

WHO PRODUCT INFORMATION

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Mosquirix powder and suspension for suspension for injection

Plasmodium falciparum and hepatitis B vaccine (recombinant, adjuvanted)

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

After reconstitution, 1 dose (0.5 ml) contains 25 micrograms of RTS,S^{1,2} adjuvanted with AS01E³.

¹ Portion of *P. falciparum* circumsporozoite protein fused with hepatitis B surface antigen (RTS), and combined with hepatitis B surface antigen (S)

² in the form of non-infectious virus-like particles (VLPs) produced in yeast cells (*Saccharomyces cerevisiae*) by recombinant DNA technology

³ AS01E adjuvant is composed of *Quillaja saponaria* Molina, fraction 21 (QS-21) (25 micrograms) and 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A (MPL) (25 micrograms)

Excipients:

Powder:

Sucrose, polysorbate 80, disodium phosphate dihydrate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate.

Suspension:

Di-oleoyl phosphatidylcholine (DOPC), cholesterol, sodium chloride, disodium phosphate anhydrous, potassium dihydrogen phosphate, water for injections.

The powder is white.

The suspension is an opalescent, colourless to pale brownish liquid.

CLINICAL PARTICULARS

Therapeutic indications

Mosquirix is indicated for active immunisation of children aged 5 to 17 months against malaria caused by *Plasmodium falciparum* and against hepatitis B (see sections *Posology and method of administration*, *Special warnings and precautions for use* and *Pharmacodynamic properties*).

The use of Mosquirix should be based on official recommendations considering *Plasmodium falciparum* malaria epidemiology in different geographical areas.

Posology and method of administration

Posology

Vaccination in children from 5 to 17 months of age (at first dose):

- Three doses, each of 0.5 ml, should be given at monthly intervals.
- A fourth dose is recommended 18 months after the third dose.

WHO recommendation:

WHO recommends that the first dose of vaccine be administered from 5 months of age. There should be a minimum interval of 4 weeks between doses. The vaccine should be administered in a 3-dose primary schedule, with a fourth dose provided approximately 12–18 months after the third dose to prolong the duration of protection. However, there can be flexibility in the schedule to optimise delivery, for example, to align the fourth dose with other vaccines given in the second year of life. Children who begin their vaccination series should complete the 4-dose schedule.

Other paediatric population:

The safety and efficacy of Mosquirix in children younger than 6 weeks and older than 17 months of age (at first dose) have not been established.

Method of administration

Mosquirix is for intramuscular injection only.

The deltoid muscle is the preferred site for injection in children aged 5 months and older (see sections *Special warnings and precautions for use* and *Interaction with other medicinal products and other forms of interaction*).

For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section *Special precautions for disposal and other handling*.

Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section *Qualitative and quantitative composition*.

Hypersensitivity to a previous dose of Mosquirix or hepatitis B vaccines.

Special warnings and precautions for use

Appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of an anaphylactic event following the administration of the vaccine.

It is good clinical practice to precede vaccination by a review of the medical history (especially with regard to previous vaccination and possible occurrence of undesirable effects) and a clinical examination.

As with other vaccines, vaccination with Mosquirix should be postponed in subjects suffering from an acute severe febrile illness. The presence of a minor infection, such as a cold, should not result in the deferral of vaccination.

A history of febrile convulsions or a family history of convulsions does not constitute a contraindication for the use of Mosquirix. Vaccinees, especially those with a history of febrile convulsions, should be closely followed up as vaccine related fever may occur after vaccination (see section *Undesirable effects*). In case of fever, antipyretic measures should be initiated according to local guidelines.

Fever may follow each dose of Mosquirix (see section *Undesirable effects*). Clinical data generated with other paediatric vaccines suggest that the prophylactic use of paracetamol might reduce the immune response to vaccine antigens. The clinical relevance of this observation remains unknown. In absence of clinical data with Mosquirix, the routine use of prophylactic antipyretic medicinal products before vaccination is therefore not recommended.

Protection against P. falciparum malaria

Mosquirix does not provide complete protection against malaria caused by *P. falciparum* (see section *Pharmacodynamic properties*).

Protection against *P. falciparum* malaria wanes over time and vaccination may delay the acquisition of natural immunity (see section *Pharmacodynamic properties*). If symptoms compatible with malaria develop, appropriate diagnosis and treatment should be sought.

Data regarding the efficacy of Mosquirix are limited to children from sub-Saharan Africa.

Mosquirix will not protect against malaria caused by pathogens other than *Plasmodium falciparum*.

The use of other malaria control measures recommended locally should not be interrupted.

Protection against hepatitis B

Mosquirix should not be used for the prevention of hepatitis B in settings where prevention against malaria caused by *P. falciparum* is not sought. An immune response against hepatitis B may not be elicited in all vaccinees (see section *Pharmacodynamic properties*).

Mosquirix will not protect against hepatitis caused by pathogens other than hepatitis B virus.

Meningitis

In clinical studies, meningitis (any aetiology) has been reported more frequently in the group vaccinated with three doses of Mosquirix up to 20 months post dose 1 (27 cases out of 11,439 vaccinees) compared with the control group (4 cases out of 6,096 vaccinees). A causal relationship to the vaccine has not been established.

Systemic immunosuppressive medications and immunodeficiency

There are no data in children receiving immunosuppressive treatment or children with immunodeficiencies other than HIV infection. In these children, it cannot be ruled out that efficacy is impaired. Limited data are available with HIV-infected children (see sections *Undesirable effects* and *Pharmacodynamic properties*).

Precautions for use

Do not administer the vaccine intravascularly, intradermally or subcutaneously.

Patients at risk of bleeding

As with other vaccines administered intramuscularly, Mosquirix should be given with caution to individuals with thrombocytopenia or any coagulation disorder since bleeding may occur following an intramuscular administration to these subjects.

Preterm infants

The potential risk of apnoea and the need for respiratory monitoring for 48 to 72 h should be considered when administering the first three doses to very preterm infants (born \leq 28 weeks of gestation) who remain hospitalised at the time of vaccination and particularly for those with a previous history of respiratory immaturity.

Sodium and Potassium content

This vaccine contains potassium, less than 1 mmol (39 mg) per dose, that is to say essentially 'potassium-free'.

This vaccine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Use with other vaccines

If Mosquirix is to be given at the same time as another injectable vaccine, the vaccines should always be administered at different injection sites.

Mosquirix can be given concomitantly with any of the following monovalent or combination vaccines including diphtheria (D), tetanus (T), whole cell pertussis (Pw), acellular pertussis (Pa), hepatitis B (HepB), *Haemophilus influenzae* type b (Hib), oral polio (OPV), measles, rubella, yellow fever, rotavirus and pneumococcal conjugate vaccines (PCV). The co-administration of Mosquirix with PCV increases the risk of fever within 7 days post-vaccination (see section *Undesirable effects*).

Concomitant administration of rotavirus and pneumococcal conjugate vaccines with Mosquirix may reduce the antibody response to the circumsporozoite (CS) antigen of Mosquirix. The impact of this observation on the level of protection induced by Mosquirix is currently unknown.

Use with systemic immunosuppressive medications

In the absence of data it cannot be ruled out that efficacy is impaired in children receiving immunosuppressive treatment.

Prophylactic administration of antipyretics

See section *Special warnings and precautions for use*.

Pregnancy and lactation

There are no or limited amount of data from the use of Mosquirix in pregnant women. No animal studies were performed with Mosquirix with respect to reproductive toxicity. Mosquirix is not intended for use in women of childbearing potential.

Undesirable effects

Summary of the safety profile

In clinical studies, the most serious adverse reaction associated with Mosquirix was febrile seizures (within 7 days post-vaccination) (0.1%). The most commonly reported adverse reactions were fever (27%), irritability (14%) and injection site reactions such as pain (16%) and swelling (7%).

Tabulated list of adverse reactions

Adverse reactions after 3 doses

The safety profile presented in Table 1 is based on a pooled analysis of more than 11,000 children (aged 6 weeks to 17 months at first dose) who have been vaccinated in clinical studies with 3 doses of Mosquirix.

Adverse reactions reported are listed according to the following frequency:

Very common	≥ 1/10
Common	≥ 1/100 to < 1/10
Uncommon	≥ 1/1000 to < 1/100

Table 1: Adverse reactions reported after 3 doses of the vaccine

System Organ Class	Frequency	Adverse reactions
Metabolism and nutrition disorders	Common	decreased appetite
Psychiatric disorders	Very common	irritability
Nervous system disorders	Common	somnolence
	Uncommon	febrile convulsions (within 7 days post-vaccination)
Gastrointestinal disorders	Common	diarrhoea
	Uncommon	vomiting
General disorders and administration site conditions	Very common	fever, injection site reactions (including swelling, erythema and pain)
	Uncommon	injection site induration

Other special populations***HIV-infected children***

Data from clinical studies suggest that HIV-infected children are more likely to experience local and systemic reactogenicity (injection site pain and injection site erythema, fever, somnolence, irritability, decreased appetite) compared to children of unknown HIV infection status.

Description of selected adverse reactions***Fever***

In a clinical study in infants aged 8-12 weeks, fever was reported more frequently in infants receiving PCV in co-administration with Mosquirix, DTPa/Hib and OPV simultaneously (26%), as compared to infants receiving only Mosquirix, DTPa/Hib and OPV (14%). The frequency of grade 3 fever on co-administration (defined as axillary temperature > 39.0°C) was ≤ 1%.

Adverse reactions after the 4th dose

Clinical data in more than 4200 children who received a fourth dose of Mosquirix shows that, following this dose, decreased appetite was reported more frequently (very common) compared to the rates observed after the first three doses. All other adverse reactions occurred at the same or lower frequency as reported in Table 1.

Overdose

No case of overdose has been reported. In the event of overdose, monitoring of vital functions and possible symptomatic treatment is recommended.

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Pharmacodynamic properties

Mechanism of action

Mosquirix is a pre-erythrocytic vaccine intended to limit the ability of *Plasmodium falciparum* to infect, mature and multiply in the liver by eliciting humoral and cellular immunity to the circumsporozoite (CS) protein, which is abundantly present at the surface of the sporozoite.

Mosquirix induces antibodies against hepatitis B surface antigen (anti-HBs antibodies).

Vaccine efficacy

In a Phase III randomized controlled double-blind study conducted at 11 centres in 7 sub-Saharan African countries with a wide range of transmission intensities, more than 15,000 children from two age groups (6-12 weeks and 5-17 months) were enrolled to evaluate efficacy and safety of Mosquirix when given according to a 0, 1, 2-month schedule. In addition, more than 4200 children (including children from both age groups) received a fourth dose, given 18 months after the third dose.

