

SII Vacina R21 Contra a Malaria (Recombinante, com Adjuvante)

CYVAC

- NOME DO MEDICAMENTO** Vacina R21 Contra a Malária (Recombinante, com Adjuvante)
- COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Cada dose de 0,5 ml contém
 - 1 Antígeno da malaria R21: 5 mcg
 - Matrix-M1 (adjuvante): 50 mcg
 - Porção de proteína circunsporozoita *P. falciparum* fundida com o antígeno de superfície da Hepatite B.
 - Na forma de partículas tipo vírus não infecciosas (VLP por suas siglas em inglês) produzidas nas células da levedura (*Hansenula*) usando a tecnologia de AND recombinante.
 - O adjuvante Matrix-M1 está composto de Matrix-A (85 partes) e Matrix-C (15 partes) com fosfolípido e colesterol.

Para a lista completa de excipientes, veja a secção 6.1

- FORMA FARMACÉUTICA** Solução para injeção

A solução é clara, incolora ou ligeiramente turbida.
- DADOS CLÍNICOS**
 - Indicações terapêuticas** A Vacina R21 contra a malária (recombinante, com adjuvante) está indicada na imunização ativa de crianças de idade de 5 a 36 meses contra a malária causada por *Plasmodium falciparum*.

O uso da Vacina R21 contra a malária (Recombinante, com adjuvante) deve ser baseado nas recomendações oficiais, tomando em consideração a epidemiologia da malária por *Plasmodium falciparum* em diferentes regiões geográficas.

- Posologia e método de administração**

Posologia

Vacinação em crianças de 5 meses a 36 meses (primeira dose):

 - Três doses devem ser administradas, cada uma de 5 mcg de R21 e 50 mcg de Matrix-M1 em intervalos mensais.
 - Uma quarta dose é recomendada 12 meses após a terceira dose.

Método de administração

A administração da vacina é pela injeção intramuscular. A coxa antero-lateral é o local preferido da injeção em crianças de idade de menos de 24 meses, enquanto o músculo deltóide é o local preferido da injeção em crianças de idade de mais de 24 meses. Contudo, a vacina pode ser administrada na coxa antero-lateral pela via intramuscular em crianças com mais de 24 meses de idade, se não houver uma massa adequada do músculo no local do deltóide.

- Contraindicações**

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6. 1.

Hipersensibilidade a uma dose anterior da Vacina R21 contra a malária (recombinante, com adjuvante) ou a vacinas contra a Hepatite B.

- Advertências e precauções especiais de utilização**

O tratamento médico apropriado e a supervisão devem estar imediatamente disponíveis no caso de um evento anafiláctico após a administração da vacina.

É uma boa prática clínica revisar o histórico médico dos vacinados (particularmente em relação à vacinação anterior e à possível ocorrência de efeitos adversos) e realizar um exame clínico.

Como no caso de outras vacinas, a vacinação com a Vacina R21 contra a malária (recombinante, com adjuvante) deve ser adiada em indivíduos que sofrem de uma doença febril aguda grave. A presença de uma infecção menor, como o resfriado, não deve resultar no adiamento da vacinação.

Uma história de convulsões febris ou antecedentes familiares de convulsões não são contraindicações para a vacinação com a Vacina R21 contra a malária (recombinante, com adjuvante).

No caso da febre, as medidas para abaixar a febre devem ser iniciadas de acordo com as diretrizes locais.

Pode ocorrer a febre após cada dose da Vacina R21 contra a malária (recombinante, com adjuvante) (veja a secção 4.3). Os dados clínicos gerados com outras vacinas pediátricas sugerem que o uso profilático de paracetamol pode reduzir a resposta imune aos antígenos da vacina. A relevância clínica desta observação ainda é desconhecida. Na ausência de dados clínicos em relação à Vacina R21 contra a malária (recombinante, com adjuvante), o uso rotineiro de medicamentos antipiréticos profiláticos antes da vacinação não é recomendado.

Proteção contra a malária causada por P. falciparum

A Vacina R21 contra a malária (recombinante, com adjuvante) não oferece a proteção completa contra a malária causada por *P. falciparum* (veja a secção 5.1).

A proteção contra a malária causada por *P. falciparum* diminui com o tempo e a vacinação pode retardar a aquisição da imunidade natural (veja a secção 5.1). Se ocorrerem sintomas consistentes com a malária, o diagnóstico e tratamento apropriados devem ser procurados.

