

R21 Malaria Vaccine (Recombinant, Adjuvanted)

CYVAC

- NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**
R21 Malaria Vaccine (Recombinant, Adjuvanted)
- QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**
Each dose of 0,5 mL contains
 - 1 R21 Malaria Antigen: 5 mcg
 - 3 Matrix-M1 (Adjuvant): 50 mcg
 - 1 Portion of *P. falciparum* circumsporozoite protein fused with hepatitis B surface antigen
 - 2 In the form of non-infectious virus-like particles (VLPs) produced in yeast cells (*Hansenula*) by recombinant DNA technology
 - 3 Matrix-M1 adjuvant is composed of Matrix-A (85 parts) and Matrix-C (15 parts) with phospholipid and cholesterol.
 For a full list of excipients, see section 6.1

- PHARMACEUTICAL FORM**
Solution for injection
The solution is clear, colourless to mildly turbid.
- CLINICAL PARTICULARS**

4.1 Therapeutic indications
R21 Malaria Vaccine (Recombinant, Adjuvanted) is indicated for active immunization of children aged 5 to 36 months against Malaria caused by *Plasmodium falciparum*. The use of R21 Malaria Vaccine (Recombinant, Adjuvanted) should be based on official recommendations considering *Plasmodium falciparum* malaria epidemiology in different geographical areas.

4.2 Posology and method of administration
Posology
Vaccination in children from 5 months of age up to 36 months of age (at first dose):
- Three doses, each of 5 mcg R21 and 50 mcg Matrix-M1 should be given at monthly intervals.
- A fourth dose is recommended 12 months after the third dose.

Method of administration
Administration of the vaccine is by intramuscular injection.
The anterolateral thigh is the preferred site for injection in children below 24 months of age, while deltoid muscle is the preferred site for injection in children above 24 months of age. However, vaccine can be administered in anterolateral thigh intramuscularly in children above 24 months of age, if there is no sufficient bulk of muscle at deltoid site.

4.3 Contraindications
Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.
Hypersensitivity to a previous dose of R21 Malaria Vaccine (Recombinant, Adjuvanted) Or Hepatitis B vaccines.

4.4 Special warnings and special 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 undertake a review of the vaccine's medical history (especially with regard to previous vaccination and possible occurrence of side effects) and a clinical examination.

As with other vaccines, vaccination with R21 Malaria Vaccine (Recombinant, Adjuvanted) 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 use of R21 Malaria Vaccine (Recombinant, Adjuvanted) vaccination.
In case of fever antipyretic measures should be initiated according to local guidelines.

Fever may follow each dose of R21 Malaria Vaccine (Recombinant, Adjuvanted) (see section 4.8). 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 R21 Malaria Vaccine (Recombinant, Adjuvanted), the routine use of prophylactic antipyretic medicinal products before vaccination is therefore not recommended.

Protection against *P. falciparum* malaria
R21 Malaria Vaccine (Recombinant, Adjuvanted) does not provide complete protection against malaria caused by *P. falciparum* (see section 5.1).

Protection against *P. falciparum* malaria waxes over time and vaccination may delay the acquisition of natural immunity (see section 5.1). If symptoms compatible with malaria develop, appropriate diagnosis and treatment should be sought.

R21 Malaria Vaccine (Recombinant, Adjuvanted) 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.

Systemic immunosuppressive medications and immunodeficiency
There are no data in children receiving immunosuppressive treatment or children with immunodeficiencies. In these children, it cannot be ruled out that efficacy is impaired.

Precautions for use
Do not administer the vaccine intravascularly, intradermally or subcutaneously.
Patients at risk of bleeding
As with other vaccines administered intramuscularly, R21 Malaria Vaccine (Recombinant, Adjuvanted) 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.

Sodium and Potassium content
This vaccine contains potassium, less than 1 mmol (39 mg) per dose, i.e. essentially 'potassium-free'.
This vaccine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, that is to say essentially 'sodium-free'.

Traceability
In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction
Use with other vaccines
In a phase IIb study (NCT05155579), immunogenicity of R21 /Matrix-M was evaluated when co-administered with Measles-Rubella and Yellow fever vaccine. There was no significant difference in the magnitude of the anti-NANP IgG response to R21 when co-administered with Measles-Rubella and Yellow fever vaccine given at 9 months of age. Also, the seroconversion rates to Measles and Rubella were similar in participants who received R21 vaccine along with Measles-rubella vaccine compared to the participants who received R21 vaccine alone. Thus, there was no interference when R21 was given with the Measles-Rubella vaccine.
If R21 Malaria Vaccine (Recombinant, Adjuvanted) has to be given at the same time as another injectable vaccine, the vaccines should always be administered at different injection sites.

Use with systemic immunosuppressive medications
In the absence of data it cannot be ruled out that efficacy is impaired in children receiving immunosuppressive treatment.
Use with prophylactic administration of antipyretics
See section 4.4.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation
R21 Malaria Vaccine (Recombinant, Adjuvanted) is not intended for use in women of childbearing potential.

4.7 Effects on ability to drive and use machines
Not relevant

4.8 Undesirable effects
Summary of the safety profile
Across over 3200 children participating in a four country phase III trial in Africa after four doses of the R21 Malaria Vaccine/Matrix-M1 the most commonly reported systemic adverse reactions were fever (46.7%), loss of appetite (3.7%), drowsiness (2.5%) and local injection site reactions such as pain (18.6%) and swelling (4.1%).
In this study, the most common serious adverse event associated with R21 malaria vaccine was febrile convulsions (within 7 days post-vaccination) (0.15%).