Children from the 6-12 weeks age group received Mosquirix concomitantly with DTPw-HepB+Hib and OPV vaccines.

The primary objective of the study was efficacy against first or only episode of clinical malaria over a follow-up period of 12 months after three doses in each age group.

The secondary objectives included efficacy against all episodes of clinical malaria, efficacy against severe malaria and efficacy against hospitalisation caused by malaria over different follow-up periods after three doses in each age group.

The efficacy of Mosquirix was evaluated in the context of high insecticide treated bed nets coverage (86% in the 6-12 weeks age group and 78% in the 5-17 months age group).

Infants aged 6-12 weeks (at first dose)

In infants aged 6-12 weeks, the vaccine efficacy (VE) against first or only episode of clinical malaria over 12 months of follow-up (co-primary objective) was 31% (97.5% CI: 24; 38).

A summary of the secondary objectives pertaining to VE over different follow-up periods, in infants who received three doses only or three doses plus a fourth dose, is given in Table 2.

Table 2: Vaccine efficacy in infants aged 6-12 weeks at first dose

	Vaccine efficacy against all episodes of clinical malaria (95% CI)	Vaccine efficacy against severe malaria (95% CI)	Vaccine efficacy against hospitalisation caused by malaria (95% CI)
Over 12 months follow-up from dose 3 (ATP* cohort, N = 6003)	33% (26; 39)	37% (5; 58)	32% (7; 50)
Over 18 months follow-up from dose 3 (ATP* cohort, N=6003)	27% (20; 32)	15% (-20; 39)	17% (-7; 36)
3 doses only (ATP* cohort, N=5997)			
Over 30 months follow-up from dose 3	20% (13; 27)	11% (-22; 35)	10% (-15; 30)
Over 36 months follow-up** from dose 3	18% (11; 25)	13% (-17; 35)	13% (-9; 31)
3 doses + 4th dose (ATP* cohort, N=5997)			
Over 30 months follow-up from dose 3	28% (22; 34)	17% (-14; 40)	25% (3; 42)
Over 36 months follow-up** from dose 3	27% (21; 32)	21% (-7; 42)	27% (7; 43)

*According-to-protocol (ATP) cohort: all infants immunised according to schedule, N= total number in all 3 study groups

** The follow-up period from dose 3 to study end was not the same for all subjects because the study ended on a fixed date. The median length for this follow-up period is 36 months.

Children aged 5-17 months (at first dose)

In children aged 5-17 months, the VE against first or only episode of clinical malaria over 12 months of follow-up (co-primary objective) was 56% (97.5% CI: 51; 60).

A summary of the secondary objectives pertaining to VE over different follow-up periods, in children who received three doses only or three doses plus a fourth dose, is given in Table 3.

Table 3: Vaccine efficacy in children aged 5-17 months at first dose

	Vaccine efficacy against clinical malaria (95% CI)	Vaccine efficacy against severe malaria (95% CI)	Vaccine efficacy against hospitalisation caused by malaria (95% CI)
Over 12 months follow-up from dose 3 (ATP* cohort, N=6880)	51% (47; 55)	45% (22; 60)	48% (35; 59)
Over 18 months follow-up from dose 3 (ATP* cohort, N=6885)	46% (42; 49)	36% (15; 51)	42% (29; 52)
3 doses only (ATP* cohort, N=6918)			
Over 30 months follow-up from dose 3	34% (29; 39)	2% (-28; 25)	18% (1; 32)
Over 46 months follow-up** from dose 3	26% (21; 31)	-6% (-35; 17)	12% (-5; 26)
3 doses + 4th dose (ATP* cohort, N=6918)			
Over 30 months follow-up from dose 3	46% (42; 50)	32% (10; 50)	40% (26; 52)
Over 46 months follow-up** from dose 3	39% (34; 43)	29% (6; 46)	37% (24; 49)

* According-to-protocol (ATP) cohort: all children immunised according to schedule, N= total number in all 3 study groups

** The follow-up period from dose 3 to study end was not the same for all subjects because the study ended on a fixed date. The median length for this follow-up period is 46 months.

Long-term follow-up of efficacy

The Phase III efficacy study was extended for 3 additional calendar years in 3 out of the 11 centres. Vaccine efficacy from the first vaccine dose given in the efficacy study to the end of the follow-up (median duration of follow-up: 6.2 years in infants aged 6-12 weeks at first dose and 6.8 years in children aged 5-17 months at first dose) is presented in Table 4.

Table 4: Vaccine efficacy from first vaccine dose to the end of the follow-up

	Vaccine efficacy against clinical malaria (95% CI)	Vaccine efficacy against severe malaria (95% CI)
Infants aged 6-12 weeks at first dose (ITT cohort, N= 1905)		
3 doses only	13% (4; 21)	34% (9; 53)
3 doses + 4 th dose	16% (7; 24)	31% (5; 50)
In children aged 5-17 months at first dose (ITT cohort, N= 2512).		
3 doses only	19% (11; 27)	10% (-18; 32)
3 doses + 4 th dose	24% (16; 31)	37% (15; 53)

ITT: Intent-to-treat population
N= total number of subjects

Vaccine-induced immunogenicity

No correlate of protection has currently been established.

Immunogenicity against the circumsporozoite (CS) protein

In the Phase III efficacy study, the geometric mean concentration (GMC) of antibodies against the circumsporozoite (CS) protein was measured after the third dose of Mosquirix (month 3) as well as before and after the fourth dose (months 20 and 21) in a subset within each age group.

Antibody responses for each age group are given in Table 5.

Table 5: Antibody responses to Mosquirix (anti-CS antibody)

	anti-CS antibody GMC		
	one month after the third dose (month 3) (95% CI)	before the fourth dose (month 20) (95% CI)	one month after the fourth dose (month 21) (95% CI)
Infants (aged 6-12 weeks at first dose)	N=1221	N=530	N=503
	211 EU/ml (198; 224)	6 EU/ml (5; 7)	170 EU/ml (154; 188)
Children (aged 5-17 months at first dose)	N=1034	N=442	N=426
	621 EU/ml (592; 652)	34 EU/ml (31; 39)	318 EU/ml (295; 343)

N= total number of children/infants immunised according to schedule (ATP cohort) with available results

Immunogenicity against hepatitis B

The immunogenicity of Mosquirix following three doses has been evaluated in infants aged 8-12 weeks (at first dose). One month post-vaccination in the ATP cohort, 100% of the infants were seroprotected for hepatitis B (N=141). These infants did not receive any other hepatitis B antigen-containing vaccine.

Immunogenicity in special sub-populations

HIV infected children

In the Phase III efficacy study, children were not screened for HIV infection at enrolment.

Based on clinical data on 125 children with a confirmed HIV infection, Mosquirix elicited a lower anti-CS antibody response in HIV-infected children (GMC=193 EU/ml) as compared with children of unknown HIV infection status (GMC=492 EU/ml), one month after the third dose of Mosquirix.

In another clinical study, children with HIV infection stages 1 or 2, in the context of high treatment (anti-retrovirals and co-trimoxazole) coverage, were vaccinated with 3 doses of Mosquirix (N=99) or rabies vaccine (N=101). The anti-CS antibody GMC was 329 EU/mL one month after the third dose. Over 12 months of follow-up after the third dose of Mosquirix, VE against all episodes of clinical malaria was 37% (95% CI: -27; 69).

Preterm infants

The immunogenicity of Mosquirix in 362 preterm infants born after a gestation period of less than 37 weeks (median 36 weeks, with a range of 27 to 36 weeks), was evaluated one month after the third dose. The vaccine induced a similar anti-CS response in preterm infants (GMC=262 EU/ml) as compared to infants born after at least 37 weeks of gestation (GMC=247 EU/ml).

Low weight-for-age (malnourished) children

The immune response to CS protein was comparable for normal, low and very low weight-for-age children. The efficacy of Mosquirix is not expected to vary substantially according to weight-for-age.

Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity and local tolerance.

PHARMACEUTICAL PARTICULARS

Incompatibilities

This medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

Shelf life

The expiry date is indicated on the label and packaging.

Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

Do not freeze.

Store in the original package in order to protect from light.

According to official recommendations, once the vaccine has been reconstituted, it should be maintained between 2°C to 8°C and protected from the sunlight; the remaining, unused vaccine doses must be discarded at the end of each immunisation session or after 6 hours from reconstitution, whichever comes first.

Nature and contents of container

- Powder for 2 doses in a vial (type I glass) with a stopper (bromobutyl rubber), aluminium seal with a flip-off polypropylene cap;
- 1 ml suspension for 2 doses in a vial (type I glass) with a stopper (chlorobutyl rubber), aluminium seal with a flip-off polypropylene cap.

Mosquirix is available in a pack size of 50 vials of powder plus 50 vials of suspension.

Special precautions for disposal and other handling

The powder and suspension should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or variation of appearance. If either is observed, do not administer the vaccine.

Mosquirix must be reconstituted prior to administration.

1. Withdraw the entire contents of the vial containing the suspension into a syringe.
2. Add the entire contents of the syringe into the vial containing the powder.
3. Shake gently until the powder is completely dissolved.

The reconstituted vaccine is an opalescent, colourless to pale brownish liquid.

The reconstituted vaccine should be inspected visually for any foreign particulate matter and/or variation of appearance. If either is observed, do not administer the vaccine.

After reconstitution, immediate use is recommended. If not used immediately, the multidose vial must be discarded at the end of each immunisation session or after 6 hours from reconstitution, whichever comes first.

Each dose of 0.5 ml should be withdrawn using a sterile needle and syringe; precautions should be taken to avoid contamination of the contents.

A new needle should be used to administer each individual dose of the vaccine.

