

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENFLONSIA SOLUCIÓN INYECTABLE 105 mg/0,7 mL  
**INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR**  
**ENFLONSIA**  
**CLESROVIMAB**  
**Solución inyectable - 105 mg/0,7 mL**  
Vía Intramuscular  
VENTA BAJO RECETA MÉDICA

**FÓRMULA**

Clesrovimab es un inhibidor de la fusión dirigido contra la proteína F del virus respiratorio sincicial. Clesrovimab es un anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina G1 kappa (IgG1κ) totalmente humano producido en células de ovario de hámster chino (Chinese hamster ovary, CHO) recombinantes. El peso molecular es de alrededor 149 kDa.

La inyección de ENFLONSIA (clesrovimab) es una solución estéril, sin conservantes, transparente a algo opalescente, entre incolora y amarilla pálida, para inyección intramuscular.

Cada 0,7 ml contiene: Clesrovimab 105 mg

Excipientes:

Excipientes **c.s.**: Sacarosa 35 mg, L-arginina **clorhidrato** 10,33 mg, L-histidina **monoclorhidrato monohidrato** 0,74 mg, L-histidina 0,55 mg, Polisorbato 80 0,14 mg y agua para **inyectables**.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Código ATC: J06BD10

**INDICACIONES**

ENFLONSIA está indicado para la prevención de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores causada por el Virus Respiratorio Sincicial (VRS) en neonatos y lactantes que nacen durante su primera temporada de VRS o que ingresan a su primera temporada.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS****Mecanismo de acción**

ENFLONSIA es un anticuerpo monoclonal con actividad contra el VRS (ver *Microbiología*).

**Farmacodinámica**

El título de anticuerpos neutralizantes séricos del VRS se correlaciona con la concentración sérica de clesrovimab. Tras la administración IM de Clesrovimab en lactantes, se estimó que los títulos de anticuerpos neutralizantes del VRS en suero eran cerca de 7 veces más altos que el valor inicial a las 4 horas posteriores a la administración de Clesrovimab y los títulos máximos se alcanzaron el día 7, para un lactante típico con un peso de 5 kg.

**Relación Exposición-Respuesta**

En el ensayo de fase 2b/3 que evaluó la dosis recomendada de Clesrovimab (una dosis única de 105 mg) en lactantes prematuros y nacidos a término sanos (ensayo 004), no se observó una relación significativa entre el área bajo la curva (ABC) (del día 1 hasta el día 150) y los resultados clínicos (p. ej., infección respiratoria inferior con atención médica [Medically Attended Lower Respiratory Infection, MALRI] asociada con el VRS).

**Duración de la Protección**

Según datos de ensayos clínicos, la duración de la protección demostrada por una dosis única de ENFLONSIA se extiende a lo largo de 5 meses (ver *Estudios Clínicos*).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENFLONSA SOLUCIÓN INYECTABLE 105 mg/0,7 mL

**Farmacocinética**

La farmacocinética (FC) de Clesrovimab guarda una relación proporcional con la dosis tras una administración IM única de dosis que varían de 20 mg a 210 mg en lactantes. Tras la administración IM de la dosis recomendada de 105 mg, la media geométrica (coeficiente de variación [CV] geométrica porcentual) del área bajo la curva de concentración en el tiempo desde el día 1 hasta el día 150 ( $ABC_{0-150}$ ) es de 6.470 mcg×d/mL (22,6%), la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) es de 120 mcg/mL (25,4%) y la concentración en el día 150 ( $C_{150}$ ) es de 10,3 mcg/mL (36,6%). En la primera temporada de VRS, las exposiciones séricas a Clesrovimab fueron similares en neonatos y lactantes en el ensayo 004, en neonatos prematuros y lactantes nacidos con 35 semanas o menos de EG (incluidos aquellos con menos de 29 semanas de EG) en el ensayo 007, y en neonatos y lactantes con enfermedad pulmonar crónica (EPC) o enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa (CHD, por su sigla en inglés) en el ensayo 007.

**Absorción**

La mediana de tiempo hasta alcanzar la concentración máxima es de 6,5 días (5,9 y 7,4, que son los percentiles 2,5 y 97,5, respectivamente).

**Distribución**

El volumen de distribución aparente estimado para Clesrovimab es de 830 mL para un lactante típico con un peso de 5 kg.

**Eliminación**

La semivida terminal de Clesrovimab es de cerca de 44,0 días y el aclaramiento aparente estimado es de 19,7 mL/día para un lactante típico con un peso de 5 kg.

**Metabolismo**

Clesrovimab se degrada en pequeños péptidos mediante vías catabólicas.

**Poblaciones especiales**

No se observaron diferencias con relevancia clínicas en la farmacocinética de Clesrovimab en función de la raza o la vulnerabilidad a la enfermedad severa por VRS (es decir, EPC, CHD o edad gestacional (EG) <29 semanas). No se espera que el deterioro hepático o renal afecte la farmacocinética de Clesrovimab.

