso, etnia e regione geografica hanno mostrato risultati coerenti con la popolazione complessiva. Quando analizzata fino a 180 giorni dopo la somministrazione, la stima di efficacia per MALRI associata a RSV (che richiede ≥ 1 indicatore di LRI o severità) era del 59,5% (IC 95%: 43,3; 71,1). I tassi di incidenza di MALRI associata a RSV (che richiede ≥ 1 indicatore di LRI o severità) nella seconda stagione in assenza di profilassi aggiuntiva (dal Giorno 365 fino al Giorno 515 post-dose) sono stati simili tra coloro che hanno ricevuto clesrovimab (53 eventi/1.008 partecipanti, incidenza = 0,055 in 5 mesi) e placebo (26 eventi/501 partecipanti, incidenza = 0,054 in 5 mesi).

Efficacia contro MALRI associata a RSV e ospedalizzazione nei lattanti a rischio aumentato di malattia severa da RSV nella loro prima stagione di RSV (Studio 007)

Lo Studio 007 era uno studio di Fase 3, randomizzato, parzialmente in cieco, controllato con palivizumab, multicentrico, condotto in 27 paesi dell'emisfero settentrionale e meridionale per valutare la sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di clesrovimab in lattanti nati molto pretermine (< 29 settimane di GA) o moderatamente pretermine (da ≥ 29 a ≤ 35 settimane di GA), e in lattanti con malattia polmonare cronica del prematuro o cardiopatia congenita di qualsiasi GA, che sono a rischio aumentato di malattia severa da RSV che entrano nella loro prima stagione di RSV. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere clesrovimab (n=446, inclusi 176 lattanti con malattia polmonare cronica (*chronic lung disease*, CLD) del prematuro o cardiopatia congenita emodinamicamente significativa (*congenital heart disease*, CHD) e 270 lattanti nati molto o moderatamente pretermine (≤ 35 settimane di GA) senza CLD del prematuro o CHD), o palivizumab (n=450, inclusi 175 lattanti con CLD del prematuro o CHD e 275 lattanti nati molto o moderatamente pretermine (≤ 35 settimane di GA) senza CLD del prematuro o CHD) tramite iniezione intramuscolare. I partecipanti randomizzati a ricevere clesrovimab hanno ricevuto una singola dose da 105 mg il Giorno 1 seguita da una dose di placebo un mese dopo; palivizumab è stato somministrato il Giorno 1 e ogni mese successivo per un totale di 3-5 dosi da 15 mg/kg. Tra i partecipanti che hanno ricevuto clesrovimab o palivizumab, l'età mediana dei lattanti era di 2,5 mesi (intervallo: da 0 a 12 mesi); il 14,3% aveva ≤ 1 mese di età; il 44,3% aveva da > 1 a ≤ 3 mesi; il 30,6% aveva da > 3 a ≤ 6 mesi; il 10,8% aveva > 6 mesi; e il 49,8% era di sesso maschile. Di questi partecipanti, il 27,9% aveva CLD, l'11,3% aveva CHD, il 5,6% aveva GA inferiore a 29 settimane senza CLD né CHD e il 55,2% aveva GA maggiore o uguale a 29 settimane senza CLD né CHD. Il peso corporeo mediano era di 3,3 kg (intervallo: da 1,1 a 9,6 kg). La distribuzione etnica era la seguente: il 52,2% era di etnia bianca; il 18,1% era di etnia asiatica; il 15,4% era di etnia nera o afroamericana; il 12,2% era multietnico e l'1,3% era nativo americano o nativo dell'Alaska; il 31,7% era di etnia ispanica o latina.

