

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Enflonsia 105 mg solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada seringa pré-cheia contém 105 mg de clesrovimab em 0,7 ml.

Clesrovimab é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G1 kappa (IgG1κ) totalmente humano produzido em células de ovário de hamster chinês (CHO) através de tecnologia de DNA recombinante.

Excipiente com efeito conhecido

Este medicamento contém 0,14 mg de polissorbato 80 em cada dose de 105 mg (0,7 ml).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável)

Solução transparente a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarela, com um pH de 5,5 – 6,5, e uma osmolalidade de 320 – 420 mOsm/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Enflonsia é indicado para a prevenção da doença das vias respiratórias inferiores causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em recém-nascidos e lactentes durante a sua primeira época do VSR.

Enflonsia deve ser utilizado de acordo com as recomendações oficiais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Recém-nascidos e lactentes: primeira época do VSR

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

Para recém-nascidos e lactentes nascidos durante a época do VSR, Enflonsia deve ser administrado desde o nascimento. Para lactentes nascidos fora da época do VSR, deve ser administrado uma vez antes do início da sua primeira época do VSR (ver secção 5.1).

A dosagem em lactentes com peso corporal entre 0,5 kg e 1,1 kg baseia-se em extrapolação; não existem dados clínicos disponíveis. Prevê-se que a exposição em lactentes com peso < 1,1 kg seja superior à dos que têm um peso superior. Os benefícios e riscos de clesrovimab em lactentes < 1,1 kg devem ser cuidadosamente avaliados.

Estão disponíveis dados clínicos limitados em lactentes extremamente prematuros (idade gestacional (IG) < 29 semanas) com idade cronológica inferior a 8 semanas. Não existem dados clínicos disponíveis em lactentes com idade pós-menstrual (IG mais idade cronológica) inferior a 32 semanas (ver secção 5.1).

Lactentes submetidos a cirurgia cardíaca com bypass cardiopulmonar

Para lactentes submetidos a cirurgia cardíaca com bypass cardiopulmonar durante a época do VSR, recomenda-se uma dose adicional de 105 mg assim que o lactente estiver estável após a cirurgia, para garantir níveis séricos adequados de clesrovimab.

Crianças de 1 a 18 anos de idade

A segurança e eficácia de clesrovimab em crianças com 1 a 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Enflonsia destina-se exclusivamente a ser usado por via intramuscular.

O medicamento deve ser administrado por um profissional de saúde, por via intramuscular, na região ântero-lateral da coxa. Não deve ser injetado na região glútea ou em áreas onde possa existir um nervo e/ou vaso sanguíneo principal.

Para instruções acerca do manuseamento do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Hipersensibilidade, incluindo anafilaxia

Se surgirem sinais e sintomas de uma reação de hipersensibilidade clinicamente significativa ou anafilaxia, deve ser iniciado tratamento adequado e/ou terapia de suporte.

Indivíduos com trombocitopenia e doenças de coagulação

Tal como com outras injeções intramusculares, clesrovimab deve ser administrado com precaução em lactentes com trombocitopenia ou qualquer doença de coagulação, uma vez que nestes indivíduos podem ocorrer hemorragias ou hematomas após uma administração intramuscular.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 0,14 mg de polissorbato 80 por dose. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação. Geralmente, os anticorpos monoclonais não apresentam um potencial de interação significativo, uma vez que não afetam diretamente as enzimas do citocromo

P450 e não são substratos de transportadores hepáticos ou renais. Efeitos indiretos nas enzimas do citocromo P450 são improváveis, dado que o alvo de clesrovimab é um vírus exógeno.

Clesrovimab não interfere com os testes de diagnóstico do VSR por reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR) ou por detecção rápida de antígenos do VSR que utilizam anticorpos comercialmente disponíveis direcionados para os locais antigénicos 0, I, II, III ou V da proteína de fusão (F) do VSR. Para resultados negativos em testes de diagnóstico do VSR por detecção rápida de antígenos quando as observações clínicas são consistentes com uma infeção por VSR, recomenda-se a confirmação através de um teste baseado em RT-PCR.

Administração concomitante com vacinas pediátricas

Uma vez que clesrovimab é um anticorpo monoclonal, não se espera que uma imunização passiva específica para o VSR interfira na resposta imunitária ativa às vacinas administradas concomitantemente.

A experiência com a administração concomitante de vacinas é limitada. Em estudos clínicos, quando clesrovimab foi administrado concomitantemente com vacinas pediátricas de rotina, o perfil de segurança do regime de administração concomitante foi semelhante ao perfil de segurança observado quando clesrovimab e as vacinas pediátricas foram administrados separadamente. Clesrovimab pode ser administrado concomitantemente com vacinas pediátricas.

Quando clesrovimab é administrado concomitantemente com vacinas injetáveis, deve ser utilizada uma seringa separada e um local de injeção diferente. Não deve ser misturado com quaisquer vacinas ou medicamentos na mesma seringa ou frasco para injetáveis (ver secção 6.2).

