

# Mosquirix

## DESCRIPTION

Mosquirix powder and suspension for suspension for injection  
*Plasmodium falciparum* and hepatitis B vaccine (recombinant, adjuvanted)  
After reconstitution, 1 dose (0.5 ml) contains 25 micrograms of RTS,S<sup>1,2</sup> adjuvanted with AS01<sub>E</sub><sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Portion of *P. falciparum* circumsporozoite protein fused with hepatitis B surface antigen (RTS), and combined with hepatitis B surface antigen (S)  
<sup>2</sup> in the form of non-infectious virus-like particles (VLPs) produced in yeast cells (*Saccharomyces cerevisiae*) by recombinant DNA technology  
<sup>3</sup> AS01<sub>E</sub> 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:

**Poudre:** sucrose, polysorbate 80, disodium phosphate dihydrate, sodium dihydrogen phosphate dihydrate.

**Suspension:** dioleoyl phosphatidylcholine (DOPC), cholesterol, sodium chloride, disodium phosphate anhydrous, potassium dihydrogen phosphate, water for injections.

### ADMINISTRATION

Mosquirix is for intramuscular injection only.

The deltoid muscle is the preferred site for injection in children aged 5 months and older (see also sections *Immunisation Schedule* and *Precautions*).

Before reconstitution, the powder of Mosquirix is white and the suspension is an opalescent, colourless to pale brownish liquid.

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Each dose of 0.5 ml should be withdrawn using a sterile needle and syringe; precautions should be taken to avoid contamination of the contents.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

According to WHO 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.

### IMMUNISATION SCHEDULE

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 *Precautions* and *Pharmacological properties*).

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

### Vaccination schedule

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.

### Use with other vaccines or medicinal products

#### 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 *Side 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 *Precautions*.

### SIDE 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.

### CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section *Description*.

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

### PRECAUTIONS

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 *Side effects*). In case of fever, antipyretic measures should be initiated according to local guidelines.

Fever may follow each dose of Mosquirix (see section *Side 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 *Pharmacological properties*).

Protection against *P. falciparum* malaria wanes over time and vaccination may delay the acquisition of natural immunity (see section *Pharmacological 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 *Pharmacological properties*). Mosquirix will not protect against hepatitis caused by other 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 *Side effects* and *Pharmacological 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 ≤ 28 weeks of gestation) who remain hospitalised at the time of vaccination and particularly for those with a previous history of respiratory immaturity.

#### 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.

#### Overdose

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

#### 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.

#### Incompatibilities

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

#### 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'.

### PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

For this section see WHO Product Information on the WHO website.

### STORAGE

The expiry date is indicated on the label and packaging.

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

Do not freeze.

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

### PRESENTATION

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

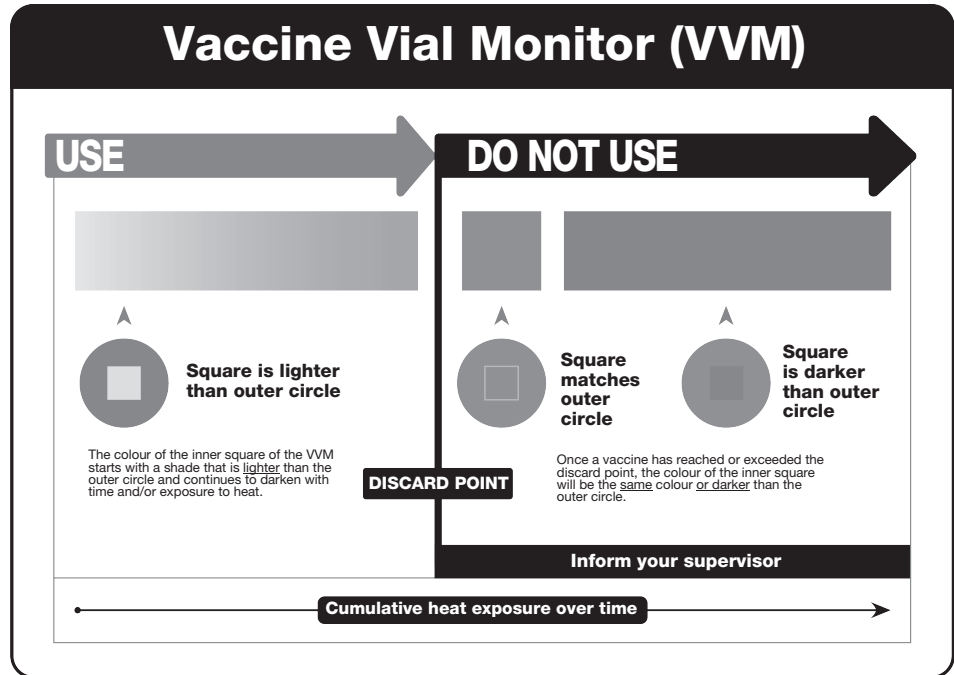
- 1 ml suspension for 2 doses in a vial (type I glass) with a stopper (chlorobutyl rubber), aluminium seal with a flip-off polypropylene cap.