**Estudios sobre las Interacciones Farmacológicas**

Dado que el Clesrovimab se elimina por catabolismo, no se esperan interacciones medicamentosas metabólicas entre fármacos. Sin embargo, no se han realizado estudios formales de interacción medicamentosa con ENFLONSA.

**Estudios Clínicos****Vacunas:**

En ensayos clínicos, cuando ENFLONSA se administró de forma concomitante con las vacunas infantiles de rutina, el perfil de seguridad del régimen coadministrado por lo general fue similar al perfil de seguridad cuando ENFLONSA y las vacunas infantiles se administraron por separado.

**Microbiología****Mecanismo de Acción**

Clesrovimab es un anticuerpo monoclonal recombinante neutralizante de inmunoglobulina G1 kappa (IgG1κ) humano con una triple sustitución de aminoácidos YTE (M252Y/S254T/T256E) en la región Fc que aumenta la unión al receptor Fc neonatal, lo que prolonga la vida media sérica. Clesrovimab proporciona la inmunidad pasiva, ya que se dirige al dominio extracelular de la proteína de fusión (F) del VRS para prevenir la fusión de las membranas virales y celulares y la entrada del virus.

Clesrovimab se une a un epítipo conservado en el sitio antigénico IV de la proteína F y se une a la glicoproteína F de prefusión y postfusión de VRS A con valores de constante de disociación de equilibrio (KD) de 71 pM y 480 pM, respectivamente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENFLONSI A SOLUCIÓN INYECTABLE 105 mg/0,7 mL

#### Actividad Antiviral

Se utilizó un ensayo de neutralización en células Hep-2 para determinar la potencia de Clesrovimab contra los aislamientos VRS A y VRS B. Clesrovimab neutralizó 47 aislamientos clínicos de VRS recolectados en ubicaciones de América del Norte entre 1987 y 2016, con valores medianos de EC<sub>50</sub> para aislamientos de VRS A de 25 pM (3,71 ng/ml) (n = 24; rango de 1,2 pM a 74 pM [0,18 ng/ml a 11,11 ng/ml]), y para aislamientos de VRS B de 30 pM (4,48 ng/ml) (n = 23; rango de 4 pM a 198 pM [0,59 ng a 29,65 ng/ml]).

Clesrovimab también neutralizó 12 aislamientos contemporáneos en Texas, EE. UU., entre 2016 y 2021, con un valor mediano de EC<sub>50</sub> para aislamientos de VRS A de 121 pM (18,02 ng/ml) (n = 6; rango de 59 pM a 186 pM [8,79 ng/ml a 27,74 ng/ml]), y para los aislamientos de VRS B de 130 pM (19,41 ng/ml) (n = 6; rango de 95 pM a 153 pM [14,22 ng/ml a 22,92 ng/ml]). Se cree que los valores de EC<sub>50</sub>, algo altos para los aislamientos contemporáneos en comparación con los aislamientos históricos, están relacionados con las diferencias en los ensayos porque los valores de los virus de control también aumentaron.

#### Resistencia a los antivirales

##### *En Cultivo Celular*

Se identificaron variantes del VRS resistentes a Clesrovimab después del paso seriado en cultivo celular de VRS A o VRS B en presencia de Clesrovimab. Se generaron cuatro variantes después de 6 pasajes con VRS A y una variante después de 9 pasajes de VRS B. Cada una de estas variantes presentó una susceptibilidad reducida a Clesrovimab de >3.800 veces (VRS A) o >360 veces (VRS B) cuando se evaluaron en un cultivo celular, y presentaron las siguientes sustituciones en el sitio de unión de clesrovimab: G446E, S443P+K445N, S443P+G446E o S443P para las cuatro variantes de VRS A, en ese orden, y sustitución S443P para la variante de VRS B.

##### *En Ensayos de Vigilancia*

En las secuencias informadas en la base de datos GenBank® (consultada el 15 de abril de 2024), el epítipo de unión de VRS para Clesrovimab se mantuvo casi intacto (99,8%), con 13 polimorfismos identificados en los residuos de contacto. De estos polimorfismos, el más común (I432T, 0,04% de las secuencias) provocó reducciones de susceptibilidad a Clesrovimab de 4 veces (VRS A) o 1,6 veces (VRS B) en un ensayo de neutralización en cultivo celular. Un polimorfismo observado en 3 secuencias de VRS A, G446E, es una sustitución asociada con la resistencia seleccionada en el cultivo celular.

En un estudio de vigilancia global realizado entre 2019 y 2023 en 8 países de los hemisferios norte y sur, el sitio de unión de Clesrovimab se mantuvo casi intacto (>99%) en 300 secuencias de VRS A y 255 secuencias de VRS B en muestras clínicas recolectadas de personas de diversas edades (<1 año a >60 años).

