

ENFLONSIATM
(clesrovimabe)

Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

105 mg/0,7 mL



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ENFLONSIATM
clesrovimabe

APRESENTAÇÕES

ENFLONSIATM é uma solução injetável, disponível em embalagem com 1 seringa preenchida de dose única com 0,7 mL.

USO INTRAMUSCULAR

USO PEDIÁTRICO (ATÉ 12 MESES DE IDADE)

COMPOSIÇÃO

Ingredientes ativos: cada dose de 0,7 mL contém 105 mg de clesrovimabe.

Excipientes: sacarose, cloridrato de arginina, cloridrato de histidina monoidratado, histidina, polissorbato 80 e água para injetáveis.

ENFLONSIATM não contém conservantes.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ENFLONSIATM é indicado para a prevenção da doença do trato respiratório inferior causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em recém-nascidos e lactentes que nascem durante ou que estão entrando em sua primeira temporada de VSR.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos

Descrição dos Estudos Clínicos

A eficácia e a segurança de ENFLONSIATM foram avaliadas em bebês prematuros e a termo nos estudos resumidos na Tabela 1.

Tabela 1: Estudos Realizados com ENFLONSIATM para a Prevenção de Doença do Trato Respiratório Inferior por VSR Assistida por Médico

Estudo	População do estudo	Braços de estudo*
Protocolo 004 (NCT04767373)	Bebês ≥ 29 semanas de IG desde o nascimento até 1 ano entrando em sua primeira temporada de VSR.	ENFLONSIATM (N=2.411) Placebo (N=1.203) [†]
Protocolo 007 (NCT04938830)	Bebês com ≤ 35 semanas de IG ou bebês com DPC de prematuridade ou CCH hemodinamicamente significativa desde o nascimento até 1 ano entrando em sua primeira temporada de VSR.	ENFLONSIATM (N=446) palivizumabe (N = 450)

*Participantes randomizados e tratados.

[†]1 participante foi randomizado para receber placebo, mas recebeu ENFLONSIATM.

IG=idade gestacional; DPC=doença pulmonar crônica; CCH=cardiopatía congênita hemodinamicamente significativa.

Eficácia contra Infecção Respiratória Baixa Assistida por Médico (IRBAM) associada ao VSR, hospitalização e IRBAM grave em recém-nascidos e lactentes entrando em sua primeira temporada de VSR (Protocolo 004)

O Protocolo 004 foi um estudo de Fase 2b/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, conduzido em 22 países dos Hemisférios Norte e Sul para avaliar a eficácia do ENFLONSIATM em bebês prematuros precoces e moderados (≥ 29 a < 35 semanas de IG) e prematuros tardios e nascidos a termo (≥ 35 semanas de IG). O estudo avaliou a eficácia do ENFLONSIATM na prevenção da doença associada ao VSR em um espectro de gravidade. Os participantes foram randomizados 2:1 para receber uma dose de 105 mg de ENFLONSIATM ou placebo salino por injeção IM.

Entre os participantes que receberam ENFLONSIATM ou placebo salino, a idade média dos bebês foi de 3,1 meses (intervalo: 0 a 12 meses); 79,9% tinham menos de 6 meses; 15,9% eram maiores ou iguais a 6 a menos de 9 meses; 4,2% eram maiores ou iguais a 9 meses de idade; e 51,1% eram do sexo masculino. Desses participantes, 17,5% tinham IG maior ou igual a 29 semanas e menor que 35 semanas e 82,5% tinham IG maior ou igual a 35 semanas. A distribuição racial foi a seguinte: 45,2% eram brancos; 26,6% eram asiáticos; 13,8% eram negros ou afro-americanos; 12,2% eram multirraciais e 1,9% eram índios americanos ou nativos do Alasca; 28,1% eram de etnia hispânica ou latina.

O desfecho primário foi a incidência de Infecção Respiratória Baixa Assistida por Médico (IRBAM) associada ao VSR, caracterizada como tosse ou dificuldade para respirar e exigindo indicador ≥ 1 de IRB (chiado, estertores/crepitações) ou gravidade (tração/retração da parede torácica, hipoxemia, taquipneia, desidratação devido a sintomas respiratórios) até 150 dias após a administração. Assistida por Médico (AM) inclui todas as visitas de profissionais de saúde em ambientes como ambulatório, local de estudo clínico, departamento de emergência, centro de atendimento de urgência e/ou hospital. O critério estatístico para o sucesso exigia que o limite inferior do intervalo de confiança (IC) de 95% de eficácia fosse maior que 25%.

A hospitalização associada ao VSR até 150 dias após a administração e a IRBAM associada ao VSR até 180 dias após a administração também foram avaliados como desfechos secundários. Para hospitalização associada ao VSR em até 150 dias, o critério estatístico de sucesso exigia que o limite inferior do IC de 95% de eficácia fosse maior que 0%.