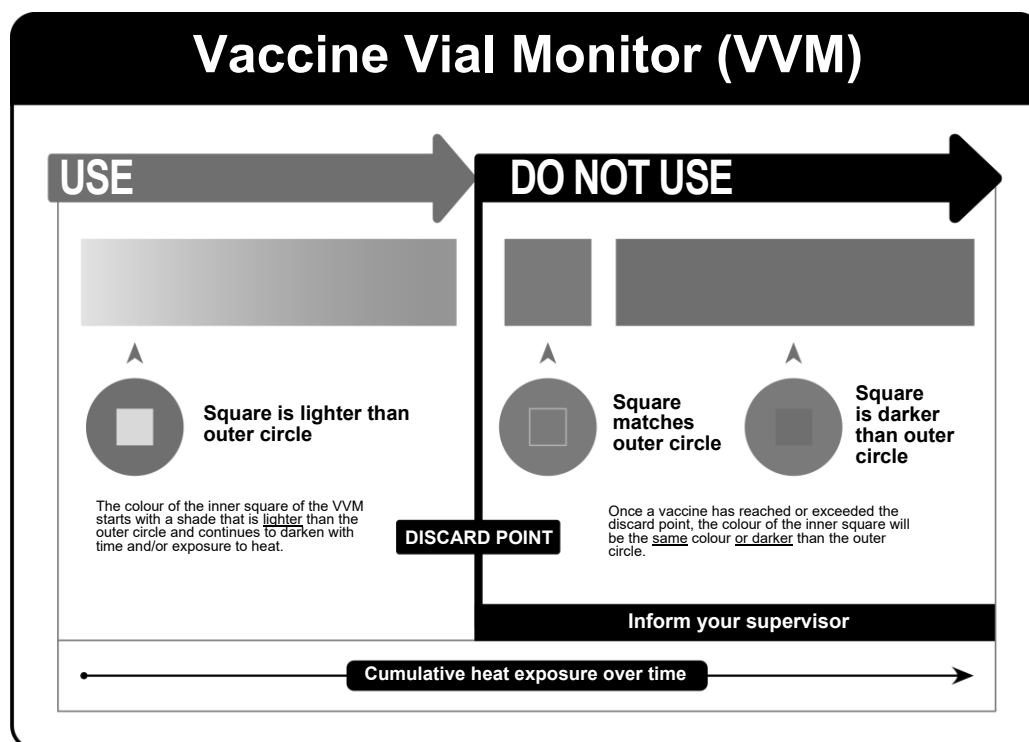
Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Vaccine Vial Monitor (see VVM infographic at the end of the leaflet)

The Vaccine Vial Monitor (VVM) is part of the label of the suspension vial used for all Mosquirix batches supplied by GlaxoSmithKline Biologicals. The colour dot that appears on the label of the suspension vial is a VVM. This is a time-temperature sensitive dot that provides an indication of the cumulative heat to which the vial has been exposed. It warns the end user when exposure to heat is likely to have degraded the vaccine beyond an acceptable level.

The interpretation of the VVM is simple. Focus on the inner square. Its colour will change progressively. As long as the colour of this square is lighter than the colour of the outer circle, then the vaccine can be used. As soon as the colour of the inner square is the same colour as the outer circle or of a darker colour than the outer circle, then the vial should be discarded.

It is absolutely critical to ensure that the storage conditions specified above (in particular the cold chain) are complied with. GlaxoSmithKline Biologicals will assume no liability in the event Mosquirix has not been stored in compliance with the storage instructions.



For further information, please contact the manufacturer.

Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies.

WHO Product Information

Version number: GDS10 / WHO Product Information 02 / Date: DD/MM/YYYY

©YYYY GSK group of companies or its licensor

Manufacturer:

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgium

Tel: (32) 2 656 81 11

INFORMATIONS SUR LE PRODUIT OMS

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Poudre et solvant Mosquirix pour suspension injectable

Vaccin contre le *Plasmodium falciparum* et l'hépatite B (recombinant, avec adjuvant)

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Après reconstitution, 1 dose (0,5 ml) contient 25 microgrammes de RTS,S^{1,2} adjuvé avec AS01_E³.

¹ Portion de la protéine circumsporozoïte de *P. falciparum* fusionnée avec l'antigène de surface de l'hépatite B (RTS) et combinée avec l'antigène de surface de l'hépatite B (S).

² Sous forme de particules de type viral (VLP) non infectieuses produites dans des cellules de levure (*Saccharomyces cerevisiae*) par la technologie de l'ADN recombinant.

³ L'adjuvant AS01_E est composé de *Quillaja saponaria* Molina, fraction 21 (QS-21) (25 microgrammes) et de 3-O-désacyl-4'-monophosphoryl lipid A (MPL) (25 microgrammes).

Excipients :

Poudre :

Saccharose, polysorbate 80, phosphate disodique dihydraté, dihydrogénophosphate de sodium dihydraté.

Suspension :

Dioléoyl phosphatidylcholine (DOPC), cholestérol, chlorure de sodium, phosphate disodique anhydre, dihydrogénophosphate de potassium, eau pour préparations injectables.

La poudre est blanche.

La suspension est un liquide opalescent, incolore à brunâtre pâle.

DONNÉES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

Le Mosquirix est indiqué pour l'immunisation active des enfants âgés de 5 à 17 mois contre le paludisme causé par *Plasmodium falciparum* et contre l'hépatite B (voir rubriques « *Posologie et mode d'administration* », « *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* » et « *Propriétés pharmacodynamiques* »).

L'utilisation du Mosquirix doit être basée sur les recommandations officielles compte tenu de l'épidémiologie du paludisme à *Plasmodium falciparum* dans les différentes zones géographiques.

Posologie et mode d'administration

Posologie

Vaccination chez les enfants âgés de 5 à 17 mois (à la première dose) :

- Trois doses, de 0,5 ml chacune, doivent être administrées avec un intervalle d'un mois.
- Une quatrième dose est recommandée 18 mois après la troisième dose.

Recommandation de l'OMS :

L'OMS recommande d'administrer la première dose de vaccin à partir de l'âge de 5 mois. Il doit y avoir un intervalle minimum de 4 semaines entre les doses. Le vaccin doit être administré selon un schéma de primovaccination à 3 doses, la quatrième dose étant administrée environ 12 à 18 mois après la troisième dose afin de prolonger la durée de la protection. Cependant, le calendrier peut être flexible pour optimiser l'administration, par exemple, en administrant la quatrième dose en même

temps que d'autres vaccins administrés au cours de la deuxième année de vie. Les enfants qui commencent leur série de vaccination doivent recevoir le schéma à 4 doses.

Autre population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité du Mosquirix chez les enfants âgés de moins de 6 semaines et de plus de 17 mois (lors de la première dose) n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Le Mosquirix doit être réalisé par injection intramusculaire uniquement.

Le muscle deltoïde est le site d'injection privilégié chez les enfants âgés de 5 mois et plus (voir rubriques « *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* » et « *Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions* »).

Pour obtenir des instructions sur la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique « *Précautions particulières d'élimination et manipulation* ».

Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « *Composition qualitative et quantitative* ».

Hypersensibilité à une dose antérieure de Mosquirix ou aux vaccins contre l'hépatite B.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Un traitement et une surveillance médicale appropriés doivent toujours être facilement accessibles en cas d'événement anaphylactique après l'administration du vaccin.

Une bonne pratique clinique consiste à faire précéder la vaccination d'un examen des antécédents médicaux (notamment en ce qui concerne les vaccinations antérieures et la survenue éventuelle d'effets indésirables) et à réaliser un examen clinique.

Comme avec d'autres vaccins, la vaccination par le Mosquirix doit être reportée chez les sujets atteints d'une maladie fébrile aiguë sévère. La présence d'une infection mineure, telle qu'un rhume, ne doit pas entraîner le report de la vaccination.

Des antécédents de convulsions fébriles ou des antécédents familiaux de convulsions ne constituent pas une contre-indication à l'utilisation de Mosquirix. Les personnes vaccinées, en particulier celles ayant des antécédents de convulsions fébriles, doivent être suivies de près, car une fièvre liée au vaccin peut survenir après la vaccination (voir rubrique « *Effets indésirables* »). En cas de fièvre, des mesures antipyrétiques doivent être instaurées conformément aux directives locales.

Une fièvre peut survenir après chaque dose de Mosquirix (voir rubrique « *Effets indésirables* »). Les données cliniques obtenues avec d'autres vaccins pédiatriques suggèrent que l'utilisation prophylactique de paracétamol pourrait réduire la réponse immunitaire aux antigènes vaccinaux. La pertinence clinique de cette observation reste inconnue. En l'absence de données cliniques avec Mosquirix, l'utilisation systématique de médicaments antipyrétiques prophylactiques avant la vaccination n'est pas recommandée.

Protection contre le paludisme à P. falciparum

Le Mosquirix ne fournit pas une protection complète contre le paludisme causé par *P. falciparum* (voir rubrique « *Propriétés pharmacodynamiques* »).

La protection contre le paludisme à *P. falciparum* s'affaiblit avec le temps et la vaccination peut retarder l'acquisition de l'immunité naturelle (voir rubrique « *Propriétés pharmacodynamiques* »). Si des symptômes compatibles avec le paludisme apparaissent, un diagnostic et un traitement appropriés doivent être recherchés.

Les données concernant l'efficacité du Mosquirix sont limitées aux enfants d'Afrique subsaharienne.

Le Mosquirix ne protège pas contre le paludisme causé par des agents pathogènes autres que *Plasmodium falciparum*.

L'utilisation d'autres mesures de contrôle du paludisme recommandées localement ne doit pas être interrompue.

Protection contre l'hépatite B

Le Mosquirix ne doit pas être utilisé pour la prévention de l'hépatite B dans les contextes où la prévention contre le paludisme causé par *P. falciparum* n'est pas recherchée. Une réponse immunitaire contre l'hépatite B peut ne pas être obtenue chez tous les sujets vaccinés (voir rubrique « *Propriétés pharmacodynamiques* »).

Le Mosquirix ne protégera pas contre l'hépatite causée par d'autres agents pathogènes que le virus de l'hépatite B.

Méningite

Dans les études cliniques, des cas de méningite (toute étiologie confondue) ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe vacciné avec trois doses de Mosquirix jusqu'à 20 mois après la dose 1 (27 cas sur 11 439 personnes vaccinées) que dans le groupe témoin (4 cas sur 6 096 personnes vaccinées). Aucun lien de causalité avec le vaccin n'a été établi.

Médicaments immunosuppresseurs systémiques et immunodéficience

Il n'existe pas de données chez les enfants recevant un traitement immunosuppresseur ou chez les enfants présentant des immunodéficiences autres que l'infection par le VIH. Chez ces enfants, on ne peut exclure une altération de l'efficacité. Les données disponibles chez les enfants infectés par le VIH sont limitées (voir rubriques « *Effets indésirables* » et « *Propriétés pharmacodynamiques* »).

Précautions d'emploi

Ne pas administrer le vaccin par voie intravasculaire, intradermique ou sous-cutanée.

Patients présentant un risque de saignement

Comme pour les autres vaccins administrés par voie intramusculaire, le Mosquirix doit être administré avec précaution aux personnes présentant une thrombocytopénie ou tout trouble de la coagulation, car des saignements peuvent survenir après une administration intramusculaire à ces sujets.

