

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Vaxneuvance suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
cjepivo protiv pneumokoka, polisaharidno, konjugirano (15-valentno), adsorbirano

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza (0,5 ml) sadrži:

Pneumokokni polisaharid serotipa 1 ^{1,2}	2,0 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotipa 3 ^{1,2}	2,0 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotipa 4 ^{1,2}	2,0 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotipa 5 ^{1,2}	2,0 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotipa 6A ^{1,2}	2,0 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotipa 6B ^{1,2}	4,0 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotipa 7F ^{1,2}	2,0 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotipa 9V ^{1,2}	2,0 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotipa 14 ^{1,2}	2,0 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotipa 18C ^{1,2}	2,0 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotipa 19A ^{1,2}	2,0 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotipa 19F ^{1,2}	2,0 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotipa 22F ^{1,2}	2,0 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotipa 23F ^{1,2}	2,0 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotipa 33F ^{1,2}	2,0 mikrograma

¹Konjugiran na proteinski nosač CRM₁₉₇. CRM₁₉₇ je netoksičan mutirani oblik toksina difterije (dobiven iz soja C7 bakterije *Corynebacterium diphtheriae*), koji se rekombinantno eksprimira u bakterijama *Pseudomonas fluorescens*.

²Adsorbiran na adjuvans, aluminijev fosfat.

Jedna doza (0,5 ml) sadrži 125 mikrograma aluminija (Al³⁺) i približno 30 mikrograma proteinskog nosača CRM₁₉₇.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

1 doza (0,5 ml) sadrži 1 mg polisorbata 20.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju (injekcija)

Cjepivo je opalescentna suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Vaxneuvance je indiciran za aktivnu imunizaciju dojenčadi, djece i adolescenata u dobi od 6 tjedana do manje od 18 godina radi prevencije invazivne bolesti, pneumonije i akutne upale srednjeg uha uzrokovanih bakterijom *Streptococcus pneumoniae*.

Vaxneuvance je indiciran za aktivnu imunizaciju osoba u dobi od 18 i više godina radi prevencije invazivne bolesti i pneumonije uzrokovanih bakterijom *Streptococcus pneumoniae*.

Vidjeti dijelove 4.4 i 5.1 za informacije o zaštiti od specifičnih serotipova pneumokoka.

Vaxneuvance treba primjenjivati u skladu sa službenim preporukama.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Raspored rutinskog cijepljenja dojenčadi i djece u dobi od 6 tjedana do manje od 2 godine	
<i>Primarno cijepljenje dvjema dozama nakon kojih se primjenjuje docjepna doza</i>	Preporučeni režim imunizacije sastoji se od 3 doze cjepiva Vaxneuvance, od kojih svaka iznosi 0,5 ml. Prva doza može se primijeniti već u dobi od 6 tjedana, a druga doza 8 tjedana nakon toga. Treću (docjepnu) dozu preporučuje se primijeniti između 11. i 15. mjeseca života.
<i>Primarno cijepljenje trima dozama nakon kojih se primjenjuje docjepna doza</i>	Može se slijediti režim imunizacije koji se sastoji od 4 doze cjepiva Vaxneuvance, od kojih svaka iznosi 0,5 ml. Primarno cijepljenje sastoji se od 3 doze, pri čemu se prva doza može primijeniti već u dobi od 6 tjedana, a razmak između preostalih doza u sklopu primarnog cijepljenja mora iznositi 4 do 8 tjedana. Četvrtu (docjepnu) dozu preporučuje se primijeniti između 11. i 15. mjeseca života, i to najmanje 2 mjeseca nakon treće doze.
<i>Prijevremeno rođena dojenčad (gestacijske dobi < 37 tjedana pri porodu)</i>	Preporučeni režim imunizacije sastoji se od primarnog cijepljenja trima dozama cjepiva Vaxneuvance, nakon kojih se primjenjuje četvrta (docjepna) doza, a svaka doza iznosi 0,5 ml, kao i kod primarnog cijepljenja trima dozama nakon kojih se primjenjuje docjepna doza (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).
<i>Prethodno cijepljenje nekim drugim pneumokoknim konjugiranim cjepivom</i>	Dojenčad i djeca koja su započela imunizaciju nekim drugim pneumokoknim konjugiranim cjepivom mogu u bilo kojoj fazi imunizacije prijeći na Vaxneuvance (vidjeti dio 5.1).
Raspored nadoknadnog (engl. <i>catch-up</i>) cijepljenja djece u dobi od 7 mjeseci do manje od 18 godina	
<i>Necijepljena dojenčad u dobi od 7 do manje od 12 mjeseci</i>	3 doze, od kojih svaka iznosi 0,5 ml, pri čemu prve dvije doze treba primijeniti u razmaku od najmanje 4 tjedna. Treću (docjepnu) dozu preporučuje se primijeniti nakon navršenih 12 mjeseci života, i to najmanje 2 mjeseca nakon druge doze.
<i>Necijepljena djeca u dobi od 12 mjeseci do manje od 2 godine</i>	2 doze, od kojih svaka iznosi 0,5 ml, primijenjene u razmaku od 2 mjeseca.
<i>Necijepljena ili nepotpuno cijepljena djeca i adolescenti u dobi od 2 do manje od 18 godina</i>	1 doza (0,5 ml). Ako je osoba već primila neko pneumokokno konjugirano cjepivo, moraju proći najmanje 2 mjeseca prije primjene cjepiva Vaxneuvance.

Raspored cijepljenja za osobe u dobi od 18 ili više godina	
<i>Osobe u dobi od 18 ili više godina</i>	1 doza (0,5 ml). Nije ustanovljena potreba za ponovnim cijepljenjem dodatnom dozom cjepiva Vaxneuvance.

Posebne populacije

Jedna ili više doza cjepiva Vaxneuvance mogu se dati osobama koje imaju jedno ili više podležećih stanja koja predstavljaju predispoziciju za povećan rizik od pneumokokne bolesti (kao što su osobe s bolešću srpastih stanica ili osobe koje žive s infekcijom virusom humane imunodeficijencije [HIV] ili primatelji presatka hematopoetskih matičnih stanica [engl. *haematopoietic stem cell transplant*, HSCT] ili imunokompetentne osobe u dobi od 18 do 49 godina s faktorima rizika za razvoj pneumokokne bolesti; vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija (dojenčad mlađa od 6 tjedana)

Sigurnost i djelotvornost cjepiva Vaxneuvance u dojenčadi mlađe od 6 tjedana nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Cjepivo treba primijeniti intramuskularnom injekcijom. Preporučeno mjesto primjene je anterolateralni dio bedra u dojenčadi ili deltoidni mišić nadlaktice u djece i odraslih.

Za upute o rukovanju cjepivom prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari, neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1 ili neko drugo cjepivo koje sadrži toksoid difterije.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Mjera opreza povezana s putem primjene

Vaxneuvance se ne smije primijeniti intravaskularno.

Anafilaksija

Kao i kod svih injekcijskih cjepiva, uvijek treba osigurati dostupnost odgovarajućeg medicinskog liječenja i nadzora u slučaju rijetkih anafilaktičkih događaja nakon primjene ovog cjepiva.

Istodobna bolest

Cijepljenje treba odgoditi u osoba koje boluju od teške akutne febrilne bolesti ili akutne infekcije. Prisutnost manje infekcije i/ili niske vrućice ne bi trebala biti razlog za odgodu cijepljenja.

Trombocitopenija i poremećaji koagulacije

Kao i druga cjepiva za intramuskularnu primjenu, ovo cjepivo treba primijeniti uz oprez u osoba koje primaju antikoagulanse ili onih s trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem koagulacije, kao što

je hemofilija. U tih osoba može doći do krvarenja ili nastanka modrica nakon intramuskularne primjene. Vaxneuvance se može primijeniti supkutano ako moguća korist jasno nadilazi rizike (vidjeti dio 5.1).

Apneja u prijevremeno rođene dojenčadi

Kod primarnog cijepljenja vrlo prijevremeno rođene dojenčadi (gestacijske dobi ≤ 28 tjedana pri porodu), a osobito one s nezrelošću respiratornog sustava u anamnezi, potrebno je razmotriti mogući rizik od apneje i potrebu za praćenjem dišne funkcije tijekom 48 – 72 sata. S obzirom na veliku korist od cijepljenja u toj skupini dojenčadi, cijepljenje se u pravilu ne bi smjelo uskratiti niti odgoditi.

Imunokompromitirane osobe

Osobe koje su imunokompromitirane, bilo zbog primjene imunosupresivne terapije, genetskog poremećaja, HIV infekcije ili drugih uzroka, mogu imati slabiji odgovor stvaranjem protutijela na aktivnu imunizaciju.

Dostupni su podaci o sigurnosti i imunogenosti cjepiva Vaxneuvance u osoba s bolešću srpastih stanica ili osoba koje žive s HIV infekcijom ili primatelja presatka hematopoetskih matičnih stanica (vidjeti dio 5.1). Nisu dostupni podaci o sigurnosti i imunogenosti cjepiva Vaxneuvance u osoba iz drugih specifičnih imunokompromitiranih skupina te odluku o cijepljenju treba donijeti na individualnoj osnovi.

Zaštita

Kao i kod svih cjepiva, cijepljenje cjepivom Vaxneuvance možda neće zaštititi sve cijepljene osobe. Vaxneuvance će pružiti zaštitu samo protiv serotipova bakterije *Streptococcus pneumoniae* sadržanih u cjepivu (vidjeti dijelove 2. i 5.1).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Natrij

Ovo cjepivo sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Polisorbat 20

Ovaj lijek sadrži 1 mg polisorbata 20 po dozi od 0,5 ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Različita injekcijska cjepiva uvijek treba primijeniti na različitim mjestima.

Imunosupresivne terapije mogu oslabiti imunosne odgovore na cjepiva.

Dojenčad i djeca u dobi od 6 tjedana do manje od 2 godine

Vaxneuvance se može primijeniti istodobno s bilo kojim od sljedećih antigena sadržanih u monovalentnim ili kombiniranim cjepivima: antigenima sadržanima u cjepivima protiv difterije, tetanusa, pertusisa, poliomijelitisa (serotipovi 1, 2 i 3), hepatitisa A, hepatitisa B, *Haemophilus influenzae* tipa b, ospica, zaušnjaka, rubeole, varicele i rotavirusa.

Djeca i adolescenti u dobi od 2 do manje od 18 godina

Nema podataka o istodobnoj primjeni cjepiva Vaxneuvance s drugim cjepivima.

Podaci iz kliničkog ispitivanja provedenog nakon stavljanja cjepiva u promet, u kojem se ocjenjivao utjecaj profilaktičke primjene antipiretika (ibuprofena i paracetamola) na imunosni odgovor na druga

pneumokokna cjepiva, ukazuju na to da primjena antipiretika istodobno s cjepivom ili unutar istoga dana kao i cjepivo može smanjiti imunosni odgovor nakon primarnog cijepljenja dojenčadi. Nije opažen utjecaj na odgovore na docjepnu dozu primijenjenu u 12. mjesecu života. Klinički značaj tog nalaza nije poznat.

Odrasli

Vaxneuvance se može primijeniti istodobno sa sezonskim četverovalentnim cjepivom protiv gripe (fragmentirani virion, inaktivirano). Nema podataka o istodobnoj primjeni cjepiva Vaxneuvance s drugim cjepivima.

