

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enflonsia[®] 105 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze enthält 105 mg Clesrovimab in 0,7 ml.

Clesrovimab ist ein vollständig humaner monoklonaler Immunglobulin-G1-kappa(IgG1κ)-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) hergestellt wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 0,14 mg Polysorbat 80 in jeder Dosis von 105 mg (0,7 ml).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare bis leicht schimmernde, farblose bis leicht gelbliche Lösung mit einem pH-Wert von 5,5 – 6,5 und einer Osmolalität von 320 – 420 mOsm/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Enflonsia ist indiziert zur Prävention von Respiratorischen-Synzytial-Virus(RSV)-Erkrankungen der unteren Atemwege bei Neugeborenen und Säuglingen während ihrer ersten RSV-Saison.

Enflonsia sollte gemäß den offiziellen Empfehlungen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Neugeborene und Säuglinge: erste RSV-Saison

Die empfohlene Dosis beträgt 105 mg, die als Einmalinjektion zu 0,7 ml intramuskulär (i.m.) angewendet wird.

Enflonsia ist bei Neugeborenen und Säuglingen, die während der RSV-Saison geboren werden, nach der Geburt anzuwenden. Bei Säuglingen, die außerhalb der RSV-Saison geboren werden, ist es einmalig vor Beginn ihrer ersten RSV-Saison anzuwenden (siehe Abschnitt 5.1).

Die Dosierung bei Säuglingen mit einem Körpergewicht zwischen 0,5 kg und 1,1 kg basiert auf Extrapolation; klinische Daten liegen nicht vor. Bei Säuglingen unter 1,1 kg ist mit höheren Expositionen zu rechnen als bei Säuglingen mit höherem Gewicht. Die Vorteile und Risiken von Clesrovimab für Säuglinge mit einem Gewicht von < 1,1 kg sind sorgfältig abzuwägen.

Für extrem frühgeborene Säuglinge (Gestationsalter [GA] < 29 Wochen), deren chronologisches Alter unter 8 Wochen liegt, liegen nur begrenzte klinische Daten vor. Für Säuglinge mit einem postmenstruellen Alter (GA plus chronologisches Alter) unter 32 Wochen liegen keine klinischen Daten vor (siehe Abschnitt 5.1).

Säuglinge, bei denen eine Herzoperation mit einem kardiopulmonalen Bypass durchgeführt wird

Bei Säuglingen, bei denen während der RSV-Saison eine Herzoperation mit einem kardiopulmonalen Bypass durchgeführt wird, wird eine zusätzliche Dosis von 105 mg empfohlen, sobald der Säugling nach der Operation stabil ist, um einen ausreichenden Clesrovimab-Serumspiegel sicherzustellen.

Kinder im Alter von 1 Jahr bis 18 Jahre

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Clesrovimab bei Kindern im Alter von 1 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Enflonsia darf ausschließlich als intramuskuläre Injektion angewendet werden.

Das Arzneimittel ist intramuskulär durch eine medizinische Fachkraft im anterolateralen Bereich des Oberschenkels anzuwenden. Es sollte nicht in den Glutealmuskelbereich oder in Bereiche injiziert werden, in denen sich ein großer Nervenstamm und/oder ein Blutgefäß befinden könnte.

Hinweise zur Handhabung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit einschließlich Anaphylaxie

Wenn Anzeichen und Symptome einer klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktion oder Anaphylaxie auftreten, ist eine geeignete Behandlung und/oder eine unterstützende Therapie einzuleiten.

Personen mit Thrombozytopenie und Gerinnungsstörungen

Wie bei allen intramuskulären Injektionen sollte Clesrovimab bei Säuglingen mit Thrombozytopenie oder einer Gerinnungsstörung mit Vorsicht verabreicht werden, da es bei diesen Personen nach einer intramuskulären Verabreichung zu Blutungen oder Hämatomen kommen kann.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 0,14 mg Polysorbat 80 pro Dosis. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Monoklonale Antikörper haben typischerweise kein signifikantes Interaktionspotenzial, da sie Cytochrom-P450-Enzyme nicht direkt beeinflussen und keine Substrate hepatischer oder renaler Transporter sind. Indirekte Effekte auf Cytochrom-P450-Enzyme sind unwahrscheinlich, da das Ziel von Clesrovimab ein exogenes Virus ist.

Clesrovimab hat keinen Einfluss auf den diagnostischen Nachweis mittels Reverse Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) oder auf RSV-Antigen-Schnelltests, die kommerziell erhältliche Antikörper verwenden, die auf die Antigenstelle 0, I, II, III oder V des RSV-Fusionsproteins (F) abzielen. Sind die Ergebnisse eines RSV-Diagnostetests mittels Antigen-Schnelltests negativ, obwohl klinische Beobachtungen mit einer RSV-Infektion vereinbar sind, wird empfohlen, dies durch einen RT-PCR-basierten Test zu bestätigen.