Nourrissons prématurés

Le risque potentiel d'apnée et la nécessité d'une surveillance respiratoire pendant 48 à 72 h doivent être pris en compte lors de l'administration des trois premières doses aux grands prématurés (nés ≤ 28 semaines de gestation) qui restent hospitalisés au moment de la vaccination, et particulièrement pour ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire.

Teneur en sodium et en potassium

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans potassium ».

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Utilisation avec d'autres vaccins

Si le Mosquirix doit être administré en même temps qu'un autre vaccin injectable, les vaccins doivent toujours être administrés à des sites d'injection différents.

Le Mosquirix peut être administré en concomitance avec l'un des vaccins monovalents ou combinés suivants : diphtérie (D), tétanos (T), coqueluche à germes entiers (Pw), coqueluche acellulaire (Pa), hépatite B (HepB), *Haemophilus influenzae* de type b (Hib), poliomyélite orale (OPV), rougeole, rubéole, fièvre jaune, rotavirus et vaccins antipneumococciques conjugués (PCV). L'administration concomitante du Mosquirix et du PCV augmente le risque de fièvre dans les 7 jours suivant la vaccination (voir rubrique « *Effets indésirables* »).

L'administration concomitante de vaccins antirotavirus et de vaccins antipneumococciques conjugués avec le Mosquirix peut réduire la réponse anticorps à l'antigène circumsporozoïte (CS) de Mosquirix. L'impact de cette observation sur le niveau de protection induit par le Mosquirix est actuellement inconnu.

Utilisation avec des médicaments immunosuppresseurs systémiques

En l'absence de données, on ne peut exclure que l'efficacité soit altérée chez les enfants recevant un traitement immunosuppresseur.

Administration prophylactique d'antipyrétiques

Voir la section « *Mises en garde spéciales et précautions d'emploi* ».

Grossesse et allaitement

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation du Mosquirix chez la femme enceinte. Aucune étude animale n'a été réalisée avec le Mosquirix en ce qui concerne la toxicité sur la reproduction.

Le Mosquirix n'est pas destiné à être utilisé chez les femmes en âge de procréer.

Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Dans les études cliniques, l'effet indésirable le plus grave associé au Mosquirix était les convulsions fébriles (dans les 7 jours suivant la vaccination) (0,1 %). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la fièvre (27 %), l'irritabilité (14 %) et les réactions au site d'injection telles que douleur (16 %) et gonflement (7 %).

Liste des effets indésirables

Effets indésirables après 3 doses

Le profil de sécurité présenté dans le Tableau 1 est basé sur une analyse groupée de plus de 11 000 enfants (âgés de 6 semaines à 17 mois lors de la première dose) qui ont été vaccinés dans des études cliniques avec 3 doses de Mosquirix.

Les effets indésirables rapportés sont listés selon la fréquence suivante :

Très fréquent	≥ 1/10
Fréquent	≥ 1/100 à < 1/10
Peu fréquent	≥ 1/1 000 à < 1/100

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés après 3 doses du vaccin

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques	Très fréquent	Irritabilité
Affections du système nerveux	Fréquent	Somnolence
	Peu fréquent	Convulsions fébriles (dans les 7 jours suivant la vaccination)
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Diarrhée
	Peu fréquent	Vomissements
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fièvre, réactions au site d'injection (y compris gonflement, érythème et douleur)
	Peu fréquent	Induration au site d'injection

Autres populations particulières

Enfants infectés par le VIH

Les données issues des études cliniques suggèrent que les enfants infectés par le VIH sont plus susceptibles de présenter une réactogénicité locale et systémique (douleur et érythème au site d'injection, fièvre, somnolence, irritabilité, diminution de l'appétit) par rapport aux enfants dont le statut sérologique pour le VIH est inconnu.

Description de certains effets indésirables

Fièvre

Dans une étude clinique menée chez des nourrissons âgés de 8 à 12 semaines, de la fièvre a été rapportée plus fréquemment chez les nourrissons recevant le PCV en co-administration avec Mosquirix, DTPa/Hib et OPV simultanément (26 %), par rapport aux nourrissons recevant uniquement Mosquirix, DTPa/Hib et OPV (14 %). La fréquence de la fièvre de grade 3 lors de la co-administration (définie par une température axillaire > 39,0 °C) était ≤ 1 %.

Effets indésirables après la 4^e dose

Les données cliniques chez plus de 4 200 enfants ayant reçu une quatrième dose de Mosquirix montrent que, suite à cette dose, une diminution de l'appétit a été rapportée plus fréquemment (très fréquent) par rapport aux taux observés après les trois premières doses. Tous les autres effets indésirables sont survenus à une fréquence identique ou inférieure à celle rapportée dans le Tableau 1.

Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller les fonctions vitales et d'envisager un traitement symptomatique.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Propriétés pharmacodynamiques

Mécanisme d'action

Le Mosquirix est un vaccin préérythrocytaire destiné à limiter la capacité de *Plasmodium falciparum* à infecter, à mûrir et à se multiplier dans le foie en suscitant une immunité humorale et cellulaire contre la protéine circumsporozoïte (CS), qui est abondamment présente à la surface du sporozoïte.

Le Mosquirix induit des anticorps contre l'antigène de surface de l'hépatite B (anticorps anti-HBs).

Effacité du vaccin

Dans une étude de phase III, randomisée, contrôlée, en double aveugle, menée dans 11 centres de 7 pays d'Afrique subsaharienne, présentant une large gamme d'intensités de transmission, plus de 15 000 enfants de deux groupes d'âge (6-12 semaines et 5-17 mois) ont été inclus pour évaluer l'efficacité et la sécurité du Mosquirix administré selon un schéma de 0, 1, 2 mois. En outre, plus de 4 200 enfants (y compris des enfants des deux groupes d'âge) ont reçu une quatrième dose, administrée 18 mois après la troisième dose.

Les enfants de la tranche d'âge 6-12 semaines ont reçu le Mosquirix en même temps que les vaccins DTPw-HepB+Hib et OPV.

L'objectif principal de l'étude était l'efficacité contre le premier ou le seul épisode de paludisme clinique sur une période de suivi de 12 mois après trois doses dans chaque groupe d'âge.

Les objectifs secondaires comprenaient l'efficacité contre tous les épisodes de paludisme clinique, l'efficacité contre le paludisme sévère et l'efficacité contre les hospitalisations dues au paludisme sur différentes périodes de suivi après trois doses dans chaque groupe d'âge.

L'efficacité du Mosquirix a été évaluée dans un contexte de couverture élevée en moustiquaires imprégnées d'insecticide (86 % dans la tranche d'âge 6-12 semaines et 78 % dans la tranche d'âge 5-17 mois).

Nourrissons âgés de 6 à 12 semaines (lors de la première dose)

Chez les nourrissons âgés de 6 à 12 semaines, l'efficacité du vaccin (EV) contre le premier ou le seul épisode de paludisme clinique sur 12 mois de suivi (objectif co-principal) était de 31 % (IC à 97,5 % : 24 ; 38).

Un résumé des objectifs secondaires relatifs à l'EV sur différentes périodes de suivi, chez les nourrissons ayant reçu trois doses uniquement ou trois doses plus une quatrième dose, est présenté dans le tableau 2.

Tableau 2 : Efficacité du vaccin chez les nourrissons âgés de 6 à 12 semaines à la première dose

	Efficacité du vaccin contre tous les épisodes de paludisme clinique (IC à 95 %)	Efficacité du vaccin contre le paludisme sévère (IC à 95 %)	Efficacité du vaccin contre les hospitalisations dues au paludisme (IC à 95 %)
Suivi de 12 mois à partir de la dose 3 (cohorte ATP*, N = 6 003)	33 % (26 ; 39)	37 % (5 ; 58)	32 % (7 ; 50)
Suivi de 18 mois à partir de la dose 3 (cohorte ATP*, N = 6 003)	27 % (20 ; 32)	15 % (-20 ; 39)	17 % (-7 ; 36)
3 doses uniquement (cohorte ATP*, N = 5 997)			
Suivi de 30 mois à partir de la dose 3	20 % (13 ; 27)	11 % (-22 ; 35)	10 % (-15 ; 30)
Suivi de 36 mois** à partir de la dose 3	18 % (11 ; 25)	13 % (-17 ; 35)	13 % (-9 ; 31)
3 doses + 4^e dose (cohorte ATP*, N = 5 997)			
Suivi de 30 mois à partir de la dose 3	28 % (22 ; 34)	17 % (-14 ; 40)	25 % (3 ; 42)
Suivi de 36 mois** à partir de la dose 3	27 % (21 ; 32)	21 % (-7 ; 42)	27 % (7 ; 43)

* Cohorte conforme au protocole (ATP) : tous les nourrissons vaccinés conformément au calendrier, N = nombre total dans les 3 groupes d'étude

** La période de suivi entre la troisième dose et la fin de l'étude n'était pas la même pour tous les sujets car l'étude s'est terminée à une date fixe. La durée médiane de cette période de suivi est de 36 mois.

Enfants âgés de 5 à 17 mois (lors de la première dose)

Chez les enfants âgés de 5 à 17 mois, l'EV contre le premier ou le seul épisode de paludisme clinique sur 12 mois de suivi (objectif co-principal) était de 56 % (IC à 97,5 % : 51 ; 60).

Un résumé des objectifs secondaires relatifs à l'EV sur différentes périodes de suivi, chez les enfants ayant reçu trois doses uniquement ou trois doses plus une quatrième dose, est présenté dans le tableau 3.

Tableau 3 : Efficacité du vaccin chez les enfants âgés de 5 à 17 mois à la première dose

	Efficacité du vaccin contre le paludisme clinique (IC à 95 %)	Efficacité du vaccin contre le paludisme sévère (IC à 95 %)	Efficacité du vaccin contre les hospitalisations dues au paludisme (IC à 95 %)
Suivi sur 12 mois à partir de la dose 3 (cohorte ATP*, N = 6 880)	51 % (47 ; 55)	45 % (22 ; 60)	48 % (35 ; 59)
Suivi de 18 mois à partir de la dose 3 (cohorte ATP*, N = 6 885)	46 % (42 ; 49)	36 % (15 ; 51)	42 % (29 ; 52)
3 doses uniquement (cohorte ATP*, N = 6 918)			
Suivi de 30 mois à partir de la dose 3	34 % (29 ; 39)	2 % (-28 ; 25)	18 % (1 ; 32)
Suivi sur 46 mois** à partir de la dose 3	26 % (21 ; 31)	-6 % (-35 ; 17)	12 % (-5 ; 26)
3 doses + 4^e dose (cohorte ATP*, N = 6 918)			
Suivi de 30 mois à partir de la dose 3	46 % (42 ; 50)	32 % (10 ; 50)	40 % (26 ; 52)
Suivi sur 46 mois** à partir de la dose 3	39 % (34 ; 43)	29 % (6 ; 46)	37 % (24 ; 49)

* Cohorte conforme au protocole (ATP) : tous les enfants vaccinés conformément au calendrier, N = nombre total dans les 3 groupes d'étude

** La période de suivi entre la troisième dose et la fin de l'étude n'était pas la même pour tous les sujets car l'étude s'est terminée à une date fixe. La durée médiane de cette période de suivi est de 46 mois.

