

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Vaxneuvance injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte
konjugeret pneumokokpolysaccharidvaccine (15-valent, adsorberet)

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 dosis (0,5 ml) indeholder:

Pneumokokpolysaccharid serotype 1 ^{1,2}	2,0 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 3 ^{1,2}	2,0 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 4 ^{1,2}	2,0 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 5 ^{1,2}	2,0 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 6A ^{1,2}	2,0 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 6B ^{1,2}	4,0 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 7F ^{1,2}	2,0 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 9V ^{1,2}	2,0 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 14 ^{1,2}	2,0 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 18C ^{1,2}	2,0 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 19A ^{1,2}	2,0 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 19F ^{1,2}	2,0 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 22F ^{1,2}	2,0 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 23F ^{1,2}	2,0 mikrogram
Pneumokokpolysaccharid serotype 33F ^{1,2}	2,0 mikrogram

¹Konjugeret til CRM₁₉₇-bærerprotein. CRM₁₉₇ er en ikke-toksisk mutant af difteritoksin (stammer fra *Corynebacterium diphtheriae* C7) udtrykt rekombinant i *Pseudomonas fluorescens*.

²Adsorberet på aluminiumphosphat-adjuvans.

1 dosis (0,5 ml) indeholder 125 mikrogram aluminium (Al³⁺) og cirka 30 mikrogram CRM₁₉₇-bærerprotein.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

1 dosis (0,5 ml) indeholder 1 mg polysorbat 20.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, suspension (injektion).
Vaccinen er en opaliserende suspension.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Vaxneuvance er indiceret til aktiv immunisering til forebyggelse af invasiv sygdom, pneumoni og akut otitis media forårsaget af *Streptococcus pneumoniae* hos spædbørn, børn og unge i alderen fra 6 uger til under 18 år.

Vaxneuvance er indiceret til aktiv immunisering til forebyggelse af invasiv sygdom og pneumoni forårsaget af *Streptococcus pneumoniae* hos personer i alderen 18 år og derover.

Se pkt. 4.4 og 5.1. vedrørende oplysninger om beskyttelse mod specifikke pneumokokserotyper.

Vaxneuvance skal anvendes i overensstemmelse med de officielle anbefalinger.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Rutinemæssig vaccinationsplan hos spædbørn og børn i alderen 6 uger til under 2 år	
<i>Primær serie med 2 doser efterfulgt af en booster-dosis</i>	Det anbefalede vaccinationsregime består af 3 doser Vaxneuvance, hver på 0,5 ml. Den første dosis gives så tidligt som i 6-ugers alderen, efterfulgt af en anden dosis 8 uger senere. Det anbefales at give den tredje dosis (booster-dosis) i alderen 11-15 måneder.
<i>Primær serie med 3 doser efterfulgt af en booster-dosis</i>	Der kan gives et vaccinationsregime bestående af 4 doser Vaxneuvance, hver på 0,5 ml. Denne primære serie består af 3 doser, hvor den første dosis gives så tidligt som i 6-ugers alderen og med et interval på 4 til 8 uger mellem doserne i den primære serie. Det anbefales at give den fjerde dosis (booster-dosis) i alderen 11-15 måneder og mindst 2 måneder efter den tredje dosis.
<i>Præmature spædbørn (< 37 svangerskabsuger ved fødslen)</i>	Det anbefalede vaccinationsregime består af en primær serie med 3 doser Vaxneuvance efterfulgt af en fjerde dosis (booster-dosis), hver på 0,5 ml, som i henhold til doseringen i den primære serie med 3 doser efterfulgt af en booster-dosis (se pkt. 4.4 og 5.1).
<i>Tidligere vaccination med en anden konjugeret pneumokokvaccine</i>	Spædbørn og børn, som har påbegyndt vaccination med en anden konjugeret pneumokokvaccine, kan skifte til Vaxneuvance på et hvilket som helst tidspunkt i løbet af vaccinationsplanen (se pkt. 5.1).
Catch-up-vaccinationsplan for børn i alderen 7 måneder til under 18 år	
<i>Spædbørn i alderen 7 måneder til under 12 måneder, som ikke er vaccinerede</i>	3 doser, hver på 0,5 ml, hvor de første 2 doser gives med mindst 4 ugers mellemrum. Det anbefales at give en tredje dosis (booster-dosis) efter 12-måneders alderen med et interval på mindst 2 måneder fra den anden dosis.
<i>Børn i alderen 12 måneder til under 2 år, som ikke er vaccinerede</i>	2 doser, hver på 0,5 ml, med et interval på 2 måneder mellem doserne.
<i>Børn og unge i alderen 2 år til under 18 år, som ikke er vaccinerede eller ikke er færdigvaccinerede</i>	1 dosis (0,5 ml). Hvis der tidligere er administreret en konjugeret pneumokokvaccine, skal der gå mindst 2 måneder før administration af Vaxneuvance.
Vaccinationsplan for personer i alderen 18 år og derover	

<i>Personer i alderen 18 år og derover</i>	1 dosis (0,5 ml). Behovet for revaccination med en efterfølgende dosis af Vaxneuvance er ikke fastlagt.
--	--

Særlige populationer

En eller flere doser Vaxneuvance kan gives til personer, der har en eller flere underliggende sygdomme, som prædisponerer dem for en øget risiko for pneumokoksygdom (såsom personer med seglcellesygdom eller personer med humant immundefektvirus (hiv)-infektion eller personer, som har gennemgået hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) eller immunkompetente personer i alderen 18 til 49 år med risikofaktorer for pneumokoksygdom, se pkt. 5.1).

Administration

Vaccinen skal administreres som intramuskulær injektion. Det foretrukne injektionssted er den anterolaterale side af låret hos spædbørn eller deltamusklen i overarmen hos børn og voksne.

Der foreligger ingen data vedrørende intradermal administration.

For instruktioner om håndtering af vaccinen før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1, eller over for difteritoksoid-holdige vacciner.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Forsigtighedsregel i forbindelse med administrationsvej

Vaxneuvance må ikke administreres intravaskulært.

Anafylaksi

Som med alle injicerbare vacciner skal passende medicinsk behandling og overvågning altid være let tilgængelig i tilfælde af en sjælden anafylaktisk reaktion efter administration af vaccinen.

Samtidig sygdom

Vaccination skal udskydes hos personer, der lider af akut, alvorlig febril sygdom eller akut infektion. Vaccinationen bør ikke udskydes på grund af tilstedeværelse af en mindre infektion og/eller let feber.

Trombocytopeni og koagulationsforstyrrelser

Som ved andre intramuskulære injektioner skal vaccinen gives med forsigtighed til personer, som får antikoagulationsbehandling, eller til personer med trombocytopeni eller andre koagulationsforstyrrelser såsom hæmofili. Blødning eller blå mærker kan forekomme efter intramuskulær administration hos disse personer. Vaxneuvance kan gives subkutant, hvis den potentielle fordel tydeligt opvejer risici (se pkt. 5.1).

Apnø hos præmature spædbørn

Den potentielle risiko for apnø og behovet for respiratorisk overvågning i 48-72 timer skal overvejes, når den primære immuniseringsserie administreres til spædbørn, der er født meget for tidligt (født ≤ 28 ugers svangerskab), og især hos dem med en respiratorisk umodenhed i anamnesen. Da fordelene ved vaccination er stor for denne gruppe spædbørn, bør vaccination generelt ikke tilbageholdes eller udskydes.

Immunkompromitterede personer

Immunkompromitterede personer, hvad enten det skyldes immunsuppressiv behandling, en genetisk defekt, hiv-infektion eller andre årsager, kan have nedsat antistofrespons på aktiv immunisering.

Der foreligger data vedrørende sikkerhed og immunogenicitet for Vaxneuvance for personer med seglcellesygdom eller hiv-infektion eller personer, som har gennemgået en hæmatopoietisk stamcelletransplantation (se pkt. 5.1). Der foreligger ingen data vedrørende sikkerhed og immunogenicitet for Vaxneuvance for personer i andre specifikke immunkompromitterede grupper, og vaccination skal overvejes individuelt.

Beskyttelse

Som med andre vacciner vil vaccination med Vaxneuvance ikke nødvendigvis yde beskyttelse hos alle, der får vaccinen. Vaxneuvance beskytter kun imod *Streptococcus pneumoniae* serotyper, som indgår i vaccinen (se pkt. 2 og 5.1).

Hjælpstoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Polysorbat 20

Dette lægemiddel indeholder 1 mg polysorbat 20 pr. 0,5 ml dosis. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Forskellige vacciner til injektion skal altid administreres på forskellige injektionssteder.

Immunsuppressive behandlinger kan reducere immunrespons på vacciner.

Børn og unge i alderen 6 uger til under 2 år

Vaxneuvance kan gives samtidig med følgende vaccine-antigener, enten som monovalente vacciner eller kombinationsvacciner: difteri, tetanus, pertussis, poliomyelitis (serotype 1, 2 og 3), hepatitis A, hepatitis B, *Haemophilus influenzae* type b, mæslinger, fåresyge, røde hunde, skoldkopper og rotavirus-vaccine.

Børn og unge i alderen 2 år til under 18 år

Der foreligger ingen data for samtidig administration af Vaxneuvance og andre vacciner.

Data fra et klinisk studie efter markedsføring, som vurderede virkningen af profylaktisk brug af antipyretika (ibuprofen og paracetamol) på immunresponsen på andre pneumokokvacciner, tyder på, at administration af antipyretika, samtidig med eller på samme dag, som vaccinen gives, kan reducere immunresponsen efter spædbørnsserien. Responsen på booster-dosis administreret efter 12 måneder blev ikke påvirket. Den kliniske signifikans af denne observation kendes ikke.

Voksne

Vaxneuvance kan administreres samtidig med sæsonbestemt tetravalent influenzavaccine (*split virion*, inaktiveret). Der foreligger ingen data om samtidig administration af Vaxneuvance og øvrige vacciner.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er begrænset erfaring med anvendelse af Vaxneuvance til gravide kvinder.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3).

Administration af Vaxneuvance under graviditeten bør kun overvejes, hvis de potentielle fordele opvejer alle potentielle risici for moderen og fostret.

Amning

Det er ukendt, om Vaxneuvance udskilles i human mælk.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om indvirkningen af Vaxneuvance på fertilitet hos mennesker. Dyreforsøg hos hunrotter indikerer ingen skadelige virkninger (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Vaxneuvance påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Nogle af de bivirkninger, der er nævnt under pkt. 4.8 "Bivirkninger", kan dog midlertidigt påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Pædiatrisk population

Spædbørn og børn i alderen 6 uger til under 2 år

Vaxneuvances sikkerhed hos raske spædbørn, inklusive for tidligt fødte spædbørn (fra 6-ugers alderen ved første vaccination) og børn (i alderen 11-15 måneder), blev vurderet som et regime med 3 doser eller 4 doser i 5 kliniske studier med i alt 7.229 deltagere.