Gleichzeitige Anwendung mit Kinderimpfstoffen

Da Clesrovimab ein monoklonaler Antikörper zur RSV-spezifischen passiven Immunisierung ist, ist nicht zu erwarten, dass es die aktive Immunantwort auf gleichzeitig angewendete Impfstoffe beeinflusst.

Zur gleichzeitigen Verabreichung mit Impfstoffen liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. In klinischen Studien, in denen Clesrovimab zusammen mit üblichen Kinderimpfstoffen angewendet wurde, war das Sicherheitsprofil des gleichzeitig angewendeten Regimes ähnlich dem Sicherheitsprofil, wenn Clesrovimab und die Kinderimpfstoffe getrennt voneinander angewendet wurden. Clesrovimab kann gleichzeitig mit Kinderimpfstoffen angewendet werden.

Wenn Clesrovimab gleichzeitig mit Impfstoffen zur Injektion angewendet wird, ist es in einer getrennten Spritze und an einer anderen Injektionsstelle zu injizieren. Es ist nicht mit Impfstoffen oder anderen Arzneimitteln in derselben Spritze oder Durchstechflasche zu mischen (siehe Abschnitt 6.2).

Es liegen keine Daten hinsichtlich des Austauschs von Palivizumab durch Clesrovimab vor, sofern eine Prophylaxebehandlung mit Palivizumab für die RSV-Saison begonnen wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Nicht zutreffend.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Schmerzen an der Injektionsstelle (6,5 %), Erythem an der Injektionsstelle (4,4 %), Schwellung an der Injektionsstelle (3,2 %) und Ausschlag (2,3 %). Die meisten (> 96 %) Nebenwirkungen waren von leichter bis mittlerer Intensität.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit wurde an 2 854 Säuglingen untersucht, die Clesrovimab in klinischen Studien der Phase 2b/3 und Phase 3 erhielten (Studie 004 bzw. Studie 007) (siehe Abschnitt 5.1).

Tabelle 1 zeigt die Nebenwirkungen, die bei 2 409 frühgeborenen und reifgeborenen Säuglingen (Gestationsalter [GA] ≥ 29 Wochen), die Clesrovimab erhielten, berichtet wurden.

Nebenwirkungen, die unter Clesrovimab berichtet wurden, sind nach MedDRA-Systemorganklassen klassifiziert und nach abnehmender Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), sehr selten ($< 1/10\ 000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag*	Häufig
	Urtikaria	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen an der Injektionsstelle [†]	Häufig
	Erythem an der Injektionsstelle [†]	Häufig
	Schwellung an der Injektionsstelle [†]	Häufig

*Ausschlag wurde mittels der folgenden zusammengefassten bevorzugten Begriffe definiert, die innerhalb von 14 Tagen nach der Gabe auftraten: Ausschlag, erythematöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, vesikulärer Ausschlag, allergische Dermatitis und Medikamentenausschlag.

[†]Strukturiert erfragt an Tag 1 bis Tag 5 nach Anwendung der Dosis

Das Sicherheitsprofil von Clesrovimab bei 445 Säuglingen mit einem erhöhten Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung in ihrer ersten Saison (Studie 007, siehe Abschnitt 5.1) war dem von Palivizumab (450 Säuglinge) ähnlich und entspricht dem Sicherheitsprofil von Clesrovimab bei Säuglingen in Studie 004.

Schwerwiegende Nebenwirkungen, über die bei sehr frühgeborenen Säuglingen mit einem Gestationsalter < 29 Wochen berichtet wurde, waren hinsichtlich Anzahl und Art zwischen den Empfängern von Clesrovimab (21/97 Teilnehmer) und Palivizumab (31/108 Teilnehmer) ähnlich.

Subgruppenanalysen nach Altersgruppen bei der Randomisierung (< 3 Monate; ≥ 3 bis ≤ 6 Monate und > 6 Monate) in Studie 004 und Studie 007 zeigten ähnliche Sicherheitsprofile in den Clesrovimab- und Kontrollgruppen (siehe Abschnitt 5.1) über die Altersgruppen hinweg in jeder Studie.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59, 63225 Langen, Tel.: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine spezifische Behandlung für eine Überdosierung mit Clesrovimab. Im Fall einer Überdosierung sollte das Kind hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen überwacht werden und, falls erforderlich, eine symptomatische Behandlung erhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsere und Immunglobuline, antivirale monoklonale Antikörper, ATC-Code: J06BD10

Wirkmechanismus

Clesrovimab ist ein vollständig humaner, neutralisierender monoklonaler Immunglobulin-G1-kappa(IgG1 κ)-Antikörper mit einer dreifachen Aminosäuresubstitution (YTE) in der Fc-Region, was die Bindung an den neonatalen Fc-Rezeptor erhöht und so zu einer verlängerten Serumhalbwertszeit führt. Clesrovimab sorgt für passive Immunisierung, indem es das Fusionsprotein (F) der äußeren RSV-Membran angreift und so das Eindringen des Virus in die Zellen verhindert.