Suivi à long terme de l'efficacité

L'étude d'efficacité de phase III a été prolongée pendant 3 années civiles supplémentaires dans 3 des 11 centres. L'efficacité du vaccin depuis la première dose administrée dans l'étude d'efficacité jusqu'à la fin du suivi (durée médiane du suivi : 6,2 ans chez les nourrissons âgés de 6 à 12 semaines à la première dose et 6,8 ans chez les enfants âgés de 5 à 17 mois à la première dose) est présentée dans le tableau 4.

Tableau 4 : Efficacité du vaccin de la première dose de vaccin à la fin du suivi

	Efficacité du vaccin contre le paludisme clinique (IC à 95 %)	Efficacité du vaccin contre le paludisme sévère (IC à 95 %)
Nourrissons âgés de 6 à 12 semaines lors de la première dose (cohorte ITT, N = 1 905)		
3 doses uniquement	13 % (4 ; 21)	34 % (9 ; 53)
3 doses + 4 ^e dose	16 % (7 ; 24)	31 % (5 ; 50)
Enfants âgés de 5 à 17 mois lors de la première dose (cohorte ITT, N = 2 512).		
3 doses uniquement	19 % (11 ; 27)	10 % (-18 ; 32)
3 doses + 4 ^e dose	24 % (16 ; 31)	37 % (15 ; 53)

ITT : population en intention de traiter
N = nombre total de sujets

Immunogénicité induite par le vaccin

Aucune corrélation en matière de protection n'a été établie à ce jour.

Immunogénicité contre la protéine circumsporozoïte (CS)

Dans l'étude d'efficacité de phase III, la concentration moyenne géométrique (CMG) des anticorps dirigés contre la protéine circumsporozoïte (CS) a été mesurée après la troisième dose de Mosquirix (mois 3), ainsi qu'avant et après la quatrième dose (mois 20 et 21) dans un sous-ensemble de chaque groupe d'âge.

Les réponses en anticorps pour chaque groupe d'âge sont présentées dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Réponses en anticorps dirigés contre le Mosquirix (anticorps anti-CS)

	CMG des anticorps anti-CS		
	Un mois après la troisième dose (mois 3) (IC à 95 %)	Avant la quatrième dose (mois 20) (IC à 95 %)	Un mois après la quatrième dose (mois 21) (IC à 95 %)
Nourrissons (âgés de 6 à 12 semaines lors de la première dose)	N = 1 221	N = 530	N = 503
	211 UE/ml (198 ; 224)	6 UE/ml (5 ; 7)	170 UE/ml (154 ; 188)
Enfants (âgés de 5 à 17 mois lors de la première dose)	N = 1 034	N = 442	N = 426
	621 UE/ml (592 ; 652)	34 UE/ml (31 ; 39)	318 UE/ml (295 ; 343)

N = nombre total d'enfants/de nourrissons vaccinés conformément au calendrier (cohorte ATP) avec des résultats disponibles

Immunogénicité contre l'hépatite B

L'immunogénicité du Mosquirix après trois doses a été évaluée chez des nourrissons âgés de 8 à 12 semaines (lors de la première dose). Un mois après la vaccination dans la cohorte ATP, 100 % des nourrissons étaient séroprotégés contre l'hépatite B (N = 141). Ces nourrissons n'ont reçu aucun autre vaccin contenant l'antigène de l'hépatite B.

Immunogénicité dans des sous-populations particulières

Enfants infectés par le VIH

Dans l'étude d'efficacité de phase III, les enfants n'ont pas été soumis à un dépistage de l'infection par le VIH lors de l'inclusion.

Sur la base de données cliniques portant sur 125 enfants dont l'infection par le VIH a été confirmée, le Mosquirix a suscité une réponse en anticorps anti-CS plus faible chez les enfants infectés par le VIH (CMG = 193 UE/ml) que chez les enfants dont le statut infectieux par le VIH était inconnu (CMG = 492 UE/ml), un mois après la troisième dose de Mosquirix.

Dans une autre étude clinique, des enfants infectés par le VIH aux stades 1 ou 2, dans un contexte de couverture thérapeutique élevée (antirétroviraux et cotrimoxazole), ont été vaccinés avec 3 doses de Mosquirix (N = 99) ou de vaccin antirabique (N = 101). La CMG en anticorps anti-CS était de 329 UE/ml un mois après la troisième dose. Sur les 12 mois de suivi après la troisième dose de Mosquirix, l'efficacité du vaccin contre tous les épisodes de paludisme clinique était de 37 % (IC à 95 % : -27 ; 69).

Nourrissons prématurés

L'immunogénicité du Mosquirix chez 362 nourrissons prématurés nés après une période de gestation inférieure à 37 semaines (médiane de 36 semaines, fourchette de 27 à 36 semaines) a été évaluée un mois après la troisième dose. Le vaccin a induit une réponse anti-CS similaire chez les nourrissons prématurés (CMG = 262 UE/ml) par rapport aux nourrissons nés après au moins 37 semaines de gestation (CMG = 247 UE/ml).

Enfants de faible poids pour l'âge (malnutris)

La réponse immunitaire à la protéine CS était comparable chez les enfants de poids normal, faible et très faible pour l'âge. L'efficacité du Mosquirix ne devrait pas varier de façon importante en fonction du poids pour l'âge.

Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et tolérance locale, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Durée de conservation

La date de péremption est indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage.

Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Selon les recommandations officielles, une fois que le vaccin a été reconstitué, il doit être maintenu entre 2 °C et 8 °C et à l'abri de la lumière du soleil ; les doses restantes de vaccin inutilisé doivent être éliminées à la fin de chaque séance de vaccination ou 6 heures après la reconstitution, selon la première éventualité.

Nature et contenu de l'emballage extérieur

- Poudre pour 2 doses dans un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc bromobutyle), d'un opercule en aluminium avec capsule amovible en polypropylène ;
- Suspension de 1 ml pour 2 doses dans un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc bromobutyle), d'un opercule en aluminium avec capsule amovible en polypropylène.

Le Mosquirix est disponible en boîte de 50 flacons de poudre plus 50 flacons de suspension.

Précautions particulières de manipulation et d'élimination

La poudre et la suspension doivent être inspectées visuellement pour détecter toute matière particulière étrangère et/ou toute variation de l'apparence. Si l'un ou l'autre est observé, ne pas administrer le vaccin.

Le Mosquirix doit être reconstitué avant l'administration.

1. Prélever la totalité du contenu du flacon contenant la suspension dans une seringue.
2. Ajouter tout le contenu de la seringue dans le flacon contenant la poudre.
3. Agiter doucement jusqu'à dissolution complète de la poudre.

Le vaccin reconstitué est un liquide opalescent, incolore à brunâtre pâle.

Le vaccin reconstitué doit être inspecté visuellement pour détecter toute matière particulaire étrangère et/ou toute variation de l'apparence. Si l'un ou l'autre est observé, ne pas administrer le vaccin.

Après reconstitution, il est recommandé d'utiliser le vaccin immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, le flacon multidose doit être jeté à la fin de chaque séance de vaccination ou 6 heures après la reconstitution, selon la première éventualité.

Chaque dose de 0,5 ml doit être prélevée à l'aide d'une aiguille et d'une seringue stériles ; des précautions doivent être prises pour éviter la contamination du contenu.

Une nouvelle aiguille doit être utilisée pour administrer chaque dose individuelle du vaccin.

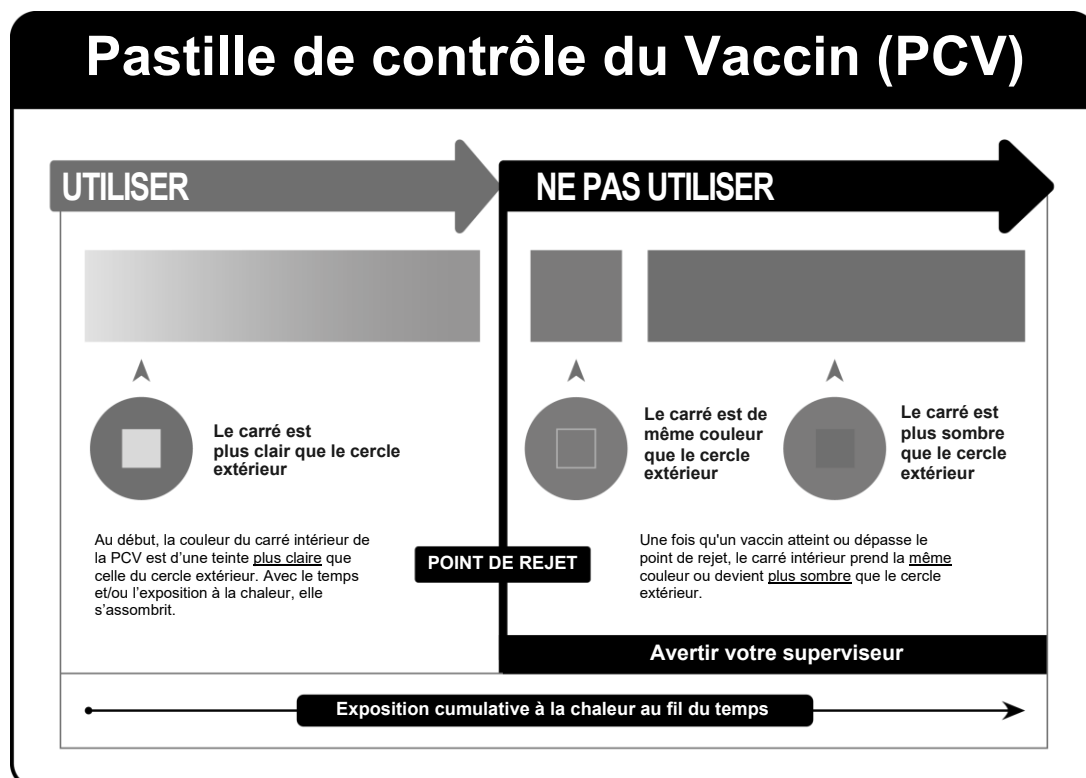
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Pastille de Contrôle du Vaccin (voir l'infographie de la PCV à la fin de la notice)

La pastille de contrôle du vaccin (PCV) fait partie de l'étiquette du flacon de suspension utilisé pour tous les lots de Mosquirix fournis par GlaxoSmithKline Biologicals. Le point de couleur qui apparaît sur l'étiquette du flacon de suspension est une PCV. Il s'agit d'un point sensible à la température et au temps qui fournit une indication de la chaleur cumulée à laquelle le flacon a été exposé. Il avertit l'utilisateur final lorsque l'exposition à la chaleur est susceptible d'avoir dégradé le vaccin au-delà d'un niveau acceptable.