##### *En Ensayos Clínicos*

En el ensayo 004, se observaron más sustituciones en el sitio de unión de Clesrovimab (posiciones de aminoácidos 426 a 447) con una frecuencia de alelos variantes (VAF) ≥3% en las infecciones por VRS de los participantes tratados con Clesrovimab (15/156 [9,6%]) en comparación con los participantes que recibieron placebo (2/150 [1,3%]) desde el día 1 hasta el día 180 después de la dosis. La mayoría de las sustituciones del sitio de unión afectaron al residuo G446 (VRS A: G446E, G446R o G446W; y VRS B: G446E o G446R) y se observaron con una VAF >50% en al menos un participante cada uno. Las sustituciones G446E, G446R y G446W están asociadas a la resistencia, y G446E y G446W confieren una pérdida de susceptibilidad >2.941 veces (VRS A) o >1.299 veces (VRS B) a Clesrovimab, y G446R confiere una pérdida de susceptibilidad >1.563 veces (VRS A) a Clesrovimab (VRS B no evaluado). Otras sustituciones del sitio de unión observadas en los participantes tratados con Clesrovimab con una VAF <10% fueron VRS B: F435S, S443L, G446V y V447I (no hay datos disponibles de neutralización de cultivos celulares).

En el ensayo 007, las infecciones por VRS con sustituciones del sitio de unión con una VAF >50% incluyeron VRS A (G446W) y VRS B (G446E y G446R), en los participantes tratados con Clesrovimab.

En los ensayos 004 y 007, no se observó una asociación clara entre las sustituciones del sitio de unión observadas en las infecciones por VRS y la MALRI asociada con el VRS ni hospitalización. Sin embargo, para las sustituciones observadas con alta VAF% desde el día 1 hasta el día 150 después de la dosis, un participante en el ensayo 004 con la sustitución G446W de VRS A tuvo una hospitalización asociada con el VRS, y un participante en el ensayo 007 con la sustitución G446R de VRS B tuvo una MALRI severa asociada con VRS y hospitalización.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENFLONSIA SOLUCIÓN INYECTABLE 105 mg/0,7 mL

#### Resistencia Cruzada

No se observó resistencia cruzada para las variantes de VRS que albergan sustituciones asociadas con la resistencia a palivizumab o nirsevimab en los ensayos de neutralización de cultivos celulares. Clesrovimab no perdió actividad contra los aislados clínicos de VRS A o VRS B con la sustitución N262Y asociada con la resistencia a palivizumab, o el VRS B recombinante con las sustituciones N208S, I64T+K68E o I64T+K68E+I206M+Q209R asociadas a la resistencia a nirsevimab, que se observaron en los ensayos clínicos de nirsevimab. No se ha evaluado la resistencia cruzada de todas las sustituciones asociadas con la resistencia a nirsevimab con clesrovimab. Tanto nirsevimab como palivizumab neutralizaron las variantes A y B del VRS que presentan las sustituciones G446E o G446W asociadas con la resistencia a Clesrovimab en cultivo celular.

#### **Inmunogenicidad**

La incidencia observada de anticuerpos antifármaco (ADA, por su sigla en inglés) depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden realizar comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos antifármaco (ADA) en los estudios descritos a continuación con la incidencia de ADA en otros estudios.

En el ensayo 004 y el ensayo 007, después de recibir la dosis recomendada aprobada en la temporada 1 de VRS, el 6% (120/2112) y el 5% (13/291) de los participantes fueron positivos para ADA el día 150, respectivamente; y el 12% (124/1033) y el 13% (34/261) de los participantes fueron positivos para ADA hasta el día 240, respectivamente.

Se desconoce el impacto de ADA en la eficacia debido a las bajas tasas de MALRI y ADA. No se identificó ningún impacto de ADA en la farmacocinética, la actividad neutralizante del suero del VRS o la seguridad de ENFLONSIA durante la temporada 1 del VRS.

#### **POSOLOGIA y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

##### Dosis recomendada

La dosis recomendada para neonatos y lactantes nacidos durante su primera temporada de VRS o que están ingresando a su primera temporada es de 105 mg administrada en una sola inyección IM.

Para los neonatos y lactantes nacidos durante la temporada de VRS, administrar ENFLONSIA una vez desde el nacimiento. Para los lactantes nacidos fuera de la temporada de VRS, administrar ENFLONSIA una vez antes del inicio de su primera temporada de VRS considerando la duración de la protección proporcionada por ENFLONSIA (ver *Características farmacológicas*).

##### Lactantes sometidos a cirugía cardíaca con *bypass* cardiopulmonar

Para lactantes sometidos a cirugía cardíaca con *bypass* cardiopulmonar durante su primera temporada de RSV o que están ingresando a su primera temporada de RSV, se recomienda una dosis adicional de 105 mg administrada de forma IM tan pronto como el lactante esté estable después de la cirugía para asegurar niveles séricos adecuados de clesrovimab.