Não existem dados sobre a substituição de palivizumab por clesrovimab após o início do tratamento profilático com palivizumab para a época do VSR.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não aplicável.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não aplicável.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes foram dor no local de injeção (6,5%), eritema no local de injeção (4,4%), tumefação do local de injeção (3,2%) e erupção cutânea (2,3%). A maioria (> 96%) das reações adversas foram ligeiras ou moderadas.

Lista tabelada de reações adversas

A segurança foi avaliada em 2854 lactentes que receberam clesrovimab nos estudos clínicos de fase 2b/3 e fase 3 (Estudo 004 e Estudo 007, respetivamente) (ver secção 5.1).

A Tabela 1 apresenta as reações adversas notificadas em 2409 lactentes prematuros e de termo (IG \geq 29 semanas) que receberam clesrovimab.

As reações adversas notificadas com clesrovimab estão listadas por classe de sistema de órgãos MedDRA e por ordem decrescente de frequência. As frequências são definidas como muito frequentes (\geq 1/10), frequentes (\geq 1/100 a $<$ 1/10), pouco frequentes (\geq 1/1000 a $<$ 1/100), raras (\geq 1/10 000 a

< 1/1000), muito raras (< 1/10 000) e desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1: Reações adversas

Classe de sistema de órgãos	Reação adversa	Frequência
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Erupção cutânea*	Frequentes
	Urticária	Pouco frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Dor no local de injeção [†]	Frequentes
	Eritema no local de injeção [†]	Frequentes
	Tumefação no local de injeção [†]	Frequentes

*A erupção cutânea foi definida pelos seguintes termos preferenciais agrupados que ocorreram até 14 dias após a administração: erupção cutânea, erupção eritematosa, erupção papulosa, erupção maculopapular, erupção vesiculosa, dermatite alérgica e erupção medicamentosa

[†]Solicitado do Dia 1 ao Dia 5 após a administração

O perfil de segurança de clesrovimab em 445 lactentes com risco acrescido de doença grave por VSR durante a sua primeira época (Estudo 007, ver secção 5.1) foi semelhante ao do palivizumab (450 lactentes) e consistente com o perfil de segurança de clesrovimab em lactentes no Estudo 004.

Os acontecimentos adversos graves notificados em lactentes prematuros precoces com IG < 29 semanas foram semelhantes em número e padrão entre os que receberam clesrovimab (21/97 participantes) e palivizumab (31/108 participantes).

As análises de subgrupo por faixas etárias na aleatorização (< 3 meses; ≥ 3 a ≤ 6 meses e > 6 meses) no Estudo 004 e no Estudo 007 mostraram resultados de segurança semelhantes entre os grupos de clesrovimab e de controlo (ver secção 5.1) em todas as faixas etárias de cada estudo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe tratamento específico para uma sobredosagem com clesrovimab. Em caso de sobredosagem, o indivíduo deve ser monitorizado para detetar a ocorrência de reações adversas e receber tratamento sintomático conforme necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vacinas e imunoglobulinas, anticorpos monoclonais antivíricos, código ATC: J06BD10

Mecanismo de ação

Clesrovimab 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 recetor Fc neonatal, resultando numa semi-vida sérica prolongada. Clesrovimab confere imunidade passiva ao direccionar-se para a proteína de fusão (F) da membrana externa do VSR, impedindo a entrada do vírus nas células.

Clesrovimab liga-se a um epítopo conservado no local antigénico IV da proteína de fusão F. Clesrovimab liga-se à glicoproteína F de pré-fusão e à glicoproteína F de pós-fusão do VSR com valores de constante de dissociação de equilíbrio (K_D) de 71 pM e 480 pM, respetivamente.

Os isolados de VSR A e B foram neutralizados de forma equipotente por clesrovimab em estudos *in vitro*.

Efeitos farmacodinâmicos

Atividade antiviral

Foi utilizado um ensaio de neutralização de infeção *in vitro* para determinar a potência de clesrovimab contra as estirpes A e B do VSR, utilizando células HEp-2. Em laboratório, clesrovimab neutralizou as estirpes A e B do VSR com um $IC_{50} \pm SD$ de $6,0 \pm 4,3$ e $3,0 \pm 2,0$ ng/ml, respetivamente.

Clesrovimab foi avaliado quanto à sua capacidade de neutralizar 47 isolados clínicos do VSR utilizando um ensaio *in vitro* semelhante, com valores de IC_{50} que variaram entre 0,18 ng/ml e 11,11 ng/ml para a estirpe A do VSR e entre 0,58 ng/ml e 29,65 ng/ml para a estirpe B do VSR. O painel de isolados clínicos consistiu numa ampla gama de isolados clínicos do VSR entre os anos 1987 e 2016. Isolados clínicos recentes (VSR A e VSR B) de 2016 a 2021 foram neutralizados de forma equipotente por clesrovimab em comparação com as estirpes de referência do VSR. Clesrovimab neutraliza o vírus sem a necessidade da função efetora da região Fc.