A IRBAM grave associada ao VSR, um desfecho exploratório pré-especificado, caracterizado por 1) tosse ou dificuldade para respirar e 2) hipoxemia grave ou necessidade de oxigênio suplementar ou suporte ventilatório mecânico, foi avaliado até 150 dias após a administração. A eficácia para todos os desfechos até 180 dias após a administração também foi uma análise exploratória pré-especificada.

Todos os desfechos de eficácia avaliados exigiram uma amostra de RT-PCR nasofaríngea (NP) positiva para VSR.

A Tabela 2 apresenta os resultados de eficácia para os desfechos da doença associada ao VSR, por ordem crescente de gravidade, em bebês prematuros e a termo, desde o 1º ao 150º dia após a dose.

Tabela 2: Incidência de doença associada a VSR em bebês prematuros e a termo dias 1 a 150 pós-dose (Protocolo 004)

Endpoint associado ao VSR	ENFLONSIATM (n=2.398)		Placebo (n=1.201)		Eficácia (IC 95%)* (valor de p)
	Número de casos	Taxa de incidência ao longo de 5 meses	Número de casos	Taxa de incidência ao longo de 5 meses	
IRBAM (exigindo ≥1 indicador de IRB ou gravidade)†	60	0,026	74	0,065	60,4% (44,1; 71,9) (p <0,001)
Hospitalização‡	9	0,004	28	0,024	84,2% (66,6; 92,6) (p <0,001)
IRBAM grave§	2	0,001	12	0,01	91,7% (62,9, 98,1)

n=Número de participantes elegíveis para inclusão na população completa do conjunto de análises.

*A estimativa e o IC 95% de eficácia foram estimados a partir da regressão de Poisson modificada com método de variância robusta.

†Uma análise post-hoc avaliou a IRBAM associada ao VSR que requer ≥2 indicadores de IRB/gravidade (pelo menos 1 indicador de IRB, incluindo roncos, e pelo menos 1 indicador de gravidade) e uma amostra de NP de RT-PCR positiva para VSR. A eficácia estimada foi de 88,0% (IC 95%: 76,1, 94,0).

‡Uma análise exploratória avaliou a hospitalização por IRB associada ao VSR caracterizada por tosse ou dificuldade para respirar e exigindo indicador ≥1 de IRB ou gravidade em um bebê hospitalizado com uma amostra de NP RT-PCR positiva para VSR. A eficácia estimada foi de 90,9% (IC 95%: 76,2, 96,5).

§Endpoint de eficácia exploratória.

As análises de subgrupos de IRBAM associada ao VSR e hospitalização por idade gestacional, idade cronológica, peso corporal, sexo, raça e região mostraram resultados consistentes com a população geral.

Quando analisada até 180 dias após a administração, a estimativa de eficácia para IRBAM associada ao VSR (exigindo ≥1 indicador de IRB ou gravidade) foi de 59,5% (IC 95%: 43,3, 71,1). A eficácia para todos os desfechos foi mantida até 180 dias após a administração.

Para monitorar se a administração de clesrovimabe na primeira temporada de VSR desloca a carga da doença causada pelo VSR para a temporada subsequente de VSR sem administração de profilaxia adicional, as taxas de incidência de IRBAM associada ao VSR (exigindo ≥ 1 indicador de IRB ou gravidade) e de hospitalização associada ao VSR foram avaliadas entre o dia 365 e o dia 515 pós-dose. Essas taxas de incidência foram geralmente comparáveis entre os participantes que receberam ENFLONSIATM ou placebo.

Eficácia contra IRBAM associada ao VSR e hospitalização em bebês com risco aumentado de doença grave por VSR entrando em sua primeira temporada de VSR (Protocolo 007)

O Protocolo 007 é um estudo de Fase 3, randomizado, parcialmente cego, controlado por palivizumabe, multicêntrico, realizado em 27 países dos Hemisférios Norte e Sul para avaliar a eficácia de ENFLONSIATM em bebês prematuros precoces (<29 semanas de IG) ou prematuros moderados (≥29 a ≤35 semanas de IG) e bebês com doença pulmonar crônica da prematuridade ou cardiopatia congênita de qualquer IG, que apresentam aumento do risco de doença grave por VSR. Os participantes foram randomizados para receber ENFLONSIATM ou palivizumabe por injeção IM. Os participantes randomizados para ENFLONSIATM receberam uma dose única de 105 mg no Dia 1, seguida de uma dose de placebo um mês depois; O palivizumabe foi administrado no Dia 1 e todos os meses a partir de então, totalizando 3 a 5 doses.