L'efficacia di clesrovimab nei lattanti a rischio aumentato di malattia severa da RSV è stata stabilita mediante estrapolazione dell'efficacia di clesrovimab dallo Studio 004 allo Studio 007 basata sull'esposizione farmacocinetica (vedere paragrafo 5.2). Nello Studio 007, il tasso di incidenza di MALRI associata a RSV (che richiede ≥ 1 indicatore di LRI o severità) fino a 150 giorni dopo la somministrazione era del 3,6% (IC 95%: 2,0; 6,0; 14 casi/443 nel set di analisi) nel braccio clesrovimab e del 3,0% (IC 95%: 1,6; 5,3; 12 casi/437 nel set di analisi) nel braccio palivizumab. Il tasso di incidenza di ospedalizzazione associata a RSV fino a 150 giorni dopo la somministrazione era dell'1,3% (IC 95%: 0,4; 3,0; 5 casi/443 nel set di analisi) nel braccio clesrovimab e dell'1,5% (IC 95%: 0,6; 3,3; 6 casi/437 nel set di analisi) nel braccio palivizumab.

Durata della protezione

Sulla base dei dati di efficacia clinica nello Studio 004, la durata della protezione offerta da una singola dose di clesrovimab può estendersi fino a 6 mesi, ma l'osservazione è limitata da una bassa incidenza di eventi che si sono verificati dopo 5 mesi dalla somministrazione della dose.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di clesrovimab è approssimativamente proporzionale alla dose dopo una singola somministrazione intramuscolare di dosi comprese tra 20 mg e 210 mg nei lattanti.

Assorbimento

La biodisponibilità assoluta stimata di clesrovimab è di 77,8% e il tempo mediano (intervallo) per raggiungere la concentrazione massima è di 6,5 (4,7; 11,0) giorni.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione stimato di clesrovimab è di 830 mL, per un lattante tipico con un peso pari a 5 kg.

Biotrasformazione

Clesrovimab viene degradato in piccoli peptidi attraverso le vie cataboliche.

Eliminazione

L'emivita terminale di clesrovimab è di circa 44,0 giorni e la clearance apparente stimata è di 19,7 mL/giorno per un lattante tipico con un peso pari a 5 kg. In linea con altri anticorpi monoclonali, la clearance di clesrovimab è inferiore nei lattanti più giovani e/o nei lattanti con peso corporeo inferiore.

Popolazioni speciali

Non sono state osservate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di clesrovimab in base all'etnia o alla vulnerabilità alla malattia severa da RSV (ad esempio, CLD, CHD o GA < 29 settimane). Non sono stati condotti studi clinici per valutare l'effetto della compromissione renale o epatica. Non si prevede un effetto della compromissione renale o epatica sulla farmacocinetica di clesrovimab.

Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

Il titolo degli anticorpi sierici neutralizzanti RSV (*serum neutralising antibody*, SNA) è correlato alla concentrazione sierica di clesrovimab. Dopo la somministrazione intramuscolare di clesrovimab nei lattanti, i titoli degli anticorpi neutralizzanti RSV nel siero sono stati stimati essere circa 7 volte superiori rispetto al basale a 4 ore dall'iniezione di clesrovimab e i titoli massimi sono stati raggiunti entro il Giorno 7, per un lattante tipico con un peso pari a 5 kg. Nei giorni 150 e 180 dopo la somministrazione di clesrovimab, i titoli degli anticorpi neutralizzanti RSV nel siero sono stati stimati essere circa 11 volte e 7 volte superiori rispetto al basale.

A causa della relazione piatta tra esposizione ed efficacia nell'intervallo di esposizioni studiato nello Studio 004, non è stato possibile identificare alcuna soglia di esposizione o di titolo SNA per conferire protezione contro la malattia da RSV.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi di tollerabilità a dose singola, tossicità a dosi ripetute e reattività tissutale crociata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Istidina
Istidina cloridrato monoidrato
Arginina cloridrato
Saccarosio
Polisorbato 80 (E433)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni
Enflonsia può essere conservato a temperatura ambiente (20 °C - 25 °C) per un massimo di 48 ore.
Dopo la rimozione dal frigorifero, deve essere utilizzato entro 48 ore o smaltito.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Non agitare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,7 mL di soluzione in siringa preriempita (vetro di Tipo I) con tappo dello stantuffo e capsula di chiusura con o senza aghi.
Enflonsia è disponibile nelle seguenti confezioni:

- 1 siringa preriempita
- 1 siringa preriempita + 1 ago
- 1 siringa preriempita + 2 aghi

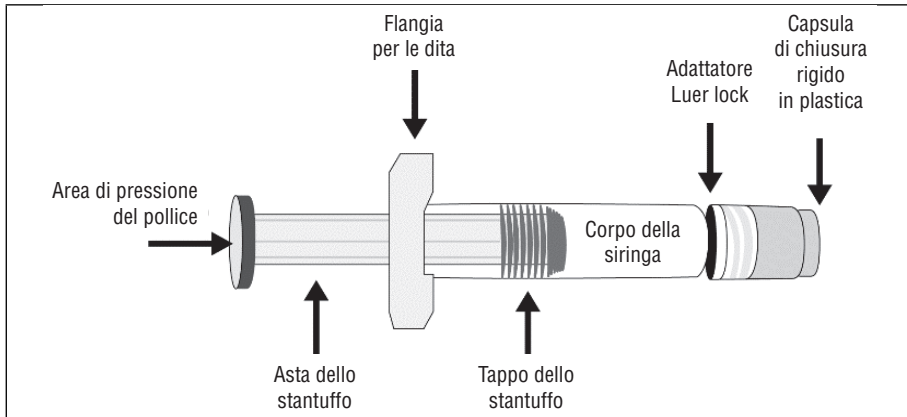
- 10 siringhe preriempite
- 10 siringhe preriempite + 10 aghi
- 10 siringhe preriempite + 20 aghi
- Confezioni multiple contenenti 50 (5 confezioni da 10) siringhe preriempite

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima dell'iniezione, rimuovere la confezione dal frigorifero e lasciare che la siringa preriempita raggiunga la temperatura ambiente per circa 15 minuti. I medicinali per uso parenterale devono essere ispezionati visivamente per verificare la presenza di particelle e alterazioni del colore prima della somministrazione. Non deve essere utilizzato se si riscontrano particelle o alterazioni di colore. Non utilizzare Enflonsia se la siringa preriempita è caduta o è stata danneggiata, se il sigillo di sicurezza sulla confezione è stato rotto o se la data di scadenza è superata. Fare riferimento alla Figura 1 per i componenti della siringa preriempita.

Figura 1: Componenti della siringa preriempita



Passaggio 1: Tenere il corpo della siringa con una mano e svitare la capsula di chiusura ruotandola in senso antiorario con l'altra mano. Non rimuovere l'adattatore Luer lock e la flangia per le dita.

Passaggio 2: Fissare un ago sterile Luer lock ruotandolo in senso orario fino a quando l'ago non si adatta saldamente alla siringa preriempita. Se non fornito, a causa della viscosità del medicinale, utilizzare un ago da 25 gauge o più grande.

Passaggio 3: Iniettare l'intero contenuto della siringa preriempita per via intramuscolare, nella parte anterolaterale della coscia. Il medicinale non deve essere iniettato nella zona dei glutei o in aree in cui può essere presente un tronco nervoso principale e/o un vaso sanguigno.

Enflonsia è solo per uso singolo. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 aprile 2026

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

03 giugno 2026

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.



ENFLONZIA[®]

(clesrovimab) 105 mg
soluzione iniettabile



Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti -
pediatra, neonatologo, cardiologo, pneumologo, infettivologo, cardiocirurgo, allergologo, igienista (RRL)

Classe di rimborsabilità: C (nn)

Prezzo al pubblico: € 1.265,00

Tale prezzo potrebbe essere soggetto a variazioni determinate da provvedimenti legislativi.