Adverse reactions after 4 doses
The safety profile presented below is based on an analysis of more than 3,200 children who have been vaccinated in clinical studies with 4 doses of R21 Malaria Vaccine /Matrix-M1. Adverse events are organized by MedDRA System Organ Class (SOC). Within each SOC, preferred terms are arranged by decreasing frequency and then by decreasing seriousness. 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 4 doses of the vaccine

System Organ Class	Frequency	Adverse reactions
Metabolism and nutrition disorders	Common	decreased appetite
Psychiatric disorders	Common	irritability
Nervous system disorders	Common	drowsiness
	Uncommon	Febrile convulsions (within 7 days post-vaccination)
Gastrointestinal disorders	Uncommon	diarrhoea
	Very common	fever
General disorders and administration site conditions	Very common	injection site pain
	Common	injection site swelling
	Common	injection site redness

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

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES
5.1 Pharmacodynamic properties
Pharmacotherapeutic group: Parasitic vaccines, ATC code: J07XA

Mechanism of action
R21 Malaria Vaccine (Recombinant, Adjuvanted) is a pre-erythrocytic vaccine intended to limit the ability of *Plasmodium falciparum* to infect, mature and multiply in the liver by eliciting predominantly immunity to the circumsporozoite (CS) protein present at the surface of the sporozoite.

Vaccine efficacy

In a Phase III randomized controlled double-blind study, VAC078, conducted at 5 sites in 4 sub-Saharan African countries, Burkina Faso, Mali, Tanzania and Kenya with a wide range of transmission intensities (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04704830), more than 4,800 children from 5-36 months of age were enrolled to evaluate efficacy and safety of R21 Malaria Vaccine/Matrix-M1 when given according to a 0, 1, 2 month schedule. In addition, these children received per protocol a fourth dose (booster), administered 12 months after the third dose.

The efficacy of the vaccine was evaluated in the context of high insecticide treated bed nets coverage, and substantial seasonal malaria chemoprevention use at west African sites of high malaria transmission. The trial included two sites of highly seasonal malaria transmission and three sites with more perennial transmission ("standard" sites in Kenya, Tanzania and Dande, Burkina Faso).

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

In the recent analysis, 4719 subjects were followed up from 2 weeks after their third vaccine dose and 4644 were considered as modified per protocol population (mPP) analysis. Overall, 4505 participants (97%) completed the 12 month follow-up with 98% (2286 participants out of 2339) at seasonal and 96% (2219 participants out of 2305) at standard sites completing the 12-month follow-up.

95.6% (2229 participants out of 2339) at seasonal follow-up completed the 18 month-follow up after 3rd vaccine dose.

In the primary analysis of efficacy, seasonal and standard sites were analysed separately. The modified per protocol population was the SAP-pre-specified population for the primary analysis.

VE at 12 months following the primary series of vaccinations (primary case definition): Efficacy against clinical malaria (time to first event analysis) over a follow-up period of 12 months post dose 3 was 75% (71-79%) at seasonal sites and 68% (61-74%) at standard sites. When combining all sites, VE (time to first event analysis) was 73% [70-76].

When assessing VE against all clinical malaria episodes, VE was 75% [71-78] at the seasonal sites and 67% [59-73] at the standard vaccination regime sites. When combining all sites, VE was 72% [69-75].

VE (primary case definition) at 6 months following the booster vaccination 75% [71-79] at the seasonal sites. VE against all clinical malaria episodes was 70% [66-73] at the seasonal sites. At 18 months following the primary series of vaccinations, VE was 73% [70-77] when assessing time to first clinical malaria episode at the seasonal sites and 72% [68-75] when assessing all clinical malaria episodes.

The phase III trial results were consistent with an ongoing single site phase IIb trial, VAC076, at Nanoro, Burkina Faso (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03896724) which, with the same immunisation regime (three primary series doses plus a booster dose at 12 months) observed 76%, 77% and 73% efficacy over one, two and three years of follow-up, respectively. Safety findings were similar to the phase III trial (above).

The first trial in Africa of the R21 Malaria Vaccine/Matrix M1 took place in Kilifi, Kenya (VAC073) assessing the safety and immunogenicity of several R21 Malaria Vaccine/Matrix M1 dosing regimes in 92 subjects, was an age de-escalation dose escalation trial in adults, children and infants (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03580824). The vaccine was well tolerated and immunogenic in all age groups, and most immunogenic in infants administered the 5 mcg R21 with 50 mcg Matrix M1 formulation later used in the phase III trial.

One safety and efficacy trial, VAC072, was undertaken of the R21 Malaria Vaccine/Matrix M1 in the United Kingdom using a well-studied human challenge protocol with infectious mosquito bites (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03970993). The vaccine was well tolerated and immunogenic at a range of dose levels and particularly high efficacy was observed, of 75%, using a low dose regimen of 10 mcg R21 in 50 mcg of Matrix-M1 adjuvant.

In summary, R21 Malaria Vaccine/Matrix M1 has shown a well-tolerated safety profile in four trials enrolling over 5350 subjects in five countries. Efficacy of the vaccine reached 75% in a phase IIIa, a phase IIb and a recent phase III trial in the first year of follow-up. In the phase IIb trial this efficacy has been followed for three years and appeared well-maintained (at 73% efficacy) over this time period with a single booster dose at the end of the first year.