Entre os participantes que receberam ENFLONSIATM ou palivizumabe, a idade média dos bebês foi de 2,5 meses (intervalo: 0 a 12 meses); 89,2% tinham menos de 6 meses; 9,4% eram maiores ou iguais a 6 a menos de 9 meses; 1,5% eram maiores ou iguais a 9 meses de idade; e 49,8% eram do sexo masculino. Desses participantes, 27,9% tinham DPC, 11,3% tinham DCC, 5,6% tinham IG há menos de 29 semanas sem DPC nem DCC e 55,2% tinham IG maior ou igual a 29 semanas sem DPC nem DCC. A distribuição racial foi a seguinte: 52,2% eram brancos; 18,1% eram asiáticos; 15,4% eram negros ou afro-americanos; 12,2% eram multirraciais e 1,3% eram índios americanos ou nativos do Alasca; 31,7% eram de etnia hispânica ou latina.

A eficácia de ENFLONSIATM em bebês com risco aumentado de doença grave por VSR, incluindo bebês prematuros e bebês com doença pulmonar crônica da prematuridade ou cardiopatia congênita, foi estabelecida pela extrapolação da eficácia de ENFLONSIATM do Protocolo 004 para o Protocolo 007 com base em exposição farmacocinética semelhante (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética). No Protocolo 007, a taxa de incidência de IRBAM associada ao VSR (exigindo ≥1 indicador de IRB ou gravidade) até 150 dias após a administração foi geralmente comparável entre ENFLONSIATM (taxa de incidência = 3,6%, IC 95%: 2,0, 6,0) e palivizumabe (taxa de

incidência = 3,0%, IC 95%: 1,6, 5,3). A taxa de incidência de hospitalização associada ao VSR até 150 dias após a administração foi geralmente comparável entre ENFLONSIATM (taxa de incidência = 1,3%, IC 95%: 0,4, 3,0) e palivizumabe (taxa de incidência = 1,5%, IC 95%: 0,6, 3,3).

Referências bibliográficas:

1. Heather J Zar, Eric Simoes, Sabhir Madhi, Octavio Ramilo, Shelly Senders, Julie S Shepard, Kamolwish Laoprasopwattana, Jorge Piedrahita, Jose M Novoa Pizarro, Sergio L Vargas, Marc Dionne, Teresa Jackowska, Enmei Liu, Yasunori Ishihara, Kazushige Ikeda, Ying Zhang, Radha A Railkar, Jeannine Lutkiewicz, Andrew W Lee, Andrea Guerra, Anushua Sinha, 166. A Phase 2b/3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of an Investigational Respiratory Syncytial Virus (RSV) Antibody, Clesrovimab, in Healthy Preterm and Full-Term Infants, Open Forum Infectious Diseases, Volume 12, Issue Supplement_1, February 2025, ofae631.003
2. Heather J Zar, Louis J Bont, Paolo Manzoni, Flor M Munoz, Octavio Ramilo, Po-Yen Chen, Jose M Novoa Pizarro, Gustavo A Ordonez, Maria Tsolia, Bruce Tapiero, Mirta Acuña, Javier M Castellanos, Michael Meyer, Ichiro Morioka, Ziqiang Chen, Radha A Railkar, Xiaowei Zang, Andrea L Krick, Andrew W Lee, Luis A Castagnini, Anushua Sinha, 167. Phase 3, Randomized, Controlled Trial Evaluating Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics (PK) of Clesrovimab in Infants and Children at Increased Risk for Severe Respiratory Syncytial Virus (RSV) Disease, Open Forum Infectious Diseases, Volume 12, Issue Supplement_1, February 2025, ofae631.004

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ENFLONSIATM é um inibidor de fusão direcionado à proteína F do vírus sincicial respiratório. O clesrovimabe é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G1 kappa (IgG1κ) totalmente humano produzido em células recombinantes de ovário de hamster chinês (OHC). O peso molecular é de aproximadamente 149 kDa.

Farmacologia Clínica

Classe Terapêutica

ENFLONSIATM é um anticorpo monoclonal totalmente humano com atividade anti-VSR contendo uma substituição tripla de aminoácidos para prolongar a meia-vida.

Mecanismo de ação

O clesrovimabe é um anticorpo monoclonal neutralizante de imunoglobulina G1 kappa (IgG1κ), totalmente humano, com uma substituição tripla de aminoácidos (YTE) na região Fc que aumenta a ligação ao receptor Fc neonatal, levando a uma meia-vida sérica prolongada. O clesrovimabe fornece imunidade passiva ao se direcionar à proteína de fusão da membrana externa (F) do VSR para impedir a entrada viral nas células.

O clesrovimabe se liga a um epítipo conservado no sítio antigênico IV na proteína F de fusão. O clesrovimabe se liga à glicoproteína F pré-fusão do VSR e à glicoproteína F pós-fusão com valores constantes de dissociação de equilíbrio (K_D) de 71 pM e 480 pM, respectivamente.

