

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enflonsia 105 mg solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 105 mg de clesrovimab en 0,7 ml.

Clesrovimab es un anticuerpo monoclonal completamente humano de inmunoglobulina G1 kappa (IgG1κ) producido en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipiente con efecto conocido

Este medicamento contiene 0,14 mg de polisorbato 80 en cada dosis de 105 mg (0,7 ml).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable)

Solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla, con un pH de 5,5 – 6,5 y una osmolalidad de 320 – 420 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Enflonsia está indicado para la prevención de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores producida por el virus respiratorio sincitial (VRS) en recién nacidos y lactantes durante su primera temporada del VRS.

Enflonsia se debe utilizar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Recién nacidos y lactantes: primera temporada del VRS

La dosis recomendada es de 105 mg administrados como una única inyección intramuscular (IM) de 0,7 ml.

Para recién nacidos y lactantes nacidos durante la temporada del VRS, se debe administrar Enflonsia desde el nacimiento. Para lactantes nacidos fuera de la temporada del VRS, se debe administrar una vez y antes del inicio de su primera temporada del VRS (ver sección 5.1).

La dosificación en lactantes con un peso corporal entre 0,5 kg y 1,1 kg se basa en la extrapolación; no se dispone de datos clínicos. Se anticipa que la exposición en lactantes < 1,1 kg será mayor que en

aquellos con mayor peso. Se deben sopesar cuidadosamente los beneficios y los riesgos del uso de clesrovimab en lactantes < 1,1 kg.

Los datos clínicos disponibles son limitados en lactantes extremadamente prematuros (edad gestacional (EG) < 29 semanas), que tienen una edad cronológica menor de 8 semanas. No se dispone de datos clínicos en lactantes con una edad posmenstrual (EG más edad cronológica) menor de 32 semanas (ver sección 5.1).

Lactantes sometidos a cirugía cardíaca con derivación cardiopulmonar

Para lactantes sometidos a cirugía cardíaca con derivación cardiopulmonar durante la temporada del VRS, se recomienda una dosis adicional de 105 mg tan pronto como el lactante esté estable después de la cirugía, para garantizar niveles adecuados de clesrovimab en suero.

Niños de 1 a 18 años de edad

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de clesrovimab en niños de 1 a 18 años de edad. No se dispone de datos.

Forma de administración

Enflonsia se administra únicamente por vía intramuscular.

El medicamento se debe administrar por vía intramuscular por un profesional sanitario, en la cara anterolateral del muslo. No se debe inyectar en la zona glútea ni en zonas donde pueda haber un tronco nervioso principal y/o un vaso sanguíneo.

Para consultar las instrucciones de manipulación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Hipersensibilidad incluyendo anafilaxia

Si se presentan signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad clínicamente significativa o de anafilaxia, se debe iniciar un tratamiento adecuado y/o una terapia de apoyo.

Pacientes con trombocitopenia y trastornos de coagulación

Al igual que con otras inyecciones intramusculares, clesrovimab se debe administrar con precaución a lactantes que presenten trombocitopenia o cualquier trastorno de coagulación, ya que en estos pacientes podría producirse sangrado o un hematoma tras la administración intramuscular.

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene 0,14 mg de polisorbato 80 por dosis. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. Los anticuerpos monoclonales generalmente no suelen tener un potencial significativo de interacción, ya que no afectan directamente a las enzimas del citocromo P450 y no son sustratos de transportadores hepáticos o renales. Es poco probable que se produzcan efectos indirectos sobre las enzimas del citocromo P450, ya que la diana de clesrovimab es un virus exógeno.

Clesrovimab no interfiere con la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) ni con los ensayos de diagnóstico de detección rápida de antígenos del VRS que emplean anticuerpos comerciales dirigidos al sitio antigénico 0, I, II, III o V de la proteína (F) de fusión del VRS. En caso de resultados negativos en los ensayos de diagnóstico de detección rápida de antígenos del VRS, si las observaciones clínicas son consistentes con una infección por VRS, se recomienda confirmar mediante un ensayo basado en RT-PCR.