Clesrovimab bindet an ein konserviertes Epitop an der Antigenbindungsstelle IV des Fusions-F-Proteins. Clesrovimab bindet sowohl an das RSV-Präfusions-F-Glykoprotein als auch an das Postfusions-F-Glykoprotein mit Gleichgewichtdissoziationskonstanten von $KD = 71$ pM bzw. 480 pM.

RSV-A- und -B-Isolate wurden *in vitro* durch Clesrovimab gleich wirksam neutralisiert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Antivirale Aktivität

Mithilfe eines *In-vitro*-Infektionsneutralisationstests wurde die Wirksamkeit von Clesrovimab gegen die RSV-Stämme A und B unter Verwendung von HEp-2-Zellen bestimmt. Im Labor neutralisierte Clesrovimab RSV-A- und RSV-B-Stämme mit IC_{50} (mittlere inhibitorische Konzentration) \pm SD-Werten (Standardabweichung) von $6,0 \pm 4,3$ bzw. $3,0 \pm 2,0$ ng/ml.

Clesrovimab wurde anhand eines ähnlichen *In-vitro*-Tests auf seine Fähigkeit untersucht, 47 klinische RSV-Isolate zu neutralisieren. Die IC_{50} -Werte reichten von 0,18 ng/ml bis 11,11 ng/ml für RSV-A und von 0,58 ng/ml bis 29,65 ng/ml für RSV-B. Der Pool der klinischen Isolate bestand aus einem breiten Spektrum klinischer RSV, die zwischen 1987 und 2016 isoliert wurden. Aktu-

elle klinische Isolate (RSV-A und RSV-B) aus den Jahren 2016 bis 2021 wurden im Vergleich zu den Referenz-RSV-Stämmen gleich wirksam durch Clesrovimab neutralisiert. Clesrovimab neutralisiert das Virus, ohne dass eine Fc-Effektor-Funktion erforderlich ist.

Antivirale Resistenz

In der Zellkultur

Monoklonale antikörperresistente Virusmutanten (MARMs) wurden nach serieller Infektion in Zellkulturen mit RSV-A oder RSV-B identifiziert. Nach 6 Runden serieller Infektion wurden vier RSV-Stamm-A-MARMs für Clesrovimab erzeugt. Die 4 MARM-Viren wurden vor ihrer Charakterisierung weiteren 3 Runden serieller Infektion unterzogen. Die 4 RSV-A-MARMs wurden sequenziert und wiesen Substitutionen in der für Clesrovimab bekannten Bindungssepitopregion G446E, S443P und K445N, S443P und G446E oder S443P auf. Ein *In-vitro*-Test bestätigte, dass Clesrovimab die 4 MARMs nicht neutralisieren konnte. Ein RSV-B-MARM wurde nach 9 Runden serieller Infektion identifiziert. Es wurde festgestellt, dass das RSV-B-MARM eine Substitution in der für Clesrovimab bekannten Bindungssepitopregion S443P aufwies.

In Beobachtungsstudien

In Sequenzen, die in der GenBank-Datenbank gemeldet waren, war das RSV-Bindungssepitop für Clesrovimab hoch konserviert (99,8 %). Dreizehn Clesrovimab-Epitopvarianten wurden identifiziert, darunter 1 Variante, I432T, die in 5 RSV-A- und 1 RSV-B-Probe (0,04 %) identifiziert wurde. Diese Variante reduzierte die neutralisierenden Aktivitäten von Clesrovimab um das 4-Fache (RSV-A) und 1,6-Fache (RSV-B). Die Variante I432T zeigte eine verringerte Aktivität im Vergleich zum Wildtyp-Virus. Zwei RSV-A-MARMs wurden mit einer Substitution an Position 446 (G446E) identifiziert. Diese Substitution wurde in 3 GenBank-Varianten-RSV-A-F-Sequenzen (0,02 %) in der Datenbank gefunden. Die *In-vitro*-Daten für das RSV-A-MARM-Virus mit der G446E-Substitution weisen auf eine verringerte Aktivität im Vergleich zum Wildtyp-RSV-Stamm-A hin und es ist weniger wahrscheinlich, dass es die Zirkulation in aufeinanderfolgenden Saisons dominiert als der Wildtyp.