Farmacodinâmica

O título de anticorpos neutralizante sérico do VSR se correlaciona com a concentração sérica de clesrovimabe. Após a administração intramuscular (IM) de clesrovimabe em bebês, os títulos de anticorpos neutralizantes do VSR no soro foram estimados em aproximadamente 7 vezes superiores aos valores basais 4 horas após a administração de clesrovimabe e os títulos máximos foram estimados em aproximadamente 78 vezes superiores aos valores basais em aproximadamente 7 dias, para um bebê típico pesando 5 kg.

Relação Exposição-Resposta

No estudo clínico de Fase 2b/3 que avaliou a dose recomendada de clesrovimabe (dose única de 105 mg) em bebês saudáveis prematuros e a termo (Protocolo 004), nenhuma relação significativa foi observada entre a ASC (do dia 1 ao dia 150) e os desfechos clínicos (por exemplo, IRBAM associada ao VSR).

Duração da proteção

Com base nos dados de eficácia clínica do Protocolo 004, a duração da proteção oferecida por uma dose única de ENFLONSIATM poderia se estender por até 6 meses, mas a observação é limitada pela baixa incidência de eventos que ocorreram nos 5 meses após a administração (ver item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA, Estudos Clínicos).

Microbiologia

Atividade antiviral

Um ensaio de neutralização de infecção *in vitro* foi usado para determinar a potência do clesrovimabe contra as cepas A e B do VSR usando células HEp-2. Em laboratório, o clesrovimabe neutralizou as cepas A e B do VSR com um $IC_{50} \pm DP$ de $6,0 \pm 4,3$ e $3,0 \pm 2,0$ ng/mL, respectivamente. O clesrovimabe foi avaliado quanto à sua capacidade de neutralizar 47 isolados clínicos de VSR usando um ensaio *in vitro* semelhante, com valores de IC_{50} variando de 0,18 ng/mL a 11,11 ng/mL para VSR A e 0,58 ng/mL a 29,65 ng/mL para VSR B. O painel de isolados clínicos consistiu em uma ampla gama de VSR clínicos isolados entre os anos de 1987 e 2016. Isolados clínicos recentes (VSR A e VSR B) de 2016 a 2021 foram neutralizados de forma equipotente por clesrovimabe em comparação com as cepas de referência do VSR.

Resistência antiviral

Em cultura celular

Mutantes virais resistentes a anticorpos monoclonais (MRAM) foram identificados após infecção seriada em cultura de células de VSR A ou VSR B. Quatro MRAMs da cepa A do VSR para clesrovimabe foram gerados após 6 rodadas de infecção seriada. Os 4 vírus MRAM foram submetidos a 3 rodadas adicionais de infecção em série antes de serem processados para caracterização. Os quatro MRAMs de VSR A foram sequenciados e apresentaram mutações localizadas na região do epítipo de ligação relatada para clesrovimabe, G446E, S443P e K445N, S443P e G446E ou S443P. Um ensaio *in vitro* confirmou que o clesrovimabe não foi capaz de neutralizar os 4 MRAMs. Um MRAM de VSR B foi identificado após 9 rodadas de infecção seriada. Descobriu-se que o MRAM de VSR B tem uma mutação localizada na região do epítipo de ligação relatada para clesrovimabe, S443P.

Em estudos de vigilância

Nas sequências relatadas no banco de dados GenBank, o epítipo de ligação ao VSR para clesrovimabe foi altamente conservado (99,8%). Treze (13) variantes de epítipos de clesrovimabe foram identificadas, incluindo 1 variante, I432T, identificada em 5 amostras de VSR A e 1 VSR B (0,04%). Esta variante demonstrou reduzir as atividades neutralizantes do clesrovimabe em 4 vezes (VSR A) e 1,6 vezes (VSR B). A variante I432T demonstrou aptidão reduzida em comparação com o vírus do tipo selvagem. Dois MRAMs de VSR A foram identificados com uma mutação na posição 446 (G446E). Essa mutação foi encontrada em 3 sequências VSR A e 1 variante do GenBank (0,02%) no banco de dados. Os dados *in vitro* para o vírus MRAM de VSR A com a mutação G446E sugerem aptidão viral reduzida em comparação com a cepa A do VSR do tipo selvagem e são menos propensos a dominar a circulação nas estações subsequentes em comparação com o tipo selvagem.

Em um estudo de vigilância global realizado entre 2019 e 2023 em 8 países, que incluiu os Hemisférios Norte e Sul, o sítio de ligação do clesrovimabe foi altamente conservado (100%). Foram coletadas 652 amostras clínicas positivas para VSR de indivíduos de várias idades. Destas, as 555 amostras clínicas sequenciadas positivas para VSR consistiram em 300 VSR A (54%) e 255 VSR B (46%). Não foram identificadas variantes de sequência no sítio de ligação do clesrovimabe.