A Vacina R21 contra a malária (recombinante, com adjuvante) não protege contra a malária causada por outros patógenos além de *Plasmodium falciparum*.

Outras medidas de controle da malária recomendadas localmente não devem ser descontinuadas.

- Drogas imunossupressoras sistêmicas e a imunodeficiência.*
- Não há dados em crianças recebendo o tratamento imunossupressor ou em crianças com imunodeficiências. Não se pode excluir que a eficácia seja prejudicada em tais crianças .
- Precauções para uso**
- A vacina não deve ser administrada por via intravascular, intradérmica ou subcutânea.
- Pacientes com risco de hemorragia*
- Tal como acontece com outras vacinas administradas por via intramuscular, a Vacina R21 contra a malária (recombinante, com adjuvante) deve ser administrada com precaução em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer outro distúrbio de coagulação, uma vez que pode ocorrer a hemorragia após a administração intramuscular nestes doentes .
- Infantes prematuros*
- O risco potencial da apnea e a necessidade da monitoração respiratória durante 48 a 72 horas devem ser considerados quando administrar as primeiras três doses em infantes muito prematuros (nascidos ≤ 28 semanas de gestação) que estão hospitalizados no momento da vacinação e em particular para aqueles que têm um histórico a imaturidade respiratória.
- Conteúdo de sódio e potássio*
- Esta vacina contém menos de 1mmol de potássio (39 mg) por dose, isto é, é essencialmente 'isenta de potássio'.
- Esta vacina contém menos de 1mmol de sódio (23 mg) por dose, isto é, é essencialmente 'isenta de sódio'.
- Rastreabilidade**
- Para melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número do lote do medicamento administrado devem ser claramente registrados.

- Interação com outros medicamentos e outras formas de interação**

Uso com outras vacinas

Num estudo de fase Ib (NCT05155579), foi avaliada a imunogenicidade da R21/Matrix-M quando foi administrada concomitantemente com as vacinas do sarampo-rubéola e a febre amarela. Não houve nenhuma diferença importante na magnitude da resposta anti-NANP IgG a R21 quando foi administrada concomitantemente com as vacinas do sarampo-rubéola e a febre amarela, administradas à idade de 9 meses. Além disso, as taxas de soroconversão para sarampo e rubéola eram parecidas nos participantes que receberam a Vacina R-21 junto como a Vacina de sarampo-rubéola, em comparação com os participantes que receberam unicamente a vacina R-21. Por tanto, não havia nenhuma interferência quando R-21 foi administrada junto com a vacina de sarampo-rubéola.

Se a Vacina R21 contra a malária (Recombinante, com adjuvante) precisa de ser administrada ao mesmo tempo que outra vacina injetável, as vacinas sempre devem ser administradas em locais de injeção diferentes.

Uso com drogas imunossupressoras sistêmicas

Dada a falta de dados, não se pode descartar que a eficácia seja prejudicada em crianças recebendo o tratamento imunossupressor.

Uso com a administração profilática de antiptiréticos

Veja a secção 4.4.
- Fertilidade, gravidez e lactação**

A Vacina R21 contra a malária (recombinante, com adjuvante) não se destina ao uso em mulheres em idade reprodutiva.
- Efeito na capacidade de conduzir e operar máquinas**

Não se aplica
- Efeitos indesejados**

Resumo do perfil de segurança

Em mais de 3200 crianças que participaram duma prova de fase III em quatro países em África, depois de receber quatro doses da Vacina R21 contra a malária/ Matrix-M1, as reações sistêmicas mais comuns notificadas incluíram a febre (46,7%), perda do apetite (3,7%), sonolência (2,5%) e reações no local da injeção, por exemplo a dor (18,6%) e a inflamação (4,1%). Neste estudo, o evento adverso grave mais comum associado com a Vacina R-21 contra a malária era convulsões febris (dentro de 7 dias depois da vacinação) (0,15%).