Alle 5 studier vurderede Vaxneuvances sikkerhed, når det blev administreret samtidig med andre rutinemæssige børnevacciner. I disse studier fik 4.286 deltagere et komplet regime med Vaxneuvance, 2.405 deltagere fik et komplet regime med den 13-valente konjugerede pneumokokvaccine (PCV) og 538 deltagere fik Vaxneuvance, når det blev givet for at afslutte et regime, som blev initieret med den 13-valente PCV (blandet dosisregime).

De hyppigste bivirkninger var: pyreksi $\geq 38^\circ\text{C}$ (75,2 %), irritabilitet (74,5 %), døsighed (55,0 %), smerter på injektionsstedet (44,4 %), erytem på injektionsstedet (41,7 %), nedsat appetit (38,2 %), induration på injektionsstedet (28,3 %) og hævelser på injektionsstedet (28,2 %) baseret på resultaterne hos 3.589 deltagere (tabel 1), eksklusive deltagere, der fik et blandet dosisregime. Størstedelen af de indsamlede bivirkninger var lette til moderate (baseret på sværhedsgrad eller størrelse) og kortvarige (≤ 3 dage). Alvorlige bivirkninger (defineret som at være ekstremt påvirket eller ude af stand til at udføre normale aktiviteter eller størrelsen af reaktionen på

injektionsstedet > 7,6 cm) forekom hos $\leq 3,5$ % af spædbørn og børn efter en hvilken som helst dosis, bortset fra irritabilitet, som forekom hos 11,4 % af deltagerne.

Børn og unge i alderen 2 år til under 18 år

Vaxneuvances sikkerhed hos raske børn og unge blev vurderet i et studie, som inkluderede 352 deltagere i alderen 2 år til under 18 år, hvoraf 177 fik en enkeltdosis Vaxneuvance. I denne alderskohorte var 42,9 % af alle deltagerne tidligere blevet vaccineret med en konjugeret pneumokokvaccine med lavere valens.

De hyppigste bivirkninger var: smerter på injektionsstedet (54,8 %), myalgi (23,7 %), hævelser på injektionsstedet (20,9 %), erytem på injektionsstedet (19,2 %), træthed (15,8 %), hovedpine (11,9 %), induration på injektionsstedet (6,8 %) og pyreksi ≥ 38 °C (5,6 %) (tabel 1). Størstedelen af de indsamlede bivirkninger var lette til moderate (baseret på sværhedsgrad eller størrelse) og kortvarige (≤ 3 dage). Alvorlige bivirkninger (defineret som at være ekstremt påvirket eller ude af stand til at udføre normale aktiviteter eller størrelsen af reaktionen på injektionsstedet > 7,6 cm) forekom hos $\leq 4,5$ % af børn og unge.

Voksne i alderen 18 år og derover

Vaxneuvances sikkerhed hos 7.136 raske og immunkompetente voksne i alderen ≥ 18 år blev vurderet i 6 kliniske studier. Et yderligere klinisk studie vurderede 302 voksne i alderen ≥ 18 år med hiv-infektion. Vaxneuvance blev administreret til 5.630 voksne; 1.241 var i alderen 18 til 49 år, 1.911 var i alderen 50 til 64 år og 2.478 var i alderen 65 år og derover. Ud af dem, der fik Vaxneuvance, var 1.134 immunkompetente voksne i alderen 18 til 49 år, som havde ingen ($n=285$), 1 ($n=620$) eller ≥ 2 ($n=229$) risikofaktorer for pneumokoksygdom, og 152 var voksne i alderen ≥ 18 år med hiv-infektion. Derudover var 5.253 voksne pneumokokvaccinenaive, og 377 voksne var tidligere blevet vaccineret med 23-valent pneumokokpolysaccharidvaccine (PPV23) mindst 1 år før inklusion.

De hyppigst rapporterede bivirkninger efter vaccination med Vaxneuvance blev indsamlet. I den poolede analyse af 7 studier var de hyppigste bivirkninger: smerter på injektionsstedet (64,6 %), træthed (23,4 %), myalgi (20,7 %), hovedpine (17,3 %), hævelser på injektionsstedet (16,1 %), erytem på injektionsstedet (11,3 %) og artralgi (7,9 %) (tabel 1). Størstedelen af de indsamlede bivirkninger var lette (baseret på sværhedsgrad og størrelse) og kortvarige (≤ 3 dage); alvorlige bivirkninger (defineret som bivirkninger, der forhindrer normale daglige aktiviteter, eller størrelsen af reaktionen på injektionsstedet > 10 cm) forekom hos $\leq 1,5$ % af voksne på tværs af det kliniske program.

Ældre voksne rapporterede færre bivirkninger end yngre voksne.

Bivirkningstabel

I kliniske studier af voksne blev der dagligt indsamlet lokale og systemiske bivirkninger i henholdsvis 5 og 14 dage efter vaccination og hos spædbørn, børn og unge i op til 14 dage efter vaccination. I alle populationer blev der rapporteret spontane bivirkninger i 14 dage efter vaccination.

Bivirkninger, som er indberettet for alle aldersgrupper, er i dette afsnit anført ud fra systemorganklasse, opstillet efter faldende hyppighed og alvor. Hyppigheden defineres som følger:

- Meget almindelig ($\geq 1/10$)
- Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
- Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)
- Sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)
- Meget sjældent ($< 1/10.000$)
- Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1: Bivirkningstabel

Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed		
		Spædbørn/børn/unge		Voksne
		6 uger til < 2 år	2 til < 18 år [§]	
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit	Meget almindelig	Almindelig	-
Psykiske forstyrrelser	Irritabilitet	Meget almindelig	Almindelig	-
Immunsystemet	Overfølsomhedsreaktion, inklusive tungeødem, <i>flushing</i> og en følelse af sammensnøring i halsen	-	-	Sjælden
Nervesystemet	Døsighed	Meget almindelig	Almindelig	-
	Hovedpine	-	Meget almindelig	Meget almindelig
	Svimmelhed	-	-	Ikke almindelig [†]
Hud og subkutane væv	Urticaria	Almindelig	Almindelig	Sjælden
	Udslæt	Almindelig	Ikke kendt [‡]	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	Kvalme	-	Almindelig	Ikke almindelig [†]
	Opkastning	Almindelig	Ikke almindelig	Ikke almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Myalgi	-	Meget almindelig	Meget almindelig
	Artralgi	-	-	Almindelig*
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi [‡]	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig [†]
	≥ 39 °C	Meget almindelig	-	-
	≥ 40 °C	Almindelig	-	-
	Smerter på injektionsstedet	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
	Erytem på injektionsstedet	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
	Hævelser på injektionsstedet	Meget almindelig	Meget almindelig	Meget almindelig
	Induration på injektionsstedet	Meget almindelig	Almindelig	-
	Urticaria på injektionsstedet	Ikke almindelig	-	-
	Træthed	-	Meget almindelig	Meget almindelig
	Pruritus på injektionsstedet	-	-	Almindelig
	Varme på injektionsstedet	-	-	Ikke almindelig
	Blå mærker/hæmatom på injektionsstedet	Almindelig	Almindelig	Ikke almindelig
	Kulderystelser	-	-	Ikke almindelig [†]

[§]Der blev ikke indsamlet de samme systemiske bivirkninger for deltagerne i alderen 2 år til < 3 år som for deltagerne i alderen ≥ 3 år til under 18 år. For deltagere < 3 år (Vaxneuvance N=32, 13-valent PCV N=28) blev bivirkningerne nedsat appetit, irritabilitet, døsighed og urticaria indsamlet fra dag 1 til og med dag 14 efter vaccination. For deltagere ≥ 3 år til under 18 år blev bivirkningerne træthed, hovedpine, myalgi og urticaria indsamlet fra dag 1 til og med dag 14 efter vaccination.

[†]almindelig hos voksne i alderen 18 til 49 år.

[‡]I kliniske studier blev ingen bivirkninger observeret efter Vaxneuvance hos raske børn og unge, og 2 bivirkninger blev observeret i de særlige populationer (seglcellesygdom og hiv).

*meget almindelig hos voksne i alderen 18 til 49 år.

[‡]defineret som en temperatur ≥ 38 °C.

Yderligere information vedrørende andre doseringsregimer, vaccinationsplaner og særlige populationer

Blandet dosisregime med forskellige konjugerede pneumokokvacciner

Sikkerhedsprofilen for blandede regimer med 4 doser af Vaxneuvance og den 13-valente PCV hos raske spædbørn og børn var generelt sammenlignelig med sikkerhedsprofilen for de komplette regimer med 4 doser af enten Vaxneuvance eller den 13-valente PCV (se pkt. 5.1).

Catch-up-vaccinationsplan

Sikkerheden blev også vurderet som en *catch-up-vaccinationsplan* hos 126 raske spædbørn og børn i alderen fra 7 måneder til under 2 år, som fik 2 eller 3 doser af Vaxneuvance baseret på deres alder på inklusionstidspunktet. Sikkerhedsprofilen for *catch-up-vaccinationsplanen* var generelt sammenlignelig med sikkerhedsprofilen for den rutinemæssige vaccinationsplan, som blev initieret fra 6-ugers alderen (se pkt. 5.1).

Børn og unge med seglcellesygdom eller med hiv-infektion

Sikkerheden blev også vurderet hos 69 børn og unge i alderen 5 år til under 18 år med seglcellesygdom og hos 203 børn og unge i alderen 6 år til under 18 år med hiv-infektion, som alle fik en enkelt dosis Vaxneuvance. Sikkerhedsprofilen for Vaxneuvance hos børn med disse sygdomme var generelt sammenlignelig med sikkerhedsprofilen hos raske børn (se pkt. 5.1).

Børn og voksne, der har gennemgået hæmatopoietisk stamcelletransplantation

Sikkerheden blev også vurderet hos 131 voksne og 8 børn i alderen ≥ 3 år, som har gennemgået en allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (allo-HSCT) 3 til 6 måneder før inklusion, hvoraf alle fik mellem 1 og 4 doser af Vaxneuvance. Sikkerhedsprofilen for Vaxneuvance hos personer, som har gennemgået allo-HSCT, var generelt sammenlignelig med sikkerhedsprofilen hos en rask population.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der foreligger ingen data om overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: vacciner, pneumokokvacciner, ATC-kode: J07AL02

Virkningsmekanisme

Vaxneuvance indeholder 15 oprensede pneumokok-kapselpolysaccharider fra *Streptococcus pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, med de ekstra serotyper 22F og 33F), som alle er konjugeret til et bærerprotein (CRM₁₉₇). Vaxneuvance fremkalder et T-celle-afhængigt immunrespons, hvilket inducerer antistoffer, der forstærker opsonisering, fagocytose og drab af pneumokokker til beskyttelse mod pneumokoksygdom.