4.6 Plodnost, trudnoća, i dojenje

Trudnoća

Postoji ograničeno iskustvo s primjenom cjepiva Vaxneuvance u trudnica.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak vezano uz reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Primjenu cjepiva Vaxneuvance u trudnoći treba razmotriti samo ako moguće koristi nadmašuju bilo kakve moguće rizike za majku i plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Vaxneuvance u majčino mlijeko. Nema dostupnih podataka u ljudi za procjenu učinka cjepiva Vaxneuvance na stvaranje mlijeka, njegovu prisutnost u majčinom mlijeku ili učinke na dojeno dijete. Potrebno je razmotriti razvojne i zdravstvene koristi dojenja, kliničku potrebu za cijepljenje majke te sve moguće štetne učinke na dojeno dijete ili učinke povezane s podležućim stanjem majke. Za preventivna cjepiva, podležće stanje je osjetljivost na bolest protiv koje cjepivo pruža zaštitu.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku cjepiva Vaxneuvance na plodnost ljudi. Ispitivanja na ženkama štakora ne ukazuju na štetne učinke (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Vaxneuvance ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki od učinaka navedenih u dijelu 4.8 „Nuspojave” mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Dojenčad i djeca u dobi od 6 tjedana do manje od 2 godine

Sigurnost cjepiva Vaxneuvance u zdrave dojenčadi, uključujući prijevremeno rođenu dojenčad (od navršanih 6 tjedana pri prvom cijepljenju) i djece (u dobi od 11 do 15 mjeseci) ocjenjivala se u 5 kliničkih ispitivanja s ukupno 7229 sudionika, kojima se cjepivo primjenjivalo u 3 ili 4 doze.

U svih se 5 ispitivanja ocjenjivala sigurnost cjepiva Vaxneuvance primijenjenog istodobno s drugim rutinskim pedijatrijskim cjepivima.

Najčešće nuspojave su pireksija $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (75%), razdražljivost (75%), somnolencija (55%), bol na mjestu injiciranja (44%), eritem na mjestu injiciranja (42%), smanjen tek (38%), induracija na mjestu injiciranja (28%) i oticanje na mjestu injiciranja (28%). Većina nuspojava bila je blage do umjerene težine (na temelju intenziteta ili proširenosti) i kratkotrajna (≤ 3 dana). Teške reakcije (koje su se definirale kao reakcije koje su uzrokovale izniman stres ili nemogućnost obavljanja uobičajenih aktivnosti, odnosno one kod kojih je površina reakcije na mjestu injiciranja bila > 8 cm) javile su se u $\leq 4\%$ dojenčadi i djece nakon bilo koje doze, uz izuzetak razdražljivosti koja je zabilježena u 11% sudionika.

Djeca i adolescenti u dobi od 2 do manje od 18 godina

Sigurnost cjepiva Vaxneuvance u zdrave djece i adolescenata ocjenjivala se u ispitivanju koje je uključivalo 352 sudionika u dobi od 2 do manje od 18 godina, od kojih je njih 177 primilo samo jednu dozu cjepiva Vaxneuvance. U toj je dobnoj kohorti 43% svih sudionika bilo prethodno cijepljeno nekim manjevalentnim pneumokoknim konjugiranim cjepivom.

Najčešće nuspojave su bol na mjestu injiciranja (55%), mialgija (24%), oticanje na mjestu injiciranja (21%), eritem na mjestu injiciranja (19%), umor (16%), glavobolja (12%), induracija na mjestu injiciranja (7%) i pireksija $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (6%). Većina nuspojava bila je blage do umjerene težine (na temelju intenziteta ili proširenosti) i kratkotrajna (≤ 3 dana); teške reakcije (koje su se definirale kao reakcije koje su uzrokovale izniman stres ili nemogućnost obavljanja uobičajenih aktivnosti, odnosno one kod kojih je površina reakcije na mjestu injiciranja bila > 8 cm) javile su se u $\leq 5\%$ djece i adolescenata.

Odrasli u dobi od 18 ili više godina

Sigurnost cjepiva Vaxneuvance u zdravih i imunokompetentnih odraslih osoba ocjenjivana je u 6 kliničkih ispitivanja u kojima je sudjelovalo 7136 odraslih osoba u dobi od ≥ 18 godina. U dodatnom kliničkom ispitivanju ocjenjivana je sigurnost primjene u 302 odrasle osobe u dobi od ≥ 18 godina koje žive s HIV-om. Vaxneuvance je primilo 5630 odraslih osoba, od kojih je 1241 osoba bila u dobi od 18 do 49 godina, njih 1911 bilo je u dobi od 50 do 64 godine, a njih 2478 bilo je u dobi od 65 i više godina. Među onima koji su primili Vaxneuvance, njih 1134 bili su imunokompetentne odrasle osobe u dobi od 18 do 49 godina bez faktora rizika ($n = 285$), s 1 ($n = 620$) ili ≥ 2 ($n = 229$) faktora rizika za razvoj pneumokokne bolesti, a njih 152 bile su odrasle osobe u dobi od ≥ 18 godina koje žive s HIV-om.

Najučestalije nuspojave su bol na mjestu injiciranja (65%), umor (23%), mialgija (21%), glavobolja (17%), oticanje na mjestu injiciranja (16%), eritem na mjestu injiciranja (11%) i artralgijska (8%). Većina nuspojava bila je blage težine (na temelju intenziteta ili proširenosti) i kratkotrajna (≤ 3 dana); teške reakcije (koje su se definirale kao događaji koji onemogućuju obavljanje uobičajenih svakodnevnih aktivnosti ili kod kojih je površina reakcije na mjestu injiciranja > 10 cm) zabilježene su u $\leq 2\%$ odraslih osoba u cjelokupnom programu kliničkih ispitivanja.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave povezane s cjepivom Vaxneuvance dobivene iz kliničkih ispitivanja koja su uključivala sudionike u dobi od najmanje 6 tjedana i starije ($N = 10\,996$), kao i nakon stavljanja cjepiva u promet, prikazane su u tablici u nastavku.

U ovom su dijelu navedene nuspojave prijavljene u svim dobnim skupinama, a prikazane su prema klasifikaciji organskih sustava i u padajućem nizu prema učestalosti i ozbiljnosti. Učestalost se definira kako slijedi:

- vrlo često ($\geq 1/10$)
- često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$)
- vrlo rijetko ($< 1/10\,000$)

- nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave	Učestalost		
		Dojenčad/djeca/adolescenti ^o		Odrasli [†]
		6 tj. do < 2 god. [‡]	2 do < 18 god. [§]	
Poremećaji imunosnog sustava	reakcija preosjetljivosti uključujući edem jezika, navale crvenila i stezanje u grlu	-	-	rijetko
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen tek	vrlo često	često	-
Psihijatrijski poremećaji	razdražljivost	vrlo često	često	-
Poremećaji živčanog sustava	somnolencija	vrlo često	često	-
	glavobolja	-	vrlo često	vrlo često
	omaglica	-	-	manje često [†]
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	-	često	manje često [†]
	povraćanje	često	manje često	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	urtikarija	često	često	rijetko
	osip	često	nepoznato [‡]	manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	mialgija	-	vrlo često	vrlo često
	artralgija	-	-	često*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija [‡]	vrlo često	često	manje često [†]
	≥ 39 °C	vrlo često	-	-
	≥ 40 °C	često	-	-
	bol na mjestu injiciranja	vrlo često	vrlo često	vrlo često
	eritem na mjestu injiciranja	vrlo često	vrlo često	vrlo često
	oticanje na mjestu injiciranja	vrlo često	vrlo često	vrlo često
	induracija na mjestu injiciranja	vrlo često	često	-
	urtikarija na mjestu injiciranja	manje često	-	-
	umor	-	vrlo često	vrlo često
	pruritus na mjestu injiciranja	-	-	često
	toplina na mjestu injiciranja	-	-	manje često
	stvaranje modrica/hematoma na mjestu injiciranja	često	često	manje često
	zimica	-	-	manje često [†]

^o U odraslih poticano su se prikupljale nuspojave svakodnevno tijekom 5 dana nakon cijepljenja za lokalne, odnosno 14 dana nakon cijepljenja za sistemske nuspojave.

^o U dojenčadi, djece i adolescenata poticano su se prikupljale lokalne i sistemske nuspojave tijekom do 14 dana nakon cijepljenja.

[§] U sudionika u dobi od 2 do < 3 godine poticano su se prikupljale sistemske nuspojave različite od onih koje su se prikupljale u sudionika u dobi od ≥ 3 do manje od 18 godina. U sudionika u dobi od < 3 godine (Vaxneuvance N = 32; 13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo N = 28) poticano su se prikupljale prijave smanjenog teka, razdražljivosti, somnolencije i urtikarije, i to od 1. do 14. dana nakon cijepljenja. U sudionika u dobi od ≥ 3 do manje od 18 godina poticano su se prikupljale prijave umora, glavobolje, mialgije i urtikarije, i to od 1. do 14. dana nakon cijepljenja.

[†] Česta u odraslih osoba u dobi od 18 do 49 godina.

[‡] U kliničkim ispitivanjima nije opažena nijedna reakcija nakon što je Vaxneuvance primijenjen zdravoj djeci i adolescentima, a dvije reakcije opažene su u posebnim populacijama (bolest srpastih stanica i HIV).

* Vrlo česta u odraslih osoba u dobi od 18 do 49 godina.

[‡] Definira se kao temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$

[†] Na temelju rezultata opaženih u 3589 sudionika izuzevši sudionike koji su primili miješani režim cijepljenja.

Opis odabranih nuspojava

U kliničkim ispitivanjima starije odrasle osobe (≥ 50 godina) prijavile su nižu učestalost poticanih prijava lokalnih i sistemskih nuspojava u usporedbi s mlađim odraslim osobama (18 – 49 godina). Ova razlika prvenstveno je uočena za reakcije reaktogenosti, uključujući reakcije na mjestu injiciranja (bol, eritem i oticanje) te sistemske reakcije kao što su umor, glavobolja, mialgija, artralgija i vrućica.

Dodatne informacije o drugim režimima primjene, rasporedima cijepljenja i posebnim populacijama

Miješani režim cijepljenja različitim pneumokoknim konjugiranim cjepivima

Sigurnosni profili miješanih 4-doznih režima cijepljenja cjepivom Vaxneuvance i 13-valentnim pneumokoknim konjugiranim cjepivom u zdrave dojenčadi i djece u načelu su bili usporedivi s onima opaženima kod primjene 4-doznog režima cijepljenja samo cjepivom Vaxneuvance ili samo 13-valentnim pneumokoknim konjugiranim cjepivom (vidjeti dio 5.1).

Raspored nadoknadnog cijepljenja

Sigurnost se ocjenjivala i kod primjene cjepiva prema rasporedu za nadoknadno cijepljenje u 126 zdrave dojenčadi i djece u dobi od 7 mjeseci do manje od 2 godine koja su primila 2 ili 3 doze cjepiva Vaxneuvance, ovisno o dobi pri uključivanju u ispitivanje. Sigurnosni profil cjepiva primijenjenog prema rasporedu za nadoknadno cijepljenje u načelu je odgovarao sigurnosnom profilu kod primjene cjepiva prema rasporedu za rutinsko cijepljenje započeto u dobi od 6 tjedana (vidjeti dio 5.1).