Em estudos clínicos

No protocolo 004, foram observadas mais substituições no sítio de ligação do clesrovimabe (posições de aminoácidos 426 a 447) com frequência de alelos variantes (FAV) $\geq 3\%$ em infecções por VSR de participantes tratados com clesrovimabe (15/156 [9,6%]) em comparação com participantes que receberam placebo (2/150 [1,3%]) do dia 1 até o dia 180 após a administração. A maioria das substituições no sítio de ligação afetou o resíduo G446 (VSR A: G446E, G446R ou G446W; e VSR B: G446E ou G446R) e foram observadas com FAV $>50\%$ em pelo menos um participante cada. As substituições G446E, G446R e G446W estão associadas à resistência, com G446E e G446W conferindo perda de suscetibilidade ao clesrovimabe >2.941 vezes (VSR A) ou >1.299 vezes (VSR B) e G446R conferindo perda de suscetibilidade ao clesrovimabe >1.563 vezes (VSR A) (VSR B não avaliado). Outras substituições no Sítio IV observadas em participantes tratados com clesrovimabe com $<10\%$ de FAV foram: F435S, S443L, G446V e V447I em VSR B (não há dados disponíveis de neutralização de cultura celular).

No Protocolo 007, as infecções pelo VSR com substituições no sítio de ligação com FAV $>50\%$ incluíram VSR A (G446W) e VSR B (G446E e G446R) em participantes tratados com clesrovimabe.

Para os Protocolos 004 e 007, não houve associação clara de substituições no sítio de ligação observadas em infecções por VSR e IRBAM associada ao VSR ou hospitalização. No entanto, para substituições observadas com %FAV elevada entre os dias 1 a 150 após a administração, um participante do Protocolo 004 com substituição G446W do VSR A teve hospitalização associada ao VSR e um participante do Protocolo 007 com substituição G446R do VSR B teve IRBAM grave associada ao VSR e hospitalização.

Resistência cruzada

Nenhuma resistência cruzada foi observada para variantes do VSR contendo substituições associadas à resistência ao palivizumabe ou nirsevimabe em ensaios de neutralização em cultura celular. O clesrovimabe não perdeu atividade contra isolados clínicos de RSV A ou RSV B com substituição N262Y associada à resistência ao palivizumabe, nem contra VSR B recombinante com substituições N208S, I64T+K68E ou I64T+K68E+I206M+Q209R, associadas à resistência ao nirsevimabe, que foram observadas em estudos clínicos de nirsevimabe.

Nem todas as substituições associadas à resistência ao nirsevimabe foram avaliadas quanto à resistência cruzada com o clesrovimabe. Tanto o nirsevimabe quanto o palivizumabe neutralizaram as variantes de RSV A e B contendo substituições G446E ou G446W associadas à resistência ao clesrovimabe em cultura celular.

Farmacocinética

Introdução geral

A farmacocinética do clesrovimabe é aproximadamente proporcional à dose após uma única administração IM de doses variando de 20 mg a 210 mg em bebês. Após a administração IM da dose recomendada de 105 mg, a média geométrica (% CV geométrica) da área sob a curva de concentração-tempo do dia 1 ao dia 150 (ASC_{0-150}) é de 6.470 mcg $\times$ d/mL (22,6%), a concentração máxima (C_{max}) é de 120 mcg/mL (25,4%) e a concentração no dia 150 (C_{150}) é de 10,3 mcg/mL (36,6%). Após a dose recomendada na primeira temporada de VSR, as exposições séricas ao clesrovimabe foram semelhantes em recém-nascidos e lactentes no Protocolo 004, em recém-nascidos prematuros e bebês nascidos com 35 semanas de IG ou menos (incluindo menos de 29 semanas de IG) no Protocolo 007 e em recém-nascidos e bebês com DPC ou DCC no Protocolo 007.

Absorção

A biodisponibilidade absoluta estimada do clesrovimabe é de 77,8% e o tempo médio para a concentração máxima é de 6,5 dias (5,9, 7,4, que são os percentis 2,5 e 97,5, respectivamente).

Distribuição

O volume aparente estimado de distribuição para clesrovimabe é de 830 mL, para uma criança típica com peso de 5 kg.

O clesrovimabe foi prontamente detectado na mucosa nasal dos participantes adultos amostrados. A concentração de clesrovimabe medida no fluido de revestimento epitelial da mucosa nasal foi de 1,4% a 3,3% da concentração medida no soro.

Eliminação

A meia-vida terminal do clesrovimabe é de aproximadamente 44,0 dias e a depuração aparente estimada é de 19,7 mL/dia para um bebê típico pesando 5 kg.