Immunrespons efter naturlig eksponering for *Streptococcus pneumoniae* eller efter pneumokokvaccination kan bestemmes ved at måle respons for opsonofagocytisk aktivitet (OPA) og immunglobulin G (IgG). OPA repræsenterer funktionelle antistoffer og anses for at være et vigtigt immunologisk surrogatbeskyttelsesmål mod pneumokoksygdom hos voksne. Hos børn blev en serotypespecifik IgG-antistofkoncentration svarende til $\geq 0,35$ µg/ml ved hjælp af

Verdenssundhedsorganisationens (WHO) ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*) anvendt som tærskelværdi for den kliniske vurdering af konjugerede pneumokokvacciner.

Klinisk immunogenicitet hos raske spædbørn, børn og unge

Immunogenicitet blev vurderet ved serotypespecifikke IgG-responsrater (andelen af deltagere som opfyldte den serotypespecifikke IgG-tærskelværdi på $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$) og IgG-geometrisk middeldkoncentration (GMC) 30 dage efter den primære serie og/eller efter småbørnsdosis (boosterdosis). I en subgruppe af deltagere blev OPA-geometrisk middeltiter (GMT) også målt 30 dage efter den primære serie og/eller efter småbørnsdosis.

Spædbørn og børn, der fulgte en rutinemæssig vaccinationsplan

Regime med 3 doser (primær serie med 2 doser + 1 småbørnsdosis)

I det dobbeltblindede, aktiv komparator kontrollerede studie (Protokol 025) blev 1.184 deltagere randomiseret til at få Vaxneuvance eller den 13-valente PCV i et regime med 3 doser. De første 2 doser blev administreret til spædbørn i 2- og 4-måneders alderen (den primære serie), og den tredje dosis blev administreret til børn i alderen 11-15 måneder (småbørnsdosis). Deltagerne fik også en anden børnevaccine, inklusive Rotavirus-vaccine (levende) samtidig med den primære spædbørns serie og Difteri, tetanus, pertussis (acellulær), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (inaktiveret), konjugeret *Haemophilus influenzae* type b-vaccine (adsorberet) sammen med alle 3 doser i det komplette regime.

Vaxneuvance fremkalder immunrespons på alle 15 serotyper, som vaccinen indeholder, vurderet ved IgG-responsrater, IgG-GMC og OPA-GMT. 30 dage efter den primære serie med 2 doser var de serotypespecifikke IgG-responsrater og IgG-GMC generelt sammenlignelige for de 13 fælles serotyper og højere for de 2 ekstra serotyper (22F og 33F) hos personer, som fik Vaxneuvance, sammenlignet med personer, som fik den 13-valente PCV (tabel 2). 30 dage efter småbørnsdosis er Vaxneuvance non-inferiort over for den 13-valente PCV for de 13 fælles serotyper og superiort over for de 2 ekstra serotyper vurderet ved IgG-responsrate og IgG-GMC (tabel 3).

Tabel 2: Serotypespecifikke IgG-responsrater og IgG-GMC 30 dage efter den primære serie med 2 doser (regime med 3 doser, Protokol 025)

Pneumokok-serotype	IgG-responsrater ≥ 0,35 µg/ml			IgG-GMC		
	Vaxneuvance (n=497)	13-valent PCV (n=468-469)	Forskel i procentpoint* (Vaxneuvance - 13-valent PCV) (95 % CI)*	Vaxneuvance (n=497)	13- valent PCV (n=468-469)	GMC-ratio** (Vaxneuvance/ 13-valent PCV) (95 % CI)**
	Observeret respons Procent	Observeret respons Procent		GMC	GMC	
13 fælles serotyper [†]						
1	95,6	97,4	-1,9 (-4,3; 0,5)	1,30	1,60	0,81 (0,74; 0,89)
3	93,2	66,1	27,1 (22,3; 31,9)	0,87	0,45	1,91 (1,75; 2,08)
4	93,8	96,8	-3,0 (-5,9; -0,4)	1,40	1,25	1,12 (1,01; 1,24)
5	84,1	88,1	-4,0 (-8,3; 0,4)	0,88	1,03	0,86 (0,76; 0,97)
6A	72,6	92,3	-19,7 (-24,3; -15,1)	0,64	1,39	0,46 (0,40; 0,53)
6B	57,7	50,2	7,5 (1,2; 13,8)	0,43	0,33	1,31 (1,11; 1,56)
7F	97,8	98,9	-1,1 (-3,0; 0,5)	2,03	2,42	0,84 (0,76; 0,92)
9V	88,3	95,3	-7,0 (-10,5; -3,6)	1,23	1,39	0,88 (0,78; 0,99)
14	96,8	97,2	-0,4 (-2,7; 1,8)	3,81	4,88	0,78 (0,68; 0,90)
18C	92,2	92,5	-0,4 (-3,8; 3,0)	1,16	1,30	0,89 (0,80; 0,99)
19A	96,2	97,2	-1,1 (-3,4; 1,3)	1,68	2,09	0,81 (0,72; 0,90)
19F	98,8	99,4	-0,6 (-2,0; 0,8)	2,63	3,35	0,79 (0,71; 0,87)
23F	77,9	70,1	7,8 (2,3; 13,3)	0,75	0,58	1,30 (1,14; 1,50)
2 ekstra serotyper i Vaxneuvance [‡]						
22F	95,6	5,3	90,2 (87,1; 92,6)	2,74	0,05	57,67 (50,95; 65,28)
33F	48,1	3,0	45,1 (40,4; 49,7)	0,30	0,05	6,11 (5,32; 7,02)

* Estimeret forskel og CI for forskel i procentpoint er baseret på Miettinen & Nurminen-metoden.

** GMC-ratio og CI er beregnet ved hjælp af t-fordelingen med variansestimatet fra en serotypespecifik lineær model, som bruger naturlig log-transformeret antistofkoncentration som respons og en enkelt term for vaccinationsgruppe.

[†] En konklusion vedrørende non-inferioritet for de 13 fælles serotyper er baseret på, at den nedre grænse for 95 % CI er > -10 procentpoint for forskellen i IgG-responsrater (Vaxneuvance – 13-valent PCV) eller $> 0,5$ for IgG-GMC-ratioen (Vaxneuvance/13-valent PCV).

[‡] En konklusion vedrørende superioritet for de 2 ekstra serotyper er baseret på, at den nedre grænse for 95 % CI er > 10 procentpoint for forskellen i IgG-responsrater (Vaxneuvance – 13-valent PCV) eller $> 2,0$ for IgG-GMC-ratioen (Vaxneuvance/13-valent PCV).

n=Antal randomiserede og vaccinerede deltagere, der bidrog til analysen.

CI=konfidensinterval; GMC=geometrisk middeldkoncentration ($\mu\text{g/ml}$); IgG=immunglobulin G.

Tabel 3: Serotypespecifikke IgG-responsrater og IgG-GMC 30 dage efter småbørnsdosis (regime med 3 doser, Protokol 025)

Pneumokok-serotype	IgG-responsrater $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$			IgG-GMC		
	Vaxneuvance (n=510-511)	13-valent PCV (n=504-510)	Forskel i procentpoint* (Vaxneuvance - 13-valent PCV) (95 % CI)*	Vaxneuvance (n=510-511)	13-valent PCV (n=504-510)	GMC-ratio** (Vaxneuvance/ 13-valent PCV) (95 % CI)**
	Observeret respons Procent	Observeret respons Procent		GMC	GMC	
13 fælles serotyper [†]						
1	96,5	99,4	-2,9 (-5,0; -1,3)	1,28	2,05	0,62 (0,57; 0,68)
3	91,8	83,7	8,1 (4,1; 12,1)	0,84	0,66	1,29 (1,18; 1,41)
4	95,7	97,8	-2,1 (-4,5; 0,0)	1,29	1,74	0,74 (0,67; 0,82)
5	99,0	100,0	-1,0 (-2,3; -0,2)	1,98	3,01	0,66 (0,60; 0,72)
6A	98,4	98,8	-0,4 (-2,0; 1,2)	3,09	4,53	0,68 (0,61; 0,76)
6B	97,3	99,0	-1,8 (-3,7; -0,1)	4,15	4,33	0,96 (0,85; 1,08)
7F	99,8	99,8	0,0 (-0,9; 0,9)	3,08	3,89	0,79 (0,73; 0,86)
9V	98,8	100,0	-1,2 (-2,5; -0,4)	2,14	2,97	0,72 (0,66; 0,78)
14	99,8	100,0	-0,2 (-1,1; 0,6)	5,22	6,90	0,76 (0,68; 0,84)
18C	98,8	99,2	-0,4 (-1,8; 1,0)	1,93	2,18	0,89 (0,81; 0,97)
19A	99,0	100,0	-1,0 (-2,3; -0,2)	4,65	5,61	0,83 (0,75; 0,92)
19F	99,6	100,0	-0,4 (-1,4; 0,4)	4,06	4,59	0,89 (0,81; 0,97)
23F	96,9	97,2	-0,4 (-2,6; 1,8)	1,52	1,69	0,90 (0,81; 1,00)
2 ekstra serotyper i Vaxneuvance [‡]						
22F	99,6	5,9	93,7 (91,2; 95,5)	5,97	0,08	71,76 (64,88; 79,38)
33F	99,0	4,4	94,7 (92,3; 96,3)	3,38	0,07	46,38 (41,85; 51,40)

* Estimeret forskel og CI for forskel i procentpoint er baseret på Miettinen & Nurminen-metoden.

** GMC-ratio og CI er beregnet ved hjælp af t-fordelingen med variansestimatet fra en serotypespecifik lineær model, som bruger naturlig log-transformeret antistofkoncentration som respons og en enkelt term for vaccinationsgruppe.

† En konklusion vedrørende non-inferioritet for de 13 fælles serotyper er baseret på, at den nedre grænse for 95 % CI er > -10 procentpoint for forskellen i IgG-responsrater (Vaxneuvance – 13-valent PCV) eller $> 0,5$ for IgG-GMC-ratioen (Vaxneuvance/13-valent PCV).

‡ En konklusion vedrørende superioritet for de 2 ekstra serotyper er baseret på, at den nedre grænse for 95 % CI er > 10 procentpoint for forskellen i IgG-responsrater (Vaxneuvance – 13-valent PCV) eller $> 2,0$ for IgG-GMC-ratioen (Vaxneuvance/13-valent PCV).

n=Antal randomiserede og vaccinerede deltagere, der bidrog til analysen.

CI=konfidensinterval; GMC=geometrisk middeldkoncentration ($\mu\text{g/ml}$); IgG=immunglobulin G.

Derudover fremkalder Vaxneuvance funktionelle antistoffer, vurderet ved serotypespecifik OPA-GMT 30 dage efter småbørnsdosis, som generelt er sammenlignelige, om end lidt lavere for de 13 serotyper, der er fælles med den 13-valente PCV. Den kliniske relevans af dette lidt lavere respons er ukendt. OPA-GMT for både 22F og 33F var højere hos personer, som fik Vaxneuvance, sammenlignet med personer, som fik den 13-valente PCV.