Reações adversas após 4 doses

O perfil da incididade abaixo indicado baseia-se numa análise de mais de 3200 crianças que foram vacinadas em estudos clínicos com 4 doses da Vacina R21 contra a malária /Matrix-M1. Os eventos adversos são organizados de acordo com a Classe de órgãos do sistema MeDRA (COS). Dentro de cada COS, os termos preferidos são classificados por frequência decrescente e, em seguida, a gravidade decrescente. As reações adversas notificadas são classificadas de acordo com as seguintes frequências:

Muito comum ≥ 1/10

Comum ≥ 1/100 a < 1/10

Incomum ≥ 1/1000 a < 1/100

- Quadro 1: Reações adversas relatadas após 4 doses da vacina*
- | Classe de órgãos do sistema | Frequência | Reações adversas |
|---|-------------|--|
| Distúrbios do metabolismo e da nutrição | Comum | Diminuição do apetite |
| Distúrbios psiquiátricos | Comum | Irritabilidade |
| | Comum | Sonolência |
| Distúrbios do sistema nervoso | Incomum | Convulsões febris (dentro de 7 dias depois da vacinação) |
| Problemas gastrointestinais | Incomum | Diarreia |
| | Muito comum | Febre |
| Distúrbios gerais e condições do local de administração | Muito comum | Dor no local da injeção |
| | Comum | Inchaço no local da injeção |
| | Comum | Vermelhidão no local da injeção |

- Overdose**

Nenhum caso de overdose foi relatado. Se ocorrer a sobredosagem, recomenda-se o monitoramento das funções vitais e o possível tratamento sintomático.

- PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

- Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacéutico: Vacinas parasitárias , Código ATC: J07XA

Mecanismo de ação

A vacina R21 contra a malária (recombinante, com adjuvante) é uma vacina preeritrocítica destinada a limitar a capacidade do *Plasmodium falciparum* para infectar o fígado e amadurecer e se multiplicar nele, predominantemente provocando imunidade à proteína circunsporozoíta (CS) presente na superfície dos esporozóitos.

Eficácia da vacina

Num estudo aleatorizado, controlado, doble-cego de fase III, VAC078, realizado em 5 locais em 4 países da África subsaariana, Burkina Faso, Mali, Tanzânia e Kenya com um amplo range de intensidade de transmissão (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04704830), foram inscritas mais de 4800 crianças de idade entre 5-36 meses para avaliar a eficácia e a inocuidade da Vacina R21 contra a malária /Matrix-M1, quando foi administrada num esquema de 0, 1, 2 meses. Além disso, estas crianças receberam, segundo protocolo, uma quarta dose (de reforço), administrada 12 meses depois da terceira dose.

A eficácia da vacina foi avaliada no contexto de alta cobertura de mosquiteiros tratadas com inseticidas e o uso substancial da quimioprevensão sazonal da malária em locais da África Ocidental com alta transmissão da malária. O ensaio incluiu dois locais com padrão de transmissão marcadamente sazonal de malária e três locais com transmissão mais perineal (locais padrão no Quênia, Tanzânia e Dande, Burkina Faso).

O objetivo primário do estudo foi a avaliação da eficácia contra o primeiro ou único episódio de malária clínica no período de acompanhamento de 12 meses após três doses em cada faixa etária.

Nas análises recentes, 4719 sujeitos foram monitorados 2 semanas depois da sua terceira dose da vacina y 4644 foram considerados para a análise como a população modificada por protocolo (mPP). Em total, 4505 participantes (97%) completaram o seguimento de 12 meses e 98 % (2286 de 2339 participantes) nos locais sazonais e 96 % (2219 de 2305 participantes) nos locais estándares completaram o seguimento de 12 meses.

95,6 % (2229 de 2339 participantes) no seguimento sazonal completaram o acompanhamento de 18 meses depois da 3ª dose da vacina.

Na análise primária da eficácia, os locais sazonais e estándares foram analisados por separado. A população modificada por protocolo foi a população pré-determinada por SAP para a análise primária.