Administración concomitante con vacunas infantiles

Dado que clesrovimab es un anticuerpo monoclonal, no se espera que una inmunización pasiva específica del VRS interfiera en la respuesta inmune activa de las vacunas coadministradas.

La experiencia en la coadministración con vacunas es limitada. En estudios clínicos, cuando se administró clesrovimab junto con vacunas infantiles habituales, el perfil de seguridad del tratamiento coadministrado fue similar al perfil de seguridad cuando clesrovimab y las vacunas infantiles se administraron por separado. Clesrovimab se puede administrar concomitantemente con las vacunas infantiles.

Cuando se administra clesrovimab concomitantemente con vacunas inyectables, se debe utilizar una jeringa separada y aplicarse en un sitio de inyección diferente. No se debe mezclar con ninguna vacuna ni medicamento en la misma jeringa o vial (ver sección 6.2).

No hay datos sobre la sustitución de clesrovimab por palivizumab una vez que se ha iniciado el tratamiento de profilaxis con palivizumab para la temporada del VRS.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No procede.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron dolor en la zona de inyección (6,5 %), eritema en la zona de inyección (4,4 %), hinchazón de la zona de inyección (3,2 %) y erupción (2,3 %). La mayoría de las reacciones adversas (> 96 %) fueron leves o moderadas.

Tabla de reacciones adversas

La seguridad se evaluó en 2 854 lactantes que recibieron clesrovimab en los estudios clínicos de fase 2b/3 y fase 3 (Estudio 004 y Estudio 007, respectivamente) (ver sección 5.1).

La Tabla 1 muestra las reacciones adversas notificadas en 2 409 lactantes prematuros y nacidos a término (EG $\geq$ 29 semanas) que recibieron clesrovimab.

Las reacciones adversas notificadas con clesrovimab se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y en orden decreciente de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muy raras ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción*	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en la zona de inyección†	Frecuente
	Eritema en la zona de inyección†	Frecuente
	Hinchazón de la zona de inyección†	Frecuente

*La erupción se definió mediante los siguientes términos preferentes agrupados que ocurren dentro de los 14 días posteriores a la dosis: erupción, erupción eritematosa, erupción papular, erupción maculopapular, erupción vesicular, dermatitis alérgica y erupción medicamentosa.

†Descrita desde el día 1 hasta el día 5 después de la dosis.

El perfil de seguridad de clesrovimab en 445 lactantes con mayor riesgo de enfermedad grave por VRS durante su primera temporada (Estudio 007, ver sección 5.1) fue similar al de palivizumab (450 lactantes) y consistente con el perfil de seguridad de clesrovimab en lactantes del Estudio 004.

Los acontecimientos adversos graves notificados en lactantes prematuros tempranos con EG < 29 semanas fueron similares en número y tipología entre los receptores de clesrovimab (21/97 participantes) y palivizumab (31/108 participantes).

Los análisis de subgrupos por grupos de edad en el momento de la aleatorización (< 3 meses; ≥ 3 a ≤ 6 meses y > 6 meses) en los Estudios 004 y 007 mostraron resultados de seguridad similares entre los grupos de clesrovimab y de control (ver sección 5.1) en todos los grupos de edad de cada estudio.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

No existe un tratamiento específico para una sobredosis de clesrovimab. En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente para detectar la aparición de reacciones adversas y proporcionarle tratamiento sintomático según corresponda.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Sueros inmunes e inmunoglobulinas, anticuerpos monoclonales antivirales, código ATC: J06BD10

Mecanismo de acción

Clesrovimab es un anticuerpo monoclonal neutralizante completamente humano de inmunoglobulina G1 kappa (IgG1κ) con una sustitución triple de aminoácidos (YTE) en la región Fc, lo que aumenta la

unión al receptor Fc neonatal y prolonga la vida media en suero. Clesrovimab proporciona inmunidad pasiva al dirigirse a la proteína (F) de fusión de la membrana externa del VRS para prevenir la entrada del virus en las células.