I et andet dobbeltblindet, aktiv komparatorkontrolleret studie (Protokol 026) blev 1.191 deltagere randomiseret til at få Vaxneuvance eller den 13-valente PCV i et regime med 3 doser givet samtidig med andre børnevacciner, inklusive Vaxelis samtidig med alle tre doser og M-M-RvaxPro og Varivax samtidig med småbørnsdosis. Den primære serie blev administreret til spædbørn i 3- og 5-måneders alderen efterfulgt af en småbørnsdosis i 12-måneders alderen.

Vaxneuvance fremkalder immunrespons på alle 15 serotyper, som vaccinen indeholder, vurderet ved IgG-responsrater, IgG-GMC og OPA-GMT. 30 dage efter småbørnsdosis er Vaxneuvance non-inferiort over for den 13-valente PCV for de 13 fælles serotyper og superiort over for de 2 ekstra serotyper, 22F og 33F, vurderet ved IgG-responsrater. Vaxneuvance er ligeledes non-inferiort over for den 13-valente PCV for de 13 fælles serotyper og superiort over for den 13-valente PCV for de 2 ekstra serotyper.

vurderet ved IgG-GMC. Efter småbørndosis danner Vaxneuvance funktionelle antistoffer (OPA-GMT) for alle 15 serotyper, som generelt er sammenlignelige med den 13-valente PCV.

Regime med 4 doser (primær serie med 3 doser + 1 småbørndosis)

Et regime med 4 doser blev vurderet hos raske spædbørn i et fase 2-studie og i tre fase 3-studier. Den primære serie blev administreret til spædbørn i 2-, 4- og 6-måneders alderen, og en småbørndosis blev administreret til børn i alderen 12-15 måneder.

I et dobbeltblindet, aktiv komparatorkontrolleret studie (Protokol 029) blev 1.720 deltagere randomiseret til at få Vaxneuvance eller den 13-valente PCV. Deltagerne fik også en anden børnevaccine samtidigt, inklusive HBVaxPro (Hepatitis B-vaccine [rekombinant]), RotaTeq (Rotavirus-vaccine, levende, oral, pentavalent) og Difteri, tetanustoksoider, acellulær pertussis adsorberet, poliomyelitis (inaktiveret), konjugeret *Haemophilus* b-vaccine (konjugeret tetanustoksoid) i spædbørnsserien. Konjugeret *Haemophilus* b-vaccine (konjugeret tetanustoksoid), M-M-RvaxPro (vaccine mod mæslinger, fåresyge og røde hunde (levende)), Varivax (vaccine mod skoldkopper (levende)) og Vaqta (Hepatitis A-vaccine, inaktiveret) blev administreret samtidig med en småbørndosis af Vaxneuvance.

Vaxneuvance fremkalder immunrespons på alle 15 serotyper, som vaccinen indeholder, vurderet ved IgG-responsrater, IgG-GMC og OPA-GMT. 30 dage efter den primære serie er Vaxneuvance non-inferiort over for den 13-valente PCV for de 13 fælles serotyper, vurderet ved IgG-responsrater (tabel 4). Vaxneuvance er non-inferiort over for de 2 ekstra serotyper, vurderet ved IgG-responsrater for serotype 22F og 33F hos personer, som fik Vaxneuvance, sammenlignet med responsraten for serotype 23F hos personer, som fik den 13-valente PCV, (den laveste responsrate for en hvilken som helst af de fælles serotyper, eksklusiv serotype 3), med en forskel i procentpoint på henholdsvis 6,7 % (95 % CI: 4,6; 9,2) og -4,5 % (95 % CI: -7,8; -1,3).

30 dage efter den primære serie er serotypespecifik IgG-GMC non-inferior over for den 13-valente PCV for 12 af de 13 fælles serotyper. IgG-responset på serotype 6A opnåede lige akkurat ikke de præspecificerede non-inferioritetskriterier med en lille margin (0,48 *versus* > 0,5) (tabel 4). Vaxneuvance er non-inferiort over for den 13-valente PCV for de 2 ekstra serotyper, vurderet ved serotypespecifik IgG-GMC for serotype 22F og 33F hos personer, som fik Vaxneuvance, sammenlignet med IgG-GMC for serotype 4 hos personer, som fik den 13-valente PCV (den laveste IgG-GMC for en hvilken som helst af de fælles serotyper, eksklusiv serotype 3), med en GMC-ratio på henholdsvis 3,64 og 1,24.

Derudover inducerer Vaxneuvance immunrespons på den fælles serotype 3 og de 2 ekstra serotyper, som var betydeligt højere sammenlignet med immunrespons induceret af den 13-valente PCV, vurderet ved IgG-responsrater og IgG-GMC 30 dage efter den primære serie (tabel 4).

Tabel 4: Serotypespecifikke IgG-responsrater og IgG-GMC 30 dage efter den primære serie med 3 doser (regime med 4 doser, Protokol 029)

Pneumokok-serotype	IgG-responsrater $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$			IgG-GMC		
	Vaxneuvance (n=698-702)	13-valent PCV (n=660-665)	Forskel i procentpoint* (Vaxneuvance - 13-valent PCV) (95 % CI)*	Vaxneuvance (n=698-702)	13-valent PCV (n=660-665)	GMC-ratio** (Vaxneuvance/ 13-valent PCV) (95 % CI)**
	Observeret respons Procent	Observeret respons Procent		GMC	GMC	
13 fælles serotyper [†]						
1	95,7	99,1	-3,4 (-5,2; -1,8)	1,21	1,89	0,64 (0,59; 0,69)
3	94,7	79,2	15,6 (12,1; 19,2)	1,08	0,62	1,73 (1,61; 1,87)
4	96,4	98,6	-2,2 (-4,0; -0,6)	1,29	1,35	0,95 (0,88; 1,03)
5	95,3	97,4	-2,1 (-4,2; -0,2)	1,63	2,25	0,72 (0,66; 0,80)
6A	93,7	98,6	-4,9 (-7,1; -3,0)	1,55	2,95	0,52 (0,48; 0,58)
6B	88,6	92,0	-3,4 (-6,6; -0,3)	1,60	1,97	0,81 (0,71; 0,93)
7F	99,0	99,8	-0,8 (-1,9; -0,1)	2,48	3,23	0,77 (0,71; 0,83)
9V	97,1	98,2	-1,0 (-2,8; 0,6)	1,73	1,89	0,91 (0,84; 1,00)
14	97,9	97,9	-0,0 (-1,6; 1,6)	4,78	6,80	0,70 (0,63; 0,78)
18C	97,4	98,3	-0,9 (-2,6; 0,7)	1,53	2,00	0,76 (0,70; 0,83)
19A	97,9	99,7	-1,8 (-3,2; -0,8)	1,63	2,29	0,71 (0,65; 0,77)
19F	99,0	100,0	-1,0 (-2,1; -0,4)	2,01	2,72	0,74 (0,69; 0,79)
23F	91,5	91,8	-0,3 (-3,2; 2,7)	1,31	1,47	0,89 (0,80; 0,99)
2 ekstra serotyper i Vaxneuvance						
22F	98,6	3,5	95,1 (93,1; 96,5)	4,91	0,05	92,03 (83,47; 101,47)
33F	87,3	2,1	85,2 (82,3; 87,7)	1,67	0,06	29,50 (26,16; 33,26)

* Estimeret forskel og CI for forskel i procentpoint er baseret på Miettinen & Nurminen-metoden.

** GMC-ratio og CI er beregnet ved hjælp af t-fordelingen med variansestimatet fra en serotypespecifik lineær model, som bruger naturlig log-transformeret antistofkoncentration som respons og en enkelt term for vaccinationsgruppe.

† En konklusion vedrørende non-inferioritet for de 13 fælles serotyper er baseret på, at den nedre grænse for 95 % CI er > -10 procentpoint for forskellen i IgG-responsrater (Vaxneuvance – 13-valent PCV) eller $> 0,5$ for IgG-GMC-ratioen (Vaxneuvance/13-valent PCV).

n=Antal randomiserede og vaccinerede deltagere, der bidrog til analysen.

CI=konfidensinterval; GMC=geometrisk middeldkoncentration ($\mu\text{g/ml}$); IgG=immunglobulin G.

30 dage efter småbørnsdosis er serotypespecifik IgG-GMC for Vaxneuvance non-inferior over for den 13-valente PCV for alle 13 fælles serotyper og for de 2 ekstra serotyper vurderet ved IgG-GMC for serotype 22F og 33F hos personer, som fik Vaxneuvance, sammenlignet med IgG-GMC for serotype 4 hos personer, som fik den 13-valente PCV (den laveste IgG-GMC for en hvilken som helst af de fælles serotyper, eksklusive serotype 3), med en GMC-ratio på henholdsvis 4,69 og 2,59 (tabel 5).

Vaxneuvance inducerer immunrespons på den fælles serotype 3 og de 2 ekstra serotyper, som var betydeligt højere sammenlignet med immunrespons induceret af den 13-valente PCV, vurderet ved IgG-responsrater og IgG-GMC 30 dage efter småbørnsdosis (tabel 5).

Tabel 5: Serotypespecifikke IgG-responsrater og IgG-GMC 30 dage efter småbørnsdosis (regime med 4 doser, Protokol 029)

Pneumokok-serotype	IgG-responsrater $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$			IgG-GMC		
	Vaxneuvance (n=712-716)	13-valent PCV (n=677-686)	Forskel i procentpoint* (Vaxneuvance - 13-valent PCV) (95 % CI)*	Vaxneuvance (n=712-716)	13-valent PCV (n=677-686)	GMC-ratio** (Vaxneuvance/ 13-valent PCV) (95 % CI)**
	Observeret respons Procent	Observeret respons Procent		GMC	GMC	
13 fælles serotyper†						
1	96,6	99,4	-2,8 (-4,4; -1,4)	1,35	2,03	0,66 (0,62; 0,72)
3	94,0	86,9	7,1 (4,0; 10,2)	0,96	0,71	1,35 (1,25; 1,46)
4	95,1	97,5	-2,4 (-4,5; -0,4)	1,23	1,60	0,77 (0,71; 0,84)
5	99,2	99,9	-0,7 (-1,7; 0,1)	2,49	3,95	0,63 (0,58; 0,69)
6A	98,7	99,3	-0,5 (-1,7; 0,6)	3,70	6,21	0,60 (0,54; 0,65)
6B	98,7	99,3	-0,5 (-1,7; 0,6)	4,76	6,43	0,74 (0,67; 0,81)
7F	99,6	99,9	-0,3 (-1,1; 0,4)	3,42	4,85	0,70 (0,65; 0,77)
9V	99,4	99,7	-0,3 (-1,2; 0,6)	2,40	3,29	0,73 (0,67; 0,80)
14	99,3	99,6	-0,3 (-1,2; 0,7)	5,61	6,95	0,81 (0,73; 0,89)
18C	99,7	99,6	0,2 (-0,6; 1,0)	2,62	3,08	0,85 (0,78; 0,93)
19A	99,9	99,9	0,0 (-0,7; 0,7)	4,10	5,53	0,74 (0,68; 0,80)
19F	99,7	99,7	0,0 (-0,8; 0,8)	3,55	4,47	0,79 (0,74; 0,86)
23F	98,6	99,0	-0,4 (-1,7; 0,9)	2,04	3,32	0,61 (0,56; 0,68)
2 ekstra serotyper i Vaxneuvance						
22F	99,6	7,2	92,4 (90,1; 94,2)	7,52	0,11	68,80 (63,10; 75,02)
33F	98,9	6,2	92,7 (90,4; 94,4)	4,15	0,09	44,91 (41,04; 49,14)

* Estimeret forskel og CI for forskel i procentpoint er baseret på Miettinen & Nurminen-metoden.