In einer globalen Überwachungsstudie, die zwischen 2019 und 2023 in 8 Ländern durchgeführt wurde, die sowohl die nördliche als auch die südliche Hemisphäre umfassten, war die Clesrovimab-Bindungsstelle hochkonserviert (100 %). Es wurden 652 RSV-positive klinische Proben von Personen unterschiedlichen Alters gesammelt. Davon bestanden die 555 RSV-positiven sequenzierten klinischen Proben aus 300 RSV-A (54 %) und 255 RSV-B (46 %). In der Clesrovimab-Bindungsstelle wurden keine Sequenzvarianten identifiziert.

In klinischen Studien

In Studie 004 und Studie 007 waren Resistenzsubstitutionen nicht mit der Entwicklung einer RSV-assoziierten Erkrankung verbunden. Virale genotypische Testung von RSV-positiven Nasenabstrichen zeigte, dass die Mehrheit der Substitutionen der Clesrovimab-Bindungsstelle (IV) den Rest G446 betraf, was zu folgenden Substitutionen führte: G446E, G446R oder G446W (RSV-A) und G446E oder G446R (RSV-B). Die G446E-Substitution wurde zuvor in der GenBank-Datenbank und der RSV-MARM-Studie gefunden. In Studie 004 gab es einen Fall einer RSV-assoziierten Hospitalisierung (RSV A) mit der Substitution G446W. Es gab keine Fälle einer RSV-assoziierten, medizinisch betreuten unteren Atemwegsinfektion (medically attended lower respiratory infection, MALRI), die im Zusammenhang mit einer G446-Substitution stand. In Studie 007 wiesen ein Fall von RSV-assoziiertes MALRI (RSV-A) und ein Fall von RSV-assoziiertes schwerer MALRI (RSV-B) bei Clesrovimab-Teilnehmern innerhalb von 2 Wochen nach der Gabe die G446R-Substitution auf. Im Placebo- oder Palivizumab-Behandlungsarm wurden keine G446-Substitutionen festgestellt.

Kreuzresistenz

Clesrovimab neutralisierte sowohl Palivizumab- als auch Nirsevimab-resistente Isolate. Clesrovimab war 5,2-mal bzw. 1,7-mal wirksamer gegen die N262Y RSV-A- und RSV-B-Palivizumab-resistenten klinischen Isolatstämme im Vergleich zu den RSV-A- bzw. -B-Referenzstämmen. Nirsevimab-resistente Mutanten von RSV-B-Stämmen (N208S, I64T+K68E, I64T+K68E+I206M+Q209R), die in der Klinik beobachtet wurden, wurden durch Clesrovimab im Vergleich zum RSV-B-Wildtyp-Kontrollvirus gleich wirksam neutralisiert. Die Wirksamkeit gegen L204S+I206M+Q209R+S211N RSV B-Mutante war aufgrund unzureichenden Wachstums des Virus nicht bestimmbar.

Immunogenität

In Studie 004 und Studie 007 waren 12,0 % (124/1 033) bzw. 13,0 % (34/261) der Teilnehmer, die Clesrovimab erhielten, bis Tag 240 Anti-Drug-Antikörper(ADA)-positiv.

Es wurden keine Auswirkungen von ADA auf die Pharmakokinetik, die RSV-Serumneutralisierungsaktivität oder die Sicherheit von Clesrovimab während der ersten RSV-Saison festgestellt. Der Einfluss von ADA auf die Wirksamkeit konnte nicht festgestellt werden.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Clesrovimab wurden in den klinischen Studien 004 und 007 bei Frühgeborenen und Reifgeborenen untersucht.

Wirksamkeit gegen RSV-assoziiertes MALRI, Hospitalisierung und schwere MALRI bei Neugeborenen und Säuglingen zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison (Studie 004)

Studie 004 war eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studie der Phase 2b/3, die in 22 Ländern der nördlichen und südlichen Hemisphäre durchgeführt wurde, um die Wirksamkeit von Clesrovimab bei gesunden frühgeborenen und mittelfrühgeborenen Säuglingen (≥ 29 bis < 35 Wochen GA) sowie spät frühgeborenen und reifgeborenen Säuglingen (≥ 35 Wochen GA) zu untersuchen. Die Teilnehmer wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten per intramuskulärer Injektion eine

105-mg-Dosis Clesrovimab (n = 2 412, darunter 422 frühgeborene und mittelfrühgeborene Säuglinge) oder ein Placebo mit Kochsalzlösung (n = 1 202, darunter 209 frühgeborene und mittelfrühgeborene Säuglinge).