Djeca i adolescenti s bolešću srpastih stanica ili oni koji žive s HIV infekcijom

Sigurnost cjepiva ocjenjivala se i u 69 djece i adolescenata u dobi od 5 do manje od 18 godina koji su imali bolest srpastih stanica te u 203 djece i adolescenata u dobi od 6 do manje od 18 godina koji žive s HIV infekcijom i koji su svi primili samo jednu dozu cjepiva Vaxneuvance. Sigurnosni profil cjepiva Vaxneuvance u djece s tim medicinskim stanjima u načelu je odgovarao sigurnosnom profilu opaženom u zdrave djece (vidjeti dio 5.1).

Djeca i odrasli koji su primili presadak hematopoetskih matičnih stanica

Sigurnost cjepiva ocjenjivala se i u 131 odrasle osobe i 8 djece u dobi od ≥ 3 godine koji su primili alogeni presadak hematopoetskih matičnih stanica 3 do 6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje, od kojih su svi primili od 1 do 4 doze cjepiva Vaxneuvance. Sigurnosni profil cjepiva Vaxneuvance u primatelja alogenog HSCT-a u načelu je odgovarao sigurnosnom profilu opaženom u zdravoj populaciji.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema podataka o predoziranju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: cjepiva, pneumokokna cjepiva, ATK oznaka: J07AL02

Mehanizam djelovanja

Vaxneuvance sadrži 15 pročišćenih pneumokoknih kapsularnih polisaharida bakterije *Streptococcus pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F te dodatne serotipove 22F i 33F), od kojih je svaki konjugiran na proteinski nosač (CRM₁₉₇). Vaxneuvance izaziva imunosni odgovor ovisan o T-stanicama i potiče stvaranje protutijela koja pospješuju opsonizaciju, fagocitozu i uništavanje pneumokoka te tako štite od pneumokokne bolesti.

Imunosni odgovori nakon prirodnog izlaganja bakteriji *Streptococcus pneumoniae* ili cijepljenja cjepivom protiv pneumokoka mogu se utvrditi mjerenjem opsonofagocitne aktivnosti (engl. *opsonophagocytic activity*, OPA) i odgovora imunoglobulina G (IgG). OPA se odnosi na aktivnost funkcionalnih protutijela i smatra se važnom zamjenskom imunosnom mjerom zaštite protiv pneumokokne bolesti u odraslih. U djece se kao granična vrijednost za kliničku ocjenu pneumokoknih konjugiranih cjepiva koristila razina IgG-a specifičnog za pojedini serotip koja je odgovarala vrijednosti od $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ u referentnom imunoenzimskom testu (engl. *enzyme linked immunosorbent assay*, ELISA) Svjetske zdravstvene organizacije (SZO).

Klinička imunogenost u zdrave dojenčadi, djece i adolescenata

Imunogenost se ocjenjivala na temelju stopa odgovora IgG-a specifičnih za pojedini serotip (udio sudionika koji su dosegli graničnu vrijednost IgG-a specifičnog za pojedini serotip od $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$) i geometrijske srednje vrijednosti koncentracije IgG-a (engl. *IgG geometric mean concentration*, IgG GMC) 30 dana nakon dovršetka primarnog cijepljenja i/ili primjene docjepne doze. U jednoj su se podskupini sudionika mjerile i geometrijske srednje vrijednosti titra OPA (engl. *OPA geometric mean titre*, OPA GMT) 30. dana nakon dovršetka primarnog cijepljenja i/ili primjene docjepne doze.

Dojenčad i djeca cijepljena prema rasporedu rutinskog cijepljenja

Režim od 3 doze (primarno cijepljenje dvjema dozama + 1 docjepna doza)

U dvostruko slijepom, aktivnim usporednim cjepivom kontroliranom ispitivanju (Protokol 025) 1184 sudionika bila su randomizirana za primanje cjepiva Vaxneuvance ili 13-valentnog pneumokoknog konjugiranog cjepiva prema režimu koji se sastojao od 3 doze. Prve dvije doze primijenjene su dojenčadi u dobi od 2 i 4 mjeseca (primarno cijepljenje), dok se treća doza davala djeci u dobi od 11 do 15 mjeseci (docjepna doza). Sudionici su istodobno primali i druga pedijatrijska cjepiva, uključujući cjepivo protiv rotavirusa (živo) uz doze u sklopu primarnog cijepljenja dojenčadi, te cjepiva protiv difterije, tetanusa, pertusisa (nestanično), hepatitisa B (rDNA), poliomijelitisa (inaktivirano), konjugiranog cjepiva protiv *Haemophilus influenzae* tipa b (adsorbirano) uz sve 3 doze tijekom cijelog režima cijepljenja.

Vaxneuvance izaziva imunosne odgovore na svih 15 serotipova sadržanih u cjepivu, što je utvrđeno na temelju stopa odgovora IgG-a te vrijednosti IgG GMC-ova i OPA GMT-ova. Trideset (30) dana nakon primarnog cijepljenja dvjema dozama stope odgovora IgG-a specifičnog za pojedini serotip i vrijednosti GMC-ova u načelu su bile usporedive između skupine koja je primila Vaxneuvance i one koja je primila 13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo za 13 zajedničkih serotipova, dok su za 2 dodatna serotipa (22F i 33F) te vrijednosti bile više u skupini koja je primila Vaxneuvance (Tablica 2). Trideset (30) dana nakon primjene docjepne doze Vaxneuvance je bio neinferioran 13-valentnom pneumokoknom konjugiranom cjepivu za 13 zajedničkih serotipova i superioran za 2 dodatna serotipa, što je utvrđeno na temelju stope odgovora IgG-a te vrijednosti IgG GMC-ova (Tablica 3).

Tablica 2: Stope odgovora IgG-a specifičnog za pojedini serotip i vrijednosti IgG GMC-ova 30 dana nakon primarnog cijepljenja dvjema dozama (režim od 3 doze, Protokol 025)

Serotip pneumokoka	Stopa odgovora IgG-a $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$			Vrijednosti IgG GMC		
	Vaxneuvance (n = 497)	13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo (n = 468-469)	Razlika u postotnim bodovima* (Vaxneuvance – 13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo) (95% CI)*	Vaxneuvance (n = 497)	13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo (n = 468-469)	Omjer GMC-ova** (Vaxneuvance/ 13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo) (95% CI)**
	Opažen postotak odgovora	Opažen postotak odgovora		GMC	GMC	
13 zajedničkih serotipova [†]						
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 dodatna serotipa u cjepivu 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)

* Procijenjena razlika i CI za razliku u postotnim bodovima temelje se na Miettinenovoj i Nurminenovoj metodi.

** Omjer GMC-ova i CI izračunavali su se pomoću t-razdiobe uz procjenu varijance na temelju linearnog modela specifičnog za pojedini serotip u kojem su logaritmirane koncentracije protutijela bile varijabla odgovora, a cijepljena skupina jedna varijabla.

[†] Zaključak o neinferiornosti za 13 zajedničkih serotipova temelji se na činjenici da donja granica 95% CI iznosi > -10 postotnih bodova za razliku u stopama odgovora IgG-a (Vaxneuvance – 13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo), odnosno $> 0,5$ za omjer IgG GMC-ova (Vaxneuvance/13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo).

[‡] Zaključak o superiornosti za 2 dodatna serotipa temelji se na činjenici da donja granica 95% CI iznosi > 10 postotnih bodova za razliku u stopama odgovora IgG-a (Vaxneuvance – 13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo), odnosno $> 2,0$ za omjer IgG GMC-ova (Vaxneuvance/13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo).

n = broj sudionika koji su randomizirani, cijepljeni i obuhvaćeni analizom

CI (engl. *confidence interval*) = interval pouzdanosti; GMC = geometrijska srednja vrijednost koncentracije ($\mu\text{g/ml}$); IgG = imunoglobulin G.

Tablica 3: Stope odgovora IgG-a specifičnog za pojedini serotip i vrijednosti IgG GMC-ova 30 dana nakon docjepne doze (režim od 3 doze, Protokol 025)

Serotip pneumokoka	Stopa odgovora IgG-a $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$			Vrijednosti IgG GMC		
	Vaxneuvance (n = 510-511)	13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo (n = 504-510)	Razlika u postotnim bodovima* (Vaxneuvance – 13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo) (95% CI)*	Vaxneuvance (n = 510-511)	13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo (n = 504-510)	Omjer GMC-ova** (Vaxneuvance/13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo) (95% CI)**
	Opažen postotak odgovora	Opažen postotak odgovora		GMC	GMC	
13 zajedničkih serotipova†						
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 dodatna serotipa u cjepivu 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)

* Procijenjena razlika i CI za razliku u postotnim bodovima temelje se na Miettinenovoj i Nurminenovoj metodi.

**Omjer GMC-ova i CI izračunavali su se pomoću t-razdiobe uz procjenu varijance na temelju linearnog modela specifičnog za pojedini serotip u kojem su logaritmirane koncentracije protutijela bile varijabla odgovora, a cijepljena skupina jedna varijabla.

† Zaključak o neinferiornosti za 13 zajedničkih serotipova temelji se na činjenici da donja granica 95% CI iznosi > -10 postotnih bodova za razliku u stopama odgovora IgG-a (Vaxneuvance – 13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo), odnosno $> 0,5$ za omjer IgG GMC-ova (Vaxneuvance/13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo).

‡ Zaključak o superiornosti za 2 dodatna serotipa temelji se na činjenici da donja granica 95% CI iznosi > 10 postotnih bodova za razliku u stopama odgovora IgG-a (Vaxneuvance – 13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo), odnosno $> 2,0$ za omjer IgG GMC-ova (Vaxneuvance/13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo).

n = broj sudionika koji su randomizirani, cijepljeni i obuhvaćeni analizom

CI = interval pouzdanosti; GMC = geometrijska srednja vrijednost koncentracije ($\mu\text{g/ml}$); IgG = imunoglobulin G.

Nadalje, Vaxneuvance potiče stvaranje funkcionalnih protutijela, što je utvrđeno na temelju vrijednosti OPA GMT-ova specifičnih za pojedini serotip 30 dana nakon primjene docjepne doze, koje su u pravilu usporedive, ali nešto niže od onih opaženih uz 13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo za 13 zajedničkih serotipova. Klinički značaj ovog nešto slabijeg odgovora nije poznat. Vrijednosti OPA GMT-ova i za 22F i za 33F bile su više u primatelja cjepiva Vaxneuvance nego u onih koji su primili 13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo.

U drugom dvostruko slijepom, aktivnim usporednim cjepivom kontroliranom ispitivanju (Protokol 026), 1191 sudionik bio je randomiziran za primanje cjepiva Vaxneuvance ili 13-valentnog pneumokoknog konjugiranog cjepiva prema režimu koji se sastojao od 3 doze primijenjene istodobno s drugim pedijatrijskim cjepivima, uključujući Vaxelis uz sve tri doze te M-M-RvaxPro i Varivax uz docjepnu dozu. Primarno cijepljenje provodilo se u dojenčadi u dobi od 3 i 5 mjeseci, nakon čega je slijedila docjepna doza u dobi od 12 mjeseci.