Resistência a antivirais

Em cultura celular

Foram identificadas variantes virais resistentes a anticorpos monoclonais (MARMs) após infeções em série em cultura celular de VSR A ou VSR B. Foram gerados quatro MARMs da estirpe A do VSR para clesrovimab após 6 rondas de infeção em série. Os 4 vírus MARM foram submetidos a 3 rondas de infeção em série adicionais antes de serem processados para caracterização. Os 4 MARMs do VSR A foram sequenciados e verificou-se que apresentavam substituições localizadas na região do epítopo de ligação comunicada para clesrovimab: G446E, S443P e K445N, S443P e G446E, ou S443P. Um estudo *in vitro* confirmou que clesrovimab não conseguiu neutralizar os 4 MARMs. Foi identificado um MARM do VSR B após 9 rondas de infeção em série. O MARM do VSR B apresentava uma substituição localizada na região do epítopo de ligação comunicada para clesrovimab, S443P.

Em estudos de vigilância

Nas sequências registadas na base de dados GenBank, o epítopo de ligação do VSR a clesrovimab mostrou-se altamente conservado (99,8%). Foram identificadas treze variantes do epítopo de clesrovimab, incluindo uma variante, I432T, identificada em 5 amostras do VSR A e 1 amostra de VSR B (0,04%). Demonstrou-se que esta variante reduziu a atividade neutralizante de clesrovimab em 4 vezes (VSR A) e 1,6 vezes (VSR B). A variante I432T demonstrou menor aptidão em comparação com o vírus do tipo selvagem. Foram identificados dois MARMs do VSR A com uma substituição na posição 446 (G446E). Esta substituição foi encontrada em 3 variantes do GenBank das sequências F do VSR A (0,02%) na base de dados. Os dados *in vitro* para o vírus MARM do VSR A com a substituição G446E sugerem uma aptidão viral reduzida em comparação com a estirpe selvagem do VSR A e indicam que é menos provável que domine em circulação nas épocas subsequentes em comparação com o tipo selvagem.

Num estudo de vigilância global conduzido entre 2019 e 2023 em 8 países, que incluiu tanto o hemisfério Norte como o hemisfério Sul, o local de ligação de clesrovimab mostrou-se altamente conservado (100%). Foram recolhidas 652 amostras clínicas positivas para VSR de indivíduos de várias idades. Destas, as 555 amostras clínicas positivas para VSR sequenciadas consistiram em 300 VSR A (54%) e 255 VSR B (46%). Não foram identificadas variantes de sequência no local de ligação de clesrovimab.

Em estudos clínicos

As substituições de resistência não foram associadas ao desenvolvimento de doenças relacionadas ao VSR no Estudo 004 e no Estudo 007. Os testes genotípicos virais de esfregaços nasais positivos para

VSR demonstraram que a maioria das substituições no local de ligação de clesrovimab (IV) afetaram o resíduo G446, resultando nas seguintes substituições: G446E, G446R ou G446W (VSR A) e G446E ou G446R (VSR B). A substituição G446E foi previamente encontrada na base de dados GenBank e no estudo de MARM do VSR. No Estudo 004, registou-se 1 caso de hospitalização associada ao VSR (VSR A) com a substituição G446W. Não se registaram casos de infeção respiratória inferior que requer assistência médica (MALRI) associada ao VSR relacionados com qualquer substituição G446. No Estudo 007, 1 caso de MALRI associada ao VSR (VSR A) e 1 caso de MALRI grave associada ao VSR (VSR B) em participantes imunizados com clesrovimab dentro de 2 semanas após a administração apresentaram a substituição G446R. Não foram encontradas substituições G446 no braço de tratamento com placebo ou palivizumab.

Resistência cruzada

Clesrovimab neutralizou isolados resistentes tanto a palivizumab quanto a nirsevimab. Clesrovimab foi 5,2 vezes e 1,7 vezes mais potente nas estirpes de isolados clínicos do VSR A e VSR B com mutação N262Y resistentes a palivizumab, em comparação com as estirpes de referência de VSR A e B, respetivamente. As variantes resistentes a nirsevimab das estirpes do VSR B (N208S, I64T+K68E, I64T+K68E+I206M+Q209R) observados na clínica foram neutralizados de forma equipotente por clesrovimab, em comparação com o vírus de controlo de tipo selvagem do VSR B. A potência contra a variante do VSR B L204S+I206M+Q209R+S211N não pôde ser determinada devido ao crescimento insuficiente do vírus.

Imunogenicidade

No Estudo 004 e no Estudo 007, 12,0% (124/1033) e 13,0% (34/261) dos participantes que receberam clesrovimab foram positivos para anticorpos antifármaco (ADA) até ao Dia 240, respetivamente.

Não foi identificado qualquer impacto de ADA na farmacocinética, na atividade de neutralização sérica do VSR ou na segurança de clesrovimab durante a primeira época do VSR. O impacto de ADA na eficácia não pôde ser estabelecido.

Eficácia clínica

A eficácia e a segurança de clesrovimab foram avaliadas em lactentes prematuros e de termo nos estudos clínicos 004 e 007.