** GMC-ratio og CI er beregnet ved hjælp af t-fordelingen med variansestimatet fra en serotypespecifik lineær model, som bruger naturlig log-transformeret antistofkoncentration som respons og en enkelt term for vaccinationsgruppe.

† En konklusion vedrørende non-inferioritet for de 13 fælles serotyper er baseret på, at den nedre grænse for 95 % CI er $> 0,5$ for IgG-GMC-ratioen (Vaxneuvance/13-valent PCV).

n=Antal randomiserede og vaccinerede deltagere, der bidrog til analysen.

CI=konfidensinterval; GMC=geometrisk middeldkoncentration ($\mu\text{g/ml}$); IgG=immunglobulin G.

Vaxneuvance fremkalder funktionelle antistoffer, vurderet ved serotypespecifik OPA-GMT 30 dage efter den primære serie og efter småbørnsdosis, som generelt er sammenlignelige, om end lidt lavere for de 13 serotyper, der er fælles med den 13-valente PCV. Den kliniske relevans af dette lidt lavere respons er ukendt. OPA-GMT for både 22F og 33F var højere hos personer, som fik Vaxneuvance, sammenlignet med personer, som fik den 13-valente PCV.

Spædbørn og børn, som fik et blandet dosisregime med forskellige konjugerede pneumokokvacciner
I et dobbeltblindet, aktiv komparator-kontrolleret, deskriptivt studie (Protokol 027) blev 900 deltagere randomiseret i forholdet 1:1:1:1:1 til 1 af de 5 vaccinationsgrupper til at få et komplet eller et blandet doseringsregime med konjugerede pneumokokvacciner. I 2 af vaccinationsgrupperne fik deltagerne et regime med 4 doser af enten Vaxneuvance eller den 13-valente PCV. I de 3 andre vaccinationsgrupper blev der initieret vaccinationsserier med den 13-valente PCV og skiftet til Vaxneuvance ved dosis 2, dosis 3 eller dosis 4. Deltagerne fik også andre børnevacciner samtidigt, inklusive HBVaxPro (Hepatitis B-vaccine [rekombinant]) og RotaTeq (Rotavirus-vaccine, levende, oral, pentavalent). Serotypespecifik IgG-GMC 30 dage efter småbørnsdosis var generelt sammenlignelig for de deltagere, som fik et blandet regime med Vaxneuvance og den 13-valente PCV, og for de deltagere, som fik et komplet doseringsregime med den 13-valente PCV, for de 13 fælles serotyper, vurderet ved IgG-GMC-ratioer.

Der blev kun observeret et højere antal antistoffer mod serotype 22F og 33F, når der blev administreret mindst en dosis Vaxneuvance i løbet af den primære spædbørnsperiode og i småbørnsalderen.

Immunogenicitet hos præmature spædbørn

Immunrespons (serotypespecifik IgG og OPA) hos præmature spædbørn, som fik 4 doser konjugeret pneumokokvaccine i 4 dobbeltblindede, aktiv komparatorkontrollerede studier (Protokol 025, Protokol 027, Protokol 029 og Protokol 031), var generelt sammenlignelig med immunrespons, som blev set hos den samlede population af raske spædbørn i disse studier (inklusive præmature spædbørn og spædbørn født til termin).

Spædbørn, børn og unge, som fulgte en catch-up-vaccinationsplan

I et dobbeltblindet, aktiv komparatorkontrolleret, deskriptivt studie (Protokol 024) blev 606 børn, som enten var pneumokokvaccina-naive eller ikke var færdigvaccinerede eller havde gennemført et doseringsregime med konjugerede pneumokokvacciner med lavere valens, randomiseret til at få 1 til 3 doser Vaxneuvance eller den 13-valente PCV i 3 forskellige alderskohorter (i alderen 7-11 måneder, 12-23 måneder og 24 måneder til under 18 år), i henhold til en alderstilsvarende vaccinationsplan. Catch-up-vaccination med Vaxneuvance fremkaldte immunrespons hos børn i alderen 7 måneder til under 18 år, som er sammenlignelige med den 13-valente PCV for de fælles serotyper og højere end den 13-valente PCV for de ekstra serotyper 22F og 33F. I hver alderskohorte var serotypespecifik IgG-GMC 30 dage efter den sidste dosis vaccine generelt sammenlignelig mellem vaccinationsgrupperne for de 13 fælles serotyper og højere ved Vaxneuvance for de 2 ekstra serotyper.

Immunrespons efter subkutan administration hos spædbørn og børn

I et dobbeltblindet, aktiv komparatorkontrolleret, deskriptivt studie (Protokol 033) blev 694 raske japanske spædbørn fra 2- til 6-måneders alderen randomiseret til at få enten Vaxneuvance eller den 13-valente PCV i et regime med 4 doser givet subkutan. Den første dosis blev givet i 2- til 6-måneders alderen og den anden og tredje dosis blev givet med et interval på ≥ 27 dage fra den forudgående dosis. Den fjerde dosis blev administreret i 12- til 15-måneders alderen. Vaxneuvance fremkaldte serotypespecifik immunrespons (IgG og OPA) hos raske spædbørn og småbørn, som var generelt sammenlignelig med den 13-valente PCV for de fælles serotyper og højere ved Vaxneuvance for de 2 ekstra serotyper.

Klinisk immunogenicitet hos immunkompetente voksne i alderen ≥ 18 år

5 kliniske studier (Protokol 007, Protokol 016, Protokol 017, Protokol 019 og Protokol 021) udført i Amerika, Europa og Asien/Stillehavsområdet evaluerede immunogeniciteten af Vaxneuvance hos raske og immunkompetente voksne på tværs af aldersgrupper, inklusive personer med eller uden tidligere pneumokokvaccination. Hvert klinisk studie inkluderede voksne med stabile underliggende sygdomme (f.eks. diabetes mellitus, nyresygdomme, kronisk hjertesygdom, kronisk leversygdom, kronisk lungesygdom, inklusive astma) og/eller adfærdsmæssige risikofaktorer (f.eks. nuværende tobaksforbrug, øget alkoholforbrug) som vides at øge risikoen for pneumokoksygdom.

I hvert studie blev immunogenicitet vurderet ved serotypespecifikt OPA- og IgG-respons 30 dage efter vaccination. Studiets endepunkter inkluderede OPA-geometrisk middeltiter (GMT) og IgG-geometrisk middeldkoncentration (GMC). Det pivotale studie (Protokol 019) havde til formål at vise non-inferioritet af OPA-GMT for 12 ud af de 13 serotyper, som Vaxneuvance deler med den 13-valente konjugerede pneumokokpolysaccharidvaccine, non-inferioritet og superioritet for den fælles serotype 3, og superioritet for serotype 22F og 33F, der er ekstra for Vaxneuvance. Vurdering af superioritet for Vaxneuvance i forhold til den 13-valente konjugerede pneumokokpolysaccharidvaccine blev baseret på en sammenligning af OPA-GMT mellem grupperne og andelen af deltagere med en stigning på ≥ 4 gange i den serotypespecifikke OPA-titer fra før vaccination til 30 dage efter vaccination.

Pneumokokvaccinenaive voksne

I det pivotale, dobbeltblindede, aktiv komparatorkontrollerede studie (Protokol 019) blev 1.205 immunkompetente pneumokokvaccinenaive forsøgspersoner i alderen ≥ 50 år randomiseret til at få Vaxneuvance eller den 13-valente konjugerede pneumokokpolysaccharidvaccine. Deltagernes medianalder var 66 år (interval: 50 til 92 år), med ca. 69 % over 65 år, og ca. 12 % over 75 år. 57,3 % var kvinder og 87 % rapporterede mindst en underliggende sygdom i anamnesen.

Studiet påviste, at Vaxneuvance er non-inferiort over for den 13-valente konjugerede pneumokokpolysaccharidvaccine for de 13 fælles serotyper og superiort over for de 2 ekstra serotyper og for den fælles serotype 3. Tabel 6 opsummerer OPA-GMT 30 dage efter vaccination. IgG-GMC stemte generelt overens med de resultater, der blev observeret for OPA-GMT.

Tabel 6: Serotypespecifik OPA-GMT 30 dage efter vaccination hos pneumokokvaccinenaive voksne i alderen ≥ 50 år (Protokol 019)

Pneumokok-serotype	Vaxnevance (N = 602)		13-valent PCV (N = 600)		GMT-ratio* (Vaxnevance/13-valent PCV) (95 % CI)*
	n	GMT*	n	GMT*	
13 fælles serotyper [†]					
1	598	256,3	598	322,6	0,79 (0,66; 0,96)
3 [‡]	598	216,2	598	135,1	1,60 (1,38; 1,85)
4	598	1125,6	598	1661,6	0,68 (0,57; 0,80)
5	598	447,3	598	563,5	0,79 (0,64; 0,98)
6A	596	5407,2	598	5424,5	1,00 (0,84; 1,19)
6B	598	4011,7	598	3258,2	1,23 (1,02; 1,48)
7F	597	4617,3	598	5880,6	0,79 (0,68; 0,90)
9V	598	1817,3	597	2232,9	0,81 (0,70; 0,94)
14	598	1999,3	598	2656,7	0,75 (0,64; 0,89)
18C	598	2757,7	598	2583,7	1,07 (0,91; 1,26)
19A	598	3194,3	598	3979,8	0,80 (0,70; 0,93)
19F	598	1695,1	598	1917,8	0,88 (0,76; 1,02)
23F	598	2045,4	598	1740,4	1,18 (0,96; 1,44)
2 ekstra serotyper i Vaxnevance [§]					
22F	594	2375,2	586	74,6	31,83 (25,35; 39,97)
33F	598	7994,7	597	1124,9	7,11 (6,07; 8,32)

* GMT, GMT-ratio, og 95 % CI er estimeret fra en cLDA-model.

[†] En konklusion vedrørende non-inferioritet for de 13 fælles serotyper er baseret på, at den nedre grænse for 95 % CI for den estimerede GMT-ratio (Vaxneuvance/13-valent PCV) er $> 0,5$.

[‡] En konklusion vedrørende superioritet for serotype 3 er baseret på, at den nedre grænse for 95 % CI for den estimerede GMT-ratio (Vaxneuvance/13-valent PCV) er $> 1,2$.

[§] En konklusion vedrørende superioritet for de 2 ekstra serotyper er baseret på, at den nedre grænse for 95 % CI for den estimerede GMT-ratio (Vaxneuvance/13-valent PCV) er $> 2,0$.