Vaxneuvance izaziva imunosne odgovore na svih 15 serotipova sadržanih u cjepivu, što je utvrđeno na temelju stopa odgovora IgG-a te vrijednosti IgG GMC-ova i OPA GMT-ova. 30 dana nakon primjene docjepne doze, Vaxneuvance je bio neinferioran 13-valentnom pneumokoknom konjugiranom cjepivu za 13 zajedničkih serotipova i superioran za 2 dodatna serotipa, 22F i 33F, što je utvrđeno na temelju stopa odgovora IgG-a. Jednako tako, Vaxneuvance je bio neinferioran 13-valentnom pneumokoknom konjugiranom cjepivu za 13 zajedničkih serotipova i superioran 13-valentnom pneumokoknom konjugiranom cjepivu za 2 dodatna serotipa, što je utvrđeno na temelju vrijednosti IgG GMC-ova. Nakon primjene docjepne doze Vaxneuvance stvara funkcionalna protutijela (OPA GMT-ove) na svih 15 serotipova, koja su u načelu usporediva s onima kod primjene 13-valentnog pneumokoknog konjugiranog cjepiva.

Režim od 4 doze (primarno cijepljenje trima dozama + 1 docjepna doza)

Režim cijepljenja koji se sastojao od 4 doze ocijenjen je u zdrave dojenčadi u jednom ispitivanju faze 2 i trima ispitivanjima faze 3. Primarno cijepljenje provodilo se u dojenčadi u dobi od 2, 4 i 6 mjeseci, dok se docjepna doza davala djeci u dobi od 12 do 15 mjeseci.

U dvostruko slijepom, aktivnim usporednim cjepivom kontroliranom ispitivanju (Protokol 029) 1720 sudionika bilo je randomizirano za primanje cjepiva Vaxneuvance ili 13-valentnog pneumokoknog konjugiranog cjepiva. Sudionici su uz doze u sklopu primarnog cijepljenja dojenčadi istodobno primali i druga pedijatrijska cjepiva, uključujući HBVaxPro (cjepivo protiv hepatitisa B [rekombinantno]), RotaTeq (cjepivo protiv rotavirusa, živo, oralno, petovalentno) te cjepiva protiv difterije, tetanusa (toksoidi), pertusisa (nestanično, adsorbirano), poliomijelitisa (inaktivirano) i *Haemophilus influenzae* tipa b (konjugirano na toksoid tetanusa). Konjugirano cjepivo protiv *Haemophilus influenzae* tipa b (konjugirano na toksoid tetanusa), M-M-RvaxPro (cjepivo protiv morbila, parotitisa i rubeole, živo), Varivax (cjepivo protiv varičele, živo) i Vaqta (cjepivo protiv hepatitisa A, inaktivirano) primjenjivali su se istodobno s docjepnom dozom cjepiva Vaxneuvance.

Vaxneuvance izaziva imunosne odgovore na svih 15 serotipova sadržanih u cjepivu, što je utvrđeno na temelju stopa odgovora IgG-a te vrijednosti IgG GMC-ova i OPA GMT-ova. Trideset (30) dana nakon primarnog cijepljenja Vaxneuvance je bio neinferioran 13-valentnom pneumokoknom konjugiranom cjepivu za 13 zajedničkih serotipova, što je utvrđeno na temelju stopa odgovora IgG-a (Tablica 4). Vaxneuvance je bio neinferioran za 2 dodatna serotipa, što je utvrđeno na temelju stopa odgovora IgG-a za serotipove 22F i 33F u primatelja cjepiva Vaxneuvance u odnosu na stopu odgovora IgG-a za serotip 23F u primatelja 13-valentnog pneumokoknog konjugiranog cjepiva (najniža stopa odgovora za bilo koji od zajedničkih serotipova, izuzevši serotip 3), pri čemu je razlika u postotnim bodovima iznosila 6,7% (95% CI: 4,6; 9,2) odnosno -4,5% (95% CI: -7,8; -1,3).

Trideset (30) dana nakon primarnog cijepljenja vrijednosti IgG GMC-ova specifičnih za pojedini serotip neinferiorne su onima opaženima uz 13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo za 12 od 13 zajedničkih serotipova. Za odgovor IgG-a na serotip 6A vrlo je malo nedostajalo da se ispune unaprijed specificirani kriteriji neinferiornosti (0,48 naspram > 0,5) (Tablica 4). Vaxneuvance je neinferioran 13-valentnom pneumokoknom konjugiranom cjepivu za 2 dodatna serotipa, što je utvrđeno na temelju vrijednosti IgG GMC-ova specifičnih za serotipove 22F i 33F u primatelja cjepiva Vaxneuvance u odnosu na vrijednosti IgG GMC za serotip 4 u primatelja 13-valentnog pneumokoknog konjugiranog cjepiva (najniži IgG GMC za bilo koji od zajedničkih serotipova, izuzevši serotip 3), pri čemu je omjer GMC-ova 3,64 odnosno 1,24.

Nadalje, Vaxneuvance potiče imunosne odgovore na zajednički serotip 3 i na 2 dodatna serotipa, koji su bili bitno viši u usporedbi s imunosnim odgovorima potaknutima 13-valentnim pneumokoknim konjugiranim cjepivom, što je utvrđeno na temelju stopa odgovora IgG-a i vrijednosti IgG GMC-ova 30 dana nakon primarnog cijepljenja (Tablica 4).

Tablica 4: Stope odgovora IgG-a specifičnog za pojedini serotip i vrijednosti IgG GMC-ova 30 dana nakon primarnog cijepljenja trima dozama (režim od 4 doze, Protokol 029)

Serotip pneumokoka	Stopa odgovora IgG-a $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$			Vrijednosti IgG GMC		
	Vaxneuvance (n = 698-702)	13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo (n = 660-665)	Razlika u postotnim bodovima* (Vaxneuvance – 13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo) (95% CI)*	Vaxneuvance (n = 698-702)	13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo (n = 660-665)	Omjer GMC-ova** (Vaxneuvance/13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo) (95% CI)**
	Opažen postotak odgovora	Opažen postotak odgovora		GMC	GMC	
13 zajedničkih serotipova†						
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 dodatna serotipa u cjepivu 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)

* Procijenjena razlika i CI za razliku u postotnim bodovima temelje se na Miettinenovoj i Nurminenovoj metodi.

**Omjer GMC-ova i CI izračunavali su se pomoću t-razdiobe uz procjenu varijance na temelju linearnog modela specifičnog za pojedini serotip u kojem su logaritmirane koncentracije protutijela bile varijabla odgovora, a cijepljena skupina jedna varijabla.

† Zaključak o neinferiornosti za 13 zajedničkih serotipova temelji se na činjenici da donja granica 95% CI > -10 postotnih bodova za razliku u stopama odgovora IgG-a (Vaxneuvance – 13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo), odnosno > 0,5 za omjer IgG GMC-ova (Vaxneuvance/13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo).

n = broj sudionika koji su randomizirani, cijepljeni i obuhvaćeni analizom

CI = interval pouzdanosti; GMC = geometrijska srednja vrijednost koncentracije ($\mu\text{g/ml}$); IgG = imunoglobulin G.

Trideset (30) dana nakon primjene docjepne doze vrijednosti IgG GMC-ova specifičnih za pojedini serotip zabilježene uz Vaxneuvance neinferiorne su onima opaženima uz 13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo za svih 13 zajedničkih i 2 dodatna serotipa, što je utvrđeno na temelju vrijednosti IgG GMC-ova specifičnih za serotipove 22F i 33F u primatelja cjepiva Vaxneuvance u odnosu na vrijednosti IgG GMC za serotip 4 u primatelja 13-valentnog pneumokoknog konjugiranog cjepiva (najniži IgG GMC za bilo koji od zajedničkih serotipova, izuzevši serotip 3), pri čemu omjer GMC-ova iznosi 4,69 odnosno 2,59 (Tablica 5).

Vaxneuvance potiče imunosne odgovore na zajednički serotip 3 i na 2 dodatna serotipa, koji su bili znatno viši u usporedbi s imunosnim odgovorima potaknutima 13-valentnim pneumokoknim konjugiranim cjepivom, što je utvrđeno na temelju stopa odgovora IgG-a i vrijednosti IgG GMC-ova 30 dana nakon docjepne doze (Tablica 5).

Tablica 5: Stope odgovora IgG-a specifičnog za pojedini serotip i vrijednosti IgG GMC-ova 30 dana nakon docjepne doze (režim od 4 doze, Protokol 029)

Serotip pneumokoka	Stopa odgovora IgG-a $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$			Vrijednosti IgG GMC		
	Vaxneuvance (n = 712-716)	13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo (n = 677-686)	Razlika u postotnim bodovima* (Vaxneuvance – 13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo) (95% CI)*	Vaxneuvance (n = 712-716)	13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo (n = 677-686)	Omjer GMC-ova** (Vaxneuvance/ 13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo) (95% CI)**
	Opažen postotak odgovora	Opažen postotak odgovora		GMC	GMC	
13 zajedničkih serotipova†						
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 dodatna serotipa u cjepivu 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)

* Procijenjena razlika i CI za razliku u postotnim bodovima temelje se na Miettinenovoj i Nurminenovoj metodi.

**Omjer GMC-ova i CI izračunavali su se pomoću t-razdiobe uz procjenu varijance na temelju linearnog modela specifičnog za pojedini serotip u kojem su logaritmirane koncentracije protutijela bile varijabla odgovora, a cijepljena skupina jedna varijabla.

† Zaključak o neinferiornosti za 13 zajedničkih serotipova temelji se na činjenici da donja granica 95% CI iznosi $> 0,5$ za omjer

IgG GMC-ova (Vaxneuvance/13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo).

n = broj sudionika koji su randomizirani, cijepljeni i obuhvaćeni analizom

CI = interval pouzdanosti; GMC = geometrijska srednja vrijednost koncentracije ($\mu\text{g/ml}$); IgG = imunoglobulin G.

Vaxneuvance potiče stvaranje funkcionalnih protutijela, što je utvrđeno na temelju vrijednosti OPA GMT-ova specifičnih za pojedini serotip 30 dana nakon primarnog cijepljenja odnosno docjepne doze, koje su u pravilu usporedive, ali nešto niže od onih opaženih uz 13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo za 13 zajedničkih serotipova. Klinički značaj ovog nešto slabijeg odgovora nije poznat. Vrijednosti OPA GMT-ova i za 22F i za 33F bile su više u primatelja cjepiva Vaxneuvance nego u onih koji su primili 13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo.

Dojenčad i djeca cijepljenja različitim pneumokoknim konjugiranim cjepivima u sklopu miješanog režima cijepljenja

U dvostruko slijepom, aktivnim usporednim cjepivom kontroliranom, deskriptivnom ispitivanju (Protokol 027) 900 sudionika bilo je randomizirano u omjeru 1:1:1:1:1 u jednu od 5 skupina te primilo cjeloviti režim cijepljenja istim pneumokoknim konjugiranim cjepivom ili miješani režim cijepljenja različitim pneumokoknim konjugiranim cjepivima. U dvjema skupinama sudionici su primili režim od 4 doze cjepiva Vaxneuvance ili 13-valentnog pneumokoknog konjugiranog cjepiva. U preostalim trima skupinama cijepljenje je započeto 13-valentnim pneumokoknim konjugiranim cjepivom, da bi se potom za 2., 3. ili 4. dozu koristio Vaxneuvance. Sudionici su istodobno primali i druga pedijatrijska cjepiva, uključujući HBVaxPro (cjepivo protiv hepatitisa B [rekombinantno]) i RotaTeq (cjepivo protiv rotavirusa, živo, oralno, petovalentno). Vrijednosti IgG GMC-ova specifičnih za pojedini serotip 30 dana nakon primjene docjepne doze u

načelu su bile usporedive kod sudionika koji su primili miješani režim koji je uključivao i Vaxneuvance i 13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo i sudionika koji su primili cjeloviti režim cijepljenja 13-valentnim pneumokoknim konjugiranim cjepivom za 13 zajedničkih serotipova, što je utvrđeno na temelju omjera vrijednosti IgG GMC-ova.