Eficácia contra MALRI associada ao VSR, hospitalização e MALRI grave em recém-nascidos e lactentes na sua primeira época do VSR (Estudo 004)

O Estudo 004 foi um estudo multicêntrico de Fase 2b/3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, conduzido em 22 países dos hemisférios Norte e Sul para avaliar a eficácia de clesrovimab em lactentes prematuros saudáveis precoces e moderados (≥ 29 a < 35 semanas de IG) e lactentes prematuros tardios e de termo (≥ 35 semanas de IG). Os participantes foram aleatorizados numa proporção de 2:1 para receber uma dose de 105 mg de clesrovimab (n=2412, incluindo 422 lactentes prematuros precoces e moderados) ou placebo salino (n=1202, incluindo 209 lactentes prematuros precoces e moderados) por injeção intramuscular.

Entre os participantes que receberam clesrovimab ou placebo salino, a idade mediana dos lactentes foi de 3,1 meses (intervalo: 0 a 12 meses); 14,9% tinham ≤ 1 mês de idade; 34,5% tinham > 1 a ≤ 3 meses; 30,6% tinham > 3 a ≤ 6 meses; 20,1% tinham > 6 meses; e 51,1% eram do sexo masculino. Destes participantes, 17,5% tinham IG ≥ 29 a < 35 semanas e 82,5% tinham IG ≥ 35 semanas. A mediana do peso corporal foi de 5,8 kg (intervalo: 1,6 a 11,9 kg). 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 parâmetro de avaliação primário foi a incidência de MALRI associada ao VSR, caracterizada por tosse ou dificuldade respiratória e que requeria ≥ 1 indicador de LRI (sibilo, fervezes/crepitações) ou gravidade (tiragem/retração da parede torácica, hipoxemia, taquipneia, desidratação devido a sintomas respiratórios) ao longo de 150 dias após a administração. A Assistência Médica (MA) inclui todas as

visitas a profissionais de saúde em ambulatório, locais de estudo clínico, serviços de urgência, centros de cuidados urgentes e/ou hospitais. O critério estatístico de sucesso requeria que o limite inferior do IC de 95% da eficácia fosse superior a 25%.

A hospitalização associada ao VSR ao longo de 150 dias após a administração e a MALRI associada ao VSR ao longo de 180 dias após a administração também foram avaliadas como parâmetros de avaliação secundários. A hospitalização associada ao VSR foi definida como hospitalização por sintomas respiratórios com um teste positivo para VSR. Para a hospitalização associada ao VSR ao longo de 150 dias, o critério estatístico de sucesso exigia que o limite inferior do IC de 95% da eficácia fosse superior a 0%.

A MALRI grave associada ao VSR, um parâmetro de avaliação exploratório pré-especificado, caracterizada por 1) tosse ou dificuldade respiratória e 2) hipoxemia grave ou necessidade de oxigênio suplementar ou suporte ventilatório mecânico, foi avaliado ao longo de 150 dias após a administração.

Todos os parâmetros de avaliação de eficácia analisados requeriam uma amostra nasofaríngea (NP) positiva para VSR por RT-PCR.

A Tabela 2 apresenta os resultados de eficácia para os parâmetros de avaliação de doenças associadas ao VSR por ordem crescente de gravidade, em lactentes prematuros e de termo dos Dias 1 a 150 após a administração.

Tabela 2: Incidência de doenças associadas ao VSR em lactentes prematuros e de termo dos Dias 1 a 150 após a administração (Estudo 004)

Parâmetro de avaliação associado ao VSR	Clesrovimab (n=2398)		Placebo (n=1201)		Eficácia (IC de 95%)*
	Número de casos	Taxa de incidência ao longo de 5 meses	Número de casos	Taxa de incidência ao longo de 5 meses	
MALRI (requeria ≥ 1 indicador de LRI ou gravidade)	60	0,026	74	0,065	60,4% (44,1; 71,9) [†]
Hospitalização [‡]	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 elegíveis para inclusão no conjunto da população da análise completa.

* Baseado na redução do risco relativo em comparação com o placebo. A estimativa e o IC de 95% da eficácia foram calculados a partir da regressão de Poisson modificada com método de variância robusta.

[†]Multiplicidade controlada pré-especificada; valor de $p < 0,001$

[‡]Uma análise exploratória avaliou a hospitalização por LRI associada ao VSR, caracterizada por tosse ou dificuldade respiratória e que requeria ≥ 1 indicador de LRI ou gravidade em lactentes hospitalizados com uma amostra NP positiva para VSR por RT-PCR (5 casos/2398 no braço de clesrovimab e 27 casos/1201 no braço de placebo; parâmetro de avaliação não controlado por multiplicidade). A eficácia estimada foi de 90,9% (IC de 95%: 76,2; 96,5).

[§]Parâmetro de avaliação de eficácia exploratório, não controlado para multiplicidade.