Unter den Teilnehmern, die Clesrovimab oder eine Kochsalzlösung als Placebo erhielten, betrug das mediane Alter der Säuglinge 3,1 Monate (Bereich: 0 bis 12 Monate); 14,9 % waren ≤ 1 Monat alt; 34,5 % waren > 1 bis ≤ 3 Monate alt; 30,6 % waren > 3 bis ≤ 6 Monate alt; 20,1 % waren > 6 Monate alt und 51,1 % waren männlich. Von diesen Teilnehmern hatten 17,5 % ein GA von mindestens 29 Wochen bis weniger als 35 Wochen und 82,5 % ein GA von mindestens 35 Wochen. Das mediane Körpergewicht betrug 5,8 kg (Bereich: 1,6 bis 11,9 kg). Die ethnische Verteilung war wie folgt: 45,2 % waren Weiße; 26,6 % waren Asiaten; 13,8 % waren Schwarze oder Afroamerikaner; 12,2 % gehörten mehreren ethnischen Zugehörigkeiten an und 1,9 % waren amerikanische Indigene oder Ureinwohner Alaskas; 28,1 % waren hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung.

Der primäre Endpunkt war die Inzidenz einer mit RSV assoziierten MALRI, charakterisiert durch Husten oder Atembeschwerden und erforderlichenfalls ≥ 1 LRI-Indikator (Giemen, Lungenrasseln/Knistern) oder Schweregrad (Trichterbrust/Retraktion, Hypoxämie, Tachypnoe, Dehydratation wegen Atemwegssymptomen) bis 150 Tage nach Anwendung. Medizinisch betreut (Medically attended; MA) umfasst alle Besuche von medizinischem Fachpersonal in Einrichtungen wie Ambulanzen, klinischen Studienzentren, der Notaufnahme, dem Notfallzentrum und/oder dem Krankenhaus. Das statistische Erfolgskriterium erforderte eine Untergrenze des 95 %-KI der Wirksamkeit von über 25 %.

RSV-bedingte Hospitalisierung bis 150 Tage nach der Anwendung und RSV-bedingte MALRI bis 180 Tage nach der Anwendung wurden ebenfalls als sekundäre Endpunkte ausgewertet. Als RSV-bedingte Hospitalisierung galt eine Hospitalisierung aufgrund von Atemwegssymptomen mit einem positiven RSV-Test. Für RSV-bedingte Hospitalisierung bis 150 Tage war als statistisches Erfolgskriterium eine Untergrenze des 95 %-KI der Wirksamkeit von über 0 % erforderlich.

RSV-assoziierte schwere MALRI, ein vorab festgelegter explorativer Endpunkt, gekennzeichnet durch 1) Husten oder Atembeschwerden und 2) schwere Hypoxämie oder die Notwendigkeit von zusätzlichem Sauerstoff oder mechanischer Beatmungsunterstützung, wurde bis 150 Tage nach der Anwendung ausgewertet.

Alle ausgewerteten Wirksamkeitseindpunkte erforderten eine RSV-positive RT-PCR-Nasopharyngealprobe (NP).

Tabelle 2 zeigt die Wirksamkeitsergebnisse für RSV-assoziierte Krankheitsendpunkte in der Reihenfolge zunehmender Schwere bei frühgeborenen und reifgeborenen Säuglingen von Tag 1 bis Tag 150 nach der Anwendung.

Tabelle 2: Inzidenz von RSV-assoziiertes Erkrankung bei frühgeborenen und reifgeborenen Säuglingen Tag 1 bis Tag 150 nach der Anwendung der Dosis (Studie 004)

RSV-assoziiertes Endpunkt	Clesrovimab (n = 2 398)		Placebo (n = 1 201)		Wirksamkeit (95 %-KI)*
	Fallzahl	Inzidenzrate über 5 Monate	Fallzahl	Inzidenzrate über 5 Monate	
MALRI (erfordert ≥ 1 LRI-Indikator oder Schweregrad)	60	0,026	74	0,065	60,4 % (44,1; 71,9) [†]
Hospitalisierung [‡]	9	0,004	28	0,024	84,2 % (66,6; 92,6) [†]
Schwere MALRI [§]	2	0,001	12	0,01	91,7 % (62,9; 98,1)

n = Anzahl der Teilnehmer, die für die Aufnahme in die vollständige Analysepopulation infrage kommen.

*Basierend auf der relativen Risikoreduktion gegenüber Placebo. Schätzung und 95 %-KI der Wirksamkeit wurden anhand der modifizierten Poisson-Regression mit robuster Varianzmethode geschätzt.