Clesrovimab se une a un epítipo conservado en el sitio antigénico IV de la proteína (F) de fusión. Clesrovimab se une a la glucoproteína F de prefusión y a la glucoproteína F de posfusión del VRS con valores de constante de disociación de equilibrio (K_D) de 71 pM y 480 pM, respectivamente.

Los aislados VRS A y VRS B fueron neutralizados con igual potencia por clesrovimab *in vitro*.

Efectos farmacodinámicos

Actividad antiviral

Se utilizó un ensayo *in vitro* de neutralización de infección para determinar la potencia de clesrovimab contra las cepas A y B del VRS utilizando células HEp-2. En el laboratorio, clesrovimab neutralizó las cepas A y B del VRS con un $CI_{50} \pm DE$ de $6,0 \pm 4,3$ y $3,0 \pm 2,0$ ng/ml, respectivamente. Clesrovimab fue evaluado por su capacidad para neutralizar 47 aislados clínicos del VRS utilizando un ensayo *in vitro* similar, con valores de CI_{50} que oscilaron entre 0,18 ng/ml y 11,11 ng/ml para VRS A y entre 0,58 ng/ml y 29,65 ng/ml para VRS B. El grupo de aislados clínicos consistió en una amplia gama de aislados clínicos del VRS, obtenidos entre los años 1987 y 2016. Los aislados clínicos recientes (VRS A y VRS B) de 2016 a 2021 fueron neutralizados con igual potencia por clesrovimab en comparación con las cepas de referencia del VRS. Clesrovimab neutraliza el virus sin necesidad de la función efectora Fc.

Resistencia antiviral

En cultivo celular

Se identificaron mutantes virales resistentes a anticuerpos monoclonales (MARMs, por sus siglas en inglés) tras infecciones sucesivas en cultivo celular de VRS A o VRS B. Se generaron 4 MARMs de la cepa A del VRS para clesrovimab después de 6 rondas de infecciones sucesivas. Los 4 virus MARM fueron sometidos a 3 rondas adicionales de infecciones sucesivas antes de ser procesados para su caracterización. Los 4 MARMs de VRS A fueron secuenciados y se encontró que tenían sustituciones localizadas en la región del epítipo de unión descritas para clesrovimab: G446E, S443P y K445N, S443P y G446E, o S443P. Un ensayo *in vitro* confirmó que clesrovimab no pudo neutralizar los 4 MARMs. Se identificó un MARM de VRS B después de 9 rondas de infecciones sucesivas. Se encontró que el MARM de VRS B tenía una sustitución localizada en la región del epítipo de unión descrita para clesrovimab, S443P.

En estudios de vigilancia

En las secuencias registradas en la base de datos GenBank, el epítipo de unión del VRS para clesrovimab estaba altamente conservado (99,8 %). Se identificaron 13 variantes del epítipo de clesrovimab, incluyendo una variante, I432T, identificada en 5 muestras de VRS A y una muestra de VRS B (0,04 %). Se demostró que esta variante reducía la actividad neutralizante de clesrovimab en 4 veces (VRS A) y en 1,6 veces (VRS B). La variante I432T mostró una menor capacidad de replicación en comparación con el virus de tipo natural. Se identificaron 2 MARMs de VRS A con una sustitución en la posición 446 (G446E). Esta sustitución se encontró en 3 secuencias de la proteína (F) de fusión en la variante VRS A en la base de datos GenBank (0,02 %). Los datos *in vitro* para el MARM de VRS A con la sustitución G446E sugieren una menor capacidad de replicación en comparación con la cepa A de tipo natural del VRS y es menos probable que dominen en circulación en temporadas posteriores en comparación con el tipo natural.