5.2 Pharmacokinetic properties
Not applicable.

5.3 Preclinical safety data
A repeat dose toxicity study conducted on R21 /Matrix-M1 in BALB/c mice (4 dose regimen) revealed no special hazard for humans. There were no unscheduled deaths in the study. There were no clinical signs considered related to treatment and there was no apparent reaction to treatment at the dose site. It was concluded that the administration of R21 combined with Matrix M adjuvant was well tolerated and was not associated with any systemic toxicological changes. All related changes were consistent with the expected immune stimulation associated with the administration of a vaccine with or without adjuvant or with minimal inflammatory changes in the muscle injection sites.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS
6.1 List of excipients
Adjuvant (Matrix-M1) (Matrix-A + Matrix-C)
Magnesium chloride
Syringase
Tris Buffer
Phosphate Buffered Saline

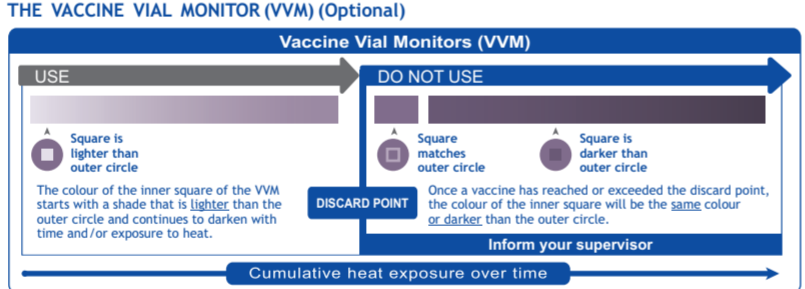
6.2 Incompatibilities
The vaccine is not to be mixed with other vaccines/ products in the same syringe.

6.3 Shelf-life
Unopened vial: 24 months
Once opened, multi-dose vials should be used as soon as practically possible and within 6 hours when kept between +2°C and +8°C. All opened multidose vials of R21 Malaria Vaccine (Recombinant, Adjuvanted) should be discarded at the end of immunization session or within six hours, whichever comes first.

6.4 Special precautions for storage
Store in a refrigerator (+2° to +8°C).
Do not freeze.
Store in an original package in order to protect from light. For storage condition, after first opening of the medicinal product, see Section 6.3.

6.5 Nature and contents of container
One dose
Multidose vials (Two doses)

6.6 Special Precautions for Disposal and Other Handling
Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.



Vaccine Vial Monitors (VVMs) are on the cap of R21 Malaria Vaccine (Recombinant, Adjuvanted) supplied through Serum Institute of India Pvt. Ltd. This is a time-temperature sensitive dot that provides an indications 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 central 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 central square is the same colour as the outer circle or of a darker colour than the outer circle, then the vial should be discarded.

7 DATE OF REVISION OF THE TEXT: December 2023

Vaccin Antipaludique R21 (Recombinant, avec Adjuvant)

CYVAC

- NOM DU MÉDICAMENT**
Vaccin Antipaludique R21 (Recombinant, avec Adjuvant)
- COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**
Chaque dose de 0,5 ml contient
 - 1,2 Antigène paludique R21 : 5 mcg
 - 1,3 Matrix-M1 (Adjuvant) : 50 mcg
 - 1,4 Une portion de la protéine circumsporozoïte de *P. falciparum* est fusionnée avec l'antigène de surface de l'hépatite B
 - 2 Sous forme de particules pseudo-virales (PPV) non infectieuses produites dans les cellules de levure (*Hansenula*) en utilisant la technologie de l'ADN recombinant.
 - 3 L'adjuvant Matrix-M1 est composé de Matrix-A (85 parties) et Matrix-C (15 parties) avec des phospholipides et du cholestérol.
 Pour la liste complète des excipients, consulter la rubrique 6.1

3 FORME PHARMACEUTIQUE
Solution pour injection
La solution est claire, incolore à légèrement trouble.

4 DONNÉES CLINIQUES
4.1 Indications thérapeutiques
Le Vaccin Antipaludique R21 (Recombinant, avec Adjuvant) est indiqué pour l'immunisation active des enfants âgés de 5 à 36 mois contre le Paludisme causé par *Plasmodium falciparum*. L'utilisation du Vaccin Antipaludique R21 (Recombinant, avec Adjuvant) doit être basée sur les recommandations officielles tenant compte de l'épidémiologie du paludisme à *Plasmodium falciparum* dans différentes zones géographiques.

4.2 Posologie et Mode d'Administration
Vaccination chez les enfants à partir de l'âge de 5 mois jusqu'à l'âge de 36 mois (à la première dose):
- Trois doses, chacune de 5 mcg de R21 et de 50 mcg de Matrix-M1, doivent être administrées à intervalles mensuels.
- Une quatrième dose est recommandée 12 mois après la troisième dose.

Mode d'administration
Le vaccin doit être administré par injection intramusculaire. La cuisse antérolatérale est le site préféré pour l'injection chez les enfants de moins de 24 mois, alors que le muscle deltoïde est le site d'injection préféré chez les enfants âgés de plus de 24 mois. Toutefois, si la masse musculaire deltoïde n'est pas suffisante, l'injection peut être administrée dans le muscle antérolatéral de la cuisse chez les enfants de plus de 24 mois.