[†]Vordefinierte kontrollierte Multiplizität; p-Wert < 0,001.

[‡]Eine explorative Analyse bewertete RSV-assoziiertes LRI-Hospitalisierung, die durch Husten oder Atembeschwerden gekennzeichnet waren und ≥ 1 Indikator für LRI oder Schweregrad bei hospitalisierten Säuglingen mit einer RSV-positiven RT-PCR-NP-Probe (5 Fälle/2 398 im Clesrovimab-Arm und 27 Fälle/1 201 im Placebo-Arm; Endpunkt nicht multiplizitätskontrolliert) erforderten. Die geschätzte Wirksamkeit lag bei 90,9 % (95 %-KI: 76,2; 96,5).

[§]Explorativer Wirksamkeitseindpunkt, ohne Kontrolle der Multiplizität.

Subgruppenanalysen des primären Wirksamkeitseindpunkts der RSV-assoziierten MALRI nach Gestationsalter, chronologischem Alter, Körpergewicht, Geschlecht, Ethnie und Region zeigten Ergebnisse, die mit der Gesamtbevölkerung übereinstimmten.

Bei einer Analyse über 180 Tage nach der Anwendung lag die geschätzte Wirksamkeit für RSV-assoziiertes MALRI (für die ≥ 1 Indikator für LRI oder Schweregrad erforderlich ist) bei 59,5 % (95 %-KI: 43,3; 71,1).

Die Inzidenzraten von RSV-assoziiertes MALRI (für die ≥ 1 Indikator für LRI oder Schweregrad erforderlich ist) in der zweiten Saison ohne zusätzliche Prophylaxe (zwischen Tag 365 und Tag 515 nach der Anwendung) waren zwischen Clesrovimab-Empfängern (53 Ereignisse/1 008 Teilnehmer, Inzidenz = 0,055 über 5 Monate) und Placebo-Empfängern (26 Ereignisse/501 Teilnehmer, Inzidenz = 0,054 über 5 Monate) ähnlich.

Wirksamkeit gegen RSV-bedingte MALRI und Hospitalisierung bei Säuglingen mit erhöhtem Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung zu Beginn ihrer ersten RSV-Saison (Studie 007)

Studie 007 ist eine randomisierte, teilweise verblindete, Palivizumab-kontrollierte, multizentrische Studie der Phase 3, die in 27 Ländern der nördlichen und südlichen Hemisphäre durchgeführt wurde, um die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von

Clesrovimab bei frühgeborenen (< 29 Wochen GA) oder mittelfrühgeborenen Säuglingen (\geq 29 bis \leq 35 Wochen GA) und Säuglingen mit chronischer Lungenerkrankung aufgrund von Frühgeburt oder angeborenem Herzfehler jeglicher GA, die bei Eintritt in ihre erste RSV-Saison ein erhöhtes Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung haben, zu bewerten. Die Teilnehmer wurden randomisiert und erhielten Clesrovimab (n = 446, darunter 176 Säuglinge mit chronischer Lungenerkrankung [CLD] aufgrund von Frühgeburt oder hämodynamisch signifikantem angeborenem Herzfehler [CHD] und 270 frühgeborene oder mittelfrühgeborene Säuglinge [\leq 35 Wochen GA] ohne CLD durch Frühgeburt oder CHD) oder Palivizumab (n = 450, darunter 175 Säuglinge mit CLD aufgrund von Frühgeburt oder CHD und 275 frühgeborene oder mittelfrühgeborene Säuglinge [\leq 35 Wochen GA] ohne CLD aufgrund von Frühgeburt oder CHD) per intramuskulärer Injektion. Die Teilnehmer, die für Clesrovimab randomisiert waren, erhielten an Tag 1 eine einmalige Dosis von 105 mg, gefolgt von einer Dosis Placebo einen Monat später; Palivizumab wurde an Tag 1 und danach jeden Monat angewendet, insgesamt 3 bis 5 Dosen von 15 mg/kg.

Unter den Teilnehmern, die Clesrovimab oder Palivizumab erhielten, betrug das mediane Alter der Säuglinge 2,5 Monate (Bereich: 0 bis 12 Monate); 14,3 % waren \leq 1 Monat alt; 44,3 % waren > 1 bis \leq 3 Monate alt; 30,6 % waren > 3 bis \leq 6 Monate alt; 10,8 % waren > 6 Monate alt und 49,8 % waren männlich. Von diesen Teilnehmern hatten 27,9 % CLD, 11,3 % hatten CHD, 5,6 % hatten ein GA von weniger als 29 Wochen und weder eine CLD noch eine CHD und 55,2 % hatten ein GA von mindestens 29 Wochen und weder eine CLD noch eine CHD. Das mediane Körpergewicht betrug 3,3 kg (Bereich: 1,1 bis 9,6 kg). Die ethnische Verteilung war wie folgt: 52,2 % waren Weiße; 18,1 % waren Asiaten; 15,4 % waren Schwarze oder Afroamerikaner; 12,2 % gehörten mehreren ethnischen Zugehörigkeiten an und 1,3 % waren amerikanische Indigene oder Ureinwohner Alaskas; 31,7 % waren hispanischer oder lateinamerikanischer Abstammung.