En un estudio global de vigilancia realizado entre 2019 y 2023 en 8 países, que incluyó tanto el hemisferio norte como el sur, el sitio de unión de clesrovimab estaba altamente conservado (100 %). Se recogieron 652 muestras clínicas positivas para el VRS de pacientes de diversas edades. De estas, las 555 muestras clínicas secuenciadas positivas para el VRS consistieron en 300 de VRS A (54 %) y 255 de VRS B (46 %). No se identificaron variantes de secuencia en el sitio de unión de clesrovimab.

En estudios clínicos

Las sustituciones de resistencia no se relacionaron con el desarrollo de la enfermedad asociada al VRS, ni en el Estudio 004 ni en el Estudio 007. Las pruebas genotípicas virales de exudados nasales positivos para el VRS demostraron que la mayoría de las sustituciones en el sitio de unión de clesrovimab (IV) afectaron al residuo G446, dando lugar a las siguientes sustituciones: G446E, G446R o G446W (VRS A) y G446E o G446R (VRS B). La sustitución G446E se encontró previamente en la base de datos GenBank y en el estudio de MARM del VRS. En el Estudio 004, hubo 1 caso de hospitalización asociada al VRS (VRS A) con la sustitución G446W. No hubo casos de infección de las vías respiratorias inferiores que requirieran atención médica (MALRI, por sus siglas en inglés) asociada al VRS relacionadas con ninguna sustitución G446. En el Estudio 007, 1 caso de MALRI asociada al VRS (VRS A) y 1 caso de MALRI grave asociada al VRS (VRS B) en participantes tratados con clesrovimab dentro de las 2 semanas posteriores a la dosis, presentaron la sustitución G446R. No se encontraron sustituciones G446 en el grupo de placebo ni en el grupo de tratamiento con palivizumab.

Resistencia cruzada

Clesrovimab neutralizó tanto los aislados resistentes a palivizumab como a nirsevimab. Clesrovimab fue 5,2 veces y 1,7 veces más potente en las cepas clínicas aisladas resistentes a palivizumab N262Y de VRS A y VRS B, respectivamente, en comparación con las cepas de referencia de VRS A y B. Los mutantes resistentes a nirsevimab de las cepas de VRS B (N208S, I64T+K68E, I64T+K68E+I206M+Q209R) observados en la práctica clínica fueron neutralizados con igual potencia por clesrovimab en comparación con el virus control de tipo natural de VRS B. La potencia contra el mutante L204S+I206M+Q209R+S211N de VRS B no se pudo determinar debido al crecimiento insuficiente del virus.

Inmunogenicidad

En el Estudio 004 y en el Estudio 007, el 12,0 % (124/1 033) y el 13,0 % (34/261) de los participantes que recibieron clesrovimab fueron positivos a anticuerpos antifármaco (AAF) hasta el día 240, respectivamente.

No se identificó ningún impacto de AAF en la farmacocinética, en la actividad neutralizante en suero contra el VRS o en la seguridad de clesrovimab durante la primera temporada del VRS. No se pudo establecer el impacto de AAF en la eficacia.

Eficacia clínica

La eficacia y seguridad de clesrovimab se evaluaron en lactantes prematuros y a término en los estudios clínicos 004 y 007.

Eficacia contra MALRI asociada al VRS, hospitalización y MALRI grave en recién nacidos y lactantes que entran en su primera temporada del VRS (Estudio 004)

El Estudio 004 fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de fase 2b/3, realizado en 22 países de los hemisferios norte y sur, para evaluar la eficacia de clesrovimab en lactantes prematuros sanos tempranos y moderados (≥ 29 a < 35 semanas de EG) y lactantes prematuros tardíos y a término (≥ 35 semanas de EG). Los participantes fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir una dosis de 105 mg de clesrovimab (n=2 412, incluidos 422 lactantes prematuros tempranos y moderados) o placebo salino (n=1 202, incluidos 209 lactantes prematuros tempranos y moderados) mediante inyección intramuscular.