Metabolismo

O clesrovimabe é degradado em pequenos peptídeos por vias catabólicas.

Populações especiais

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética do clesrovimabe com base na raça ou vulnerabilidade à doença grave por VSR (ou seja, DPC, CCH ou IG <29 semanas). Não é esperado um efeito de comprometimento renal ou hepático na farmacocinética do clesrovimabe.

Imunogenicidade

A incidência observada de anticorpos antidrogas (ADA) é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. As diferenças nos métodos de ensaio impedem comparações significativas da incidência de ADA nos estudos descritos abaixo com a incidência de ADA em outros estudos.

No Protocolo 004 e no Protocolo 007, após receberem a dose recomendada aprovada na primeira temporada de VSR, 6% (120/2112) e 5% (13/291) dos participantes, respectivamente, foram ADA-positivos no dia 150; e 12,0% (124/1033) e 13,0% (34/261) dos participantes foram ADA-positivos até o dia 240, respectivamente.

Não houve impacto identificado de ADA na farmacocinética, atividade neutralizante sérica do VSR, eficácia ou segurança de ENFLONSIATM durante a primeira temporada do VSR.

Toxicologia Animal

Toxicidade crônica

A segurança foi avaliada em um estudo de toxicidade de dose repetida de 2 semanas no qual os ratos receberam ENFLONSIATM por via intravenosa (IV) até 300 mg/kg/dose nos dias de estudo 1, 4, 7, 10 e 13 ou por via intramuscular a 25 mg/dose nos dias de estudo 1 e 13, seguido por um período livre de tratamento de 4 semanas. Não foram observados achados de significância toxicológica e o nível geral sem efeitos adversos (NOAEL) foi de ≥300 mg/kg/dose IV, que é 44 vezes maior que a exposição em humanos na dose clinicamente recomendada de 105 mg/dose.

Carcinogênese

Não foram realizados estudos de carcinogênese com ENFLONSIATM.

Mutagenesis

Não foram realizados estudos de mutagênese com ENFLONSIATM.

Reprodução

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva com ENFLONSIATM.

Desenvolvimento

Não foram realizados estudos de toxicidade no desenvolvimento com ENFLONSIATM.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ENFLONSIATM é contraindicado em bebês com histórico de reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia, a qualquer componente de ENFLONSIATM (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e COMPOSIÇÃO).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade, incluindo anafilaxia

Foram observadas reações graves de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, com outros anticorpos monoclonais de imunoglobulina G1 humana (IgG1). Se ocorrerem sinais e sintomas de uma reação de hipersensibilidade clinicamente significativa ou anafilaxia, inicie medicamentos apropriados e/ou terapia de suporte.

Gravidez

ENFLONSIATM não é indicado para uso em mulheres em idade fértil.

Amamentação

ENFLONSIATM não é indicado para uso em mulheres em idade fértil.

Uso pediátrico

A segurança e eficácia de ENFLONSIATM foram estabelecidas para a prevenção da doença do trato respiratório inferior pelo VSR em recém-nascidos e lactentes nascidos durante ou entrando em sua primeira temporada de VSR.

O uso de ENFLONSIATM para esta indicação é apoiado por evidências de estudos adequados e bem controlados em recém-nascidos e lactentes desde o nascimento até os 12 meses de idade (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS, 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA, Estudos Clínicos e 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacologia Clínica).

A segurança e eficácia da ENFLONSIATM ainda não foram estabelecidas em crianças com mais de 12 meses de idade.

Uso geriátrico

ENFLONSIATM não é indicado para uso em populações adultas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interferência com Ensaios de Diagnóstico de Detecção Rápida de Antígeno do VSR

O clesrovimabe pode interferir em alguns ensaios diagnósticos de VSR de base imunológica (ou seja, testes rápidos de antígeno), conforme observado em estudos laboratoriais. A confirmação usando um ensaio de RT-PCR é recomendada quando os resultados do ensaio de diagnóstico rápido de antígeno do VSR são negativos e as observações clínicas são consistentes com infecção por VSR. O clesrovimabe não interfere com ensaios de diagnóstico de RT-PCR.

Estudos de interação medicamentosa

Como o clesrovimabe é eliminado por catabolismo, não são esperadas interações medicamentosas metabólicas. No entanto, nenhum estudo formal de interação medicamentosa foi realizado com ENFLONSIATM.

Administração concomitante com vacinas

Como ENFLONSIATM é um anticorpo monoclonal, uma imunização passiva específica para o VSR, não é esperado que interfira na resposta imune ativa às vacinas coadministradas.