Die Wirksamkeit von Clesrovimab bei Säuglingen mit erhöhtem Risiko für eine schwere RSV-Erkrankung wurde durch Extrapolation der Wirksamkeit von Clesrovimab von Studie 004 auf Studie 007 auf der Grundlage pharmakokinetischer Exposition bestimmt (siehe Abschnitt 5.2). In Studie 007 betrug die Inzidenzrate von RSV-assoziiertes MALRI (erfordert \geq 1 Indikator für LRI oder Schweregrad) bis 150 Tage nach Anwendung 3,6 % (95 %-KI: 2,0; 6,0; 14 Fälle/443 im Analysesatz) im Clesrovimab-Arm und 3,0 % (95 %-KI: 1,6; 5,3; 12 Fälle/437 im Analysesatz) im Palivizumab-Arm. Die Inzidenzrate von RSV-assoziiertes Hospitalisierung bis 150 Tage nach Anwendung betrug 1,3 % (95 %-KI: 0,4; 3,0; 5 Fälle/443 im Analysesatz) im Clesrovimab-Arm und 1,5 % (95 %-KI: 0,6; 3,3; 6 Fälle/437 im Analysesatz) im Palivizumab-Arm.

Schutzdauer

Basierend auf den klinischen Wirksamkeitsdaten aus Studie 004 könnte die durch eine Einzeldosis Clesrovimab gewährte Schutzdauer bis zu 6 Monate betragen. Diese Einschätzung wird jedoch durch die geringe Anzahl von Ereignissen, die erst nach 5 Monaten nach der Gabe auftraten, eingeschränkt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik (PK) von Clesrovimab ist nach einer einmaligen, intramuskulären Gabe von Dosen zwischen 20 mg und 210 mg bei Säuglingen ungefähr dosisproportional.

Resorption

Die geschätzte absolute Bioverfügbarkeit von Clesrovimab beträgt 77,8 % und die mediane (Bereich) Zeit bis zum Erreichen der maximalen Konzentration beträgt 6,5 (4,7; 11,0) Tage.

Verteilung

Das geschätzte apparente Verteilungsvolumen von Clesrovimab beträgt 830 ml für einen typischen Säugling mit einem Gewicht von 5 kg.

Biotransformation

Clesrovimab wird über katabolische Wege in kleine Peptide abgebaut.

Elimination

Die terminale Halbwertszeit von Clesrovimab beträgt ungefähr 44,0 Tage und die geschätzte apparente Clearance beträgt 19,7 ml/Tag für einen typischen Säugling mit einem Gewicht von 5 kg. Wie auch bei anderen monoklonalen Antikörpern ist die Clesrovimab-Clearance bei jüngeren Säuglingen und/oder Säuglingen mit geringerem Körpergewicht geringer.

Besondere Patientengruppen

Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Clesrovimab aufgrund der ethnischen Zugehörigkeit oder der Anfälligkeit für schwere RSV-Erkrankungen (d. h. CLD, CHD oder GA < 29 Wochen) beobachtet. Es wurden keine klinischen Studien durchgeführt, um die Auswirkungen einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung zu untersuchen. Eine Auswirkung einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Clesrovimab wird nicht erwartet.

Pharmakokinetische/Pharmakodynamische Zusammenhänge

Der RSV-serumneutralisierende Antikörpertiter (SNA-Titer) korreliert mit der Serumkonzentration von Clesrovimab. Nach intramuskulärer Gabe von Clesrovimab bei Säuglingen wurden die RSV-neutralisierenden Antikörpertiter im Serum etwa 7-fach höher als der Ausgangswert geschätzt, und zwar 4 Stunden nach der Injektion von Clesrovimab. Die maximalen Titer wurden an Tag 7 erreicht, basierend auf einem typischen Säugling mit einem Gewicht von 5 kg. An den Tagen 150 und 180 nach der Gabe von Clesrovimab wurden die RSV-neutralisierenden Antikörpertiter im Serum auf etwa das 11-Fache bzw. das 7-Fache des Ausgangswertes geschätzt.