- AEV a 12 meses depois da série primária das vacinações (definição do caso primário):
A eficácia contra a malária clínica (tempo até a análise do primeiro evento) num período de acompanhamento de 12 meses depois a dose 3 foi 75% (71-79%) nos locais sazonais e 68% (61-74%) nos locais estándares.
- Quando se combinaram todos os locais, a EV (tempo até a análise do primeiro evento) foi 73% [70-76].
- Quando a EV foi avaliada contra todos os episódios de malária, a EV era 75% [71-78] nos locais sazonais e 67% [59-73] nos locais com o esquema estándar da vacinação. Quando se combinaram todos os locais, a EV foi 72% [69-75].
- AEV (definição do caso primário) aos 6 meses depois da vacinação de reforço 75% [71-79] nos locais sazonais. A EV frente a todos os episódios de malária clínica era 70% [66-73] nos locais sazonais.
- Aos 18 meses depois da série primária da vacinação, a EV era 73% [70-77] quando se avaliou o tempo até o primeiro episódio da malária clínica nos locais sazonais e 72% [68-75] quando se avaliaram todos os episódios da malária clínica.
- Os resultados do estudo de fase III foram consistentes com um estudo de fase Ib, VAC076, em andamento em um único local em Nanoro, Burkina faso (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03896724) em que, com o mesmo esquema de imunização (três doses da série primária mais uma dose de reforço aos 12 meses) foi observada uma eficácia de 76%, 77% e 73% em um, dois e três anos de acompanhamento, respectivamente. Os resultados de segurança foram semelhantes aos do estudo de fase III (acima).
- A primeira prova na África da Vacina R21 contra a malária /Matrix M1 foi realizada em Kilifi , Quênia (VAC073) para avaliar a segurança e a imunogenicidade de vários esquemas de dosagem da Vacina R21 contra a malária /Matrix M1 em 92 indivíduos e foi um estudo de escalonamento de dose por idade em adultos, crianças e bebês (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03580824). A vacina se demonstrou ser bem tolerada e imunogénica em todas as faixas etárias e mais imunogénica em lactentes que receberam a formulação de 5 mcg de R21 com 50 mcg de Matrix M1, usada logo nos estudos de fase III .

- Um ensaio de segurança e eficácia, VAC072, foi realizado com a Vacina R21 contra a malária/Matrix M1 no Reino Unido usando um protocolo de desafio humano com picadas de mosquito infecciosas (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03970993). A vacina foi bem tolerada e imunogénica com vários níveis de dose e uma eficácia particularmente alta de 75% foi observada usando um esquema de dose baixa de 10 mcg de R21 em 50 mcg do adjuvante Matrix-M1.
- Em resumo, a Vacina R21 contra a malária /Matrix M1 demonstrou um perfil de segurança bem tolerado em quatro ensaios envolvendo mais de 5350 indivíduos em cinco países. A eficácia da vacina atingiu 75% em um ensaio de fase Ia , um ensaio de fase Ib e um ensaio recente de fase III no primeiro ano de seguimento. No ensaio de fase Ib , a eficácia foi estudada por três anos e manteve-se bem (eficácia de 73%) durante este período com uma única dose de reforço no final do primeiro ano.

- Propriedades farmacocinéticas**

Não se aplica.
- Dados pré-clínicos de segurança**

Um estudo de toxicidade com doses repetidas realizado na vacina R21/Matrix-M1 em camundongos BALB/c (esquema de 4 reposit) não revelou nenhum perigo especial para seres humanos. Não houve mortes não classificadas. Não houve sinais clínicos que foram considerados como relacionados ao tratamento e não houve nenhuma reação aparente ao tratamento no local da dose. Foi concluído que a administração de R21 combinada com o adjuvante Matrix M foi bem tolerada y não foi associada com nenhuma alteração sistema toxicológica. Todas as alterações relacionadas eram coerentes com a estimulação imune esperada associada com a administração da vacina com o sem adjuvante ou com mínimas alterações inflamatórias nos locais da injeção no músculo.
- DADOS FARMACÉUTICOS**
 - Lista de excipientes**

Adjuvante (Matrix-M1) (Matrix-A+ Matrix- C)

Sucroto de magnésio

Cloruro de Tris

Salina tamponada com fosfato
 - Incompatibilidades**

A vacina não deve ser misturada com outros produtos/vacinas na mesma seringa.
 - Vida útil**

Frasco sem abrir: 24 meses

Uma vez abertos, os frascos multidoses devem ser utilizados o mais rapidamente possível e dentro de 6 horas quando armazenados entre +2°C e +8°C. Todos os frascos multidoses abertos da Vacina R21 contra a malária (recombinante, com adjuvante) devem ser descartados ao final da sessão de imunização ou dentro de seis horas, o que ocorrer primeiro.
 - Precauções especiais de armazenamento**

Guarde sob refrigeração (+2°C a +8°C).

Não deve ser congelado.