As análises de subgrupos do parâmetro de avaliação primário de eficácia da MALRI associada ao VSR por idade gestacional, idade cronológica, peso corporal, sexo, raça e região mostraram resultados consistentes com a população geral.

Quando analisada ao longo de 180 dias após a administração, a estimativa de eficácia para a MALRI associada ao VSR (que requeria ≥ 1 indicador de LRI ou gravidade) foi de 59,5% (IC 95%: 43,3; 71,1).

As taxas de incidência de MALRI associada ao VSR (que requeriam ≥ 1 indicador de LRI ou gravidade) na segunda época na ausência de profilaxia adicional (Dias 365 a 515 após a administração) foram semelhantes entre os recetores de clesrovimab (53 eventos/1008 participantes, incidência = 0,055 ao longo de 5 meses) e placebo (26 eventos/501 participantes, incidência = 0,054 ao longo de 5 meses).

Eficácia contra MALRI associada ao VSR e hospitalização em lactentes com risco acrescido de doença grave por VSR durante a sua primeira época do VSR (Estudo 007)

O Estudo 007 é um estudo multicêntrico de fase 3, aleatorizado, em ocultação parcial, controlado por palivizumab, conduzido em 27 países dos hemisférios Norte e Sul, para avaliar a segurança, eficácia e farmacocinética de clesrovimab em lactentes prematuros precoces (< 29 semanas de idade gestacional) ou moderados (≥ 29 a ≤ 35 semanas de idade gestacional), e em lactentes com doença pulmonar crónica da prematuridade ou cardiopatia congénita de qualquer idade gestacional, que apresentam risco acrescido de desenvolver doença grave por VSR durante a sua primeira época do VSR. Os participantes foram aleatorizados para receber clesrovimab (n=446, incluindo 176 lactentes com doença pulmonar crónica (DPC) da prematuridade ou cardiopatia congénita hemodinamicamente significativa (CC) e 270 lactentes prematuros precoces ou moderados (≤ 35 semanas de idade gestacional) sem DPC da prematuridade ou CC), ou palivizumab (n=450, incluindo 175 lactentes com DPC da prematuridade ou CC e 275 lactentes prematuros precoces ou moderados (≤ 35 semanas de idade gestacional) sem DPC da prematuridade ou CC) por injeção intramuscular. Os participantes aleatorizados para clesrovimab receberam uma dose única de 105 mg no Dia 1, seguida de uma dose de placebo um mês depois; palivizumab foi administrado no Dia 1 e mensalmente a partir daí, num total de 3 a 5 doses de 15 mg/kg.

Entre os participantes que receberam clesrovimab ou palivizumab, a idade mediana dos lactentes foi de 2,5 meses (intervalo: 0 a 12 meses); 14,3% tinham ≤ 1 mês de idade; 44,3% tinham > 1 a ≤ 3 meses; 30,6% tinham > 3 a ≤ 6 meses; 10,8% tinham > 6 meses; e 49,8% eram do sexo masculino. Destes participantes, 27,9% tinham DPC, 11,3% tinham CC, 5,6% tinham IG inferior a 29 semanas sem DPC nem CC e 55,2% tinham IG igual ou superior a 29 semanas sem DPC nem CC. A mediana do peso corporal foi de 3,3 kg (intervalo: 1,1 a 9,6 kg). 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 clesrovimab em lactentes com risco acrescido de doença grave por VSR foi estabelecida por extrapolação da eficácia de clesrovimab do Estudo 004 para o Estudo 007 com base na exposição farmacocinética (ver secção 5.2). No Estudo 007, a taxa de incidência de MALRI associada ao VSR (requerendo ≥ 1 indicador de LRI ou gravidade) até 150 dias após a administração foi de 3,6% (IC 95%: 2,0; 6,0; 14 casos/443 no conjunto de análise) no braço de clesrovimab e 3,0% (IC 95%: 1,6; 5,3; 12 casos/437 no conjunto de análise) no braço de palivizumab. A taxa de incidência de hospitalização associada ao VSR até 150 dias após a administração foi de 1,3% (IC 95%: 0,4; 3,0; 5 casos/443 no conjunto de análise) no braço de clesrovimab e 1,5% (IC 95%: 0,6; 3,3; 6 casos/437 no conjunto de análise) no grupo de palivizumab.

Duração da proteção

Com base em dados de eficácia clínica do Estudo 004, a duração da proteção conferida por uma dose única de clesrovimab pode estender-se por 6 meses, embora a observação seja limitada devido à baixa incidência de acontecimentos que ocorreu 5 meses após a administração.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética (PK) de clesrovimab é aproximadamente proporcional à dose após uma única administração intramuscular de doses que variam entre 20 mg a 210 mg em lactentes.

Absorção

A biodisponibilidade absoluta estimada de clesrovimab é de 77,8% e o tempo mediano (intervalo) para atingir a concentração máxima é de 6,5 (4,7; 11,0) dias.

Distribuição

O volume aparente de distribuição estimado para clesrovimab é de 830 ml, para um lactente típico com peso de 5 kg.