Entre los participantes que recibieron clesrovimab o placebo salino, la mediana de edad de los lactantes fue de 3,1 meses (intervalo: 0 a 12 meses); el 14,9 % tenía ≤ 1 mes de edad; el 34,5 % tenía > 1 a ≤ 3 meses; el 30,6 % tenía > 3 a ≤ 6 meses; el 20,1 % tenía > 6 meses; y el 51,1 % eran varones. De estos participantes, el 17,5 % tenía una EG ≥ 29 a < 35 semanas y el 82,5 % tenía una EG ≥ 35 semanas. La mediana del peso corporal fue de 5,8 kg (intervalo: 1,6 a 11,9 kg). La distribución racial fue la siguiente: el 45,2 % eran blancos; el 26,6 % eran asiáticos; el 13,8 % eran de raza negra o afroamericanos; el 12,2 % eran multirraciales y el 1,9 % eran nativos americanos o nativos de Alaska; el 28,1 % eran de etnia hispana o latina.

La variable primaria fue la incidencia de MALRI asociada al VRS caracterizada por tos o dificultad para respirar y que requiriera ≥ 1 del indicador de infección de las vías respiratorias inferiores (LRI, por sus siglas en inglés) (sibilancia, estertores/crepitantes) o gravedad (retracciones/tiraje de la pared torácica, hipoxemia, taquipnea, deshidratación debido a síntomas respiratorios) durante los 150 días posteriores a la dosis. La atención médica incluye todas las visitas a profesionales sanitarios en entornos como clínicas ambulatorias, centros de estudios clínicos, servicios de urgencias, centros de urgencias en atención primaria y/o hospitales. El criterio estadístico para el éxito requería que el límite inferior del IC del 95 % de la eficacia fuera mayor al 25 %.

También se evaluaron como variables secundarias la hospitalización asociada al VRS durante los 150 días posteriores a la dosis y la MALRI asociada al VRS durante los 180 días posteriores a la dosis. La hospitalización asociada al VRS se definió como hospitalización por síntomas respiratorios con una prueba positiva para el VRS. Para la hospitalización asociada al VRS durante los 150 días, el criterio estadístico para el éxito requería que el límite inferior del IC del 95 % de la eficacia fuera mayor a 0 %.

La MALRI grave asociada al VRS, una variable exploratoria preespecificada, caracterizada por 1) tos o dificultad para respirar y 2) hipoxemia grave o necesidad de oxígeno suplementario o soporte de ventilación mecánica, se evaluó durante los 150 días posteriores a la dosis.

Todas las variables de eficacia evaluadas requirieron una muestra nasofaríngea con RT-PCR positiva para el VRS.

La Tabla 2 muestra los resultados de eficacia para las variables de enfermedades asociadas al VRS, en orden de gravedad creciente, en lactantes prematuros y a término desde el día 1 hasta el día 150 posterior a la dosis.

Tabla 2. Incidencia de enfermedades asociadas al VRS en lactantes prematuros y a término, desde el día 1 hasta el día 150 posterior a la dosis (Estudio 004)

Variable asociada al VRS	Clesrovimab (n=2 398)		Placebo (n=1 201)		Eficacia (IC del 95 %)*
	Número de casos	Tasa de incidencia durante 5 meses	Número de casos	Tasa de incidencia durante 5 meses	
MALRI (requiere ≥ 1 del indicador de LRI o gravedad)	60	0,026	74	0,065	60,4 % (44,1; 71,9) [†]
Hospitalización [‡]	9	0,004	28	0,024	84,2 % (66,6; 92,6) [†]
MALRI grave [§]	2	0,001	12	0,01	91,7 % (62,9; 98,1)

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

* Basado en la reducción del riesgo relativo frente a placebo. La estimación y el IC del 95 % de la eficacia se calcularon mediante el método de regresión de Poisson modificado con varianza robusta.