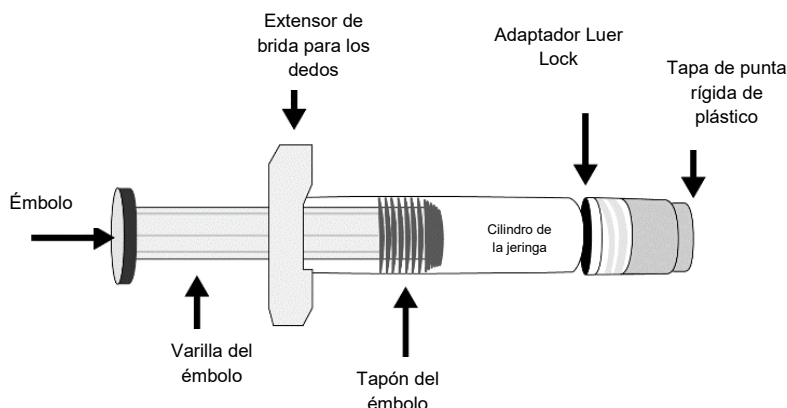
##### Instrucciones de Administración

Un proveedor de atención médica debe administrar ENFLONSIA.

Antes de la inyección, retire ENFLONSIA del refrigerador y deje que la jeringa prellenada alcance la temperatura ambiente durante unos 15 minutos. Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. ENFLONSIA es una solución transparente a algo opalescente, entre incolora y amarilla pálida. Este producto no debe utilizarse si se detectan partículas o decoloración. No lo use si la jeringa prellenada se ha caído o dañado, el sello de seguridad de la caja se ha roto o la fecha de vencimiento ha expirado. Consulte la Figura 1 para conocer los componentes de la jeringa prellenada.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### ENFLONSIA SOLUCIÓN INYECTABLE 105 mg/0,7 mL

**Figura 1: Componentes de la jeringa prellenada**

**Paso 1:** Sostenga el cilindro de la jeringa con una mano y gire la tapa de la punta en sentido antihorario con la otra mano para desenroscarla. No retire el adaptador Luer Lock ni el extensor de reborde para los dedos.

**Paso 2:** Para colocar una aguja Luer Lock estéril, hágala girar en sentido horario hasta que encaje con firmeza en la jeringa. Debido a la viscosidad del producto, utilice una aguja de calibre 22 a 25.

**Paso 3:** Inyecte todo el contenido de la jeringa prellenada de ENFLONSIA por vía intramuscular en la cara anterolateral del muslo. ENFLONSIA no debe inyectarse en el área de los glúteos ni en áreas donde pueda haber un tronco nervioso importante o un vaso sanguíneo.

**Paso 4:** Deseche la jeringa en un recipiente para objetos punzantes.

#### **Coadministración con vacunas infantiles y productos de inmunoglobulina**

ENFLONSIA se puede administrar de forma concomitante con vacunas infantiles (*ver Características farmacológicas*). Cuando ENFLONSIA se administra de forma concomitante con vacunas inyectables, debe administrarse mediante una jeringa separada y en un sitio de inyección diferente. No mezcle ENFLONSIA con ninguna vacuna o medicamento en la misma jeringa o vial.

No existe información sobre la coadministración de ENFLONSIA con otros productos de inmunoglobulina. No existen datos respecto a la sustitución de ENFLONSIA por palivizumab una vez iniciado el tratamiento profiláctico con palivizumab para la temporada de VRS.

#### **CONTRAINDICACIONES**

ENFLONSIA está contraindicado en lactantes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, a cualquier componente de ENFLONSIA (*ver Advertencias y Precauciones y Fórmula*).

#### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

##### **Hipersensibilidad incluyendo anafilaxia**

Se han observado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, con otros anticuerpos monoclonales de inmunoglobulina G1 (IgG1) humana. Si aparecen signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad o anafilaxia con relevancia clínica, inicie la medicación adecuada o una terapia de apoyo.

##### **Pruebas Diagnósticas de RSV**

Clesrovimab puede interferir con algunos ensayos de diagnóstico de VRS basados en inmunología (es decir, pruebas rápidas de antígenos), como se observó en estudios de laboratorio. Se recomienda la confirmación mediante un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, por su sigla en inglés) cuando los resultados del ensayo rápido de antígenos son negativos y las observaciones clínicas son consistentes con una infección por VRS (*ver Interacciones medicamentosas*).