Viši titri protutijela na serotipove 22F i 33F opaženi su samo kad je barem jedna doza cjepiva Vaxneuvance primijenjena tijekom primarnog cijepljenja u dojenačkoj dobi i docjepljivanja u dječjoj dobi.

Imunogenost u prijevremeno rođene dojenčadi

Imunosni odgovori (vrijednosti IgG-a i OPA specifičnih za pojedini serotip) u prijevremeno rođene dojenčadi koja je primila 4 doze pneumokoknog konjugiranog cjepiva u 4 dvostruko slijepa, aktivnim usporednim cjepivom kontrolirana ispitivanja (Protokol 025, Protokol 027, Protokol 029 i Protokol 031) u načelu su odgovarali onima opaženima u cjelokupnoj populaciji zdrave dojenčadi iz ovih ispitivanja (uključujući prijevremeno rođenu i terminsku djecu).

Dojenčad, djeca i adolescenti cijepljeni prema rasporedu za nadoknadno cijepljenje

U dvostruko slijepom, aktivnim usporednim cjepivom kontroliranom, deskriptivnom ispitivanju (Protokol 024) 606 djece koja prethodno nisu uopće primila pneumokokno cjepivo ili nisu dovršila cijepljenje i djece koja su dovršila cijepljenje manjevalentnim pneumokoknim konjugiranim cjepivima bilo je randomizirano za primanje 1 do 3 doze cjepiva Vaxneuvance ili 13-valentnog pneumokoknog konjugiranog cjepiva u tri kohorte prema dobi (7 – 11 mjeseci, 12 – 23 mjeseca i od 24 mjeseca do manje od 18 godina) prema odgovarajućem rasporedu za pojedinu dobnu skupinu. U djece u dobi od 7 mjeseci do manje od 18 godina nadoknadno cijepljenje cjepivom Vaxneuvance izazvalo je imunosne odgovore usporedive s onima opaženima uz 13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo za zajedničke serotipove i veće od onih opaženih uz 13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo za dodatne serotipove 22F i 33F. Unutar svake dobne kohorte vrijednosti IgG GMC-ova specifičnih za pojedini serotip 30 dana nakon posljednje doze cjepiva u pravilu su bile usporedive između cijepljenih skupina za 13 zajedničkih serotipova, dok su za 2 dodatna serotipa bile veće u skupini koja je primila Vaxneuvance.

Imunosni odgovori nakon supkutane primjene u dojenčadi i djece

U dvostruko slijepom, aktivnim usporednim cjepivom kontroliranom, deskriptivnom ispitivanju (Protokol 033), 694 zdrava japanska dojenčeta u dobi od 2 do 6 mjeseci bila su randomizirana za primanje cjepiva Vaxneuvance ili 13-valentnog pneumokoknog konjugiranog cjepiva prema režimu od 4 doze primijenjene supkutanim putem. Prva je doza primijenjena u dobi od 2 do 6 mjeseci, a druga i treća doza primijenjene su u razmaku od ≥ 27 dana od prethodne doze. Četvrta je doza primijenjena u dobi od 12 do 15 mjeseci. Vaxneuvance je izazvao imunosne odgovore specifične za pojedini serotip (IgG i OPA) u zdrave dojenčadi i male djece, koji su u načelu bili usporedivi s onima opaženima kod primjene 13-valentnog pneumokoknog konjugiranog cjepiva za zajedničke serotipove, dok su za 2 dodatna serotipa bili veći u skupini koja je primila Vaxneuvance.

Klinička imunogenost u imunokompetentnih odraslih osoba u dobi od ≥ 18 godina

Imunogenost cjepiva Vaxneuvance ocjenjivala se u pet kliničkih ispitivanja (Protokol 007, Protokol 016, Protokol 017, Protokol 019 i Protokol 021) provedenih u Sjevernoj i Južnoj Americi, Europi i azijsko-pacifičkoj regiji u kojima su sudjelovale zdrave i imunokompetentne odrasle osobe iz različitih dobnih skupina, uključujući osobe koje su prethodno primile cjepivo protiv pneumokoka i one koje nisu primile takvo cjepivo. U sva klinička ispitivanja bile su uključene odrasle osobe sa stabilnim podležućim bolestima (npr. dijabetes melitusom, poremećajima funkcije bubrega, kroničnom bolešću srca, kroničnom bolešću jetre i kroničnom bolešću pluća, uključujući astmu) i/ili bihevioralnim faktorima rizika (npr. aktivnom konzumacijom duhana, povećanom konzumacijom alkohola) za koje je poznato da povećavaju rizik od pneumokokne bolesti.

U svakom se ispitivanju imunogenost ocjenjivala na temelju vrijednosti OPA i razina IgG-a specifičnih za pojedini serotip 30 dana nakon cijepljenja. Mjere ishoda u ispitivanjima uključivale su geometrijske srednje vrijednosti titra OPA (OPA GMT) i geometrijske srednje vrijednosti koncentracije IgG-a (IgG GMC). Cilj pivotalnog ispitivanja (Protokol 019) bio je pokazati

neinferiornost vrijednosti OPA GMT-ova za 12 od 13 serotipova koji su zajednički cjepivu Vaxneuvance i 13-valentnom polisaharidnom konjugiranom cjepivu protiv pneumokoka, neinferiornost i superiornost za zajednički serotip 3 te superiornost za serotipove 22F i 33F, dodatne serotipove u cjepivu Vaxneuvance. Ocjena superiornosti cjepiva Vaxneuvance u odnosu na 13-valentno polisaharidno konjugirano cjepivo protiv pneumokoka temeljila se na usporedbama ispitivanih skupina s obzirom na OPA GMT i udio sudionika u kojih su se 30 dana nakon cijepljenja titri OPA specifični za pojedini serotip povećali za ≥ 4 puta u odnosu na vrijednost zabilježenu prije cijepljenja.

Odrasle osobe koje prethodno nisu primile cjepivo protiv pneumokoka

U pivotalnom, dvostruko slijepom, aktivnim usporednim cjepivom kontroliranom ispitivanju (Protokol 019), 1205 imunokompetentnih ispitanika u dobi od ≥ 50 godina koji prethodno nisu primili cjepivo protiv pneumokoka bilo je randomizirano za primanje cjepiva Vaxneuvance ili 13-valentnog polisaharidnog konjugiranog cjepiva protiv pneumokoka. Medijan dobi sudionika iznosio je 66 godina (raspon: od 50 do 92 godine), pri čemu je približno 69% njih bilo starije od 65 godina, a približno 12% njih starije od 75 godina. Žena je bilo 57,3%, a 87% sudionika prijavilo je najmanje jednu podležecu bolest u anamnezi.

Ispitivanje je pokazalo da je Vaxneuvance neinferioran 13-valentnom polisaharidnom konjugiranom cjepivu protiv pneumokoka za 13 zajedničkih serotipova te superioran za 2 dodatna serotipa i zajednički serotip 3. U Tablici 6 sažeto su prikazane vrijednosti OPA GMT-ova 30 dana nakon cijepljenja. Vrijednosti IgG GMC-ova u načelu su odgovarale rezultatima opaženima za OPA GMT-ove.

Tablica 6: Vrijednosti OPA GMT-ova specifičnih za pojedini serotip 30 dana nakon cijepljenja u odraslih osoba u dobi od ≥ 50 godina koje prethodno nisu primile cjepivo protiv pneumokoka (Protokol 019)

Serotip pneumokoka	Vaxneuvance (N = 602)		13-valentno konjugirano cjepivo protiv pneumokoka (N = 600)		Omjer GMT-ova* (Vaxneuvance/13-valentno konjugirano cjepivo protiv pneumokoka) (95% CI)*
	n	GMT*	n	GMT*	
13 zajedničkih serotipova [†]					
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 dodatna serotipa u cjepivu Vaxneuvance [§]					
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-ovi, omjer GMT-ova i 95% CI procijenjeni su primjenom modela cLDA.

[†]Zaključak o neinferiornosti za 13 zajedničkih serotipova temelji se na činjenici da donja granica 95% CI za procijenjeni omjer GMT-ova (Vaxneuvance/13-valentno konjugirano cjepivo protiv pneumokoka) iznosi $> 0,5$.

[‡]Zaključak o superiornosti za serotip 3 temelji se na činjenici da donja granica 95% CI za procijenjeni omjer GMT-ova (Vaxneuvance/13-valentno konjugirano cjepivo protiv pneumokoka) iznosi $> 1,2$.

[§]Zaključak o superiornosti za 2 dodatna serotipa temelji se na činjenici da donja granica 95% CI za procijenjeni omjer GMT-ova (Vaxneuvance/13-valentno konjugirano cjepivo protiv pneumokoka) iznosi $> 2,0$.

N = broj randomiziranih i cijepljenih sudionika; n = broj sudionika obuhvaćenih analizom.

CI = interval pouzdanosti; cLDA (engl. *constrained longitudinal data analysis*) = analiza ograničenih longitudinalnih podataka;

GMT = geometrijska srednja vrijednost titra (1/dil); OPA = opsonofagocitna aktivnost.

U dvostruko slijepom, deskriptivnom ispitivanju (Protokol 017), 1515 imunokompetentnih ispitanika u dobi od 18 do 49 godina s faktorima rizika za razvoj pneumokokne bolesti ili bez njih bilo je randomizirano u omjeru 3:1 za primanje cjepiva Vaxneuvance ili 13-valentnog polisaharidnog konjugiranog cjepiva protiv pneumokoka, nakon kojih se 6 mjeseci kasnije primjenjivao PPV23. Faktori rizika za razvoj pneumokokne bolesti bili su sljedeći: dijabetes melitus, kronična bolest srca, uključujući zatajenje srca, kronična bolest jetre s kompenziranom cirozom, kronična bolest pluća, uključujući trajnu astmu i kroničnu opstruktivnu bolest pluća (KOPB), aktivna konzumacija duhana i povećana konzumacija alkohola. Među ispitanicima koji su primili Vaxneuvance njih 285 (25,2%) nije imalo nijedan faktor rizika, njih 620 (54,7%) imalo je 1 faktor rizika, a njih 228 (20,1%) imalo je 2 ili više faktora rizika.

Vaxneuvance je izazvao imunosne odgovore na svih 15 serotipova sadržanih u cjepivu, što je utvrđeno na temelju vrijednosti OPA GMT-ova (Tablica 7) i IgG GMC-ova. Vrijednosti OPA GMT-ova i IgG GMC-ova u načelu su bile usporedive između dviju cijepljenih skupina za 13 zajedničkih serotipova, dok su za 2 dodatna serotipa bile više u skupini koja je primila Vaxneuvance. Nakon primjene cjepiva PPV23 vrijednosti OPA GMT-ova i IgG GMC-ova u načelu su bile usporedive između dviju cijepljenih skupina za svih 15 serotipova.