[†]Multiplicidad preespecificada controlada; valor $p < 0,001$

[‡]Un análisis exploratorio evaluó la hospitalización asociada a LRI por VRS caracterizada por tos o dificultad para respirar y que requirió ≥ 1 del indicador de LRI o gravedad en lactantes hospitalizados con muestra nasofaríngea de RT-PCR positiva para el VRS (5 casos/2 398 en el grupo de clesrovimab y 27 casos/1 201 en el grupo de placebo; variable no controlada por multiplicidad). La eficacia estimada fue del 90,9 % (IC del 95 %: 76,2; 96,5).

[§]Variable exploratoria de eficacia, no controlada por multiplicidad.

Los análisis de subgrupos de la variable primaria de eficacia de MALRI asociada al VRS por edad gestacional, edad cronológica, peso corporal, sexo, raza y región mostraron resultados consistentes con la población general.

Cuando se analizó hasta 180 días después de la dosis, la estimación de eficacia para MALRI asociada al VRS (que requiere ≥ 1 del indicador de LRI o gravedad) fue del 59,5 % (IC del 95 %: 43,3; 71,1).

Las tasas de incidencia de MALRI asociada al VRS (que requiere ≥ 1 del indicador de LRI o gravedad) en la segunda temporada en ausencia de profilaxis adicional (entre los días 365 y 515 después de la dosis) fueron similares entre los receptores de clesrovimab (53 acontecimientos/1008 participantes, incidencia = 0,055 durante 5 meses) y placebo (26 acontecimientos/501 participantes, incidencia = 0,054 durante 5 meses).

Eficacia contra MALRI y hospitalizaciones asociadas al VRS en lactantes con mayor riesgo de enfermedad grave por VRS que entran en su primera temporada del VRS (Estudio 007)

El Estudio 007 es un estudio multicéntrico, aleatorizado, parcialmente ciego, controlado con palivizumab, de fase 3, realizado en 27 países de los hemisferios norte y sur para evaluar la seguridad, eficacia y farmacocinética de clesrovimab en lactantes prematuros tempranos (< 29 semanas de EG) o moderados (≥ 29 a ≤ 35 semanas de EG), y lactantes con enfermedad pulmonar crónica (CLD, por sus siglas en inglés) del prematuro o cardiopatía congénita (CHD, por sus siglas en inglés) de cualquier EG, que tienen un mayor riesgo de enfermedad grave por VRS al entrar en su primera temporada del VRS. Los participantes fueron aleatorizados para recibir clesrovimab mediante inyección intramuscular (n=446, incluyendo 176 lactantes con CLD del prematuro o CHD hemodinámicamente significativa y 270 lactantes prematuros tempranos o moderados (≤ 35 semanas de EG) sin CLD del prematuro o CHD), o palivizumab (n=450, incluyendo 175 lactantes con CLD del prematuro o CHD y 275 lactantes prematuros tempranos o moderados (≤ 35 semanas de EG) sin CLD del prematuro o CHD). Los participantes aleatorizados para recibir clesrovimab recibieron una dosis única de 105 mg el día 1, seguida de una dosis de placebo un mes después; palivizumab se administró el día 1 y después cada mes para recibir un total de 3 a 5 dosis de 15 mg/kg.