N=Antal randomiserede og vaccinerede personer; n=Antal personer, der bidrog til analysen.

CI=konfidensinterval; cLDA=begrænset longitudinal dataanalyse (*constrained longitudinal data analysis*); GMT=geometrisk middeltiter (1/dil); OPA=opsonofagocytisk aktivitet; PCV=konjugeret pneumokokvaccine.

I et dobbeltblindet, deskriptivt studie (Protokol 017) blev 1.515 immunkompetente forsøgspersoner i alderen 18 til 49 år med eller uden risikofaktorer for pneumokoksygdom randomiseret i forholdet 3:1 og fik Vaxneuvance eller den 13-valente konjugerede pneumokokpolysaccharidvaccine, efterfulgt af PPV23 6 måneder senere. Risikofaktorer for pneumokoksygdom inkluderede følgende: diabetes mellitus, kronisk hjertesygdom, inklusive hjertesvigt, kronisk leversygdom med kompenseret cirrose, kronisk lungesygdom, inklusive vedvarende astma og kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL), nuværende tobaksforbrug og øget alkoholforbrug. Generelt havde 285 (25,2 %) af dem, der fik Vaxneuvance, ingen risikofaktor, 620 (54,7 %) havde 1 risikofaktor og 228 (20,1 %) havde 2 eller flere risikofaktorer.

Vaxneuvance fremkaldte immunrespons på alle de 15 serotyper, som vaccinen indeholder, vurderet ved OPA-GMT (tabel 7) og IgG-GMC. OPA-GMT og IgG-GMC var generelt sammenlignelige mellem de 2 vaccinationsgrupper for de 13 fælles serotyper og højere i Vaxneuvance-gruppen for de 2 ekstra serotyper. Efter vaccination med PPV23 var OPA-GMT og IgG-GMC generelt sammenlignelige mellem de 2 vaccinationsgrupper for alle 15 serotyper.

I en subgruppeanalyse baseret på antallet af indberettede risikofaktorer fremkaldte Vaxneuvance immunrespons på alle 15 serotyper, som vaccinen indeholder, vurderet ved OPA-GMT og IgG-GMC 30 dage efter vaccination hos voksne med ingen, 1 eller 2 eller flere risikofaktorer. Resultaterne i hver subgruppe stemte generelt overens med dem, der blev observeret i den samlede studiepopulation. Sekventiel administration af Vaxneuvance, efterfulgt af PPV23 6 måneder senere, var også immunogen for alle 15 serotyper, som Vaxneuvance indeholder.

Tabel 7: Serotypespecifik OPA-GMT 30 dage efter vaccination hos pneumokokvaccinaive voksne i alderen 18-49 år med eller uden risikofaktorer for pneumokoksygdom (Protokol 017)

Pneumokok-serotype	Vaxneuvance (N = 1.133)			13-valent PCV (N = 379)		
	n	Observeret GMT	95 % CI*	n	Observeret GMT	95 % CI*
13 fælles serotyper						
1	1019	268,6	(243,7; 296,0)	341	267,2	(220,4; 323,9)
3	1004	199,3	(184,6; 215,2)	340	150,6	(130,6; 173,8)
4	1016	1416,0	(1308,9; 1531,8)	342	2576,1	(2278,0; 2913,2)
5	1018	564,8	(512,7; 622,2)	343	731,1	(613,6; 871,0)
6A	1006	12928,8	(11923,4; 14019,0)	335	11282,4	(9718,8; 13097,5)
6B	1014	10336,9	(9649,4; 11073,4)	342	6995,7	(6024,7; 8123,2)
7F	1019	5756,4	(5410,4; 6124,6)	342	7588,9	(6775,3; 8500,2)
9V	1015	3355,1	(3135,4; 3590,1)	343	3983,7	(3557,8; 4460,7)
14	1016	5228,9	(4847,6; 5640,2)	343	5889,8	(5218,2; 6647,8)
18C	1014	5709,0	(5331,1; 6113,6)	343	3063,2	(2699,8; 3475,5)
19A	1015	5369,9	(5017,7; 5746,8)	343	5888,0	(5228,2; 6631,0)
19F	1018	3266,3	(3064,4; 3481,4)	343	3272,7	(2948,2; 3632,9)
23F	1016	4853,5	(4469,8; 5270,2)	340	3887,3	(3335,8; 4530,0)
2 ekstra serotyper i Vaxneuvance						
22F	1005	3926,5	(3645,9; 4228,7)	320	291,6	(221,8; 383,6)
33F	1014	11627,8	(10824,6; 12490,7)	338	2180,6	(1828,7; 2600,2)

* Within-group 95 % CI opnået ved at eksponentiere CI af middelværdien for de naturlige log-værdier baseret på t-fordelingen.

N=Antal randomiserede og vaccinerede personer; n=Antal personer, der bidrog til analysen.

CI=konfidensinterval; GMT=geometrisk middeltiter (I/dil); OPA=opsonofagocytisk aktivitet; PCV=konjugeret pneumokokvaccine.

Sekventiel administration af pneumokokvaccine hos voksne

Sekventiel administration af Vaxneuvance efterfulgt af PPV23 blev vurderet i Protokol 016, Protokol 017 (se pkt. 5.1, *Pneumokokvaccinaive voksne*) og Protokol 018 (se pkt. 5.1, *Voksne med hiv-infektion*).

I et dobbeltblindet, aktiv komparatorkontrolleret studie (Protokol 016) blev 652 pneumokokvaccinaive forsøgspersoner i alderen ≥ 50 år randomiseret til at få Vaxneuvance eller den 13-valente konjugerede pneumokokpolysaccharidvaccine, efterfulgt af PPV23 et år senere.

Efter vaccination med PPV23 var OPA-GMT og IgG-GMC sammenlignelige mellem de 2 vaccinationsgrupper for alle 15 serotyper i Vaxneuvance.

Immunrespons fremkaldt af Vaxneuvance var vedvarende i op til 12 måneder efter vaccination, vurderet ved OPA-GMT og IgG-GMC. Serotypespecifik OPA-GMT faldt over tid, da det var lavere ved måned 12 end ved dag 30, men blev ved med at ligge over *baseline*-niveauet for alle serotyperne i enten Vaxneuvance eller i den 13-valente konjugerede pneumokokpolysaccharidvaccine. OPA-GMT og IgG-GMC var generelt sammenlignelige mellem interventionsgrupperne ved måned 12 for de 13 fælles serotyper og højere for de 2 ekstra serotyper hos personer, der fik Vaxneuvance.

Voksne med tidligere pneumokokvaccination

I et dobbeltblindet, deskriptivt studie (Protokol 007) blev 253 forsøgspersoner i alderen ≥ 65 år, der tidligere var vaccineret med PPV23 mindst et år før inklusion, randomiseret til at få Vaxneuvance eller den 13-valente konjugerede pneumokokpolysaccharidvaccine.

IgG-GMC og OPA-GMT var generelt sammenlignelige mellem de 2 vaccinationsgrupper for de 13 fælles serotyper og højere i Vaxneuvance-gruppen for de 2 ekstra serotyper.

I et klinisk studie, hvor der blev administreret en anden konjugeret pneumokokvaccine ≤ 1 år efter PPV23, blev der observeret nedsat immunrespons for de fælles serotyper sammenlignet med det immunrespons, der blev observeret, når en konjugeret pneumokokvaccine blev givet enten alene eller før PPV23. Den kliniske signifikans af dette er ukendt.

Klinisk immunogenicitet hos særlige populationer

Børn med hiv-infektion

I et dobbeltblindet, deskriptivt studie (Protokol 030) blev Vaxneuvance vurderet hos 203 børn i alderen 6 år til under 18 år med hiv-infektion. Ud af disse børn havde 17 (8,4 %) et CD4+ T-celletal < 500 celler/ μ l og en plasma-hiv-RNA-værdi på < 50.000 kopier/ml. I dette studie blev 407 deltagere randomiseret til at få en enkeltdosis af enten Vaxneuvance eller den 13-valente PCV, efterfulgt af PPV23 2 måneder senere. Vaxneuvance var immunogen vurderet ved serotypespecifik IgG-GMC og OPA-GMT 30 dage efter vaccination for alle 15 serotyper i Vaxneuvance. Serotypespecifik IgG-GMC og OPA-GMT var generelt sammenlignelige for de 13 fælles serotyper og højere for de 2 ekstra serotyper (22F og 33F). Efter sekventiel administration med PPV23 var IgG-GMC og OPA-GMT generelt sammenlignelige 30 dage efter vaccination mellem de 2 vaccinationsgrupper for alle 15 serotyper, som Vaxneuvance indeholder.

Voksne med hiv-infektion

I et dobbeltblindet, deskriptivt studie (Protokol 018) blev 302 pneumokokvaccinaive forsøgspersoner i alderen ≥ 18 år med hiv-infektion med CD4+ T-celletal ≥ 50 celler/ μ l og plasma-hiv-ribonukleinsyre (RNA) < 50.000 kopier/ml, randomiseret til at få Vaxneuvance eller den 13-valente konjugerede pneumokokpolysaccharidvaccine, efterfulgt af PPV23 2 måneder senere. Størstedelen af deltagerne havde et CD4+ T-celletal ≥ 200 celler/ μ l; 4 (1,3 %) havde et CD4+ T-celletal ≥ 50 til < 200 celler/ μ l, 152 (50,3 %) havde et CD4+ T-celletal ≥ 200 til < 500 celler/ μ l, og 146 (48,3 %) havde et CD4+ T-celletal ≥ 500 celler/ μ l.

Vaxneuvance fremkaldte immunrespons på alle 15 serotyper, som vaccinen indeholder, vurderet ved OPA-GMT og IgG-GMC 30 dage efter vaccination. Immunrespons, som blev set hos de hiv-inficerede deltagere, var konsekvent lavere sammenlignet med immunrespons hos raske deltagere, men sammenligneligt for begge vaccinationsgrupper, bortset fra serotype 4. OPA-GMT og IgG-GMC for serotype 4 var lavere for Vaxneuvance. Efter sekventiel administration med PPV23 var OPA-GMT og IgG-GMC generelt sammenlignelige mellem de 2 vaccinationsgrupper for alle 15 serotyper.

Børn med seglcellesygdom

I et dobbeltblindet, deskriptivt studie (Protokol 023) blev Vaxneuvance vurderet hos børn i alderen 5 år til under 18 år med seglcellesygdom. I dette studie kan de inkluderede deltagere eventuelt have fået pneumokokvacciner i det rutinemæssige børnevaccinationsprogram i løbet af de første 2 leveår, men har ikke fået pneumokokvacciner i løbet af de 3 år forud for inklusion i studiet. I alt 104 deltagere blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få en enkeltdosis af enten Vaxneuvance eller den 13-valente

PCV. Vaxneuvance var immunogen vurderet ved serotypespecifik IgG-GMC og OPA-GMT 30 dage efter vaccination for alle 15 serotyper, som Vaxneuvance indeholder. Serotypespecifik IgG-GMC og OPA-GMT var generelt sammenlignelige mellem de 2 vaccinationsgrupper for de 13 fælles serotyper og højere ved Vaxneuvance for de 2 ekstra serotyper 22F og 33F.