Biotransformação

O clesrovimab é degradado em pequenos péptidos através de vias catabólicas.

Eliminação

A semi-vida terminal de clesrovimab é de aproximadamente 44,0 dias e a depuração aparente estimada é de 19,7 ml/dia para um lactente típico com peso de 5 kg. Tal como com outros anticorpos monoclonais, a depuração de clesrovimab é menor em lactentes mais novos e/ou lactentes com menor peso corporal.

Populações especiais

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de clesrovimab com base na raça ou vulnerabilidade à doença grave por VSR (ou seja, DPC, CC ou IG < 29 Semanas). Não foram realizados estudos clínicos para investigar o efeito do compromisso renal ou hepático. Não se espera que o compromisso renal ou hepático tenha impacto na farmacocinética de clesrovimab.

Relações farmacocinética/farmacodinâmica

O título sérico de anticorpos neutralizantes (SNA) do VSR correlaciona-se com a concentração sérica de clesrovimab. Após a administração intramuscular de clesrovimab em lactentes, os títulos séricos de anticorpos neutralizantes do VSR foram estimados em aproximadamente 7 vezes superiores ao valor inicial, 4 horas após a injeção de clesrovimab, atingindo os títulos máximos no Dia 7, para um lactente típico com peso de 5 kg. Nos dias 150 e 180 após a administração de clesrovimab, os títulos séricos de anticorpos neutralizantes do VSR foram estimados em aproximadamente 11 vezes e 7 vezes superiores ao valor inicial.

Devido à relação estável entre exposição e eficácia ao longo do intervalo de exposições estudadas no Estudo 004, não foi possível identificar um limiar de exposição ou de título SNA que conferisse proteção contra a doença por RSV.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados de estudos não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, segundo estudos de tolerabilidade de dose única, toxicidade de dose repetida e de reatividade cruzada tecidual.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Histidina
Cloridrato de histidina monohidratado
Cloridrato de arginina
Sacarose
Polissorbato 80 (E433)

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

30 meses

Enflonsia pode ser mantido à temperatura ambiente (20 °C - 25 °C) por um máximo de 48 horas. Após ser retirado do frigorífico, deve ser utilizado dentro de 48 horas ou eliminado.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia na embalagem exterior para proteger da luz.

Não agitar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,7 ml de solução em seringa pré-cheia (vidro Tipo I) com êmbolo e tampa na ponta com ou sem agulhas.

Enflonsia está disponível nas seguintes apresentações:

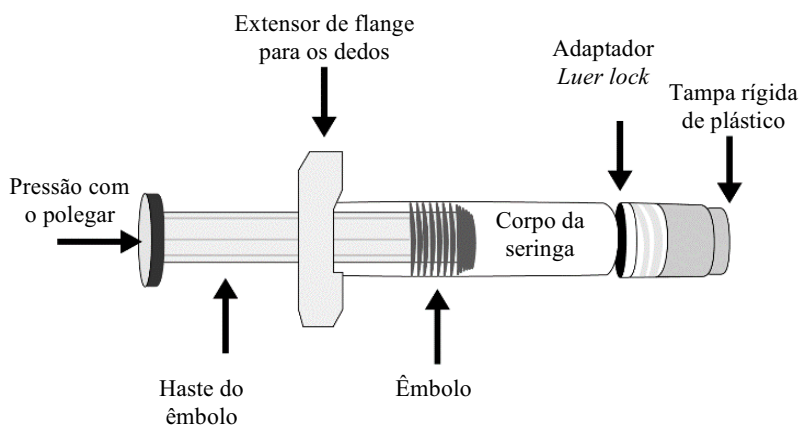
- 1 seringa pré-cheia
- 1 seringa pré-cheia + 1 agulha
- 1 seringa pré-cheia + 2 agulhas
- 10 seringas pré-cheias
- 10 seringas pré-cheias + 10 agulhas
- 10 seringas pré-cheias + 20 agulhas
- Embalagens múltiplas contendo 50 (5 embalagens de 10) seringas pré-cheias

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Antes da injeção, retirar a embalagem do frigorífico e deixar que a seringa pré-cheia atinja a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos. Os medicamentos parentéricos devem ser inspecionados visualmente para verificar a presença de partículas e descoloração antes da administração. Não deve ser utilizado se forem encontradas partículas ou descoloração. Não utilizar Enflonsia se a seringa pré-cheia tiver caído ou sido danificada, se o selo de segurança na embalagem exterior tiver sido violado ou se a data de validade tiver expirado. Consultar a Figura 1 sobre os componentes da seringa pré-cheia.

Figura 1: Componentes da seringa pré-cheia



Passo 1: Segurar o corpo da seringa com uma mão e desenroscar a tampa da ponta, girando-a no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio com a outra mão. Não remover o adaptador *Luer lock* nem o extensor de flange para os dedos.

Passo 2: Fixar uma agulha *Luer lock* estéril, girando-a no sentido dos ponteiros do relógio até que a agulha esteja firmemente encaixada na seringa. Caso não seja fornecida, devido à viscosidade do medicamento, utilizar uma agulha de calibre 25 ou mais larga.