Se recomienda a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional de la salud (médico o farmacéutico) para solicitar asesoramiento o cualquier aclaración sobre el uso del producto.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENFLONSIA SOLUCIÓN INYECTABLE 105 mg/0,7 mL

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS****Pruebas de laboratorio****Interferencia con Pruebas Diagnósticas de RSV**

Clesrovimab puede interferir con algunos ensayos de diagnóstico de VRS basados en inmunología (es decir, pruebas rápidas de antígenos), como se observó en estudios de laboratorio. Se recomienda la confirmación mediante un ensayo RT-PCR cuando los resultados del ensayo de diagnóstico rápido de antígeno del VRS son negativos y las observaciones clínicas son consistentes con la infección por VRS. Clesrovimab no interfiere con los ensayos de diagnóstico RT-PCR (ver *Advertencias y Precauciones*).

**Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad**

No se han realizado estudios de carcinogénesis, mutagénesis y toxicidad reproductiva con ENFLONSIA.

**USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS****Embarazo**

ENFLONSIA no está indicado para su uso en mujeres con potencial reproductivo.

**Lactancia**

ENFLONSIA no está indicado para su uso en mujeres con potencial reproductivo.

**Uso en pediatría**

Se ha establecido la seguridad y eficacia de ENFLONSIA para la prevención de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores causada por VRS en neonatos y lactantes nacidos durante su primera temporada de VRS o al inicio de esta, y la información sobre este uso se analiza en todo el prospecto.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ENFLONSIA en niños mayores de 12 meses.

**REACCIONES ADVERSAS****Experiencia en Ensayos Clínicos**

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo en diversas condiciones, las tasas de reacciones adversas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de ENFLONSIA se evaluó en 2.858 lactantes que recibieron ENFLONSIA en ensayos clínicos de fase 2b/3 y fase 3 (ensayo 004 y ensayo 007).

**Neonatos y lactantes que ingresan a su primera temporada de VRS (ensayo 004)**

El ensayo 004 fue un ensayo de fase 2b/3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, realizado en lactantes prematuros tempranos y moderados ( $\geq 29$  a  $< 35$  semanas de edad gestacional [EG]) y lactantes prematuros tardíos y nacidos a término ( $\geq 35$  semanas de EG). Los participantes fueron asignados al azar 2:1 y recibieron una dosis única de 105 mg de ENFLONSIA ( $n = 2.412$ , incluidos 422 lactantes prematuros de nacimiento temprano y moderado) o placebo salino ( $n = 1.202$ , incluidos 209 lactantes prematuros de nacimiento temprano y moderado) mediante inyección IM. Se controló a los participantes durante 30 minutos después de la dosis. La seguridad se evaluó utilizando un dispositivo de diario electrónico desde el día 1 hasta el día 42 después de la dosis. Se controló a los participantes para detectar eventos adversos graves (EAG) durante toda su participación hasta 365 días después de la dosis. Se controló a un subconjunto de participantes para detectar EAG hasta 515 días después de la dosis.

En la Tabla 1 se resumen las reacciones adversas en los participantes que recibieron ENFLONSIA. La mayoría ( $\geq 97\%$ ) de las reacciones adversas fueron de toxicidad de grado 1 (leve) o grado 2 (moderada).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENFLONSIA SOLUCIÓN INYECTABLE 105 mg/0,7 mL

**Tabla 1: Reacciones Adversas Reportadas con una Incidencia Mayor que el Placebo (Ensayo 004)**

Reacción adversa	ENFLONSIA N=2.412* %	Placebo N=1.202* %
Eritema en el sitio de inyección <sup>†</sup> (ocurre dentro de los 5 días posteriores a la dosis)	3,8	3,3
Hinchazón en el sitio de inyección <sup>†</sup> (ocurre dentro de los 5 días posteriores a la dosis)	2,7	2,6
Erupción cutánea <sup>‡</sup> (ocurre dentro de los 14 días posteriores a la dosis)	2,3	1,9

\*El tamaño de la muestra refleja el número de participantes incluidos en la población de análisis de seguridad.

<sup>†</sup>Solicitado desde el Día 1 hasta el Día 5 posterior a la dosis utilizando un dispositivo de diario electrónico.

<sup>‡</sup>Definido por los siguientes términos preferidos agrupados: erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción macular, erupción papular, erupción maculo-papular, erupción vesicular, erupción exfoliativa, dermatitis alérgica, erupción medicamentosa y erupción cutánea tóxica.

Lactantes nacidos con  $\leq 35$  semanas de edad gestacional y lactantes con enfermedad pulmonar crónica (EPC) de prematuridad o enfermedad cardíaca congénita (CHD) hemodinamicamente significativa que ingresan a su primera temporada de VRS (ensayo 007).