Børn og voksne, der har gennemgået hæmatopoietisk stamcelletransplantation

I et dobbeltblindet, deskriptivt studie (Protokol 022) blev Vaxneuvance vurderet hos voksne og børn i alderen ≥ 3 år, som har gennemgået en allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (allo-HSCT) 3 til 6 måneder før inklusion. I dette studie blev 277 deltagere randomiseret til at få 3 doser af Vaxneuvance eller den 13-valente PCV, administreret med 1 måneds mellemrum. 12 måneder efter allo-HSCT fik deltagere uden kronisk *graft-versus-host*-sygdom (cGvHD) en enkeltdosis af PPV23, og deltagere med cGvHD fik en fjerde dosis af enten Vaxneuvance eller den 13-valente PCV. Vaxneuvance var immunogen hos personer, som har gennemgået allo-HSCT, vurderet ved IgG-GMC og OPA-GMT 30 dage efter den tredje dosis Vaxneuvance for alle 15 serotyper, som vaccinen indeholder. Serotypespecifik IgG-GMC og OPA-GMT var generelt sammenlignelige mellem de 2 vaccinationsgrupper for de 13 fælles serotyper og højere ved Vaxneuvance for de 2 ekstra serotyper (22F og 33F). Hos deltagere, som enten fik Vaxneuvance eller den 13-valente PCV 12 måneder efter allo-HSCT, var IgG-GMC og OPA-GMT 30 dage efter vaccination ligeledes generelt sammenlignelige mellem de 2 vaccinationsgrupper for de 13 fælles serotyper og højere ved Vaxneuvance for de 2 ekstra serotyper (22F og 33F). Hos deltagere, som fik PPV23 12 måneder efter allo-HSCT, var IgG-GMC og OPA-GMT 30 dage efter vaccination generelt sammenlignelige mellem de 2 vaccinationsgrupper for alle 15 serotyper, som Vaxneuvance indeholder.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ikke relevant.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske studiedata viser ingen risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter gentagne doser samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Vaxneuvance administreret til hunrotter havde ingen effekt på parringsevne, fertilitet, embryonal/føtal udvikling eller afkommets udvikling.

Vaxneuvance administreret til drægtige hunrotter resulterede i detekterbare antistoffer for alle 15 serotyper i afkom. Dette kunne tilskrives erhvervelse af maternelle antistoffer via overførsel til placenta i drægtighedsperioden og muligvis via diegivning.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid (NaCl)
L-histidin
Polysorbat 20
Vand til injektionsvæsker

For adjuvans, se pkt. 2.

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må denne vaccine ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Vaxneuvance skal administreres så hurtigt som muligt, efter det er taget ud af køleskabet.

I tilfælde af midlertidige temperaturudsving indikerer stabilitetsdata, at Vaxneuvance er stabilt ved temperaturer op til 25 °C i 48 timer.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,5 ml suspension i fyldt injektionssprøjte (type I-glas) med en stempelprop (latexfri brombutylgummi) og en hætte (latexfri styren-butadiengummi eller latexfri isopren-brombutylgummi).

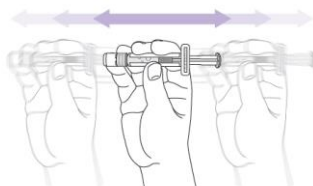
Pakningsstørrelser på 1 eller 10 fyldte injektionssprøjter, enten uden kanyler, med 1 separat kanyle eller med 2 separate kanyler.

Multipakning indeholdende 50 (5 pakninger med 10 stk.) fyldte injektionssprøjter uden kanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

- Vaccinen skal anvendes som leveret.
- Vaxneuvance kan fremstå som en klar væske med et bundfald før omrystning.
- Umiddelbart før brug, og inden kanylen fastgøres og luft fra sprøjten fjernes, skal den fyldte injektionssprøjte holdes vandret og omrystes grundigt for at opnå en opaliserende suspension. Flere forsøg kan være nødvendige for at opnå fuldstændig resuspension. Brug ikke vaccinen, hvis den ikke kan resuspenderes.



- Inspicer suspensionen visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Kasser vaccinen, hvis der er partikler til stede efter grundig omrystning, og/eller hvis den fremstår som misfarvet.
- Fastgør en kanyle med Luer-lock-samling ved at dreje med uret, indtil kanylen sidder godt og sikkert fast i injektionssprøjten.
- Injicer straks intramuskulært (i.m.), helst i den anterolaterale side af låret hos spædbørn eller i deltamusklen i overarmen hos børn og voksne.
- Udvis forsigtighed for at undgå skade fra utilsigtede kanylestik.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1591/001
EU/1/21/1591/002
EU/1/21/1591/003
EU/1/21/1591/004
EU/1/21/1591/005
EU/1/21/1591/006
EU/1/21/1591/007

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 13. december 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<{MM/ÅÅÅÅ}>

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE
STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(ER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

MSD International GmbH
Brinny, Innishannon
County Cork
Irland

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **Officiel batchfrigivelse**

I henhold til artikel 114 i direktiv 2001/83/EF foretages den officielle batchfrigivelse af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Studie V114-032: Et studie, der vurderer effektiviteten af V114 til at forebygge vaccinetype (VT) pneumokok-akut otitis media (AOM) hos børn.	Frist for endelig studierapport: 2. kvartal 2027

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON – Fylt injektionssprøjte****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vaxneuvance injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte
konjugeret pneumokokpolysaccharidvaccine (15-valent, adsorberet)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En dosis (0,5 ml) indeholder 2 mikrogram pneumokokpolysaccharid af serotyperne 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F og 4 mikrogram af serotype 6B konjugeret til CRM₁₉₇-bærerprotein, adsorberet på aluminiumphosphat-adjuvans. En dosis indeholder 125 mikrogram Al³⁺.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: NaCl, L-histidin, polysorbat 20, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**Injektionsvæske, suspension**

1 fyldt injektionssprøjte (0,5 ml) uden kanyler
10 fyldte injektionssprøjter (0,5 ml) uden kanyler
1 fyldt injektionssprøjte (0,5 ml) + 1 separat kanyler
10 fyldte injektionssprøjter (0,5 ml) + 10 separate kanyler
1 fyldt injektionssprøjte (0,5 ml) + 2 separate kanyler
10 fyldte injektionssprøjter (0,5 ml) + 20 separate kanyler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Omrystes grundigt umiddelbart før brug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Intramuskulær anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Opbevar injektionssprøjten i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1591/001 - pakning med 1 uden kanyler
EU/1/21/1591/002 - pakning med 10 uden kanyler
EU/1/21/1591/003 - pakning med 1 + 1 separat kanyler
EU/1/21/1591/004 - pakning med 10 + 10 separate kanyler
EU/1/21/1591/005 - pakning med 1 + 2 separate kanyler
EU/1/21/1591/006 - pakning med 10 + 20 separate kanyler

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**INDRE KARTON UDEN BLUE BOX – Multipakning****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vaxneuvance injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte
konjugeret pneumokokpolysaccharidvaccine (15-valent, adsorberet)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En dosis (0,5 ml) indeholder 2 mikrogram pneumokokpolysaccharid af serotyperne 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F og 4 mikrogram af serotype 6B konjugeret til CRM₁₉₇-bærerprotein, adsorberet på aluminiumphosphat-adjuvans. En dosis indeholder 125 mikrogram Al³⁺.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: NaCl, L-histidin, polysorbat 20, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension

10 fyldte injektionssprøjter (0,5 ml) uden kanyler. Del af en multipakning. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Omrystes grundigt umiddelbart før brug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Intramuskulær anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Opbevar injektionssprøjten i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/21/1591/007

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON MED BLUE BOX – Multipakning****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vaxneuvance injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte
konjugeret pneumokokpolysaccharidvaccine (15-valent, adsorberet)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En dosis (0,5 ml) indeholder 2 mikrogram pneumokokpolysaccharid af serotyperne 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F og 4 mikrogram af serotype 6B konjugeret til CRM₁₉₇-bærerprotein, adsorberet på aluminiumphosphat-adjuvans. En dosis indeholder 125 mikrogram Al³⁺.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: NaCl, L-histidin, polysorbat 20, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, suspension

Multipakning: 50 (5 pakninger med 10 stk.) fyldte injektionssprøjter (0,5 ml) uden kanyler.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Omrystes grundigt umiddelbart før brug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Intramuskulær anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.

Opbevar injektionssprøjten i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE

EU/1/21/1591/007 50 fyldte injektionssprøjter uden kanyler (5 pakninger med 10 stk.)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET – Fyldt injektionssprøjte****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Vaxneuvance

konjugeret pneumokokpolysaccharidvaccine (15-valent, adsorberet)

i.m. injektion

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Omrystes grundigt før brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 dosis (0,5 ml)

6. ANDET

MSD

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Vaxneuvance injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte konjugeret pneumokokpolysaccharidvaccine (15-valent, adsorberet)

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du eller dit barn får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du eller dit barn vaccineres, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret denne vaccine til dig eller dit barn personligt. Lad derfor være med at give vaccinen til andre.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du eller dit barn får Vaxneuvance
3. Sådan får du eller dit barn Vaxneuvance
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Vaxneuvance er en pneumokokvaccine, som er med til at beskytte:

- **børn i alderen 6 uger til under 18 år** mod sygdomme såsom: lungeinfektion (lungebetændelse), hjernehindebetændelse (meningitis, en infektion i hinderne omkring hjernen og rygmærven), en alvorlig infektion i blodet (bakteriæmi) og mellemørebetændelse (akut otitis media),
- **personer i alderen 18 år og derover** mod sygdomme såsom: lungeinfektion (lungebetændelse), hjernehindebetændelse (meningitis, en infektion i hinderne omkring hjernen og rygmærven) og en alvorlig infektion i blodet (bakteriæmi), forårsaget af 15 bakterietyper kaldet *Streptococcus pneumoniae* eller pneumokok.

2. Det skal du vide, før du eller dit barn får Vaxneuvance

Du eller dit barn må ikke få Vaxneuvance

- hvis du eller dit barn er allergisk over for de aktive stoffer eller et af de øvrige indholdsstoffer i vaccinen (angivet i punkt 6), eller over for vacciner, der indeholder difteritoksoide.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du eller dit barn får Vaxneuvance hvis:

- immunforsvaret er svagt (hvilket betyder, at kroppens evne til at bekæmpe infektioner er forringet), eller hvis du eller dit barn tager visse lægemidler, der kan svække immunforsvaret (f.eks. immundæmpende midler eller steroider).

- du eller dit barn har høj feber eller en alvorlig infektion. I disse tilfælde skal vaccinationen udskydes, indtil du eller dit barn er blevet rask. Let feber eller en infektion (f.eks. en forkølelse) er dog ikke i sig selv en grund til at udskyde vaccinationen.
- du eller dit barn har blødningsproblemer, let får blå mærker eller tager blodfortyndende medicin for at forebygge blodpropper.