L'interprétation de la PCV est simple. Observez le carré intérieur. Sa couleur va progressivement changer. Tant que la couleur de ce carré est plus claire que la couleur du cercle extérieur, le vaccin peut être utilisé. Dès que la couleur du carré intérieur est identique à celle du cercle extérieur ou plus foncée que celui-ci, le flacon doit être jeté.

Il est absolument essentiel de s'assurer que les conditions de stockage spécifiées ci-dessus (notamment la chaîne du froid) sont respectées. GlaxoSmithKline Biologicals décline toute responsabilité si le Mosquirix n'a pas été conservé conformément aux instructions de conservation.



Pour des renseignements supplémentaires, veuillez vous adresser au fabricant.

Les marques déposées sont détenues, en pleine propriété ou sous licence, par le groupe GSK.

WHO Product Information

Version number: GDS10 / WHO PI 02 / Date: DD/MM/YYYY

©YYYY GSK group of companies or its licensor

Manufacturer:

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgique

Tel. : (32) 2 656 81 11

INFORMAÇÕES SOBRE O PRODUTO – OMS

NOME DO MEDICAMENTO

Mosquirix pó e suspensão para suspensão injetável

Vacina contra *Plasmodium falciparum* e hepatite B (recombinante, adjuvantada)

COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Após a reconstituição, 1 dose (0,5 ml) contém 25 microgramas de RTS,S^{1,2} adjuvantada com AS01E³.

¹ Porção da proteína circunsporozoíta de *P. falciparum* fundida com o antígeno de superfície da hepatite B (RTS) e combinada com o antígeno de superfície da hepatite B (S)

² Na forma de partículas semelhantes a vírus (virus-like particles, VLPs) não infecciosas produzidas em células de levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) por tecnologia de DNA recombinante

³ O adjuvante AS01E é composto por *Quillaja saponaria* Molina, fração 21 (QS-21) (25 microgramas) e 3-O-desacil-4'-monofosforil lipídio A (MPL) (25 microgramas)

Excipientes:

Pó:

Sacarose, polissorbato 80, fosfato dissódico di-hidratado, di-hidrogenofosfato de sódio di-hidratado.

Suspensão:

Dioléoil fosfatidilcolina (DOPC), colesterol, cloreto de sódio, fosfato dissódico anidro, di-hidrogenofosfato de potássio, água para injeções.

O pó é branco.

A suspensão é um líquido opalescente, incolor a marrom claro.

INFORMAÇÕES CLÍNICAS

Indicações terapêuticas

A Mosquirix é indicada para imunização ativa de crianças de 5 a 17 meses de idade contra malária causada por *Plasmodium falciparum* e contra hepatite B (consulte as seções *Posologia e modo de administração*, *Advertências e precauções especiais de utilização* e *Propriedades farmacodinâmicas*).

O uso da Mosquirix deve ser baseado em recomendações oficiais considerando a epidemiologia da malária por *Plasmodium falciparum* em diferentes áreas geográficas.

Posologia e modo de administração

Posologia

Vacinação em crianças de 5 a 17 meses de idade (na primeira dose):

- Três doses, cada uma de 0,5 ml, devem ser administradas em intervalos mensais.
- Recomenda-se uma quarta dose 18 meses após a terceira dose.

Recomendação da OMS:

A OMS recomenda que a primeira dose da vacina seja administrada a partir dos 5 meses de idade. Deve haver um intervalo mínimo de 4 semanas entre as doses. A vacina deve ser administrada em um cronograma primário de 3 doses, com uma quarta dose fornecida aproximadamente 12 a 18 meses após a terceira dose, para prolongar a duração da proteção. No entanto, pode haver flexibilidade no cronograma para otimizar a administração, por exemplo, para alinhar a quarta dose com outras vacinas administradas no segundo ano de vida. As crianças que começarem a série de vacinação devem completar o cronograma de 4 doses.

Outra população pediátrica:

A segurança e a eficácia da Mosquirix em crianças com menos de 6 semanas ou mais de 17 meses de idade (na primeira dose) não foram estabelecidas.

Modo de administração

A Mosquirix destina-se apenas para injeção intramuscular.

O músculo deltoide é o local preferido para injeção em crianças com 5 meses de idade ou mais (consulte as seções *Advertências e precauções especiais de utilização* e *Interações medicamentosas e outras formas de interação*).

Para instruções sobre a reconstituição do medicamento antes da administração, consulte a seção *Precauções especiais de eliminação e manuseamento*.

Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes listados na seção *Composição qualitativa e quantitativa*.

Hipersensibilidade a uma dose anterior das vacinas Mosquirix ou contra a hepatite B.

Advertências e precauções especiais de utilização

Tratamento médico adequado e supervisão devem estar sempre prontamente disponíveis em caso de um evento anafilático após a administração da vacina.

É uma boa prática clínica preceder a vacinação por uma análise do histórico médico (especialmente em relação à vacinação anterior e possível ocorrência de efeitos indesejáveis) e um exame clínico.

Assim como ocorre com outras vacinas, a vacinação com Mosquirix deve ser adiada em pessoas que sofrem de uma doença febril grave aguda. A presença de uma infecção leve, como um resfriado, não deve resultar no adiamento da vacinação.

Um histórico de convulsões febris ou um histórico familiar de convulsões não constitui contraindicação para o uso de Mosquirix. Pessoas vacinadas, especialmente aquelas com histórico de convulsões febris, devem ser acompanhadas de perto, pois a febre relacionada à vacina pode ocorrer após a vacinação (consulte a seção *Efeitos indesejáveis*). Em caso de febre, medidas antipiréticas devem ser iniciadas de acordo com as diretrizes locais.

Febre pode ocorrer após cada dose de Mosquirix (consulte a seção *Efeitos indesejáveis*). Dados clínicos gerados com outras vacinas pediátricas sugerem que o uso profilático de paracetamol pode reduzir a resposta imunológica aos antígenos da vacina. A relevância clínica desta observação permanece desconhecida. Portanto, na ausência de dados clínicos com Mosquirix, o uso rotineiro de medicamentos antipiréticos profiláticos antes da vacinação não é recomendado.

Proteção contra malária por P. falciparum

A Mosquirix não fornece proteção completa contra malária causada por *P. falciparum* (consulte a seção *Propriedades farmacodinâmicas*).

A proteção contra malária por *P. falciparum* diminui ao longo do tempo, e a vacinação pode retardar a aquisição da imunidade natural (consulte a seção *Propriedades farmacodinâmicas*). Se sintomas compatíveis com malária se desenvolverem, deve-se buscar diagnóstico e tratamento adequados.

Os dados sobre a eficácia da Mosquirix são limitados a crianças da África Subsaariana.

A Mosquirix não protegerá contra malária causada por patógenos que não sejam o *Plasmodium falciparum*.

O uso de outras medidas de controle da malária recomendadas localmente não deve ser interrompido.

Proteção contra hepatite B

A Mosquirix não deve ser usada para a prevenção da hepatite B em situações em que a prevenção contra a malária causada por *P. falciparum* não é procurada. Uma resposta imune contra a hepatite B pode não ser induzida em todos os vacinados (consulte a seção *Propriedades farmacodinâmicas*). A Mosquirix não protegerá contra a hepatite causada por patógenos que não sejam o vírus da hepatite B.

Meningite

Em estudos clínicos, meningite (qualquer etiologia) foi relatada mais frequentemente no grupo vacinado com três doses de Mosquirix até 20 meses após a dose 1 (27 casos de 11.439 vacinados) em comparação com o grupo de controle (4 casos de 6.096 vacinados). Não foi estabelecida uma relação causal com a vacina.

Medicações imunossupressoras sistêmicas e imunodeficiência

Não há dados em crianças recebendo tratamento imunossupressor ou crianças com imunodeficiências além da infecção por HIV. Nessas crianças, não se pode descartar o comprometimento da eficácia. Estão disponíveis dados limitados sobre crianças infectadas por HIV (consulte as seções *Efeitos indesejáveis* e *Propriedades farmacodinâmicas*).

Precauções de uso

Não administre a vacina por via intravascular, intradérmica ou subcutânea.

Pacientes com risco de sangramento

Assim como com outras vacinas administradas por via intramuscular, a Mosquirix deve ser administrada com cautela a indivíduos com trombocitopenia ou qualquer distúrbio de coagulação, uma vez que pode ocorrer sangramento após uma administração intramuscular a essas pessoas.

Bebês prematuros

O risco potencial de apneia e a necessidade de monitoramento respiratório por 48 a 72 horas devem ser considerados ao administrar as primeiras três doses a bebês muito prematuros (nascidos com ≤ 28 semanas de gestação) que estiverem hospitalizados no momento da vacinação e, particularmente, para aqueles com histórico prévio de imaturidade respiratória.

Teor de sódio e potássio

Esta vacina contém menos de 1 mmol (39 mg) de potássio por dose, ou seja, é essencialmente “sem potássio”.

Esta vacina contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por dose, ou seja, é essencialmente “sem sódio”.

Interações medicamentosas e outras formas de interação

Uso com outras vacinas

Se a Mosquirix for administrada ao mesmo tempo em que outra vacina injetável, as vacinas devem sempre ser administradas em locais de injeção diferentes.

A Mosquirix pode ser administrada concomitantemente com qualquer uma das seguintes vacinas monovalentes ou combinadas, incluindo difteria (D), tétano (T), pertussis de células inteiras (Pw), pertussis acelular (Pa), hepatite B (HepB), *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), pólio oral (OPV), sarampo, rubéola, febre amarela, rotavírus e vacinas pneumocócicas conjugadas (pneumococcal

conjugate vaccines, PCV). A coadministração de Mosquirix com PCV aumenta o risco de febre em até 7 dias após a vacinação (consulte a seção *Efeitos indesejáveis*).

A administração concomitante de vacinas contra rotavírus e pneumocócica conjugada com Mosquirix pode reduzir a resposta de anticorpos ao antígeno da circunsporozoíta (CS) da Mosquirix. O impacto dessa observação sobre o nível de proteção induzido pela Mosquirix é atualmente desconhecido.