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

**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.

### DESCRIPTION

Poudre et solvant Mosquirix pour suspension injectable  
Vaccin contre le *Plasmodium falciparum* et l'hépatite B (recombinant, avec adjuvant)

Après reconstitution, 1 dose (0,5 ml) contient 25 microgrammes de RTS,S<sup>1,2</sup> adjuvé avec AS01<sub>E</sub><sup>3</sup>.

<sup>1</sup> 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).

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> L'adjuvant AS01<sub>E</sub> 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 dihydrate.

**Suspension :** dioleoyl phosphatidylcholine (DOPC), cholestérol, chlorure de sodium, phosphate disodique anhydre, dihydrogénophosphate de potassium, eau pour préparations injectables.

### 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 également rubriques « *Calendrier de vaccination* » et « *Précautions d'emploi* »).

Avant reconstitution, la poudre de Mosquirix est blanche et la suspension est un liquide opalescent, incolore à brunâtre pâle.

La poudre et la suspension doivent être inspectées 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.

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.

Selon les recommandations de l'OMS, 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.

### SCHEMA DE VACCINATION

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 « *Précautions* » et « *Propriétés pharmacologiques* »).

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.

#### Calendrier de vaccination

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. Toutefois, 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 de 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.

**Utilisation avec d'autres vaccins ou médicaments**  
*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), poliomyéélite orale (OPV), rougeole, rubéole, fièvre jaune, rotavirus et vaccins antipneumococques 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 antipneumococques 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 rubrique « *Précautions* ».

### 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

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 4e 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 fréquente) 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.



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 des agents pathogènes autres 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 pharmacologiques* »).

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.

Nourissons 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  $\leq$  28 semaines de gestation) qui restent hospitalisés au moment de la vaccination, et particulièrement pour ceux ayant des antécédents d'immaturité respiratoire.

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.

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.

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.

Incompatibilités

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

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 ».

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Pour cette rubrique, se reporter à la section Informations sur le produit OMS sur le site Internet de l'OMS.

CONSERVATION

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

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.

PRÉSENTATION

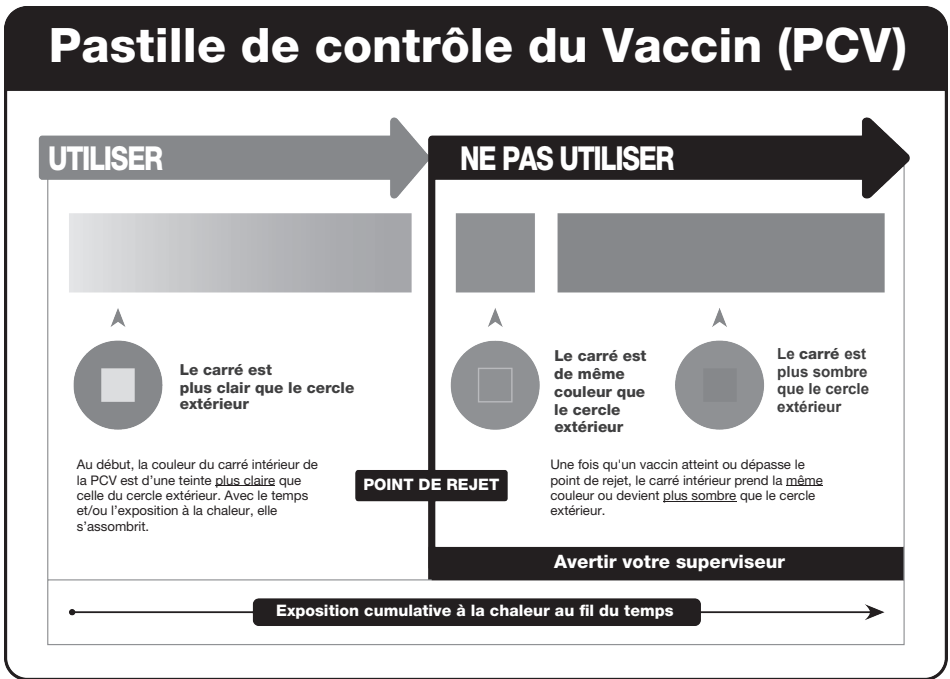
- Poudre pour 2 doses dans un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc bromobutyle), d'un opercule en aluminium avec capsule amovible en polypropylène ;
- Suspension de 1 ml pour 2 doses dans un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc bromobutyle), d'un opercule en aluminium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

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

**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.

DESCRIPTION

Mosquirix p<sub>o</sub> et suspension pour suspension injectable

Vaccin contre *Plasmodium falciparum* et hépatite B (recombinante, adjuvantada) Après a reconstitution, 1 dose (0,5 ml) contient 25 microgrames de RTS,S1<sup>2</sup> adjuvantada com AS01E<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> 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) <sup>2</sup> 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

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

Excipientes:

Pó: sacarosa, polissorbato 80, fosfato dissódico di-hidratado, di-hidrogenofosfato de sódio di-hidratado.