4.3 CONTRINDICATIONS
Une hypersensibilité aux substances actives ou aux excipients listés dans la rubrique 6.1. Une hypersensibilité à une dose antérieure du Vaccin Antipaludique R21 (Recombinant, avec Adjuvant) ou des vaccins contre l'Hépatite B.

4.4 Mises en gardes vaccins et précautions spéciales d'emploi
Un traitement médical approprié et une surveillance doivent toujours être facilement disponibles en cas d'événement anaphylactique après l'administration du vaccin. Il est de bonne pratique clinique d'examiner les antécédents médicaux de la personne à vacciner (en particulier en ce qui concerne la vaccination antérieure et la survenue éventuelle d'effets secondaires) et d'effectuer un examen clinique. Comme pour les autres vaccins, la vaccination avec le Vaccin Antipaludique R21 (Recombinant, avec Adjuvant) doit être différée chez les sujets souffrant d'une maladie febrile aiguë sévère. La présence d'une infection mineure, comme 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 du Vaccin Antipaludique R21 (Recombinant, avec Adjuvant). En cas de fièvre, des mesures antipyrétiques doivent être instaurées conformément aux directives locales. De la fièvre peut survenir après chaque dose du Vaccin Antipaludique R21 (Recombinant, avec Adjuvant) (voir rubrique 4.8). Les données cliniques générées avec d'autres vaccins pédiatriques suggèrent que l'utilisation prophylactique du paracétamol pourrait réduire la réponse immunitaire aux antigènes vaccinaux. La pertinence clinique de cette observation reste inconnue. En l'absence de données cliniques avec le Vaccin Antipaludique R21 (Recombinant, avec Adjuvant), l'utilisation systématique de médicaments antipyrétiques prophylactiques avant la vaccination n'est donc pas recommandée.

Protection contre le paludisme à *P. falciparum*
Le Vaccin Antipaludique R21 (Recombinant, avec Adjuvant) n'offre pas une protection complète contre le paludisme causé par *P. falciparum* (voir rubrique 5.1). La protection contre le paludisme à *P. falciparum* diminue au fil du temps et la vaccination peut retarder l'acquisition de l'immunité naturelle (voir rubrique 5.1). Si des symptômes compatibles avec le paludisme se développent, un diagnostic et un traitement appropriés doivent être sollicités.

Le Vaccin Antipaludique R21 (Recombinant, avec Adjuvant) 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.

Médicaments immunosuppresseurs systémiques et déficit immunitaire
Il n'y a pas de données chez les enfants recevant un traitement immunosuppresseur ou chez les enfants présentant des déficits immunitaires. Chez ces enfants, il ne peut être exclu que l'efficacité soit altérée.

Précautions d'emploi
Il ne faut pas administrer le vaccin par voie intravasculaire, intradermique ou sous-cutanée. **Patients à risque de saignement**
Comme pour les autres vaccins administrés par voie intramusculaire, le Vaccin Antipaludique R21 (Recombinant, avec Adjuvant) doit être administré avec prudence aux personnes atteintes de thrombocytopénie ou de 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 à des nourrissons très prématurés (nés < 28 semaines de gestation) qui restent hospitalisés au moment de la vaccination et en particulier chez ceux qui ont un antécédent d'immatrité respiratoire.

Teneur en Sodium et en Potassium
Ce vaccin contient du potassium, moins de 1 mmol (39 mg) par dose. Il est donc essentiellement - sans potassium -.
Ce vaccin contient moins de 1 de sodium mmol (23 mg) par dose. Il est donc essentiellement - sans sodium -.

Traçabilité
Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

4.5 Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions
Utilisation avec d'autres vaccins
Dans une étude de phase Ib (NCT05155579), l'immunogénicité de R21 / Matrix-M a été évaluée lors de la co-administration avec le vaccin contre la Rougeole- Rubéole et le vaccin contre la fièvre jaune. Il n'y avait pas de différence significative dans l'ampleur de la réponse IgG anti-NANP à R21 lors de la co-administration avec le vaccin contre la Rougeole- Rubéole et le vaccin contre la fièvre jaune administrés à l'âge de 9 mois. De plus, les taux de séroconversion à la rougeole et à la rubéole étaient similaires chez les participants qui ont reçu le vaccin R21 avec le vaccin rougeoleux-rubéoleux par rapport aux participants qui ont reçu le vaccin R21 seul. Ainsi, il n'y avait pas d'interférence lorsque R21 a été administré en concomitance avec le vaccin contre la rougeoleux-rubéoleux.

Si le Vaccin Antipaludique R21 (Recombinant, avec Adjuvant) doit être administré en même temps qu'un autre vaccin injectable, les vaccins doivent toujours être administrés dans les sites d'injection distincts.

Utilisation avec des médicaments immunosuppresseurs systémiques
En l'absence de données, il ne peut être exclu que l'efficacité soit altérée chez les enfants qui reçoivent un traitement immunosuppresseur. **Utilisation avec l'administration prophylactique d'antipyrétiques**
Voir la rubrique 4.4.