Uso com medicações imunossupressoras sistêmicas

Na ausência de dados, não se pode descartar que a eficácia está comprometida em crianças recebendo tratamento imunossupressor.

Administração profilática de antipiréticos

Consulte a seção *Advertências e precauções especiais de utilização*.

Gravidez e aleitamento

Não há dados ou há dados limitados sobre o uso de Mosquirix em mulheres grávidas.

Não foram realizados estudos com Mosquirix em animais com relação à toxicidade reprodutiva.

A Mosquirix não se destina ao uso em mulheres com potencial para engravidar.

Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em estudos clínicos, a reação adversa mais séria associada à Mosquirix foram convulsões febris (em até 7 dias após a vacinação) (0,1%). As reações adversas mais comumente relatadas foram febre (27%), irritabilidade (14%) e reações no local da injeção, como dor (16%) e inchaço (7%).

Lista tabulada de reações adversas

Reações adversas após 3 doses

O perfil de segurança apresentado na Tabela 1 está baseado em uma análise agrupada de mais de 11.000 crianças (com idade entre 6 semanas e 17 meses na primeira dose) que foram vacinadas em estudos clínicos com 3 doses de Mosquirix.

As reações adversas relatadas estão listadas de acordo com a seguinte frequência:

Muito comum	$\geq 1/10$
Comum	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Incomum	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Tabela 1: Reações adversas relatadas após 3 doses da vacina

Classe de sistema orgânico	Frequência	Reações adversas
Distúrbios metabólicos e nutricionais	Comum	Apetite diminuído
Distúrbios psiquiátricos	Muito comum	Irritabilidade
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Sonolência
	Incomum	Convulsões febris (em até 7 dias após a vacinação)
Distúrbios gastrintestinais	Comum	Diarreia
	Incomum	Vômito
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Muito comum	Febre, reações no local da injeção (incluindo inchaço, eritema e dor)
	Incomum	Tumefação no local da injeção

Outras populações especiais

Crianças infectadas por HIV

Dados de estudos clínicos sugerem que crianças infectadas por HIV têm maior probabilidade de apresentar reatogenicidade local e sistêmica (dor no local da injeção e eritema no local da injeção, febre, sonolência, irritabilidade, diminuição do apetite) em comparação com crianças com situação desconhecida de infecção por HIV.

Descrição de reações adversas selecionadas

Febre

Em um estudo clínico em bebês com idade entre 8 e 12 semanas, febre foi relatada mais frequentemente em bebês recebendo PCV em coadministração com Mosquirix, DTPa/Hib e OPV simultaneamente (26%), em comparação com bebês recebendo apenas Mosquirix, DTPa/Hib e OPV (14%). A frequência de febre de grau 3 na coadministração (definida como temperatura axilar > 39,0 °C) foi ≤ 1%.

Reações adversas após a 4.^a dose

Os dados clínicos de mais de 4.200 crianças que receberam uma quarta dose de Mosquirix mostram que, após essa dose, diminuição do apetite foi relatada mais frequentemente (muito comum) em comparação com as taxas observadas após as primeiras três doses. Todas as outras reações adversas ocorreram na mesma frequência ou em frequência menor, conforme relatado na Tabela 1.

Sobredosagem

Não foi relatado nenhum caso de sobredosagem. Em caso de sobredosagem, recomenda-se o monitoramento das funções vitais e possível tratamento sintomático.

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Mosquirix é uma vacina pré-eritrocítica cujo objetivo é limitar a capacidade do *Plasmodium falciparum* de infectar, amadurecer e multiplicar-se no fígado, pela indução de imunidade humoral e celular à proteína circunsporozoíta (CS), que está abundantemente presente na superfície da esporozoíta.

A Mosquirix induz a produção de anticorpos contra o antígeno de superfície da hepatite B (anticorpos anti-HBs).

Eficácia da vacina

Em um estudo de fase III, randomizado, controlado, duplo-cego conduzido em 11 centros em 7 países da África Subsaariana com uma ampla gama de intensidades de transmissão, mais de 15.000 crianças de duas faixas etárias (6 a 12 semanas e 5 a 17 meses) foram incluídas para avaliar a eficácia e a segurança da Mosquirix quando administrada de acordo com um cronograma de 0, 1, 2 meses. Além disso, mais de 4.200 crianças (incluindo crianças de ambas as faixas etárias) receberam uma quarta dose, administrada 18 meses após a terceira dose.

Crianças da faixa etária de 6 a 12 semanas receberam Mosquirix concomitantemente com vacinas DTPw-HepB+Hib e OPV.

O objetivo principal do estudo foi a eficácia contra o primeiro ou único episódio de malária clínica durante um período de acompanhamento de 12 meses após três doses em cada faixa etária.

Os objetivos secundários incluíram eficácia contra todos os episódios de malária clínica, eficácia contra malária grave e eficácia contra hospitalização causada por malária em diferentes períodos de acompanhamento após três doses em cada faixa etária.

A eficácia da Mosquirix foi avaliada no contexto de alta cobertura de mosquiteiros tratados com inseticida (86% na faixa etária de 6 a 12 semanas e 78% na faixa etária de 5 a 17 meses).

Bebês com idade entre 6 e 12 semanas (na primeira dose)

Em bebês com idade entre 6 e 12 semanas, a eficácia da vacina (EV) contra o primeiro ou único episódio de malária clínica nos 12 meses de acompanhamento (objetivo coprimário) foi de 31% (IC de 97,5%: 24; 38).

Um resumo dos objetivos secundários relativos à EV em diferentes períodos de acompanhamento, em bebês que receberam apenas três doses ou três doses mais uma quarta dose, é apresentado na Tabela 2.

Tabela 2: Eficácia da vacina em bebês com idade entre 6 e 12 semanas na primeira dose

	Eficácia da vacina contra todos os episódios de malária clínica (IC de 95%)	Eficácia da vacina contra malária grave (IC de 95%)	Eficácia da vacina contra hospitalização causada pela malária (IC de 95%)
Ao longo de 12 meses de acompanhamento a partir da dose 3 (coorte ATP*, N = 6.003)	33% (26; 39)	37% (5; 58)	32% (7; 50)
Ao longo de 18 meses de acompanhamento a partir da dose 3 (coorte ATP*, N = 6.003)	27% (20; 32)	15% (-20; 39)	17% (-7; 36)
Apenas 3 doses (coorte ATP*, N = 5.997)			
Ao longo de 30 meses de acompanhamento a partir da dose 3	20% (13; 27)	11% (-22; 35)	10% (-15; 30)
Ao longo de 36 meses de acompanhamento** a partir da dose 3	18% (11; 25)	13% (-17; 35)	13% (-9; 31)
3 doses + 4.^a dose (coorte ATP*, N = 5.997)			
Ao longo de 30 meses de acompanhamento a partir da dose 3	28% (22; 34)	17% (-14; 40)	25% (3; 42)
Ao longo de 36 meses de acompanhamento** a partir da dose 3	27% (21; 32)	21% (-7; 42)	27% (7; 43)

*Coorte de acordo com o protocolo (according to protocol, ATP): todos os bebês imunizados de acordo com o cronograma, N = número total nos 3 grupos do estudo

** O período de acompanhamento da dose 3 até o término do estudo não foi o mesmo para todos os participantes porque o estudo terminou em uma data fixa. A duração mediana deste período de acompanhamento é de 36 meses.

Crianças com 5 a 17 meses de idade (na primeira dose)

Em crianças de 5 a 17 meses de idade, a EV contra o primeiro ou único episódio de malária clínica ao longo de 12 meses de acompanhamento (objetivo coprimário) foi de 56% (IC de 97,5%: 51; 60).

Um resumo dos objetivos secundários relativos à EV ao longo de diferentes períodos de acompanhamento, em crianças que receberam apenas três doses ou três doses mais uma quarta dose, é apresentado na Tabela 3.

Tabela 3: Eficácia da vacina em crianças de 5 a 17 meses de idade na primeira dose

	Eficácia da vacina contra malária clínica (IC de 95%)	Eficácia da vacina contra malária grave (IC de 95%)	Eficácia da vacina contra hospitalização causada pela malária (IC de 95%)
Ao longo de 12 meses de acompanhamento a partir da dose 3 (coorte ATP*, N = 6.880)	51% (47; 55)	45% (22; 60)	48% (35; 59)
Ao longo de 18 meses de acompanhamento a partir da dose 3 (coorte ATP*, N = 6.885)	46% (42; 49)	36% (15; 51)	42% (29; 52)
Apenas 3 doses (coorte ATP*, N = 6.918)			
Ao longo de 30 meses de acompanhamento a partir da dose 3	34% (29; 39)	2% (-28; 25)	18% (1; 32)
Ao longo de 46 meses de acompanhamento** a partir da dose 3	26% (21; 31)	-6% (-35; 17)	12% (-5; 26)
3 doses + 4.^a dose (coorte ATP*, N = 6.918)			
Ao longo de 30 meses de acompanhamento a partir da dose 3	46% (42; 50)	32% (10; 50)	40% (26; 52)
Ao longo de 46 meses de acompanhamento** a partir da dose 3	39% (34; 43)	29% (6; 46)	37% (24; 49)

* Coorte de acordo com o protocolo (ATP): todas as crianças imunizadas de acordo com o cronograma, N = número total nos 3 grupos do estudo

** O período de acompanhamento da dose 3 até o término do estudo não foi o mesmo para todos os participantes porque o estudo terminou em uma data fixa. A duração mediana deste período de acompanhamento é de 46 meses.

Acompanhamento da eficácia de longo prazo

O estudo de fase III da eficácia foi estendido por mais 3 anos consecutivos em 3 dos 11 centros. A eficácia da vacina desde a primeira dose administrada no estudo de eficácia até o término do acompanhamento (duração mediana do acompanhamento: 6,2 anos em bebês com idade entre 6 e 12 semanas na primeira dose e 6,8 anos em crianças com idade entre 5 e 17 meses na primeira dose) é apresentada na Tabela 4.

Tabela 4: Eficácia da vacina desde a primeira dose da vacina até o término do acompanhamento

	Eficácia da vacina contra malária clínica (IC de 95%)	Eficácia da vacina contra malária grave (IC de 95%)
Bebês com idade entre 6 e 12 semanas na primeira dose (coorte ITT, N = 1.905)		
Apenas 3 doses	13% (4; 21)	34% (9; 53)
3 doses + 4. ^a dose	16% (7; 24)	31% (5; 50)
Em crianças de 5 a 17 meses de idade na primeira dose (coorte ITT, N = 2.512).		
Apenas 3 doses	19% (11; 27)	10% (-18; 32)
3 doses + 4. ^a dose	24% (16; 31)	37% (15; 53)

ITT: população com intenção de tratar (intent-to-treat population)

N = número total de participantes

Imunogenicidade induzida por vacina

Não foi estabelecido nenhuma correlação de proteção atualmente.