U analizi podskupina utemeljenoj na broju prijavljenih faktora rizika Vaxneuvance je izazvao imunosne odgovore na svih 15 serotipova sadržanih u cjepivu, što je utvrđeno na temelju vrijednosti

OPA GMT-ova i IgG GMC-ova 30 dana nakon cijepljenja u odraslih bez faktora rizika i onih s 1, 2 ili više faktora rizika. Rezultati u svakoj podskupini u načelu su odgovarali onima opaženima u cjelokupnoj ispitivanoj populaciji. Sekvencijska primjena cjepiva Vaxneuvance, a zatim nakon 6 mjeseci cjepiva PPV23, također je dovela do razvoja imunogenosti za svih 15 serotipova sadržanih u ovom cjepivu.

Tablica 7: Vrijednosti OPA GMT-ova specifičnih za pojedini serotip 30 dana nakon cijepljenja u odraslih osoba u dobi od 18 do 49 godina koje prethodno nisu primile cjepivo protiv pneumokoka, neovisno o prisutnosti faktora rizika za pneumokoknu bolest (Protokol 017)

Serotip pneumokoka	Vaxneuvance (N = 1133)			13-valentno konjugirano cjepivo protiv pneumokoka (N = 379)		
	n	Opaženi GMT	95% CI*	n	Opaženi GMT	95% CI*
13 zajedničkih serotipova						
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	12 928,8	(11 923,4; 14 019,0)	335	11 282,4	(9718,8; 13 097,5)
6B	1014	10 336,9	(9649,4; 11 073,4)	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 dodatna serotipa u cjepivu Vaxneuvance						
22F	1005	3926,5	(3645,9; 4228,7)	320	291,6	(221,8; 383,6)
33F	1014	11 627,8	(10 824,6; 12 490,7)	338	2180,6	(1828,7; 2600,2)

*Vrijednosti 95% CI unutar pojedine skupine dobivene su eksponenciranjem intervala pouzdanosti za srednju vrijednost prirodnih logaritamskih vrijednosti utemeljenih na t-raspodjeli.

N = broj randomiziranih i cijepljenih sudionika; n = broj sudionika obuhvaćenih analizom.

CI = interval pouzdanosti; GMT = geometrijska srednja vrijednost titra (1/dil); OPA = opsonofagocitna aktivnost.

Sekvencijska primjena cjepiva protiv pneumokoka u odraslih osoba

Sekvencijska primjena cjepiva Vaxneuvance i cjepiva PPV23 ocjenjivala se u Protokolu 016, Protokolu 017 (vidjeti dio 5.1, *Odrasle osobe koje prethodno nisu primile cjepivo protiv pneumokoka*) i Protokolu 018 (vidjeti dio 5.1, *Odrasle osobe koje žive s HIV-om*).

U dvostruko slijepom, aktivnim usporednim cjepivom kontroliranom ispitivanju (Protokol 016), 652 ispitanika u dobi od ≥ 50 godina koja prethodno nisu primila cjepivo protiv pneumokoka bila su randomizirana za primanje cjepiva Vaxneuvance ili 13-valentnog polisaharidnog konjugiranog cjepiva protiv pneumokoka, nakon kojih se godinu dana kasnije primjenjivao PPV23.

Nakon primjene cjepiva PPV23 vrijednosti OPA GMT-ova i IgG GMC-ova bile su usporedive između dviju cijepljenih skupina za svih 15 serotipova sadržanih u cjepivu Vaxneuvance.

Imunosni odgovori koje je izazvao Vaxneuvance održali su se do 12 mjeseci nakon cijepljenja, što je utvrđeno na temelju vrijednosti OPA GMT-ova i IgG GMC-ova. Vrijednosti OPA GMT-ova specifičnih za pojedini serotip smanjivale su se tijekom vremena jer su bile manje u 12. mjesecu u odnosu na 30. dan, no zadržale su se iznad početnih vrijednosti za sve serotipove sadržane bilo u cjepivu Vaxneuvance ili u 13-valentnom polisaharidnom konjugiranom cjepivu protiv pneumokoka.

Vrijednosti OPA GMT-ova i IgG GMC-ova u načelu su bile usporedive u intervencijskim skupinama u 12. mjesecu za 13 zajedničkih serotipova, dok su za 2 dodatna serotipa bile više u osoba cijepljenih cjepivom Vaxneuvance.

Odrasle osobe koje su prethodno primile cjepivo protiv pneumokoka

U dvostruko slijepom, deskriptivnom ispitivanju (Protokol 007), 253 ispitanika u dobi od ≥ 65 godina koja su najmanje godinu dana prije uključivanja u ispitivanje primila PPV23 bila su randomizirana za primanje cjepiva Vaxneuvance ili 13-valentnog polisaharidnog konjugiranog cjepiva protiv pneumokoka.

Vrijednosti IgG GMC-ova i OPA GMT-ova u načelu su bile usporedive između dviju cijepljenih skupina za 13 zajedničkih serotipova, dok su za 2 dodatna serotipa bile više u skupini koja je primila Vaxneuvance.

U kliničkom ispitivanju u kojem je drugo konjugirano cjepivo protiv pneumokoka primijenjeno ≤ 1 godinu nakon cjepiva PPV23 opaženi su smanjeni imunosni odgovori na zajedničke serotipove u odnosu na imunosne odgovore opažene kad je konjugirano cjepivo protiv pneumokoka primijenjeno ili samostalno ili prije cjepiva PPV23. Klinički značaj ovog opažanja nije poznat.

Klinička imunogenost u posebnim populacijama

Djeca koja žive s HIV-om

U dvostruko slijepom, deskriptivnom ispitivanju (Protokol 030) Vaxneuvance se ocjenjivao u 203 djece u dobi od 6 do manje od 18 godina koja su živjela s HIV-om. Među tom djecom njih 17 (8,4%) imalo je broj CD4+ T-stanica < 500 stanica/ μ l i $< 50\,000$ kopija/ml ribonukleinske kiseline (RNA) HIV-a u plazmi. U tom je ispitivanju 407 sudionika bilo randomizirano za primanje jedne doze cjepiva Vaxneuvance ili 13-valentnog pneumokoknog konjugiranog cjepiva, nakon koje se 2 mjeseca kasnije primjenjivao PPV23. Vaxneuvance je bio imunogen, što je utvrđeno na temelju vrijednosti IgG GMC-ova i OPA GMT-ova specifičnih za pojedini serotip 30 dana nakon cijepljenja za svih 15 serotipova sadržanih u cjepivu Vaxneuvance. Vrijednosti IgG GMC-ova i OPA GMT-ova specifičnih za pojedini serotip u načelu su bile usporedive za 13 zajedničkih serotipova i više za 2 dodatna serotipa (22F i 33F). Nakon sekvencijske primjene cjepiva PPV23, vrijednosti IgG GMC-ova i OPA GMT-ova 30 dana nakon cijepljenja u načelu su bile usporedive između dviju cijepljenih skupina za svih 15 serotipova sadržanih u cjepivu Vaxneuvance.

Odrasle osobe koje žive s HIV-om

U dvostruko slijepom, deskriptivnom ispitivanju (Protokol 018), 302 ispitanika u dobi od ≥ 18 godina koja prethodno nisu primila cjepivo protiv pneumokoka i koja su živjela s HIV-om, uz broj CD4+ T-stanica ≥ 50 stanica/ μ l i $< 50\,000$ kopija/ml HIV RNA u plazmi, bila su randomizirana za primanje cjepiva Vaxneuvance ili 13-valentnog polisaharidnog konjugiranog cjepiva protiv pneumokoka, nakon kojih se 2 mjeseca kasnije primjenjivao PPV23. Većina ispitanika imala je broj CD4+ T-stanica ≥ 200 stanica/ μ l; njih 4 (1,3%) broj CD4+ T-stanica ≥ 50 i < 200 stanica/ μ l, njih 152 (50,3%) broj CD4+ T-stanica ≥ 200 i < 500 stanica/ μ l, a njih 146 (48,3%) broj CD4+ T-stanica ≥ 500 stanica/ μ l.

Vaxneuvance je izazvao imunosne odgovore na svih 15 serotipova sadržanih u cjepivu, što je utvrđeno na temelju vrijednosti OPA GMT-ova i IgG GMC-ova 30 dana nakon cijepljenja. Imunosni odgovori opaženi kod ispitanika s HIV-om bili su dosljedno slabiji u usporedbi sa zdravim ispitanicima, no usporedivi u obje cijepljene skupine, osim za serotip 4. Vrijednosti OPA GMT i IgG GMC za serotip 4 bile su niže u skupini koja je primila Vaxneuvance. Nakon sekvencijske primjene cjepiva PPV23 vrijednosti OPA GMT-ova i IgG GMC-ova u načelu su bile usporedive između dviju cijepljenih skupina za svih 15 serotipova.

Djeca s bolešću srpastih stanica

U dvostruko slijepom, deskriptivnom ispitivanju (Protokol 023) Vaxneuvance se ocjenjivao u djece u dobi od 5 do manje od 18 godina koja su imala bolest srpastih stanica. U tom su ispitivanju uključeni sudionici mogli primiti rutinska pneumokokna cjepiva u prve dvije godine života, ali nisu primili

pneumokokna cjepiva tijekom 3 godine prije uključivanja u ispitivanje. Ukupno su 104 sudionika bila randomizirana u omjeru 2:1 za primanje jedne doze cjepiva Vaxneuvance ili 13-valentnog pneumokoknog konjugiranog cjepiva. Vaxneuvance je bio imunogen, što je utvrđeno na temelju vrijednosti IgG GMC-ova i OPA GMT-ova specifičnih za pojedini serotip 30 dana nakon cijepljenja za svih 15 serotipova sadržanih u cjepivu Vaxneuvance. Vrijednosti IgG GMC-ova i OPA GMT-ova specifičnih za pojedini serotip u načelu su bile usporedive između dviju cijepljenih skupina za 13 zajedničkih serotipova, dok su za 2 dodatna serotipa 22F i 33F bile više uz Vaxneuvance.