Em estudos clínicos, quando ENFLONSIATM foi administrado concomitantemente com vacinas infantis de rotina, o perfil de segurança do regime coadministrado foi geralmente comparável ao perfil de segurança quando ENFLONSIATM e vacinas infantis foram administradas isoladamente.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em geladeira (2°C a 8°C). Não congelar.

Manter nesta embalagem até o final do uso.

Manter na embalagem original para proteger da luz.

ENFLONSIATM pode ser mantido à temperatura ambiente entre 20°C e 25°C por no máximo 48 horas. Após a retirada da geladeira, ENFLONSIATM deverá ser utilizado em até 48 horas ou descartado.

Não agite.

Prazo de validade: 36 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aparência: solução clara a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarela.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dosagem recomendada

Recém-nascidos e lactentes: Primeira temporada de VSR

A dose recomendada é de 105 mg administrada como uma única injeção intramuscular (IM) de 0,7 mL.

Para recém-nascidos e bebês nascidos durante a temporada de VSR, administre ENFLONSIATM a partir do nascimento. Para bebês nascidos fora da temporada de VSR, administre ENFLONSIATM uma vez antes do início de sua primeira temporada de VSR, considerando 6 meses de duração da proteção por ENFLONSIATM (ver item 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS, Farmacodinâmica).

Bebês Submetidos à Cirurgia Cardíaca com Circulação Extracorpórea

Para bebês submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (bypass cardiopulmonar) durante a temporada de VSR, recomenda-se uma dose adicional de 105 mg assim que o bebê estiver estável após a cirurgia para garantir níveis séricos adequados de clesrovimabe.

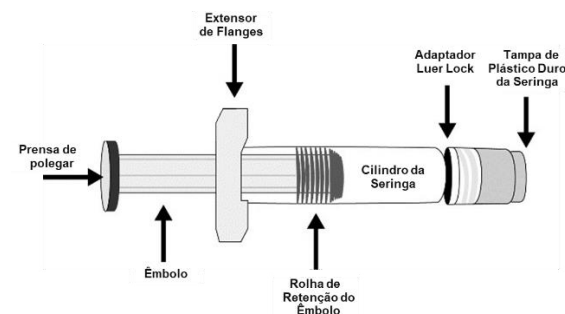
Modo de administração

Apenas para uso intramuscular.

ENFLONSIATM deve ser administrado por um profissional da saúde.

Antes da injeção, retire ENFLONSIATM da geladeira e deixe a seringa preenchida atingir a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos. Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente quanto a partículas e descoloração antes da administração. ENFLONSIATM é uma solução limpa a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarelada. Este produto não deve ser usado se forem encontradas partículas ou descoloração. Não use se a seringa preenchida tiver caído ou danificado, o lacre de segurança da embalagem estiver quebrado ou a data de validade tiver passado. Consulte a Figura 1 para componentes da seringa preenchida.

Figura 1: Componentes da seringa preenchida



Passo 1: Segure o cilindro da seringa com uma mão e desaperte a tampa girando-a no sentido anti-horário com a outra mão. Não remova o adaptador Luer Lock e o extensor de flange.

Passo 2: Conecte uma agulha Luer Lock estéril girando no sentido horário até que a agulha se encaixe firmemente na seringa. Devido à viscosidade do produto, use uma agulha de calibre 25 ou maior.

Passo 3: Injete todo o conteúdo da seringa preenchida de ENFLONSIA™ por via intramuscular, na face anterolateral da coxa. ENFLONSIA™ não deve ser injetado na área glútea ou áreas onde possa haver um tronco nervoso importante e/ou vaso sanguíneo.

Co-administração com vacinas infantis e produtos de imunoglobulina

ENFLONSIA™ pode ser administrado concomitantemente com vacinas infantis (ver item **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS, Estudos de Interação Medicamentosa**). Quando ENFLONSIA™ é administrado concomitantemente com vacinas injetáveis, deve ser administrado usando uma seringa separada e em um local de injeção diferente. Não misture ENFLONSIA™ com quaisquer vacinas ou medicamentos na mesma seringa ou frasco.

Não há dados sobre a substituição de ENFLONSIA™ por palivizumabe uma vez iniciado o tratamento profilático com palivizumabe para a temporada de VSR.

Comprometimento renal

O uso de ENFLONSIA™ não foi estudado em pacientes com insuficiência renal.

Comprometimento hepático

O uso de ENFLONSIA™ não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência em Estudos Clínicos

A segurança de ENFLONSIA™ foi avaliada em 2.858 bebês que receberam ENFLONSIA™ nos estudos clínicos de Fase 2b/3 e Fase 3 (Protocolo 004 e Protocolo 007).