Passo 3: Injetar todo o conteúdo da seringa pré-cheia por via intramuscular, na região ântero-lateral da coxa. O medicamento não deve ser injetado na região glútea ou em áreas onde possa haver um nervo e/ou vaso sanguíneo principal.

Enflonsia destina-se à utilização única. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO USO SEGURO E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Lonza Biologics Inc.
101 International Drive
Portsmouth, NH 03801
Estados Unidos

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Enflonsia 105 mg solução injetável em seringa pré-cheia
clesrovimab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 105 mg de clesrovimab em 0,7 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

histidina
cloridrato de histidina monohidratado
cloridrato de arginina
sacarose
polissorbato 80
água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
1 seringa pré-cheia
1 seringa pré-cheia + 1 agulha
1 seringa pré-cheia + 2 agulhas
10 seringas pré-cheias
10 seringas pré-cheias + 10 agulhas
10 seringas pré-cheias + 20 agulhas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Manter a seringa na embalagem exterior para proteger da luz.
Não agitar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1984/001 - 1 seringa pré-cheia
EU/1/25/1984/002 - 1 seringa pré-cheia + 1 agulha
EU/1/25/1984/003 - 1 seringa pré-cheia + 2 agulhas
EU/1/25/1984/004 - 10 seringas pré-cheias
EU/1/25/1984/005 - 10 seringas pré-cheias + 10 agulhas
EU/1/25/1984/006 - 10 seringas pré-cheias + 20 agulhas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (INCLUINDO BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Enflonsia 105 mg solução injetável em seringa pré-cheia
clesrovimab

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

Cada seringa pré-cheia contém 105 mg de clesrovimab em 0,7 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

histidina
cloridrato de histidina monohidratado
cloridrato de arginina
sacarose
polissorbato 80
água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
Embalagem múltipla:
50 (5 embalagens de 10) seringas pré-cheias

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não agitar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1984/007 - embalagem múltipla contendo 50 (5 embalagens de 10) seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com o identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM INTERIOR DA EMBALAGEM MÚLTIPLA (SEM BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Enflonsia 105 mg solução injetável em seringa pré-cheia
clesrovimab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada seringa pré-cheia contém 105 mg de clesrovimab em 0,7 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

histidina
cloridrato de histidina monohidratado
cloridrato de arginina
sacarose
polissorbato 80
água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
10 seringas pré-cheias
Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido separadamente.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intramuscular
Consultar o folheto informativo antes de usar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não agitar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1984/007 – 10 seringas pré-cheias

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Enflonsia 105 mg injetável
clesrovimab
IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,7 ml

6. OUTROS

MSD

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Enflonsia 105 mg solução injetável em seringa pré-cheia clesrovimab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de o seu filho receber este medicamento, pois contém informação importante para si e para o seu filho.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro do seu filho.
- Se o seu filho tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro do seu filho. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Enflonsia e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de o seu filho receber Enflonsia
3. Como e quando Enflonsia é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Enflonsia
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Enflonsia e para que é utilizado

Enflonsia contém a substância ativa clesrovimab. É um anticorpo (uma proteína que o corpo utiliza para combater germes nocivos) que ajuda a prevenir doenças pulmonares causadas pelo *vírus sincicial respiratório* (VSR).

É administrado a recém-nascidos e bebés até aos 12 meses de idade que nascem durante ou entram na sua primeira época do VSR.

A época do VSR é o período do ano em que as infeções por VSR são mais frequentes, geralmente ocorrendo do outono até à primavera do ano seguinte.

O VSR é um vírus respiratório frequente que geralmente provoca sintomas semelhantes aos de uma constipação, mas que também pode afetar os pulmões. Os sinais de infeção por VSR podem incluir nariz a pingar, dificuldade em comer, dificuldade em respirar, tosse, espirros, pieira (som de assobio ao respirar) ou febre.

Qualquer pessoa pode ser infetada pelo VSR. Quase todas as crianças contraem uma infeção por VSR até aos 2 anos de idade. Embora a maioria recupere rapidamente, o VSR pode causar doenças graves, incluindo inflamação das pequenas vias respiratórias do pulmão (bronquiolite) e infeção pulmonar (pneumonia) que podem levar à hospitalização e até à morte. As crianças com maior risco incluem recém-nascidos e bebés até aos 12 meses de idade, especialmente aqueles com 6 meses ou menos, ou com vulnerabilidades médicas, como nascimento prematuro ou com problemas do coração ou dos pulmões.

2. O que precisa de saber antes de o seu filho receber Enflonsia

Não administre Enflonsia

O seu filho não pode receber Enflonsia se tem alergia a clesrovimab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Informe o médico, farmacêutico ou enfermeiro do seu filho sobre quaisquer condições médicas ou alergias que o seu filho tem ou tenha tido.