Entre los participantes que recibieron clesrovimab o palivizumab, la mediana de edad de los lactantes fue de 2,5 meses (intervalo: 0 a 12 meses); el 14,3 % tenía ≤ 1 mes de edad; el 44,3 % tenía entre > 1 y ≤ 3 meses; el 30,6 % tenía entre > 3 y ≤ 6 meses; el 10,8 % tenía > 6 meses; y el 49,8 % eran varones. De estos participantes, el 27,9 % tenía CLD, el 11,3 % tenía CHD, el 5,6 % tenía una EG menor de 29 semanas sin CLD ni CHD, y el 55,2 % tenía una EG mayor o igual a 29 semanas sin CLD ni CHD. La mediana del peso fue de 3,3 kg (intervalo: 1,1 a 9,6 kg). La distribución racial fue la siguiente: el 52,2 % eran blancos; el 18,1 % eran asiáticos; el 15,4 % eran de raza negra o afroamericanos; el 12,2 % eran multirraciales, y el 1,3 % eran nativos americanos o nativos de Alaska; el 31,7 % eran de etnia hispana o latina.

La eficacia de clesrovimab en lactantes con mayor riesgo de enfermedad grave por VRS se estableció mediante la extrapolación de la eficacia de clesrovimab del Estudio 004 al Estudio 007 basada en la exposición farmacocinética (ver sección 5.2). En el Estudio 007, la tasa de incidencia de MALRI asociada al VRS (que requiere ≥ 1 del indicador de LRI o gravedad) durante los 150 días posteriores a la dosis fue del 3,6 % (IC del 95 %: 2,0; 6,0; 14 casos/443 en el conjunto de análisis) en el grupo de clesrovimab y del 3,0 % (IC del 95 %: 1,6; 5,3; 12 casos/437 en el conjunto de análisis) en el grupo de palivizumab. La tasa de incidencia de hospitalización asociada al VRS durante los 150 días posteriores a la dosis fue del 1,3 % (IC del 95 %: 0,4; 3,0; 5 casos/443 en el conjunto de análisis) en el grupo de clesrovimab y del 1,5 % (IC del 95 %: 0,6; 3,3; 6 casos/437 en el conjunto de análisis) en el grupo de palivizumab.

Duración de la protección

En base a los datos de eficacia clínica del Estudio 004, la duración de la protección ofrecida por una sola dosis de clesrovimab se podría extender hasta 6 meses, aunque la observación está limitada debido a una baja incidencia de acontecimientos que ocurrieron después de los 5 meses posteriores a la dosis.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de clesrovimab es aproximadamente proporcional a la dosis tras una única administración intramuscular de dosis que oscila entre 20 mg y 210 mg en lactantes.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta estimada de clesrovimab es del 77,8 %, y la mediana de tiempo (intervalo) hasta alcanzar la concentración máxima es de 6,5 (4,7; 11,0) días.

Distribución

El volumen aparente de distribución estimado para clesrovimab es de 830 ml, para un lactante típico con un peso de 5 kg.

Biotransformación

Clesrovimab se degrada en pequeños péptidos a través de vías catabólicas.

Eliminación

La vida media terminal de clesrovimab es de aproximadamente 44,0 días, y el aclaramiento aparente estimado es de 19,7 ml/día para un lactante típico con un peso de 5 kg. En línea con otros anticuerpos monoclonales, el aclaramiento de clesrovimab es menor en lactantes más jóvenes y/o lactantes con menor peso corporal.

Poblaciones especiales

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de clesrovimab basadas en la raza o en la vulnerabilidad a la enfermedad grave por VRS (es decir, CLD, CHD o EG < 29 semanas). No se han realizado estudios clínicos para investigar el efecto del deterioro renal o hepático. No se espera que el deterioro renal o hepático afecte la farmacocinética de clesrovimab.

Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas

El valor de anticuerpos neutralizantes del VRS en suero (SNA, por sus siglas en inglés) se correlaciona con la concentración de clesrovimab en suero. Tras la administración intramuscular de clesrovimab en lactantes, se estimó que los valores de anticuerpos neutralizantes del VRS en suero eran aproximadamente 7 veces superiores al valor basal a las 4 horas después de la inyección de clesrovimab, alcanzándose los valores máximos en el día 7 en un lactante típico con un peso de 5 kg. En los días 150 y 180 posteriores a la administración de clesrovimab, se estimó que los valores de anticuerpos neutralizantes del VRS en suero eran aproximadamente 11 veces y 7 veces superiores al valor basal, respectivamente.