Djeca i odrasli koji su primili presadak hematopoetskih matičnih stanica

U dvostruko slijepom, deskriptivnom ispitivanju (Protokol 022), Vaxneuvance se ocjenjivao u odraslih osoba i djece u dobi od ≥ 3 godine koji su primili alogeni presadak hematopoetskih matičnih stanica 3 do 6 mjeseci prije uključivanja u ispitivanje. U tom je ispitivanju 277 sudionika bilo randomizirano za primanje 3 doze cjepiva Vaxneuvance ili 13-valentnog pneumokoknog konjugiranog cjepiva, primijenjene u razmaku od mjesec dana. Dvanaest mjeseci nakon primitka alogenog HSCT-a, sudionici bez kronične reakcije presatka protiv primatelja (engl. *graft-versus-host disease*, GvHD) primili su jednu dozu cjepiva PPV23, dok su oni s kroničnim GvHD-om primili četvrtu dozu cjepiva Vaxneuvance ili 13-valentnog pneumokoknog konjugiranog cjepiva. Vaxneuvance je u primatelja alogenog HSCT-a bio imunogen za svih 15 serotipova sadržanih u cjepivu, što je utvrđeno na temelju vrijednosti IgG GMC-ova i OPA GMT-ova 30 dana nakon primjene treće doze cjepiva Vaxneuvance. Vrijednosti IgG GMC-ova i OPA GMT-ova specifičnih za pojedini serotip u načelu su bile usporedive između dviju cijepljenih skupina za 13 zajedničkih serotipova, dok su za 2 dodatna serotipa (22F i 33F) bile više uz Vaxneuvance. Jednako tako, u sudionika koji su primili Vaxneuvance ili 13-valentno pneumokokno konjugirano cjepivo dvanaest mjeseci nakon primitka alogenog HSCT-a, vrijednosti IgG GMC-ova i OPA GMT-ova 30 dana nakon cijepljenja u načelu su bile usporedive između dviju cijepljenih skupina za 13 zajedničkih serotipova, dok su za dva dodatna serotipa (22F i 33F) bile više uz Vaxneuvance. U sudionika koji su dvanaest mjeseci nakon primitka alogenog HSCT-a primili PPV23, vrijednosti IgG GMC-ova i OPA GMT-ova 30 dana nakon cijepljenja u načelu su bile usporedive između dviju cijepljenih skupina za svih 15 serotipova sadržanih u cjepivu Vaxneuvance.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nije primjenjivo.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza te reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Vaxneuvance primijenjen ženkama štakora nije imao učinaka na uspješnost parenja, plodnost, embriofetalni razvoj te razvoj mladunčadi.

Primjena cjepiva Vaxneuvance u skotnih ženki štakora dovela je do pojave mjerljivih razina protutijela na svih 15 serotipova u mladunčadi, što se pripisuje stjecanju majčinih protutijela placentarnim prijenosom tijekom gestacije, a moguće i prijenosom putem laktacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid (NaCl)
L-histidin
polisorbat 20
voda za injekcije

Za adjuvans vidjeti dio 2.

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovo cjepivo se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon što se izvadi iz hladnjaka, Vaxneuvance treba primijeniti što je prije moguće.

U slučaju privremenih temperaturnih odstupanja, Vaxneuvance je stabilan na temperaturi do 25 °C tijekom najviše 48 sati. Ako se to razdoblje premaši, cjepivo treba baciti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

0,5 ml suspenzije u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) s čepom klipa (bromobutilna guma) i zatvaračem vrha (stiren-butadienska guma ili izopren-bromobutilna guma).

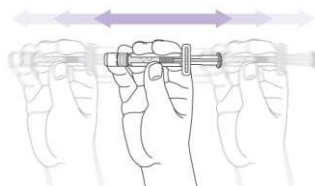
Pakiranja od 1 ili 10 napunjenih štrcaljki, bez igle ili s 1 iglom ili s 2 igle.

Višestruka pakiranja koja sadrže 50 (5 pakiranja od 10) napunjenih štrcaljki bez igala.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

- Cjepivo se primjenjuje u obliku u kojem je isporučeno.
- Prije nego što ga protresete, Vaxneuvance može izgledati kao bistra tekućina s talogom.
- Neposredno prije primjene te prije pričvršćivanja igle i istiskivanja zraka iz štrcaljke držite napunjenu štrcaljku u vodoravnom položaju i snažno protresite kako biste dobili opalescentnu suspenziju. Za potpunu resuspenziju možda ćete morati više puta ponoviti taj postupak. Ako resuspenzija nije moguća, nemojte primijeniti cjepivo.



- Prije primjene vizualno pregledajte suspenziju kako biste utvrdili sadrži li krute čestice i je li promijenila boju. Bacite cjepivo ako su nakon snažnog protresanja u njemu prisutne vidljive čestice i/ili ako je promijenilo boju.
 - Pričvrstite iglu s navojnim spojem („Luer lock”) tako da je zakrećete u smjeru kazaljke na satu sve dok igla ne bude čvrsto pričvršćena na štrcaljku.
 - Odmah primijenite cjepivo intramuskularnom injekcijom, po mogućnosti u anterolateralni dio bedra u dojenčadi ili u deltoidno područje nadlaktice u djece i odraslih.
 - Budite oprezni kako biste izbjegli ozljedu od slučajnog uboda iglom.
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. prosinca 2021.
Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I
PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE
SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

MSD International GmbH
Brinny, Innishannon
County Cork
Irska

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Ispitivanje V114-032: ispitivanje radi ocjene djelotvornosti cjepiva V114 u prevenciji akutne upale srednjeg uha uzrokovane serotipovima pneumokoka sadržanima u cjepivu u djece.	Završno izvješće o ispitivanju dostaviti do 2. tromjesečja 2027.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA – Napunjena štrcaljka****1. NAZIV LIJEKA**

Vaxneuvance suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
cjepivo protiv pneumokoka, polisaharidno, konjugirano (15-valentno), adsorbirano

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza (0,5 ml) sadrži 2 µg pneumokoknog polisaharida serotipova 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F i 33F te 4 µg serotipa 6B, konjugiranih na proteinski nosač CRM₁₉₇ i adsorbiranih na adjuvans, aluminijev fosfat. Jedna doza sadrži 125 µg Al³⁺.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: NaCl, L-histidin, polisorbat 20, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**Suspenzija za injekciju**

1 napunjena štrcaljka (0,5 ml) bez igle
10 napunjenih štrcaljki (0,5 ml) bez igle
1 napunjena štrcaljka (0,5 ml) + 1 igla
10 napunjenih štrcaljki (0,5 ml) + 10 igala
1 napunjena štrcaljka (0,5 ml) + 2 igle
10 napunjenih štrcaljki (0,5 ml) + 20 igala

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Snažno protresite neposredno prije primjene.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intramuskularno

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1591/001 - pakiranje od 1 štrcaljke bez igle
EU/1/21/1591/002 - pakiranje od 10 štrcaljki bez igala
EU/1/21/1591/003 - pakiranje od 1 štrcaljke + 1 igla
EU/1/21/1591/004 - pakiranje od 10 štrcaljki + 10 igala
EU/1/21/1591/005 - pakiranje od 1 štrcaljke + 2 igle
EU/1/21/1591/006 - pakiranje od 10 štrcaljki + 20 igala

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE (UKLJUČUJUĆI PLAVI OKVIR)****1. NAZIV LIJEKA**

Vaxneuvance suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
cjepivo protiv pneumokoka, polisaharidno, konjugirano (15-valentno), adsorbirano

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza (0,5 ml) sadrži 2 µg pneumokoknog polisaharida serotipova 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F i 33F te 4 µg serotipa 6B, konjugiranih na proteinski nosač CRM₁₉₇ i adsorbiranih na adjuvans, aluminijev fosfat. Jedna doza sadrži 125 µg Al³⁺.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: NaCl, L-histidin, polisorbat 20, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Suspenzija za injekciju

Višestruko pakiranje: 50 (5 pakiranja od 10) napunjenih štrcaljki (0,5 ml) bez igala.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Snažno protresite neposredno prije primjene.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intramuskularno

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1591/007 50 napunjenih štrcaljki bez igala (5 pakiranja od 10)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**UNUTARNJA KUTIJA BEZ PLAVOG OKVIRA – Višestruko pakiranje****1. NAZIV LIJEKA**

Vaxneuvance suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki
cjepivo protiv pneumokoka, polisaharidno, konjugirano (15-valentno), adsorbirano

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna doza (0,5 ml) sadrži 2 µg pneumokoknog polisaharida serotipova 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F i 33F te 4 µg serotipa 6B, konjugiranih na proteinski nosač CRM₁₉₇ i adsorbiranih na adjuvans, aluminijev fosfat. Jedna doza sadrži 125 µg Al³⁺.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: NaCl, L-histidin, polisorbat 20, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**Suspenzija za injekciju**

10 napunjenih štrcaljki (0,5 ml) bez igala. Sastavni dio višestrukog pakiranja, ne smije se prodavati zasebno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Snažno protresite neposredno prije primjene.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Intramuskularno

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

Štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/21/1591/007

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA – Napunjena štrcaljka

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Vaxneuvance

cjepivo protiv pneumokoka, polisaharidno, konjugirano (15-valentno), adsorbirano
i.m. injekcija

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Snažno protresite prije uporabe.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 doza (0,5 ml)

6. DRUGO

MSD

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Vaxneuvance suspenzija za injekciju u napunjenoj štrcaljki cjepivo protiv pneumokoka, polisaharidno, konjugirano (15-valentno), adsorbirano

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete primite ovo cjepivo jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovo je cjepivo propisano samo Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Vaxneuvance i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite Vaxneuvance
3. Kako se Vaxneuvance primjenjuje
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Vaxneuvance
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Vaxneuvance i za što se koristi

Vaxneuvance je cjepivo protiv pneumokoka koje se daje:

- **djeci u dobi od 6 tjedana do manje od 18 godina** radi zaštite od bolesti kao što su infekcija pluća (upala pluća), upala ovojnice koje obavijaju mozak i leđnu moždinu (meningitis), teška infekcija u krvi (bakterijemija) i infekcije uha (akutna upala srednjeg uha)
- **osobama u dobi od 18 i više godina** radi zaštite od bolesti kao što su infekcija pluća (upala pluća), upala ovojnice koje obavijaju mozak i leđnu moždinu (meningitis) i teška infekcija u krvi (bakterijemija) koje uzrokuje 15 tipova bakterije koja se zove *Streptococcus pneumoniae* ili pneumokok.

2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete primite Vaxneuvance

Nemojte primiti Vaxneuvance:

- ako ste Vi ili Vaše dijete alergični na djelatne tvari ili neki drugi sastojak ovog cjepiva (naveden u dijelu 6.) ili neko drugo cjepivo koje sadrži toksoid difterije.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego Vi ili Vaše dijete primite Vaxneuvance:

- ako je Vama ili Vašem djetetu imunosni sustav oslabljen (što znači da je sposobnost tijela da se bori protiv infekcija smanjena) ili ako Vi ili Vaše dijete uzimate određene lijekove koji mogu oslabiti imunosni sustav (primjerice, imunosupresive ili steroide).
- ako Vi ili Vaše dijete imate visoku vrućicu ili tešku infekciju. U tim će se slučajevima primjena cjepiva možda morati odgoditi dok se Vi ili Vaše dijete ne oporavite. Međutim, blaga vrućica ili infekcija (primjerice, ako ste prehladeni) nije sama po sebi razlog za odgodu cijepljenja.
- ako Vi ili Vaše dijete imate bilo kakvih problema s krvarenjem, ako ste skloni nastanku modrica ili uzimate lijekove za sprječavanje nastanka krvnih ugrušaka.

Ako je Vaše dijete dojenče, također obavijestite liječnika ako je ono prijevremeno (prerano) rođeno.

Kao i sva druga cjepiva, Vaxneuvance možda neće potpuno zaštititi sve osobe koje se cijepi.

Drugi lijekovi/cjepiva i Vaxneuvance

Vaše dijete može primiti Vaxneuvance istodobno s drugim cjepivima koja se obično primjenjuju u djece.

U odraslih se Vaxneuvance može primijeniti istodobno s cjepivom protiv gripe (inaktiviranim).