Aufgrund der flachen Beziehung zwischen Exposition und Wirksamkeit im untersuchten Bereich der Expositionen in Studie 004 konnte kein Expositions- oder SNA-Titer-Schwellenwert identifiziert werden, der einen Schutz vor RSV-Erkrankungen gewährleistet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten aus Studien zur Verträglichkeit bei Einmaldosen, Toxizität bei wiederholter Gabe und Gewebe-Kreuzreaktivität lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Histidin
Histidin-Hydrochlorid-Monohydrat
Arginin-Hydrochlorid
Saccharose
Polysorbat 80 (E 433)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Enflonsia kann bei Raumtemperatur (20 °C – 25 °C) maximal 48 Stunden aufbewahrt werden. Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank muss es innerhalb von 48 Stunden verwendet oder entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht schütteln.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,7 ml Lösung in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einem Kolbenstopfen und einer Verschlusskappe mit oder ohne Nadeln.

Enflonsia ist in folgenden Packungsgrößen verfügbar:

- 1 Fertigspritze
- 1 Fertigspritze + 1 Nadel
- 1 Fertigspritze + 2 Nadeln
- 10 Fertigspritzen
- 10 Fertigspritzen + 10 Nadeln
- 10 Fertigspritzen + 20 Nadeln
- Bündelpackung mit 50 (5 Packungen zu 10) Fertigspritzen

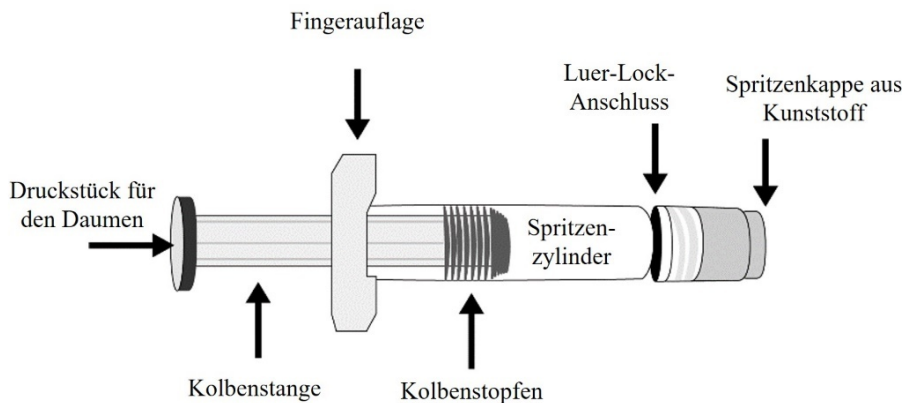
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nehmen Sie den Umkarton vor der Injektion aus dem Kühlschrank und warten Sie etwa 15 Minuten, damit die Fertigspritze Raumtemperatur annehmen kann. Parenteral anzuwendende Arzneimittel sind vor der Anwendung visuell auf sichtbare Partikel und Verfärbungen hin zu untersuchen. Sie sind nicht anzuwenden, wenn Partikel oder Verfärbungen sichtbar sind. Enflonsia ist nicht anzuwenden, wenn die Fertigspritze heruntergefallen ist oder beschädigt wurde oder wenn das Sicherheitssiegel des Umkartons beschädigt ist oder das Verfallsdatum abgelaufen ist.

Die Bestandteile der Fertigspritze sind in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Bestandteile der Fertigspritze



Schritt 1: Halten Sie den Spritzenzylinder in einer Hand und schrauben Sie die Spritzenkappe ab, indem Sie sie mit der anderen Hand gegen den Uhrzeiger drehen. Entfernen Sie nicht den Luer-Lock-Anschluss und die Fingerauflage.

Schritt 2: Befestigen Sie eine sterile Luer-Lock-Nadel durch Drehung im Uhrzeigersinn, bis die Nadel sicher auf der Spritze aufsitzt. Sofern sie nicht beiliegt, ist aufgrund der Viskosität des Produkts eine Nadel der Stärke 25 Gauge oder größer zu verwenden.

Schritt 3: Geben Sie den gesamten Inhalt der Fertigspritze als intramuskuläre Injektion in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels. Das Arzneimittel sollte nicht in den Glutealmuskelbereich oder in Bereiche injiziert werden, in denen sich ein großer Nervenstamm und/oder ein Blutgefäß befinden könnte.

Enflonsia ist nur zur Einmalanwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. April 2026

10. STAND DER INFORMATION

April 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesem Präparat wenden Sie sich bitte an die deutsche Vertretung des Zulassungsinhabers:

MSD Sharp & Dohme GmbH
 Levelingstr. 4a
 81673 München



Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
E-Mail: medinfo@msd.de

RCN: 000027481-DE
FACH-9000372-0000