Hvis dit barn er et spædbarn, skal du også fortælle det til lægen, hvis dit barn er født for tidligt.

Som for alle vacciner vil vaccination med Vaxneuvance ikke nødvendigvis yde fuld beskyttelse hos alle personer, der bliver vaccineret.

Brug af andre lægemidler/andre vacciner sammen med Vaxneuvance

Dit barn kan få Vaxneuvance samtidig med andre børnevacciner i det rutinemæssige børnevaccinationsprogram.

Hos voksne kan Vaxneuvance gives samtidig med influenzavaccinen (inaktiveret influenza).

Fortæl lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis:

- du eller dit barn tager, for nylig har taget eller planlægger at tage andre receptpligtige lægemidler (f.eks. immundæmpende midler eller steroider, der kan svække immunforsvaret) eller lægemidler, som ikke er købt på recept.
- du eller dit barn for nylig har fået eller planlægger at få en hvilken som helst anden vaccine.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken til råds, før du får denne vaccine.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Vaxneuvance påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Nogle af de bivirkninger, der er nævnt under punkt 4 "Bivirkninger", kan dog midlertidigt påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Vaxneuvance indeholder natrium og polysorbat 20

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dette lægemiddel indeholder 1 mg polysorbat 20 pr. 0,5 ml dosis. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Fortæl lægen, hvis du eller dit barn har nogen kendte allergier.

3. Sådan får du eller dit barn Vaxneuvance

Fortæl lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du eller dit barn har fået en pneumokokvaccine før.

Lægen eller sygeplejersken vil give vaccinen i musklerne i din arm eller i musklerne i armen eller benet hos dit barn.

Spædbørn og børn i alderen 6 uger til under 2 år

Dit barn vil få en indledende serie på 2 indsprøjtninger af vaccinen efterfulgt af en booster-dosis.

- Den første indsprøjtning kan gives så tidligt som i 6-ugers alderen.
- En anden indsprøjtning gives 2 måneder senere.
- En tredje indsprøjtning (booster-dosis) gives i alderen fra 11 til 15 måneder.

Du vil få oplyst, hvornår dit barn skal komme og få de næste vaccinationer.

Sundhedsvæsenet i Danmark kan anvende en anden plan med 3 indsprøjtninger efterfulgt af en booster-dosis i henhold til de officielle anbefalinger. Du kan tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken og få yderligere oplysninger.

For tidligt fødte spædbørn (født før 37. svangerskabsuge)

Dit barn vil få en indledende serie på 3 indsprøjtninger af vaccinen efterfulgt af en booster-dosis.

- Det første indsprøjtning kan gives så tidligt som i 6-ugers alderen.
- Den anden og tredje indsprøjtning gives derefter med 4 til 8 ugers mellemrum mellem doserne.
- En fjerde indsprøjtning (booster-dosis) gives i alderen fra 11 til 15 måneder.

Spædbørn, børn og unge, der påbegynder vaccination i alderen 7 måneder eller derover

Spædbørn i alderen 7 måneder til under 12 måneder skal have 3 indsprøjtninger i alt. De første 2 indsprøjtninger skal gives med mindst 1 måneds mellemrum. Den tredje indsprøjtning (booster-dosis) gives efter 12-måneders alderen og mindst 2 måneder efter den anden indsprøjtning.

Børn i alderen 12 måneder til under 2 år skal have 2 indsprøjtninger i alt. De 2 indsprøjtninger skal gives med mindst 2 måneders mellemrum.

Børn og unge i alderen 2 år til under 18 år skal have 1 indsprøjtning.

Voksne

Voksne skal have 1 indsprøjtning.

Særlige populationer

En eller flere indsprøjtninger med Vaxneuvance kan gives til personer, der har en eller flere underliggende sygdomme, som øger risikoen for pneumokoksygdom (såsom personer med seglcellesygdom eller humant immundefektvirus (hiv)-infektion eller personer, som har gennemgået en stamcelletransplantation).

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Vaxneuvance kan som alle andre vacciner give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Søg straks lægehjælp, hvis du eller dit barn har symptomer på en allergisk reaktion, som kan inkludere:

- Hiven efter vejret eller vejrtrækningsproblemer
- Hævelse af ansigt, læber eller tunge
- Nældefeber
- Udslæt.

Følgende bivirkninger kan ses efter anvendelse af Vaxneuvance hos spædbørn, børn og unge:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Feber (temperatur på 38 °C eller derover hos personer i alderen 6 uger til under 2 år)
- Irritabilitet (hos personer i alderen 6 uger til under 2 år)
- Døsighed (hos personer i alderen 6 uger til under 2 år)
- Smerter, rødme eller hævelser på injektionsstedet
- Nedsat appetit (hos personer i alderen 6 uger til under 2 år)
- Hårdhed på injektionsstedet (hos personer i alderen 6 uger til under 2 år)
- Muskelsmerter (hos personer i alderen 2 år til under 18 år)
- Træthedsfølelse (hos personer i alderen 2 år til under 18 år)
- Hovedpine (hos personer i alderen 2 år til under 18 år).

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Hårdhed på injektionsstedet (hos personer i alderen 2 år til under 18 år)
- Nældefeber
- Feber (temperatur på 38 °C eller derover hos personer i alderen 2 år til under 18 år)
- Opkastning (hos personer i alderen 6 uger til under 2 år)
- Udslæt (hos personer i alderen 6 uger til under 2 år)

- Irritabilitet (hos personer i alderen 2 år til under 18 år)
- Døsighed (hos personer i alderen 2 år til under 18 år)
- Nedsat appetit (hos personer i alderen 2 år til under 18 år)
- Blå mærker på injektionsstedet
- Kvalme (hos personer i alderen 2 år til under 18 år).

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Opkastning (hos personer i alderen 2 år til under 18 år).

Ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra tilgængelige data):

- Udslæt (hos personer i alderen 2 år til under 18 år).

Følgende bivirkninger kan ses efter anvendelse af Vaxneuvance hos voksne:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Smerter, hævelse eller rødme på injektionsstedet
- Træthedsfølelse
- Muskelsmerter
- Hovedpine
- Ledsmarter (hos personer i alderen 18 til 49 år).

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Ledsmarter (hos personer i alderen 50 år og derover)
- Kvalme (hos personer i alderen 18 til 49 år)
- Feber (hos personer i alderen 18 til 49 år)
- Kløe på injektionsstedet
- Svimmelhed (hos personer i alderen 18 til 49 år)
- Kulderystelser (hos personer i alderen 18 til 49 år).

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Feber (hos personer i alderen 50 år og derover)
- Varme på injektionsstedet
- Blå mærker på injektionsstedet
- Svimmelhed (hos personer i alderen 50 år og derover)
- Kvalme (hos personer i alderen 50 år og derover)
- Opkastning
- Kulderystelser (hos personer i alderen 50 år og derover)
- Udslæt.

Sjældent (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- Allergiske reaktioner såsom nældefeber, hævet tunge, ansigtsrødme og en følelse af sammensnøring i halsen.

Disse bivirkninger er generelt lette og kortvarige.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du eller dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar vaccinen utilgængeligt for børn.

Brug ikke vaccinen efter den udløbsdato, der står på kartonen og injektionssprøjtes etiket efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Vaxneuvance skal administreres så hurtigt som muligt, efter det er taget ud af køleskabet. I tilfælde hvor Vaxneuvance opbevares midlertidigt uden for køleskabet, er vaccinen dog stabil ved temperaturer op til 25 °C i 48 timer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Vaxneuvance indeholder:

Aktive stoffer:

- bakterielle sukkerstoffer (bakteriepolysaccharider) fra pneumokoktyperne 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F og 33F (2,0 mikrogram af hver type)
- bakterielt sukkerstof fra pneumokoktype 6B (4,0 mikrogram).

Hvert bakterielt sukkerstof er bundet til et bærerprotein (CRM₁₉₇). De bakterielle sukkerstoffer og bærerproteinet er ikke levende og forårsager ikke sygdom.

En dosis (0,5 ml) indeholder cirka 30 mikrogram bærerprotein adsorberet på aluminiumphosphat (125 mikrogram aluminium [Al³⁺]). Aluminiumphosphat er tilsat vaccinen som adjuvans. Adjuvanser tilsættes for at forbedre vacciners immunrespons.

Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid (NaCl), L-histidin, polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Vaxneuvance er en opaliserende injektionsvæske, suspension, leveret i en fyldt enkeltdosis-injektionssprøjte (0,5 ml). Vaxneuvance fås i pakningsstørrelser på 1 eller 10 stk., enten uden kanyler, med 1 separat kanyle eller med 2 separate kanyler.

Vaxneuvance fås også som en multipakning med 5 kartoner, der hver indeholder 10 fyldte injektionssprøjter uden kanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. +370 5 2780 247

dpoc_lithuania@msd.com

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Frankrig

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.

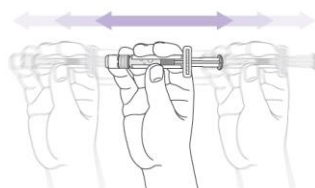
Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Vaxneuvance må ikke injiceres intravaskulært.

- Vaxneuvance kan fremstå som en klar væske med et bundfald før omrystning.
- Umiddelbart før brug, og inden kanylen fastgøres og luft fra sprøjten fjernes, skal den fyldte injektionssprøjte holdes vandret og omrystes grundigt for at opnå en opaliserende suspension. Flere forsøg kan være nødvendige for at opnå fuldstændig resuspension. Brug ikke vaccinen, hvis den ikke kan resuspenderes.



- Inspicer suspensionen visuelt for partikler og misfarvning inden administration. Kasser vaccinen, hvis der er partikler til stede efter grundig omrystning, og/eller hvis den fremstår som misfarvet.
- Fastgør en kanyle med Luer-lock-samling ved at dreje med uret, indtil kanylen sidder godt og sikkert fast i injektionssprøjten.
- Injicer straks intramuskulært (i.m.), helst i den anterolaterale side af låret hos spædbørn eller i deltamusklen i overarmen hos børn og voksne.
- Udvis forsigtighed for at undgå utilsigtede kanylestik.

Der foreligger ingen data vedrørende intradermal administration.

Vaxneuvance må ikke blandes med andre vacciner i den samme injektionssprøjte.

Vaxneuvance kan gives samtidig med andre børnevacciner i det rutinemæssige børnevaccinationsprogram.

Vaxneuvance kan administreres samtidig med sæsonbestemt tetravalent influenzavaccine (*split virion*, inaktiveret) hos voksne.

Forskellige injicerbare vacciner skal altid administreres på forskellige injektionssteder.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Vaxneuvance skal administreres så hurtigt som muligt, efter det er taget ud af køleskabet.

I tilfælde af midlertidige temperaturudsving indikerer stabilitetsdata, at Vaxneuvance er stabilt ved temperaturer op til 25 °C i 48 timer.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.