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru:

- ako Vi ili Vaše dijete uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje lijekove na recept (primjerice, imunosupresive ili steroide koji mogu oslabiti imunosni sustav) ili bilo koje lijekove koje ste dobili bez recepta.
- ako ste Vi ili Vaše dijete nedavno primili ili planirate primiti neko drugo cjepivo.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za savjet prije nego primite ovo cjepivo.

Upravljanje vozilima i strojevima

Vaxneuvance ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, neki od učinaka navedenih u dijelu 4. „Moguće nuspojave” mogu privremeno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Vaxneuvance sadrži natrij i polisorbata 20

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Ovaj lijek sadrži 1 mg polisorbata 20 po dozi od 0,5 ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite liječnika ako imate ili Vaše dijete ima bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako se Vaxneuvance primjenjuje

Recite liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako ste Vi ili Vaše dijete već primili cjepivo protiv pneumokoka.

Liječnik ili medicinska sestra primijenit će Vam cjepivo u mišić nadlaktice, a Vašem djetetu u mišić nadlaktice ili bedra.

Dojenčad i djeca u dobi od 6 tjedana do manje od 2 godine

Vaše dijete treba primiti početni ciklus cijepljenja od 2 injekcije, nakon kojih se primjenjuje docjepna doza.

- Prva injekcija može se primijeniti već u dobi od 6 tjedana.
- Druga injekcija primjenjuje se 2 mjeseca nakon toga.
- Treća injekcija (docjepna doza) primijenit će se između 11. i 15. mjeseca života.

Bit će Vam rečeno kada trebate dovesti dijete liječniku radi primjene sljedeće injekcije.

U skladu sa službenim preporukama u Vašoj zemlji, zdravstveni radnik može slijediti i drugačiji raspored cijepljenja koji se sastoji od 3 injekcije, nakon kojih se primjenjuje docjepna doza. Za više informacija obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

Prijevremeno rođena dojenčad (rođena prije 37. tjedna trudnoće)

Vaše dijete treba primiti početni ciklus cijepljenja od 3 injekcije, nakon kojih se primjenjuje docjepna doza.

- Prva injekcija može se primijeniti već u dobi od 6 tjedana.
- Nakon toga se druga i treća injekcija primjenjuju s razmakom od 4 do 8 tjedana između doza.
- Četvrta injekcija (docjepna doza) primijenit će se između 11. i 15. mjeseca života.

Dojenčad, djeca i adolescenti koji su cijepljenje započeli u dobi od 7 mjeseci ili kasnije

Dojenčad u dobi od 7 do manje od 12 mjeseci treba primiti ukupno 3 injekcije. Prve dvije injekcije primijenit će se u razmaku od najmanje mjesec dana. Treća injekcija (docjepna doza) primijenit će se nakon navršenih 12 mjeseci, i to najmanje 2 mjeseca nakon druge injekcije.

Djeca u dobi od 12 mjeseci do manje od 2 godine trebaju primiti ukupno 2 injekcije, koje se primjenjuju u razmaku od najmanje 2 mjeseca.

Djeca i adolescenti u dobi od 2 do manje od 18 godina trebaju primiti 1 injekciju.

Odrasle osobe

Odrasle osobe trebaju primiti 1 injekciju.

Posebne populacije

Osobama koje imaju jednu ili više podležćih bolesti koje povećavaju rizik od razvoja pneumokokne bolesti (kao što su osobe s bolešću srpastih stanica ili osobe koje žive s virusom humane imunodeficijencije [HIV] ili one koje su primile presadak matičnih stanica) mogu se dati jedna ili više injekcija cjepiva Vaxneuvance.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom cjepiva Vaxneuvance, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i sva cjepiva, Vaxneuvance može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave:

Odmah potražite liječničku pomoć ako se kod Vas ili Vašeg djeteta pojave simptomi alergijske reakcije, koji mogu uključivati:

- piskanje pri disanju ili otežano disanje
- oticanje lica, usana ili jezika
- koprivnjaču (urtikariju)
- osip.

Druge nuspojave:

Nakon primjene cjepiva Vaxneuvance u dojenčadi, djece i adolescenata mogu se javiti sljedeće nuspojave:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- smanjen tek (u osoba u dobi od 6 tjedana do manje od 2 godine)
- razdražljivost (u osoba u dobi od 6 tjedana do manje od 2 godine)
- omamljenost (u osoba u dobi od 6 tjedana do manje od 2 godine)
- glavobolja (u osoba u dobi od 2 do manje od 18 godina)
- bol u mišićima (u osoba u dobi od 2 do manje od 18 godina)
- vrućica (tjelesna temperatura od 38 °C ili viša u osoba u dobi od 6 tjedana do manje od 2 godine)
- bol, crvenilo ili oticanje na mjestu injiciranja
- otvrdnuće na mjestu injiciranja (u osoba u dobi od 6 tjedana do manje od 2 godine)
- umor (u osoba u dobi od 2 do manje od 18 godina).

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- smanjen tek (u osoba u dobi od 2 do manje od 18 godina)
- razdražljivost (u osoba u dobi od 2 do manje od 18 godina)
- omamljenost (u osoba u dobi od 2 do manje od 18 godina)
- mučnina (u osoba u dobi od 2 do manje od 18 godina)

- povraćanje (u osoba u dobi od 6 tjedana do manje od 2 godine)
- koprivnjača
- osip (u osoba u dobi od 6 tjedana do manje od 2 godine)
- vrućica (tjelesna temperatura od 38 °C ili više u osoba u dobi od 2 do manje od 18 godina)
- otvrdnuće na mjestu injiciranja (u osoba u dobi od 2 do manje od 18 godina)
- nastanak modrica na mjestu injiciranja.

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- povraćanje (u osoba u dobi od 2 do manje od 18 godina)
- koprivnjača na mjestu injiciranja (u osoba u dobi od 6 tjedana do manje od 2 godine).

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

- osip (u osoba u dobi od 2 do manje od 18 godina)

Nakon primjene cjepiva Vaxneuvance u odraslih mogu se javiti sljedeće nuspojave:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- glavobolja
- bolovi u mišićima
- bol u zglobovima (u osoba u dobi od 18 do 49 godina)
- bol, oticanje ili crvenilo na mjestu injiciranja
- umor.

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- omaglica (u osoba u dobi od 18 do 49 godina)
- mučnina (u osoba u dobi od 18 do 49 godina)
- bol u zglobovima (u osoba u dobi od 50 i više godina)
- vrućica (u osoba u dobi od 18 do 49 godina)
- svrbež na mjestu injiciranja
- zimica (u osoba u dobi od 18 do 49 godina).

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- omaglica (u osoba u dobi od 50 i više godina)
- mučnina (u osoba u dobi od 50 i više godina)
- povraćanje
- osip
- vrućica (u osoba u dobi od 50 i više godina)
- toplina na mjestu injiciranja
- stvaranje modrica na mjestu injiciranja
- zimica (u osoba u dobi od 50 i više godina).

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- alergijske reakcije kao što su koprivnjača, oticanje jezika, navale crvenila i stezanje u grlu.

Te su nuspojave u pravilu blage i kratkotrajne.

Prijavljivanje nuspojava

Ako Vi ili Vaše dijete primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Vaxneuvance

Cjepivo čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovo cjepivo se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici štrcaljke iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati. Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon što se izvadi iz hladnjaka, Vaxneuvance treba primijeniti što je prije moguće.

Međutim, u okolnostima kad se Vaxneuvance privremeno drži izvan hladnjaka, cjepivo je stabilno na temperaturi do 25 °C tijekom 48 sati. Ako se to razdoblje premaši, cjepivo treba baciti.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Vaxneuvance sadrži

Djelatne tvari su:

- bakterijski šećeri iz pneumokoka tipa 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F i 33F (po 2,0 mikrograma svakog tipa),
- bakterijski šećer iz pneumokoka tipa 6B (4,0 mikrograma).

Svaki je bakterijski šećer vezan za proteinski nosač (CRM₁₉₇). Ni bakterijski šećeri ni proteinski nosač nisu živi i ne uzrokuju bolest.

Jedna doza (0,5 ml) sadrži približno 30 mikrograma proteinskog nosača, adsorbiranog na aluminijev fosfat (125 mikrograma aluminija [Al³⁺]). Aluminijev fosfat sastojak je cjepiva koji služi kao adjuvans. Adjuvansi se dodaju da bi pojačali imunosne odgovore na cjepiva.

Drugi sastojci su natrijev klorid (NaCl), L-histidin, polisorbat 20 i voda za injekcije.

Kako Vaxneuvance izgleda i sadržaj pakiranja

Vaxneuvance je opalescentna suspenzija za injekciju, koja dolazi u jednodoznoj napunjenoj štrcaljki (0,5 ml). Vaxneuvance je dostupan u pakiranjima od 1 ili 10 štrcaljki, bez igala, s 1 iglom ili s 2 igle. Vaxneuvance je također dostupan u višestrukim pakiranjima koja se sastoje od 5 kutija, od kojih svaka sadrži 10 napunjenih štrcaljki bez igala.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

France

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

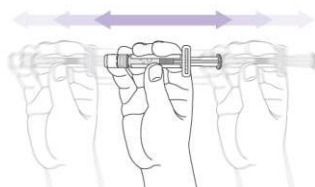
Ostali izvori informacija

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Vaxneuvance se ne smije primijeniti intravaskularno.

- Prije nego što ga protresete, Vaxneuvance može izgledati kao bistra tekućina s talogom.
- Neposredno prije primjene te prije pričvršćivanja igle i istiskivanja zraka iz štrcaljke držite napunjenu štrcaljku u vodoravnom položaju i snažno protresite kako biste dobili opalescentnu suspenziju. Za potpunu resuspenziju možda ćete morati više puta ponoviti taj postupak. Ako resuspenzija nije moguća, nemojte primijeniti cjepivo.



- Prije primjene vizualno pregledajte suspenziju kako biste utvrdili sadrži li krute čestice i je li promijenila boju. Bacite cjepivo ako su nakon snažnog protresanja u njemu prisutne vidljive čestice i/ili ako je promijenilo boju.
- Pričvrstite iglu s navojnim spojem („Luer lock”) tako da je zakrećete u smjeru kazaljke na satu sve dok igla ne bude čvrsto pričvršćena na štrcaljku.
- Odmah primijenite cjepivo intramuskularnom injekcijom, po mogućnosti u anterolateralni dio bedra u dojenčadi ili u deltoidno područje nadlaktice u djece i odraslih.
- Budite oprezni kako biste izbjegli ozljedu od slučajnog uboda iglom.

Vaxneuvance se ne smije miješati s drugim cjepivima u istoj štrcaljki.

Vaxneuvance se može dati istodobno s drugim rutinskim pedijatrijskim cjepivima.

Vaxneuvance se može primijeniti istodobno sa sezonskim četverovalentnim cjepivom protiv gripe (fragmentirani virion, inaktivirano) u odraslih.

Različita injekcijska cjepiva uvijek treba primijeniti na različitim mjestima.

Čuvati u hladnjaku ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon što se izvadi iz hladnjaka, Vaxneuvance treba primijeniti što je prije moguće.

U slučaju privremenih temperaturnih odstupanja, Vaxneuvance je stabilan na temperaturi do 25°C tijekom najviše 48 sati. Ako se to razdoblje premaši, cjepivo treba baciti.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.