Recém-nascidos e bebês entrando em sua primeira temporada de VSR (Protocolo 004)

O Protocolo 004 foi um estudo de Fase 2b/3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, conduzido em bebês prematuros precoces e moderados (≥ 29 a < 35 semanas de idade gestacional (IG)) e prematuros tardios e nascidos a termo (≥ 35 semanas de IG). Os participantes foram randomizados 2:1 e receberam uma dose única de 105 mg de ENFLONSIA™ (N = 2.412, incluindo 422 prematuros precoces e moderados) ou placebo salino (N = 1.202, incluindo 209 prematuros precoces e moderados) por injeção IM. Os participantes foram monitorados por 30 minutos após a dose. A segurança foi avaliada usando um dispositivo de diário eletrônico dos dias 1 até 42 após a dose. Os participantes foram monitorados quanto a eventos adversos graves (EAGs) durante a duração de sua participação por até 365 dias após a dose. Um subconjunto de participantes foi monitorado para EAGs por até 515 dias após a dose.

A Tabela 3 resume as reações adversas nos participantes que receberam ENFLONSIA™ relatadas em uma frequência de comum (≥ 1 a $< 10\%$). A maioria ($\geq 96\%$) das reações adversas foi de toxicidade de grau 1 (leve) ou grau 2 (moderada).

Tabela 3: Reações adversas relatadas com uma incidência maior ou igual ao placebo (Protocolo 004)

Reação adversa	ENFLONSIA N=2.409* %	Placebo N=1.202* %
Eritema no local da injeção† (ocorrendo dentro de 5 dias após a dose)	4,4	3,6
Inchaço no local da injeção† (ocorrendo dentro de 5 dias após a dose)	3,2	3,2
Erupção cutânea‡ (ocorrendo dentro de 14 dias após a dose)	2,3	1,9

*O tamanho da amostra reflete o número de participantes incluídos na população da análise de segurança.

†Solicitado no Dia 1 até o Dia 5 após a dose usando um dispositivo eletrônico de diário.

‡Definido pelos seguintes termos preferidos agrupados: erupção cutânea, erupção cutânea eritematosa, erupção cutânea macular, erupção cutânea papular, erupção cutânea maculopapular, erupção cutânea vesicular, erupção cutânea esfoliativa, dermatite alérgica, erupção medicamentosa e erupção cutânea tóxica.

Bebês com risco aumentado de doença grave por VSR entrando em sua primeira temporada de VSR (Protocolo 007)

O Protocolo 007 foi um estudo de Fase 3, randomizado, parcialmente cego, controlado por palivizumabe, multicêntrico, conduzido em bebês com risco aumentado de doença grave por VSR. Os participantes foram randomizados e receberam uma dose única de 105 mg de ENFLONSIA™ (N = 446) seguida por uma dose de placebo um mês depois ou 3 a 5 doses mensais de 15 mg/kg de palivizumabe (N = 450) por injeção IM. Dos 446 participantes que receberam ENFLONSIA™, 176 tinham doença pulmonar crônica (DPC) de prematuridade ou cardiopatia congênita (DCC) hemodinamicamente significativa, e 270 eram prematuros precoces ou moderados (≤ 35 semanas de IG) sem DPC de prematuridade ou DCC. Os participantes foram monitorados por 30 minutos após a dose. A segurança foi avaliada usando um dispositivo diário eletrônico do dia 1 até 14 dias após a dose 2 e 14 dias após cada dose subsequente. Os participantes foram monitorados quanto a eventos adversos graves na primeira temporada de VSR por até 365 dias.

O perfil de segurança de ENFLONSIA™ em bebês com risco aumentado de doença grave por VSR entrando em sua primeira temporada é geralmente comparável ao palivizumabe e consistente com o perfil de segurança de ENFLONSIA™ em bebês no Protocolo 004.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Há experiência limitada de overdose com ENFLONSIA™. Não existe tratamento específico para uma overdose com ENFLONSIA™. Em caso de sobredosagem, o indivíduo deve ser monitorado quanto à ocorrência de reações adversas e receber tratamento sintomático conforme apropriado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0171.0239

Importado e Registrado por:
Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda.
Av. Dr. Chucri Zaidan, 296 – São Paulo/SP
CNPJ 03.560.974/0001-18 – Brasil

SAC 0800-0122232
aquimsd.brasil@msd.com
msd.com.br

Produzido por:
Patheon Manufacturing Services LLC
Greenville, EUA

Venda sob prescrição

ENFLONSIA_BU06_122025_VPS



Copyright © 2025-2026 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, EUA e suas afiliadas.
Todos os direitos reservados.

Anexo B

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	04/04/2025	0465482/25-0	12337 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto NOVO - ANTICORPOS MONOCLONAIS	30/03/2026	Versão inicial de texto de bula	VP/VPS	150 MG/ML SOL INJ IM CT 1 SER PREENC VD TRANS X 0,7 ML
			-	-	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	-	Dizeres Legais		