Imunogenicidade contra a proteína circunsporozoíta (CS)

No estudo de fase III da eficácia, a média geométrica das concentrações (geometric mean concentration, GMC) de anticorpos contra a proteína circunsporozoíta (CS) foi medida após a terceira dose de Mosquirix (mês 3), bem como antes e após a quarta dose (meses 20 e 21) em um subconjunto dentro de cada faixa etária.

As respostas de anticorpos para cada grupo etário são fornecidas na Tabela 5.

Tabela 5: Respostas de anticorpos à Mosquirix (anticorpo anti-CS)

	GMC de anticorpo anti-CS		
	Um mês após a terceira dose (mês 3) (IC de 95%)	Antes da quarta dose (mês 20) (IC de 95%)	Um mês após a quarta dose (mês 21) (IC de 95%)
Bebês (com idade entre 6 e 12 semanas na primeira dose)	N = 1.221	N = 530	N = 503
	211 UE/ml (198; 224)	6 UE/ml (5; 7)	170 UE/ml (154; 188)
Crianças (de 5 a 17 meses de idade na primeira dose)	N = 1.034	N = 442	N = 426
	621 UE/ml (592; 652)	34 UE/ml (31; 39)	318 UE/ml (295; 343)

N = número total de crianças/bebês imunizados de acordo com o cronograma (coorte ATP) com resultados disponíveis

Imunogenicidade contra hepatite B

A imunogenicidade da Mosquirix após três doses foi avaliada em bebês com idade entre 8 e 12 semanas (na primeira dose). Um mês após a vacinação na coorte ATP, 100% dos bebês estavam soroprotégidos contra a hepatite B (N = 141). Esses bebês não receberam nenhuma outra vacina contendo o antígeno da hepatite B.

Imunogenicidade em subpopulações especiais

Crianças infectadas por HIV

No estudo de eficácia de fase III, as crianças não foram triadas para infecção por HIV na inclusão.

Com base nos dados clínicos de 125 crianças com infecção por HIV confirmada, a Mosquirix provocou uma resposta de anticorpos anti-CS mais baixa em crianças infectadas por HIV (GMC = 193 UE/ml) em comparação com crianças com situação de infecção por HIV desconhecida (GMC = 492 UE/ml), um mês após a terceira dose da Mosquirix.

Em outro estudo clínico, crianças com infecção por HIV em estágios 1 ou 2, no contexto de alta cobertura de tratamento (antirretrovirais e cotrimoxazol), foram vacinadas com 3 doses de Mosquirix (N = 99) ou vacina antirrábica (N = 101). A GMC de anticorpos anti-CS foi de 329 UE/ml um mês após a terceira dose. Nos 12 meses de acompanhamento após a terceira dose de Mosquirix, a EV contra todos os episódios de malária clínica foi de 37% (IC de 95%: -27; 69).

Bebês prematuros

A imunogenicidade da Mosquirix em 362 bebês prematuros nascidos após um período de gestação inferior a 37 semanas (mediana de 36 semanas, com um intervalo de 27 a 36 semanas) foi avaliada um mês após a terceira dose. A vacina induziu uma resposta anti-CS semelhante em bebês prematuros (GMC = 262 UE/ml) em comparação com bebês nascidos após pelo menos 37 semanas de gestação (GMC = 247 UE/ml).

Crianças com baixo peso para a idade (desnutridas)

A resposta imune à proteína CS foi comparável para crianças com pesos normais, baixos e muito baixos para a idade. Não se espera que a eficácia da Mosquirix varie substancialmente de acordo com o peso para a idade.

Dados de segurança pré-clínica

Dados não clínicos não revelam nenhum risco especial para humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de doses repetidas, genotoxicidade e tolerância local.

INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

Prazo de validade

A data de validade está indicada no rótulo e na embalagem.

Precauções especiais de conservação

Armazenar em um refrigerador (2 °C a 8 °C).

Não congelar.

Armazenar na embalagem original para proteger da luz.

De acordo com as recomendações oficiais, uma vez que a vacina tenha sido reconstituída, ela deve ser mantida entre 2 °C e 8 °C e protegida da luz solar; as doses restantes não utilizadas da vacina devem ser descartadas no final de cada sessão de imunização ou após 6 horas da reconstituição, o que ocorrer primeiro.

Natureza e conteúdo do recipiente

- Pó para 2 doses em um frasco (vidro tipo I) com uma rolha (borracha bromobutílica), lacre de alumínio com tampa de polipropileno do tipo flip-off;
- 1 ml de suspensão para 2 doses em um frasco (vidro tipo I) com uma rolha (borracha clorobutílica), lacre de alumínio com tampa de polipropileno do tipo flip-off.

A Mosquirix está disponível em uma embalagem de 50 frascos de pó mais 50 frascos de suspensão.

Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O pó e a suspensão devem ser inspecionados visualmente quanto à presença de partículas estranhas e/ou variação da aparência. Se algo diferente for observado, não administre a vacina.

A Mosquirix deve ser reconstituída antes da administração.

1. Aspire todo o conteúdo do frasco contendo a suspensão usando uma seringa.
2. Adicione todo o conteúdo da seringa no frasco contendo o pó.
3. Agite suavemente até que o pó esteja completamente dissolvido.

A vacina reconstituída é um líquido opalescente, incolor a marrom claro.

A vacina reconstituída deve ser inspecionada visualmente quanto à presença de partículas estranhas e/ou variação da aparência. Se algo diferente for observado, não administre a vacina.

Após a reconstituição, recomenda-se o uso imediato. Se não for usado imediatamente, o frasco multidose deve ser descartado no final de cada sessão de imunização ou após 6 horas da reconstituição, o que ocorrer primeiro.

Cada dose de 0,5 ml deve ser retirada usando uma agulha e uma seringa estéreis; precauções devem ser tomadas para evitar a contaminação do conteúdo.

Uma nova agulha deve ser usada para administrar cada dose individual da vacina.

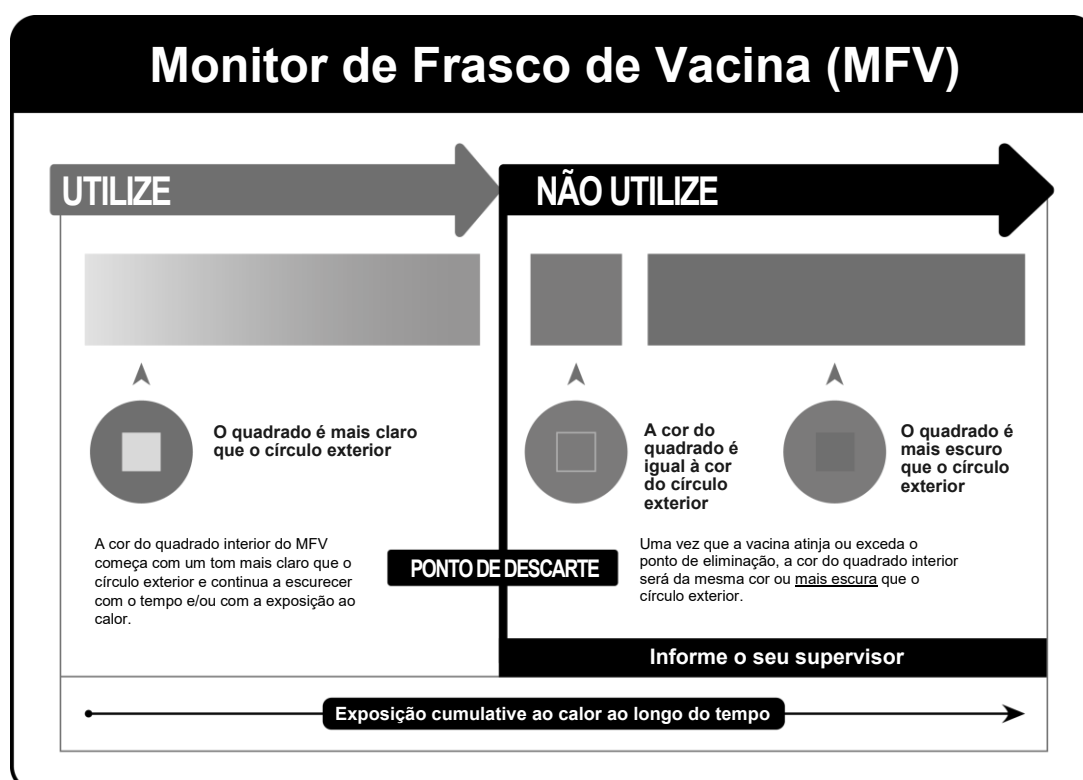
Qualquer medicamento ou material residual não utilizado deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

Monitor de Frasco de Vacina (consulte o infográfico do MFV no final do folheto)

O Monitor de Frasco de Vacina (MFV) faz parte do rótulo do frasco de suspensão usado para todos os lotes de Mosquirix fornecidos pela GlaxoSmithKline Biologicals. O ponto colorido que aparece no rótulo do frasco de suspensão é um MFV. Este é um ponto sensível ao tempo e à temperatura que fornece uma indicação do calor acumulado ao qual o frasco foi exposto. Ele alerta o usuário final quando a exposição ao calor provavelmente degradou a vacina além de um nível aceitável.

A interpretação do MFV é simples. Concentre-se no quadrado interior. Sua cor mudará progressivamente. Quando a cor deste quadrado for mais clara do que a cor do círculo exterior, a vacina pode ser usada. Quando a cor do quadrado interior for a mesma cor ou de uma cor mais escura que a do círculo exterior, o frasco deve ser descartado.

É absolutamente fundamental garantir que as condições de armazenamento especificadas acima (em particular a cadeia fria) sejam obedecidas. A GlaxoSmithKline Biologicals não assumirá nenhuma responsabilidade caso a Mosquirix não tenha sido armazenada em conformidade com as instruções de armazenamento.



Para mais informações, favor entrar em contato com o fabricante.

Marcas registradas são detidas ou licenciadas pelo grupo de empresas GSK.

WHO Product Information

Version number: GDS10 / WHO PI 02 / Date: DD/MM/YYYY

©YYYY GSK group of companies or its licensor

Manufacturer:

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.

Rue de l'institut 89, B-1330 Rixensart, Bélgica

Tel.: (32) 2 656 81 11