Debido a la relación constante entre eficacia y exposición dentro del rango de exposiciones estudiadas en el Estudio 004, no se pudo identificar ningún umbral de exposición o de valores de SNA que confieran protección contra la enfermedad por VRS.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios de tolerancia a dosis única, toxicidad a dosis repetidas y estudios de reactividad cruzada en tejidos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Histidina
Hidrocloruro de histidina monohidrato
Hidrocloruro de arginina
Sacarosa
Polisorbato 80 (E433)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años
Enflonsia se puede mantener a temperatura ambiente (20 °C – 25 °C) durante un máximo de 48 horas.
Una vez sacado de la nevera, se debe utilizar dentro de las 48 horas o desecharse.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
Mantener la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.
No agitar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución de 0,7 ml en jeringa precargada (vidrio Tipo I) con un tapón de émbolo y un tapón en el extremo, con o sin agujas.

Enflonsia está disponible en los siguientes tamaños de envases:

- 1 jeringa precargada
- 1 jeringa precargada + 1 aguja
- 1 jeringa precargada + 2 agujas
- 10 jeringas precargadas
- 10 jeringas precargadas + 10 agujas
- 10 jeringas precargadas + 20 agujas
- Envase múltiple que contiene 50 (5 envases de 10) jeringas precargadas

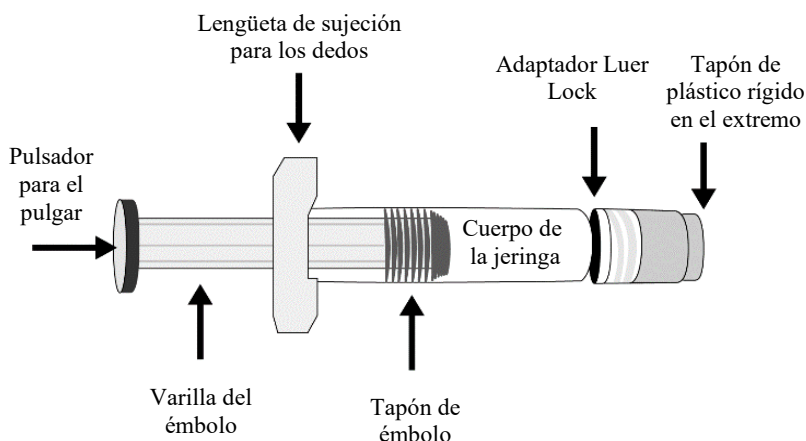
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de la inyección, saque la caja de la nevera y deje que la jeringa precargada alcance la temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos. Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente para detectar partículas y cambios de color antes de su administración. No se debe utilizar si se encuentran partículas o cambios de color. No utilice Enflonsia si la jeringa precargada se ha caído o dañado, si el precinto de seguridad de la caja está roto o si se ha vencido la fecha de caducidad.

Consulte la Figura 1 para conocer los componentes de la jeringa precargada.

Figura 1. Componentes de la jeringa precargada



Paso 1. Sostenga el cuerpo de la jeringa con una mano y desenrosque el tapón rígido girándolo en sentido contrario a las agujas del reloj con la otra mano. No retire el adaptador Luer Lock ni la lengüeta de sujeción para los dedos.

Paso 2. Coloque una aguja Luer Lock estéril girándola en sentido de las agujas del reloj hasta que encaje de forma segura en la jeringa. Si no se proporciona, debido a la viscosidad del producto, utilice una aguja de calibre 25 o mayor.

Paso 3. Inyecte todo el contenido de la jeringa precargada por vía intramuscular, en la cara anterolateral del muslo. El medicamento no se debe inyectar en la zona glútea ni en zonas donde pueda haber un tronco nervioso principal y/o un vaso sanguíneo.

Enflonsia es para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15/abril/2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2026

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.