Armaszenar na embalagem original para proteger da luz. Para mais informação sobre as condições de armazenamento após abrir o medicamento pela primeira vez, veja a secção 6.3.
 - Tipo e conteúdo do contêiner**

Frasco de uma dose

Frasco multidoso (2 doses)
 - Precauções especiais para o manuseio e descarte**

Qualquer produto não utilizado ou resíduo deve ser descartado de acordo com os requisitos locais.

MONITOR DO FRASCO DA VACINA (MFV) (Opcional)

Monitor de Frasco de Vacina (MFV)	
UTILIZE	NÃO UTILIZE
<div><div> </div><div> </div></div> <div> <ul style="list-style-type: none">O quadrado é mais claro que o círculo exterior A cor do quadrado interior do MFV começa com um tom mais claro que o círculo exterior e continua a escurecer com o tempo e/ou com a exposição ao calor. </div>	<div><div> </div><div> </div></div> <div> <ul style="list-style-type: none">A cor do quadrado é igual à cor do círculo exterior O quadrado é mais escuro que o círculo exterior <p>Uma vez que a vacina atinja ou exceda o ponto de eliminação, a cor do quadrado interior será da mesma cor ou mais escura que o círculo exterior.</p> <p>Informe ao seu supervisor</p></div>
Exposição ao calor	acumulado ao longo do tempo

Os monitores do frasco da vacina (MFV) fazem parte da tampa da Vacina R21 Contra a Malária (Recombinante, com Adjuvante) fornecida por Serum Institute of India Pvt. Ltd. Este é um ponto sensível ao tempo e à temperatura que dá uma indicação do calor acumulado ao qual tem sido exposta a ampola. Isto adverte ao usuário final quando a exposição ao calor provavelmente degradou a vacina além de um nível aceitável. A interpretação do MFV é muito simples. Concentre no quadrado central. A cor do quadrado mudará progressivamente. Enquanto a cor deste quadrado é mais clara do que a cor do círculo exterior, a vacina pode ser utilizada. Assim que a cor do quadrado central tiver a mesma coloração que a do círculo exterior ou também uma coloração mais escura do que a cor do círculo exterior, a ampola deve ser descartada.

- DATA DE REVISÃO DO TEXTO:** Dezembro de 2023

SIII Vacuna R21 Contra a Malaria (Recombinante, Adyuvada) CYVAC

- NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICAMENTOSO** Vacuna R21 Contra a Malaria (Recombinante, Adyuvada)
- COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada dosis de 0,5 ml contiene

 - 1 Antígeno de malaria R21: 5 mcg
 - Matrix-M1 (adyuvante): 50 mcg
 - Porción de la proteína circunsporozoita *P. falciparum* fusionada con el antígeno de superficie de la Hepatitis B
 - En la forma de partículas tipo virus no infecciosas (VLP por sus siglas en inglés) producidas en las células de la levadura (*Hansenula*) utilizando la tecnología del AND recombinante
 - El adyuvante Matrix-M1 está compuesto del Matrix-A (85 partes) y Matrix-C (15 partes) con fosfolípido y colesterol.

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1
- FORMA FARMACÉUTICA** Solución para inyección

La solución es clara, desde incolora a ligeramente turbia.
- DATOS CLÍNICOS**
 - Indicaciones terapéuticas** La Vacuna R21 contra la malaria (Recombinante, adyuvada) está indicada en la inmunización activa de los niños de edad entre 5 a 36 meses contra la malaria causada por *Plasmodium falciparum*.

El uso de la Vacuna R21 contra la malaria (Recombinante, adyuvada) debe basarse en las recomendaciones oficiales tomando en consideración la epidemiología de la malaria por *Plasmodium falciparum* en diferentes regiones geográficas.

- Posología y método de administración**

Posología

Vacunación en niños de edad de 5 meses hasta 36 meses (primera dosis):

 - Se deben administrar tres dosis, cada una de 5 mcg de R21 y 50 mcg de Matrix-M1 en intervalos mensuales.
 - Se recomienda una cuarta dosis a los 12 meses después de la tercera dosis.

- Método de administración*
- La administración de la vacuna es por inyección intramuscular. El mulo antero lateral es el sitio preferido para la inyección en niños menores de 24 meses, mientras que el músculo deltoides es el sitio preferido para la inyección en niños mayores de 24 meses. Sin embargo, la vacuna puede administrarse en el mulo antero lateral por vía intrmuscular en niños mayores de 24 meses, si no hay suficiente masa muscular en el deltoides.

- Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquier de los excipientes mencionados en la sección 6. 1.

Hipersensibilidad a una dosis anterior de la Vacuna R21 contra malaria (Recombinante, adyuvada) o a las vacunas contra la Hepatitis B.

- Advertencias especiales y precauciones especiales para el uso**

Deben estar inmediatamente disponibles el tratamiento médico apropiado y la supervisión en el caso de un evento anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Es buena práctica clínica revisar los antecedentes médicos de los vacunados (en particular, en relación con la vacunación anterior y la posible ocurrencia de efectos adversos) y realizar un examen clínico.

Como en el caso de otras vacunas, la vacunación con la Vacuna R21 contra la malaria (Recombinante, adyuvada) debe postergarse en los sujetos padeciendo de una enfermedad febril aguda severa. La presencia de una infección menor, como el resfriado, no debe resultar en la postergación de la vacunación.

Un historial de convulsiones febriles o antecedentes familiares de convulsiones no constituyen una contraindicación para la vacunación con la Vacuna R21 contra la malaria (Recombinante, adyuvada).

En el caso de la fiebre, deben iniciarse medidas antipiréticas contra la fiebre según las directrices locales.

Puede presentarse la fiebre después de cada dosis de la Vacuna R21 contra la malaria (Recombinante adyuvada) (véase la sección 4.8). Los datos clínicos generados con otras vacunas pediátricas sugieren que el uso profiláctico de paracetamol puede reducir la respuesta inmunológica a los antígenos de la vacuna. La relevancia clínica de esta observación se desconoce todavía. Ante la ausencia de datos clínicos respecto de la Vacuna R21 contra la malaria (Recombinante, adyuvada), no se recomienda el uso rutinario de productos medicamentosos antipiréticos profilácticos antes de la vacunación.

Protección contra la malaria causada por P. falciparum

La Vacuna R21 contra la malaria (Recombinante, Adyuvada) no ofrece la protección completa contra la malaria causada por *P. falciparum* (véase la sección 5.1).

La protección contra la malaria causada por *P. falciparum* disminuye con tiempo y puede ser que la vacunación retrase la adquisición de la inmunidad natural (véase la sección 5.1). Si se presentan síntomas compatibles con la malaria, deberían buscarse el diagnóstico y tratamiento apropiado.

La Vacuna R21 contra la malaria (Recombinante, adyuvada) no protegerá contra la malaria causada por otros patógenos distintos de *Plasmodium falciparum*.

No se debe discontinuar la adopción de otras medidas de control de la malaria recomendadas a nivel local.

- Medicamentos inmunosupresores sistémicos y la inmunodeficiencia*
- No hay datos disponibles respecto de niños que están recibiendo el tratamiento inmunosupresor o en niños con inmunodeficiencias. No se puede descartar que la eficacia quede alterada en tales niños.
- Precauciones de uso**
- No se debe administrar la vacuna por vía intravascular, intradérmica o subcutánea.
- Pacientes con riesgo de hemorragia*
- Como con otras vacunas administradas por vía intramuscular, la Vacuna R21 contra la malaria (Recombinante, adyuvada) debe ser administrada con caución en individuos con la trombocitopenia o cualquier otro trastorno de coagulación, ya que puede ocurrir el sangrado después de la administración intramuscular en estos sujetos.
- Lactantes prematuros*
- Debe tenerse en cuenta el riesgo potencial de apnea y la necesidad de la monitorización respiratoria durante 48 a 72 horas cuando se administran las tres primeras dosis a recién nacidos muy prematuros (nacidos ≤ 28 semanas de gestación) que se encuentren hospitalizados en el momento de la vacunación y, en particular, en el caso de los lactantes con antecedentes de inmadurez respiratoria.

- Contenido de sodio y potasio*
- Esta vacuna contiene menos de 1 mmol (39 mg) de potasio por dosis, es decir, es esencialmente 'isenta de potasio'.
- Esta vacuna contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, es decir, es esencialmente 'exenta de sodio'.
- Rastreabilidad**
- Para mejorar la rastreabilidad de productos biológicos medicamentosos, el nombre y el número del lote del producto administrado deben ser claramente registrados.