El ensayo 007 fue un ensayo de fase 3, aleatorizado, con cegamiento parcial, controlado con palivizumab y multicéntrico, realizado en lactantes con mayor riesgo de enfermedad severa por VRS. Los participantes se asignaron al azar y recibieron una dosis única de 105 mg de ENFLONSIA (n = 446) seguida de una dosis de placebo un mes después o de 3 a 5 dosis mensuales de 15 mg/kg de palivizumab (n = 450) mediante inyección IM. De los 446 participantes que recibieron ENFLONSIA, 176 tenían EPC de prematuridad o CHD y 270 eran lactantes prematuros tempranos o moderados ( $\leq 35$  semanas de EG) sin EPC de prematuridad o CHD. Se controló a los participantes durante 30 minutos después de la dosis. La seguridad se evaluó mediante un dispositivo de diario electrónico desde el día 1 (dosis 1) hasta 14 días después de la dosis 2, y 14 días después de cada dosis posterior. Se controló a los participantes para detectar eventos adversos graves en la primera temporada de VRS hasta por 365 días.

El perfil de seguridad de ENFLONSIA en lactantes con mayor riesgo de enfermedad severa por VRS al ingresar en su primera temporada fue similar al de palivizumab y consistente con el perfil de seguridad de ENFLONSIA en lactantes del ensayo 004.

#### Información válida para Perú:

Reportar al profesional de la salud cualquier reacción adversa sospechosa, también puede comunicarlos directamente llamando a Merck Sharp & Dohme Perú S.R.L. al 411-5100 Anexo 1 y/o al correo electrónico [aquimsd.peru@merck.com](mailto:aquimsd.peru@merck.com).

Se recomienda a los pacientes que contacten a su profesional de la salud (médico o farmacéutico) en caso de cualquier reacción adversa no descrita en el prospecto.

## **ESTUDIOS CLINICOS**

### **Descripción de los estudios clínicos**

La eficacia y seguridad de ENFLONSIA se evaluaron en lactantes prematuros y a término en los estudios resumidos en la Tabla 2.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENFLONSI A SOLUCIÓN INYECTABLE 105 mg/0,7 mL

**Tabla 2: Ensayos realizados con ENFLONSI A para la prevención de la enfermedad del tracto respiratorio inferior por VRS con atención médica**

Estudio	Población del estudio	Brazos del estudio*
Ensayo 004 (NCT04767373)	Lactantes nacidos a las $\geq 29$ semanas de EG desde el nacimiento hasta 1 año de edad que ingresan a su primera temporada de VRS.	ENFLONSI A (N=2.411) Placebo (N=1.203) <sup>†</sup>
Ensayo 007 (NCT04938830)	Lactantes nacidos con $\leq 35$ semanas de EG, o lactantes con EPC de prematuridad o CHD con repercusión hemodinámica desde el nacimiento hasta 1 año que ingresan a su primera temporada de VRS.	ENFLONSI A (N=446) Palivizumab (N=450)

\*Participantes aleatorizados y tratados.

<sup>†</sup>1 participante fue aleatorizado para recibir placebo, pero recibió ENFLONSI A.

EG = edad gestacional; EPC = enfermedad pulmonar crónica; ECC = enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa

**Prevención de la enfermedad asociada con el VRS en neonatos y lactantes ( $\geq 29$  semanas de EG) que ingresan a su primera temporada de VRS (ensayo 004)**

El ensayo 004 fue un ensayo de fase 2b/3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, realizado en 22 países de los hemisferios norte y sur para evaluar la eficacia de ENFLONSI A en lactantes prematuros tempranos y moderados ( $\geq 29$  a  $< 35$  semanas de EG) y lactantes prematuros tardíos y a término ( $\geq 35$  semanas de EG). El ensayo evaluó la eficacia de ENFLONSI A en la prevención de la enfermedad asociada con el VRS en un espectro de gravedad. Los participantes fueron asignados de forma aleatoria 2:1 para recibir una dosis única de 105 mg de ENFLONSI A o un placebo de solución salina mediante inyección IM.

Entre los participantes que recibieron ENFLONSI A o placebo de solución salina, la mediana de edad de los lactantes fue de 3,1 meses (rango: 0 a 12 meses); el 80% tenía menos de 6 meses, el 16% tenía de 6 a menos de 9 meses, el 4% tenía 9 meses o más; el 51% eran varones. De estos participantes, el 18% tenía una EG mayor o igual a 29 semanas y menor a 35 semanas, y el 82% tenía una EG mayor o igual a 35 semanas. La distribución por raza fue la siguiente: El 45% eran personas blancas; el 27% eran personas asiáticas; el 14% eran personas negras o afroamericanas; el 12% eran multirraciales y el 2% eran indígenas americanos o nativos de Alaska; el 28% eran de etnia hispana o latina.