4.6 Fertilité, Grossesse et Allaitement
Le Vaccin Antipaludique R21 (Recombinant, avec Adjuvant) n'est pas destiné à être utilisé chez les femmes en âge de procréer.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
Non pertinent

4.8 Effets indésirables
Résumé du profil de sécurité
Chez plus de 3200 enfants participant à un essai de phase III dans quatre pays en Afrique après quatre doses du vaccin antipaludique R21/Matrix-M1, les effets indésirables systémiques les plus fréquemment signalés étaient la fièvre (46,7%), la perte d'appétit (3,7%) et la somnolence (2,5%) et les réactions locales au site d'injection comme la douleur (18,6%) et l'enflure (4,1%). Dans cette étude, l'événement indésirable grave le plus fréquent associé avec le Vaccin Antipaludique R21 était des convulsions fébriles (dans les 7 jours après la vaccination) (0,15%).

Effets indésirables après 4 doses
Le profil de sécurité présenté ci-dessous est basé sur une analyse de plus de 3200 enfants qui ont été vaccinés dans des études cliniques avec 4 doses du vaccin antipaludique R21 /Matrix-M1. Les événements indésirables sont organisés par classes de système d'organes (CSO) du MedDRA. Au sein de chaque CSO, les termes préférés sont classés par fréquence décroissante puis par gravité décroissante. Les effets indésirables rapportés sont listés selon la fréquence suivante:
Très fréquent ≥ 1 / 10
Fréquent ≥ 1 / 100 à < 1 / 10
Peu fréquent ≥ 1 / 1000 à < 1 / 100

Tableau 1 : Effets Indésirables signalés après 4 doses du vaccin

Classe de système d'organes	Fréquence	Réactions Indésirables
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Appétit réduit
Troubles psychiatriques	Fréquent	Irritabilité
Troubles du système nerveux	Fréquent	Somnolence
	Peu fréquent	Convulsions fébriles (dans les 7 jours de la vaccination)
Troubles gastro-intestinaux	Peu fréquent	Diarrhée
	Très fréquent	Fièvre
Troubles généraux et conditions du site d'administration	Très fréquent	Douleur au site d'injection
	Fréquent	Enflure au site d'injection
	Fréquent	Rougeur au site d'injection

4.9 Surdosage
Aucun cas de surdosage n'a été signalé. En cas de surdosage, une surveillance des fonctions vitales et un traitement symptomatique possible sont recommandés.

5 DONNÉES PHARMACOLOGIQUES
5.1 Propriétés pharmacodynamiques
Groupe pharmacothérapeutique : Vaccins parasitaires, Code ATC : J07XA

Mécanisme d'action
Le Vaccin Antipaludique R21 (Recombinant, avec Adjuvant) est un vaccin pré-érythrocytaire destiné à limiter la capacité de *Plasmodium falciparum* à infecter, mûrir et se multiplier dans le foie en suscitant principalement une immunité contre la protéine circumsporozoïte (CS) présente à la surface du sporozoïte.

Efficacité du vaccin
Dans une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, de phase III, VAC078, menée sur 5 sites dans 4 pays d'Afrique subsaharienne, le Burkina Faso, le Mali, la Tanzanie et le Kenya avec une large gamme d'intensités de transmission (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04704830), plus de 4800 enfants âgés de 5 à 36 mois ont été recrutés pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du Vaccin Antipaludique R21/Matrix-M1 lorsqu'il est administré selon un calendrier de 0, 1 ou 2 mois. De plus, ces enfants ont reçu selon le protocole une quatrième dose (rappel), administrée 12 mois après la troisième dose.

L'efficacité du vaccin a été évaluée dans le contexte d'une couverture élevée en moustiquaires imprégnées d'insecticide et d'une utilisation substantielle de la chimioprévention du paludisme saisonnier dans les sites ouest-africains à forte transmission du paludisme. L'essai comprenait deux sites de transmission hautement saisonnière du paludisme et trois sites de transmission plus pérenne (sites 'standard' au Kenya, en Tanzanie et à Dande, au Burkina Faso).

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. Dans l'analyse récente, 4719 sujets ont été suivis à partir de 2 semaines après leur troisième dose à vaccin et 4644 sujets ont été considérés comme population d'analyse par protocole modifié. Dans l'ensemble, 4505 participants (97%) ont terminé le suivi de 12 mois. 98% (2286 participants sur 2339) provenant des sites saisonniers et 96% (2219 participants sur 2305) provenant des sites standard ont terminé le suivi de 12 mois.

95,6% (2229 participants sur 2339) dans le cadre du suivi saisonnier ont terminé le suivi de 18 mois après la 3e dose du vaccin. Dans l'analyse primaire de l'efficacité, les sites saisonniers et standard ont été analysés séparément. La population modifiée per protocole était la population pré-définie par SAP (Plan d'Analyse Statistique) pour l'analyse primaire. L'efficacité vaccinale (EV) à 12 mois après la série primaire de vaccinations (définition du cas primaire):

L'efficacité contre le paludisme clinique (analyse de délai jusqu'au premier événement) sur une période de suivi de 12 mois après la dose 3 était de 75% (71-79%) sur les sites saisonniers et de 68% (61-74%) sur des sites standard. Lorsqu'on regroupe tous les sites, l'EV (analyse de délai jusqu'au premier événement) était de 73% [70-76].

Lors de l'évaluation de l'EV par rapport à tous les épisodes cliniques du paludisme, l'EV était de 75% [71-78] aux sites saisonniers et de 67% [59-73] aux sites de vaccination standard. Lorsqu'on regroupe tous les sites, l'EV est de 72% [69-75]. L'EV (définition du cas primaire) à 6 mois après la vaccination de rappel était de 75% [71-79] sur les sites saisonniers. L'EV contre tous les épisodes cliniques du paludisme était de 70% [66-73] sur les sites saisonniers.