- Intercación con otros productos medicamentosos y otras formas de interacción**

Uso con otras vacinas

En un estudio de fase Ib (NCT05155579), se evaluó la inmunogenicidad de R21/Matrix-M cuando se coadministra con la vacuna contra el sarampión, la rubéola y la fiebre amarilla. No se observaron diferencias significativas en la magnitud de la respuesta anti-NANP IgG a R21 cuando fue administrada concomitantemente con la vacuna contra sarampión - rubéola y la fiebre amarilla administradas a los 9 meses de edad. Además, las tasas de soroconversión a sarampión y rubéola eran parecidas en los participantes que recibieron la vacuna R21 junto con la vacuna de sarampión-rubéola en comparación con los participantes que recibieron la vacuna R21 sola. Por lo tanto, no había interferencias cuando se administró la vacuna R21 junto con la vacuna contra el sarampión y la rubéola.

Si es necesario administrar la Vacuna R21 contra la malaria (Recombinante, adyuvada) a la misma hora que cualquier otra vacuna inyectable, las vacinas siempre deben administrarse en diferentes sitios de inyección.

Uso con medicamentos inmunosupresores sistémicos

Dada la ausencia de datos no se puede descartar que la eficacia se deteriora en niños que están recibiendo el tratamiento inmunossupresor.

Uso con la administración profiláctica de antiptiréticos

Véase la sección 4.4.
- Fertilidad, embarazo y lactancia**

La vacuna contra la malaria R21 (recombinante, adyuvada) no está destinada a mujeres en edad reproductiva.
- Efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas**

No se aplica
- Efectos indeseados**

Resumen del perfil de incoaidad

En más de 3200 niños que participaron en una prueba de fase III en cuatro países en África, las reacciones adversas sistémicas notificadas con más frecuencia después de cuatro dosis de la vacuna contra malaria R21/Matrix-M1, incluían la fiebre (46,7%), pérdida de apetito (3,7%), somnolencia (2,5%) y reacciones locales en el lugar de la inyección como dolor (18,6%) e hinchazo (4,1%).

En este estudio, el evento adverso grave más frecuente asociado a la vacuna contra la malaria R21 era convulsiones febriles (en los 7 días posteriores a la vacunación) (0,15%).

Reacciones adversas después de 4 dosis

El perfil de incoaidad que se presenta a seguir se basa en el análisis de más de 3200 niños que se vacunaron en los estudios clínicos con 4 dosis de la Vacuna R21 contra la malaria / Matrix-M1.

Los eventos adversos se organizan según la clasificación de órganos del sistema MeDRA (COS). Dentro de cada COS, los términos preferidos se ordenan por frecuencia decreciente y luego por gravedad decreiente. Las reacciones adversas reportadas se clasifican según las siguientes frecuencias:

Muy común ≥ 1/10

Común ≥ 1/100 a < 1/10

Rara ≥ 1/1000 a < 1/100

- Efecto sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas**

No se aplica

- Efectos indeseados**

Resumen del perfil de incoaidad

En más de 3200 niños que participaron en una prueba de fase III en cuatro países en África, las reacciones adversas sistémicas notificadas con más frecuencia después de cuatro dosis de la vacuna contra malaria R21/Matrix-M1, incluían la fiebre (46,7%), pérdida de apetito (3,7%), somnolencia (2,5%) y reacciones locales en el lugar de la inyección como dolor (18,6%) e hinchazo (4,1%).

En este estudio, el evento adverso grave más frecuente asociado a la vacuna contra la malaria R21 era convulsiones febriles (en los 7 días posteriores a la vacunación) (0,15%).

Reacciones adversas después de 4 dosis

El perfil de incoaidad que se presenta a seguir se basa en el análisis de más de 3200 niños que se vacunaron en los estudios clínicos con 4 dosis de la Vacuna R21 contra la malaria / Matrix-M1.

Los eventos adversos se organizan según la clasificación de órganos del sistema MeDRA (COS). Dentro de cada COS, los términos preferidos se ordenan por frecuencia decreciente y luego por gravedad decreiente. Las reacciones adversas reportadas se clasifican según las siguientes frecuencias:

Muy común ≥ 1/10

Común ≥ 1/100 a < 1/10

Rara ≥ 1/1000 a < 1/100

- Quadro 1: Reacciones adversas notificadas después de 4 dosis de la vacuna*
- | Clasificación de órganos del sistema | Frecuencia | Reacciones adversas |
|--|------------|---|
| Trastornos de metabolismo y nutrición | Común | Disminución del apetito |
| Trastornos psiquiátricos | Común | Irritabilidad |
| | Común | Somnolencia |
| Trastornos del sistema nervioso | Rara | Convulsiones febriles (dentro de los 7 días después de la vacunación) |
| Trastornos gastrointestinales | Rara | Diarrea |
| | Muy común | Fiebre |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Muy común | Dolor en el sitio de la inyección |
| | Común | Inflamación en el sitio de la inyección |
| | Común | Rojez en el sitio de la inyección |

- Sobre dosis**

No se ha notificado ningún caso de la sobredosis. Si ocurre la sobredosis, se recomienda el monitoreo de las funciones vitales y el posible tratamiento sintomático.

- PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

- Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacéutico: Vacunas antiparasitarias, Código ATC: J07XA

Mecanismo de acción

La Vacuna R21 contra la malaria (Recombinante, adyuvada) es una vacuna preeritrocítica destinada a limitar la capacidad de *Plasmodium falciparum* de infectar el hígado y madurarse y multiplicarse en él, provocando predominantemente la inmunidad a la proteína circunsporozoíta (CS) presente en la superficie del esporozoito.

- Eficacia de la vacuna
- En un estudio de fase III, aleatorizado, controlado, doble ciego, VAC078, realizado en 5 sitios de 4 países de África subsaariana, Burkina Faso, Mali, Tanzania y Kenya, con una amplia gama de intensidades de transmisión (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04704830), se inscribieron más de 4800 niños de 5 a 36 meses de edad para evaluar la eficacia y la inocuidad de la Vacuna contra la malaria R21/Matrix-M1, la cual fue administrada según un esquema de 0, 1 y 2 meses. Además, estos niños recibieron una cuarta dosis (de refuerzo) según el protocolo, administrada 12 meses después de la tercera dosis.
- La eficacia de la vacuna fue evaluada en un contexto de alta cobertura de mosquiteros tratados con insecticidas y el uso sustancial de la quimio prevención estacional contra la malaria en los sitios en la África occidental con alta transmisión de malaria. La prueba incluyó dos sitios con patrones de transmisión predominantemente estacionales de la malaria y tres sitios con la transmisión más perineal; (sitios estándares en Kenia, Tanzania y Dande, Burkina Faso).
- El objetivo principal del estudio fue la evaluación de la eficacia comparando con el primer o el único episodio de la malaría clínica en el periodo de seguimiento de 12 meses después de tres dosis en cada grupo etario.

- En el análisis reciente, se realizó el seguimiento de 4719 sujetos a partir de 2 semanas después de la tercera dosis de la vacuna y 4644 fueron considerados para el análisis de población modificado por protocolo (mPP). En total, 4505 participantes (97%) cumplieron el seguimiento de 12 meses, y un 98 % (2286 de 2339 participantes) en los sitios estacionales y un 96 % (2219 de 2305 participantes) en los sitios estándar completaron el seguimiento de 12 meses.
- El 95,6 % (2229 de 2339 participantes) completó el seguimiento de 18 meses después de la 3ª dosis de vacuna en el caso del seguimiento estacional.
- En el análisis primario de eficacia, los sitios estacionales y estándar se analizaron por separado. La población modificada por protocolo fue la población preespecificada por SAP para el análisis primario.
- La EV a los 12 meses de la serie primaria de vacunaciones (definición del caso primario):
La eficacia contra la malaria clínica (análisis del tiempo transcurrido hasta el primer evento) durante un periodo de seguimiento de 12 meses después de la dosis 3 fue 75% (71-79%) en los sitios estacionales y 68% (61-74%) en los centros estándar.
- Al combinar todos los sitios, la EV (análisis del tiempo transcurrido hasta el primer evento) fue 73% [70-76].
- Al evaluar la EV frente a todos los episodios clínicos de malaria, la EV fue 75% [71-78] en los sitios estacionales y 67% [59-73] en los sitios con el régimen de vacunación estándar. Al combinar todos los sitios, la EV fue 72% [69-75].
- La EV (definición del caso primario) a los 6 meses de la vacunación de refuerzo fue 75% [71-79] en los