El criterio de valoración principal fue la incidencia de MALRI asociada con el VRS, caracterizada por tos o dificultad para respirar que requirió  $\geq 1$  indicador de infección de las vías respiratorias inferiores (IVRI) (sibilancia, estertores o crepitaciones) o de gravedad (retracción de la pared torácica, hipoxemia, taquipnea, deshidratación por síntomas respiratorios) hasta 150 días después de la administración. La atención médica (AM) incluye todas las visitas a proveedores de salud en entornos como clínicas ambulatorias, centros de estudios clínicos, departamentos de emergencia y centros de atención de urgencia y/u hospitales. El criterio estadístico de éxito requería que el límite inferior del intervalo de confianza (IC) del 95% de eficacia fuera mayor del 25%. La hospitalización asociada con el VRS hasta 150 días después de la administración se evaluó como un criterio de valoración secundario clave. El criterio estadístico de éxito requería que el límite inferior IC del 95% de eficacia fuera mayor del 0%. Ambos criterios de valoración de eficacia requirieron una muestra nasofaríngea (NF) mediante RT-PCR positiva para VRS.

En la Tabla 3 se muestran los resultados de eficacia para los puntos finales primarios y secundarios clave de la enfermedad asociada con el VRS en lactantes prematuros y nacidos a término desde el día 1 hasta el día 150 después de la dosis.

**Tabla 3: Incidencia de enfermedad asociada con el VRS en lactantes nacidos a las  $\geq 29$  semanas de EG Desde el día 1 hasta el día 150 después de la dosis (ensayo 004)**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENFLONSIA SOLUCIÓN INYECTABLE 105 mg/0,7 mL

VRS Criterio Asociado	ENFLONSIA (n=2.411)		Placebo (n=1.203)		Eficacia* (95% IC) <sup>†</sup>
	Número de casos	Tasa de incidencia durante 5 meses	Número de casos	incidencia durante 5 meses	
MALRI (requiriendo ≥1 indicador de LRI o gravedad)	60	0,026	74	0,065	60,5% (44,2, 72,0) <sup>‡</sup>
Hospitalización	9	0,004	28	0,024	84,3% (66,7, 92,6) <sup>‡</sup>

n=Número de participantes elegibles para inclusión en la población del conjunto completo de análisis.

\*La eficacia para MALRI (requiriendo ≥1 indicador de LRI o gravedad) y hospitalización se basa en la reducción del riesgo relativo frente al placebo ajustada por hemisferio en la aleatorización, grupo de edad gestacional y grupo de edad en la aleatorización.

<sup>†</sup>La estimación y el intervalo de confianza del 95% de la eficacia se calcularon mediante el método de regresión de Poisson modificada con varianza robusta.

<sup>‡</sup>(p<0,001)

**Prevención de la enfermedad asociada con el VRS en lactantes nacidos con ≤35 semanas de edad gestacional y lactantes con EPC de prematuridad o CHD con repercusión hemodinámica que ingresan a su primera temporada de VRS (ensayo 007)**

El ensayo 007 es un ensayo de fase 3, aleatorizado, con cegamiento parcial, controlado con palivizumab y multicéntrico realizado en 27 países de los hemisferios norte y sur para evaluar la eficacia de ENFLONSIA en lactantes prematuros tempranos (<29 semanas de EG) o moderados (≥29 a ≤35 semanas de EG), y lactantes con enfermedad pulmonar crónica del prematuro o cardiopatía congénita de cualquier EG, con mayor riesgo de enfermedad severa por VRS. Los participantes fueron asignados de forma aleatoria para recibir ENFLONSIA o palivizumab mediante inyección IM. Los participantes asignados de forma aleatoria a ENFLONSIA recibieron una dosis única de 105 mg el día 1, seguida de una dosis de placebo un mes después; se administró 15 mg/kg de palivizumab el día 1 y cada mes a partir de entonces hasta un total de 3 a 5 dosis.

Entre los participantes que recibieron ENFLONSIA o palivizumab, la mediana de edad de los lactantes fue de 2,5 meses (rango: 0 a 12 meses); el 89% tenía menos de 6 meses, el 9% tenía de 6 a menos de 9 meses, el 2% tenía 9 meses o más; el 50% eran varones. De estos participantes, el 28% tenía EPC, el 11% tenía CHD, el 6% tenía una EG menor a 29 semanas sin EPC ni CHD y el 55% tenía una EG mayor o igual a 29 semanas sin EPC ni CHD. La distribución por raza fue la siguiente: El 52% eran personas blancas; el 18% eran personas asiáticas; el 15% eran personas negras o afroamericanas; el 12% eran multirraciales y el 1% eran indígenas americanos o nativos de Alaska; el 32% eran de etnia hispana o latina.