A 18 mois après la série primaire de vaccinations, l'EV était de 73% [70-77] lors de l'évaluation

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 malária R21: 5 mcg
 - ² Matrix-M1 (adjuvante): 50 mcg

Porção de proteína circunsporozita *P. falci парum* fundida com o antígeno de superfície da Hepatite B.

 - ² 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.
 - ³ O adjuvante Matrix-M1 está composto de Matrix-A (R5 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

Asolução 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 falci парum*.

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 falci парum* 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 local injeção intramuscular.

A coxa ântero-lateral é o local preferido da injeção em crianças de idade de menos de 24 meses, enquanto o músculo deltóideio é o local preferido da injeção em crianças de idade de mais de 24 meses. Portanto, a vacina pode ser administrada na coxa ântero-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 anafilático 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 a 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 baixar 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 4.8). 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 antipróticos profiláticos antes da vacinação não é recomendado.

Proteção contra a malária causada por P. falci парum

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

A proteção contra a malária causada por *P. falci парum* diminui com o tempo e a vacinação pode retardar a aquisição da imunidade natural (veja a seção 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 falci парum*.

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 apneia 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 soroc conversão para sarampo e rubéola eram parecidas nos participantes que receberam a Vacina R-21 junto com 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 antipiréticos

Veja a seção 4.4.

- 6 Fertildade, 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-M, 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 incidência 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 farmacológico: 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 falci парum* para infectar o fígado e amadurecer e se multiplicar nele, predominantemente provocando imunidade à proteína circunsporozita (CS) presente na superfície dos esporozitos.

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 mosquiteiras tratadas com inseticidas e o uso substancial da quimioprevenção 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 estandares 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 estandares 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 à 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 estandares.

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 estandar 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.
AEV 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 demonstru ser bem tolerada e imunogênica em todas as faixas etárias e mais imunogênica em lactentes que receberam a formulação de 5 mcg de R21 com 50 mcg de Matrix M1, usado 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 imunogênica com vários níveis de doses 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 IIa , 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 esse 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 doses) não revelou nenhum perigo especial para seres humanos. Não houve mortes não classificadas. Não houve signos 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 M1 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)
Cloreto de magnésio
Sacarose
Tampão Tris
Salina tamponada com fosfato
- Incompatibilidades**

Não se pode 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.
Armazene na embalagem original para proteger da luz. Para mais informação sobre as condições de armazenamento após abrir o medicamento pela primeira vez, veja a seção 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)

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 averte 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 DEL TEXTO:** Dezembro de 2023

SII Vaccina protiv malarij R21 (rekombinantnaja, ad’juvantnaja) CYVAC

- НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Вакцина против малярии R21 (рекoмбинантная, адьювантная)
- КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Каждая доза 0,5 мл содержит
 - ^{1,2} Мalariaрийный антиген R21: 5 мг
 - ³ Matrix-M1 (адьювант): 50 мг

Часть белка циркуспорозита *P. falci парum*, слитая с поверхностным антигеном гепатита В

 - ² В виде неинфекционных вирусоподобных частиц (ВПЧ), полученных в клетках дрожжей (*Hansenula*) с технологией рекомбинантной ДНК.
 - ³ Адьювант Matrix-M1 состоит из Matrix-A (85 частей) и Matrix-C (15 частей) с фосfolипидом и холестеринoм.

Полный перечень вспомогаельных веществ см. в разделе 6.1.
- ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Раствор для инъекций
Прозрачный или слегка мутный бесцветный раствор.
- КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**
- Показания я применению**

Вакцина против малярии R21 (рекoмбинантная, адьювантная) предназначена для активной иммунизации детей в возрасте от 5 до 36 месяцев против малярии, вызываемой *Plasmodium falci парum*.

Использование вакцины против малярии R21 (рекoмбинантной, адьювантной) должно основываться на официальных рекомендациях с учетом эпидемиологии возбудителя малярии *Plasmodium falci парum* в различных географических регионах.
- 2 Способ применения и дозы**

Дозы

Вакцинация детей в возрасте от 5 до 36 месяцев (первой дозой):

 - Три дозы, каждая из которых составляет 5 мг R21 и 50 мг Matrix-M1, следует вводить с месячными интервалами.
 - Четвертая доза рекомендуется через 12 месяцев после третьей дозы.

Способ применения

Введение вакцины осуществляется внутримышечно.

У детей в возрасте до 24 месяцев предпочтительным местом для введения вакцины является переднедельтеральная часть бедра, тогда как у детей в возрасте старше 24 месяцев предпочтительным местом для введения вакцины является дельтовидная мышца. Тем не менее вакцину можно ввести внутримышечно в переднедельтеральную часть бедра детям старше 24 месяцев, если в области дельтовидной мышцы нет достаточного объема мышц
- Противопоказания**

Гиперчувствительность к действующим веществам или любым вспомогательным веществам, перечисленным в разделе 6.1. Повышенная чувствительность к предыдущей дозе вакцины против малярии R21 (рекoмбинантной, адьювантной) или вакцины против гепатита В.
- Особые предупреждения и меры предосторожности при применении**

Должно быть доступно соответствующее медицинское лечение и наблюдение в случае возникновения анафилактического явления после введения вакцины.

Хорошей клинической практикой является проведение обзора истории болезни вакцинированного (особенно в отношении предыдущей вакцинации и возможного возникновения побочных эффектов) и клиническое обследование.