Advertências e precauções

Podem ocorrer reações alérgicas graves com Enflonsia. Informe imediatamente o médico do seu filho ou procure assistência médica caso ele apresente algum dos seguintes sinais e sintomas de uma reação alérgica grave, que podem incluir:

- inchaço no rosto, boca ou língua
- dificuldade em engolir ou respirar
- apatia
- tonalidade azulada da pele, lábios ou debaixo das unhas
- fraqueza muscular
- erupção na pele grave, urticária ou comichão intensa

Fale com o profissional de saúde do seu filho antes de lhe ser administrado Enflonsia caso ele tenha problemas de hemorragias, faça nódos negros facilmente ou esteja a tomar medicamentos para prevenir coágulos no sangue.

Crianças e adolescentes

Não administre este medicamento a crianças entre 1 e 18 anos de idade. Isto deve-se ao facto de ainda não ter sido estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e Enflonsia

Informe o médico ou farmacêutico do seu filho se ele estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Enflonsia pode ser administrado ao mesmo tempo que as vacinas incluídas no programa nacional de vacinação.

Enflonsia contém polissorbato 80

Este medicamento contém 0,14 mg de polissorbato 80 por dose. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se o seu filho tem alguma alergia.

3. Como e quando Enflonsia é administrado

Enflonsia é administrado por um profissional de saúde através de uma injeção no músculo. Geralmente, é administrado na coxa.

A dose recomendada é de 105 mg numa injeção única. Esta é administrada antes do início ou durante a época do VSR.

O profissional de saúde do seu filho pode informar quando começa a época do VSR na sua região.

Se o seu filho tiver uma cirurgia programada para certos tipos de doenças cardíacas, o profissional de saúde do seu filho poderá precisar de lhe administrar uma injeção adicional de Enflonsia após a cirurgia.

O seu filho pode ainda contrair a doença por VSR após receber este medicamento. Fale com o profissional de saúde do seu filho sobre os sinais a que deve estar atento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro do seu filho.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o médico, farmacêutico ou enfermeiro do seu filho se ele apresentar algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 crianças)

- dor, vermelhidão (eritema) ou inchaço no local onde o seu filho recebeu a injeção
- erupção na pele

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 crianças)

- inchaços vermelhos na pele que provocam comichão; também conhecidos como urticária

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se o seu filho tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro do seu filho. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Enflonsia

O médico, farmacêutico ou enfermeiro do seu filho é responsável por armazenar este medicamento e eliminar corretamente qualquer medicamento não utilizado. As seguintes informações destinam-se a profissionais de saúde.

Manter este medicamento fora do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Armazenar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar. Após a remoção do frigorífico, o medicamento tem de ser utilizado dentro de 48 horas ou descartado.

Manter a seringa pré-cheia na embalagem exterior para proteger da luz.

Não agitar.

Qualquer medicamento não utilizado ou material residual deve ser eliminado de acordo com os requisitos locais.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Enflonsia

- A substância ativa é clesrovimab. Uma seringa pré-cheia de 0,7 ml contém 105 mg de clesrovimab.
- Os outros componentes são histidina, cloridrato de histidina monohidratado, cloridrato de arginina, sacarose, polissorbato 80 (E433) (ver secção 2 “Enflonsia contém polissorbato 80”) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Enflonsia e conteúdo da embalagem

Enflonsia é uma solução injetável límpida a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarela.

Enflonsia está disponível nas seguintes apresentações:

- 1 seringa pré-cheia
- 1 seringa pré-cheia + 1 agulha
- 1 seringa pré-cheia + 2 agulhas
- 10 seringas pré-cheias
- 10 seringas pré-cheias + 10 agulhas
- 10 seringas pré-cheias + 20 agulhas
- Embalagem múltipla composta por 5 embalagens, cada uma contendo 10 seringas pré-cheias.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

- Antes da injeção, retirar a embalagem do frigorífico e deixar que a seringa pré-cheia atinja a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos.
- Inspeccionar visualmente o medicamento para verificar a presença de partículas e descoloração. O medicamento é uma solução transparente a ligeiramente opalescente, incolor a ligeiramente amarela. Não deve ser utilizado se forem encontradas partículas ou descoloração.
- Não utilizar Enflonsia se a seringa pré-cheia tiver caído ou sido danificada, se o selo de segurança na embalagem exterior tiver sido violado ou se a data de validade tiver expirado.
- Segurar o corpo da seringa com uma mão e desenroscar a tampa da ponta girando-a no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio com a outra mão. Não remover o adaptador *Luer lock* ou o extensor de flange para os dedos.
- Fixar uma agulha *Luer lock* estéril girando-a no sentido dos ponteiros do relógio até que a agulha esteja firmemente encaixada na seringa pré-cheia. Caso não seja fornecida, devido à viscosidade do medicamento, utilize uma agulha de calibre 25 ou mais larga.
- Injetar todo o conteúdo da seringa pré-cheia por via intramuscular na região ântero-lateral da coxa. O medicamento não deve ser injetado na região glútea ou em áreas onde possa haver um nervo e/ou vaso sanguíneo principal.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.