La eficacia de ENFLONSIA en lactantes con mayor riesgo de enfermedad severa por VRS, incluidos lactantes prematuros y lactantes con enfermedad pulmonar crónica del prematuro o enfermedad cardíaca congénita, se estableció mediante la extrapolación de la eficacia de ENFLONSIA del ensayo 004 al ensayo 007 con base en una exposición farmacocinética similar [consulte Farmacología clínica (12.3)]. La tasa de incidencia de MALRI asociada con el VRS (que requiere ≥1 indicador de IVRI o gravedad) hasta 150 días después de la dosificación por lo general fue similar entre ENFLONSIA (tasa de incidencia = 3,6%, IC del 95%: 2,0, 6,0) y palivizumab (tasa de incidencia = 2,9%, IC del 95%: 1,5, 5,2). La tasa de incidencia de hospitalización asociada con el VRS hasta 150 días después de la dosificación por lo general fue similar entre ENFLONSIA (tasa de incidencia = 1,3%, IC del 95%: 0,4, 2,9) y palivizumab (tasa de incidencia = 1,5%, IC del 95%: 0,5, 3,2).

**SOBREDOSIFICACIÓN**

Existe experiencia limitada de sobredosis con ENFLONSIA. No existe un tratamiento específico para la sobredosis con ENFLONSIA. En caso de sobredosis, se debe controlar al lactante para detectar la aparición de reacciones adversas y proporcionarle el tratamiento sintomático adecuado.

**Información válida para Argentina**

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:**

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 - 0800-444-8694.**

**Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 - 4658-7777.**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENFLONSIA SOLUCIÓN INYECTABLE 105 mg/0,7 mL

**VIDA ÚTIL**

No utilice el producto después de la fecha de caducidad impresa en el envase.

**PRESENTACIÓN**

ENFLONSIA es una solución estéril, sin conservantes, transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla para inyección intramuscular, disponible en una jeringa prellenada de dosis única de 0,7 ml. ENFLONSIA está disponible en envases de 1 o 10 jeringas prellenadas con 0, 1 o 2 agujas separadas por jeringa prellenada.

Puede que no se comercialicen todos los tamaños de envases.

Almacenamiento y Manipulación

- Almacenar las jeringas prellenadas en refrigeración entre 2 °C y 8 °C
- Mantener la jeringa prellenada en la caja original para protegerla de la luz hasta el momento de su uso.
- ENFLONSIA puede conservarse a temperatura ambiente entre 20 °C y 25 °C durante un máximo de 48 horas. Una vez retirado del refrigerador, ENFLONSIA debe utilizarse dentro de las 48 horas o desecharse.
- No congelar. No agitar.

**INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

Recomiende al cuidador del menor leer la Información para el paciente.

Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia

Informe al cuidador del paciente sobre los signos y síntomas de posibles reacciones de hipersensibilidad y aconséjele que busque atención médica de inmediato si el lactante experimenta una reacción de hipersensibilidad a ENFLONSIA (ver *Advertencias y precauciones*).

Posología y Administración

Informe al cuidador que un proveedor de salud administrará al lactante ENFLONSIA mediante inyección IM (ver *Posología y Forma de administración*).

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

Fabricado y Envasado Primario en Estados Unidos por: **PATHEON MANUFACTURING SERVICES LLC**, 5900 Martin Luther King Jr Highway, Greenville, NC, 27834, E.E.U.U.

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

Empacado secundario en Estados Unidos por: **MERCK SHARP & DOHME LLC**, 4633 Merck Road, Wilson, North Carolina, 27893, E.E.U.U.

**Información válida para Argentina:**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° xx.xxxx

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.** Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

VENTA BAJO RECETA

Última revisión ANMAT: [Fecha]

**Información válida para Paraguay:**

Importado y comercializado en Paraguay por: **Laboratorios Siegfried S.A.** Ruta PY 01, Km. 20, N.° 3063, Ciudad de Ypané, Departamento Central. Director Técnico: Alejandro Siemazko, Farmacéutico. Reg. Prof.: 2948. Med. Biol. autorizado por DINAVISA. Reg. Sanit. N.° MB-xxxxxx-xx. Venta bajo receta médica.

En caso de intoxicación, concurrir al hospital más cercano o al Centro Nacional de Toxicología, Avda. Gral. Santos c/ Teodoro S. Mongelós. Teléfono: 204-800. En caso de reacción adversa, contactar al teléfono: (021) 614313 o al correo electrónico: [farmacovigilancia@siegfried.com.py](mailto:farmacovigilancia@siegfried.com.py)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENFLONSI A SOLUCIÓN INYECTABLE 105 mg/0,7 mL

**Información válida para Perú:**

**NOMBRE DEL LABORATORIO IMPORTADOR**

MERCK SHARP & DOHME PERU S.R.L.

Teléfono: 411-5100

FECHA DE REVISIÓN: 06/2025

**Información válida para Uruguay:**

Representante en Uruguay: **Cía. Cibeles S.A.** 12 de diciembre 767, Montevideo. Teléfono: 2209 1001.

**[www.cibeles.com.uy](http://www.cibeles.com.uy)**

D.T.Q.F. Carolina Harley. Reg. MSP N.° [NÚMERO]

Venta bajo receta profesional.

En caso de sobredosis, consulte a su médico o llame al Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT), teléfono: 1722.