Как и в случае с другими вакцинами, введение вакцины против малярии R21 (рекoмбинантной, адьювантной) следует отложить лицам с острой тяжелой формой лихорадки. Наличие незначительной инфекции, такой как простуда, не должно вызывать откладывание вакцинации.

Наличие фебрильных судорог а анамнезе или семейная история судорог не являются противопоказанием для использования вакцины против малярии R21 (рекoмбинантной, адьювантной).

В случае лихорадки следует принять жаропонижающие средства в соответствии с местными рекомендациями.

Каждая доза вакцины против малярии R21 (рекoмбинантной, адьювантной) может сопровождаться лихорадкой (см. раздел 4.8). Клинические данные, полученные с другими детскими вакцинами, позволяют предположить, что профилактическое использование парацетамола может снизить иммунный ответ на вакцинные антигены. Клиническая значимость данного наблюдения не установлена. В связи с отсутствием клинических данных о вакцинации против малярии R21 (рекoмбинантной, адьювантной) рутинное применение профилактических жаропонижающих лекарственных средств перед вакцинацией не рекомендуется.

Защита против малярии P. falci парum

Вакцина против малярии R21 (рекoмбинантная, с адьювантом) не обеспечивает полной защиты от малярии, вызываемой *P. falci парum* (см. раздел 5.1).

Защита от малярии *P. falci парum* со временем ослабевает, и вакцинация может задержать приобретение естественного иммунитета (см. раздел 5.1). Если развиваются симптомы, совместимые с малярией, следует провести соответствующую диагностику и лечение.

Вакцина против малярии R21 (рекoмбинантная, адьювантная) не обеспечивает защиты, вызываемой другими патогенами, нежели *Plasmodium falci парum*.

Применение других мер по борьбе с малярией, рекомендованных на местном уровне, не должно прерываться.

Системные иммунодепрессанты и иммунодефицит.

Данных о применении у детей, получающих иммуносупрессивную терапию, или у детей с иммунодефицитом нет. У этих детей нельзя исключить снижение эффективности.

Меры предосторожности при применении

Нельзя вводить вакцину внутрисосудисто, внутримышчно или подкожно.

Пациенты с риском кровотечения

Как и в случае других вакцин, вводимых внутримышечно, вакцина против малярии R21 (рекoмбинантную, адьювантную) следует с осторожностью назначать лицам с тромбоцитопенией или любыми нарушениями свертывания крови, поскольку после внутримышечного введения у этих людей могут возникнуть кровотечения.

Недоношенные дети

Потенциальный риск развития анемии и необходимости проведения респираторного мониторинга в течение 48-72 ч следует учитывать при введении первых трех доз вакцины экстремально недоношенных детей (со сроком гестации < 28 недель), которые остаются в больнице на момент вакцинации, и особенно у детей с дыхательной незрелостью в анамнезе.

Содержание натрия и калия

Вакцина содержит калий, менее 1 ммоль калия (39 мг) на дозу, т. е. практически не содержит калия.

Вакцина содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, т. е. практически не содержит натрия.

Отслеживаемость

Чтобы улучшить отслеживаемость биологических лекарственных препаратов, следует четко записывать название и номер серии вводимого препарата.

- Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия**

Применение с другими вакцинами

В исследовании фазы Ib (NCT05155579) оценивалась иммуногенность R21/Matrix-M при одновременном введении с вакцины против кори, краснухи и желтой лихорадки. Не было выявлено значимой разницы в величине ответа анти-NANP IgG на R21 при одновременном введении вакцины против кори, краснухи и желтой лихорадки в возрасте 9 месяцев. Кроме того, показатели сероконверсии против кори и краснухи были одинаковыми у участников, получивших вакцину R21 вместе с вакциной против кори и краснухи, по сравнению с участниками, получившими только вакцину R21. Таким образом, не было выявлено какого-либо взаимодействия при введении R21 с вакциной против кори и краснухи.

Если вакцину против малярии R21 (рекoмбинантную, адьювантную) необходимо вводить одновременно с другой инъекционной вакциной, их всегда следует вводить в разные участки.

Применение с системными иммунодепрессантами

При отсутствии данных нельзя исключить снижение эффективности у детей, получающих иммуносупрессивную терапию.

Применение с профилактическим приемом жаропонижающих средств

См. раздел 4.4.
- Фертильность, беременность и лактация**

Вакцина против малярии R21 (рекoмбинантная с адьювантом) не предназначена для применения у женщин детородного возраста.
- Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Неприменимо
- Нежелательные эффекты**

Обзор профиля безопасности

Среди более чем 3200 детей, участвовавших в исследовании фазы III в четырех странах в Африке, после введения четырех доз вакцины против малярии R21/Matrix-M1 наиболее частыми системными нежелательными реакциями были лихорадка (46,7%), потеря аппетита (3,7%), сонливость (2,5%) и местные реакции в месте введения, такие как боль (18,6%) и отек (4,1%).

В этом исследовании наиболее частым серьезным нежелательным явлением, связанным с применением вакцины против малярии R21, были фебрильные судороги (в течение 7 дней после вакцинации) (0,15%).

Нежелательные реакции после введения 4 доз

Профиль безопасности, представленный ниже, основан на анализе более 3200 детей, которые были вакцинированы в клинических исследованиях 4 дозами вакцины против малярии R21/Matrix-M1.