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

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 também as seções *Programa de vacinação* e *Precauções*). Antes da reconstituição, o pó da Mosquirix é branco e a suspensão é um líquido opalescente, incolor a marrom pálido.

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 multidoso 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.

De acordo com as recomendações da OMS, 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.

PROGRAMA DE VACINAÇÃO

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 *Precauções* e *Propriedades farmacológicas*).

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

**Cronograma de vacinação**

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 começaram 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.

**Uso com outras vacinas ou medicamentos**

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

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 *Precauções*.

REAÇÕES ADVERSAS

**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 gastrointestinais	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  $\leq$  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.

**CONTRAINDICAÇÕES**

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes listados na seção *Descrição*.

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

**PRECAUÇÕES**

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 contra-indicação 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 *Reações adversas*). 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 *Reações adversas*).

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 dá proteção completa contra malária causada por *P. falciparum* (consulte a seção *Propriedades farmacológicas*).

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 farmacológicas*). 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 farmacológicas*).

A Mosquirix não protege 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 *Reações adversas* e *Propriedades farmacológicas*).

**Precauções de uso**

Não administre a vacina por via intravasular, 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 apnéia 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  $\leq$  28 semanas de gestação) que estiverem hospitalizados no momento da vacinação e, particularmente, para aqueles com histórico prévio de imaturidade respiratória.

**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.

**Sobredosagem**

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

**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.

**Incompatibilidades**

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

**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”.

**PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

Para esta seção, consulte as informações sobre o produto – OMS no site da OMS.

**ARMAZENAGEM**

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

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

Não congelar.

Armarzen na embalagem original para proteger da luz.

**APRESENTAÇÃO**

- Pó para 2 doses em um frasco (vidro tipo I) com uma rolha (borracha bromobutilica), 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 clorobutilica), lacre de alumínio com tampa de polipropileno do tipo flip-off.

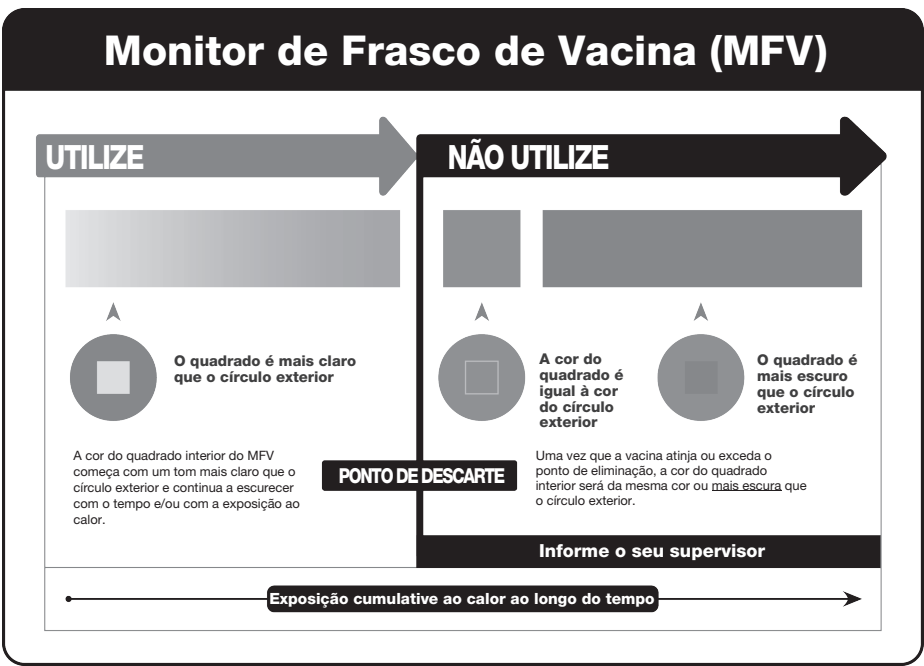
A Mosquirix está disponível em uma embalagem de 50 frascos de pó mais 50 frascos de suspensão.

**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 Leaflet**

Version number: GDS10 / WHO Leaflet 02 / Date: 25/08/2023

©2023 GSK group of companies or its licensor

**Manufacturer:**

*GlaxoSmithKline Biologicals s.a.*

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

Tel.: (32) 2 656 81 11