аспределение нежелательных явлений в соответствии с системой-органам классом MedDRA (СОК). В рамках каждого класса системы органов преобладающие термины распределяются по убыванию частоты, а затем по убыванию серьезности. Нежелательные реакции, о которых сообщалось, перечислены в соответствии со следующей частотой:

Очень часто ≥ 1/10

Часто от ≥ 1/100 до < 1/10

Часто (от ≥ 1/1000 до < 1/100)

Таблица 1: Нежелательные реакции после 4 доз вакцины

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Часто	снижение аппетита
Психические расстройства	Часто	раздражительность
	Часто	сонливость
Нарушения со стороны нервной системы	Нечасто	Фебрильные судороги (в течение 7 дней после вакцинации)

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Нечасто	диарея
	Очень часто	лихорадка
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто	боль в месте введения
	Часто	отечность в месте введения
	Часто	покраснения в месте инфузии

- Передозировка**

Случаев передозировки не отмечено. В случае передозировки рекомендуется контроль жизненно важных функций и возможное симптоматическое лечение.
- ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: паразитарные вакцины. Код АТХ: J07XA

Механизм действия

Вакцина против малярии R21 (рекoмбинантная, адьювантная) представляет собой презиротроцитарную вакцину, предназначенную для ограничения способности *Plasmodium falci парum* инфицировать, созреть и размножться в печени за счет преимущественного формирования иммунитета к белку циркуспорозита (CS), присутствующего на поверхности спорозита.

Эффективность вакцины

В рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании фазы III, VAC078, проведенном в 5 центрах в 4 странах Африки к югу от Сахары, Буркина-Фасо, Мали, Танзании и Кении с широким диапазоном интенсивности передачи (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04704830), более 4800 детей в возрасте от 5 до 36 месяцев были зарегистрированы для оценки эффективности и безопасности малярийной вакцины R21/Matrix-M1 при введении по схеме 0, 1, 2 месяца. Кроме того, эти дети получают по протоколу четвертую дозу (бустерную) через 12 месяцев после введения третьей дозы.

Эффективность вакцины оценивалась в контексте высокого охвата приворотными сетками, обработанными инсектицидами, и значительного использования сезонной хиопрофилактики малярии в районах Западной Африки с высоким уровнем передачи малярии. Исследования включали два места с высокой сезонной передачей малярии и три места с более круглогодичной передачей (стандартные места в Кении, Танзании и Данде, Буркина-Фасо).

Основной целью исследования была эффективность против первого или единственного эпизода клинической малярии в течение 12-месячного периода последующего наблюдения после трех доз в каждой возрастной группе.

В недавнем анализе 4719 участников находились под последующим наблюдением на протяжении 2 недель после введения третьей дозы вакцины, а 4644 участника рассматривались в качестве модифицированной популяции согласно протоколу (mPP). В целом, 4505 участников (97%) завершили 12-месячное последующее наблюдение, при этом 98% (2286 участников из 2339) в сезонно работающих и 96% (2219 участников из 2305) в стандартных центрах завершили 12-месячное последующее наблюдение. 95,6% (2229 участников из 2339) при сезонном последующем наблюдении завершили 18 -месячное наблюдение после введения 3-й дозы вакцины.

При первичном анализе эффективности данные из сезонно работающих и стандартных центров анализировали отдельно. Модифицированная популяция согласно протоколу представляла собой популяцию, предварительно определенную SAP для первичного анализа.

Эффективность вакцины (VE) через 12 месяцев после первичной серии вакцинации (первичное выявление заболевания):
Эффективность против клинической малярии (анализ времени до первого эпизода) в течение 12 месяцев после введения 3-й дозы составила 75% (71-79%) в сезонно работающих и 68% (61-74%) в стандартных центрах. При объединении данных всех центров, VE (анализ времени до первого эпизода) составила 73% [70-76].

При оценке VE с учетом всех клинических эпизодов малярии, VE составила 75% [71-78] в сезонно работающих и 67% [59-73] в стандартно работающих центрах вакцинации. При объединении данных всех центров, VE составила 72% [69-75].

VE (первичное выявление заболеваний) через 6 месяцев после бустерной вакцинации составила 75% [71-79%] в сезонно работающих центрах. VE с учетом всех клинических эпизодов малярии составила 70% [66-73%] в сезонно работающих центрах. Через 18 месяцев после первичной серии вакцинации VE составила 73% [70-77%] при оценке времени до первого клинического эпизода малярии в сезонно работающих центрах и 72% [68-75%] при оценке всех клинических эпизодов малярии.

Результаты исследования фазы III согласовывались с продолжаясьми одноцентровым исследованием фазы Ib, VAC076, в Наноро, Буркина-Фасо (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03896724, в котором при том же режиме иммунизации (три дозы первичной серии доз плюс бустерная доза через 12 месяцев) наблюдалась эффективность 76%, 77% и 73% в течение одного, двух и трех лет наблюдения, соответственно. Выгоды по безопасности были аналогичны результатам исследования фазы III (см. выше).

Первое исследование вакцины против малярии R21/Matrix M1 в Африке было проведено в Килифи, Кения (VAC073), в ходе которого оценивали безопасность и иммуногенность нескольких режимов дозирования вакцины против малярии R21/Matrix M1 у 92 участников, и оно представляло собой исследование с повышением дозы и дескаляцией по возрасту у взрослых, детей и младенцев (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT