

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Vaxneuvance stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu
Samtengt pneumokokkafjölsykrubóluefni (15-gilt, aðsogað)

2. INNIHALDSLÝSING

1 skammtur (0,5 ml) inniheldur:

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

¹Tengt CRM₁₉₇ flutningspróteini. CRM₁₉₇ er stökkbrigði barnaveikitoxíns sem er án eiturvirkni (með uppruna í *Corynebacterium diphtheriae* C7) raðbrigðatjád í *Pseudomonas fluorescens*.

²Aðsogað á álfosfat ónæmisglæði.

1 skammtur (0,5 ml) inniheldur 125 míkróg af áli (Al³⁺) og u.þ.b. 30 míkróg af CRM₁₉₇ flutningspróteini.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, dreifa (stungulyf).
Bóluefnið er ópallýsandi dreifa.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Vaxneuvance er ætlað til virkrar bólusetningar til þess að koma í veg fyrir ífarandi sýkingar, lungnabólgu og bráða miðeyrnabólgu af völdum *Streptococcus pneumoniae* hjá ungbörnum, börnum og unglíngum frá 6 vikna aldri til yngri en 18 ára.

Vaxneuvance er ætlað til virkrar bólusetningar til þess að koma í veg fyrir ífarandi sýkingar og lungnabólgu af völdum *Streptococcus pneumoniae* hjá einstaklingum 18 ára og eldri.

Sjá kafla 4.4 og 5.1 fyrir upplýsingar um vörn gegn sértækum sermisgerðum pneumokokka.

Notkun Vaxneuvance á að vera samkvæmt opinberum leiðbeiningum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Reglubundin bólusetningaráætlun hjá ungbörnum og börnum frá 6 vikna aldri til yngri en 2 ára	
<i>Frumbólusetning með tveimur skömmtum og örvunarskammtur í kjölfarið</i>	Ráðlögð áætlun fyrir ónæmisaðgerðir felur í sér 3 skammta af Vaxneuvance sem hver inniheldur 0,5 ml. Fyrsta skammtinn má gefa frá 6 vikna aldri og seinni skammtinn 8 vikum síðar. Ráðlagt er að gefa þriðja skammtinn (örvunarskammt) við 11 til 15 mánaða aldur.
<i>Frumbólusetning með þremur skömmtum og örvunarskammtur í kjölfarið</i>	Fylgja má áætlun fyrir ónæmisaðgerðir sem felur í sér 4 skammta af Vaxneuvance sem hver inniheldur 0,5 ml. Þessi frumbólusetning felur í sér 3 skammta og má gefa fyrsta skammtinn frá 6 vikna aldri, en 4 til 8 vikur skulu líða milli skammta í frumbólusetningunni. Ráðlagt er að gefa fjórða skammtinn (örvunarskammt) við 11 til 15 mánaða aldur og a.m.k. 2 mánuðum eftir þriðja skammtinn.
<i>Fyrirburar (fæddir eftir <37 vikna meðgöngu)</i>	Ráðlögð áætlun fyrir ónæmisaðgerðir felur í sér frumbólusetningu með þremur skömmtum af Vaxneuvance og síðan fjórða skammt (örvunarskammt), sem hver inniheldur 0,5 ml, eins og við frumbólusetningu með þremur skömmtum með örvunarskammti í kjölfarið (sjá kafla 4.4 og 5.1).
<i>Fyrri bólusetning með öðru samtengdu pneumokokkabóluefni</i>	Ef ónæmisaðgerð hefur verið hafin með öðru samtengdu pneumokokkabóluefni hjá ungbörnum og börnum má skipta yfir í Vaxneuvance hvenær sem er meðan á bólusetningaráætlun stendur (sjá kafla 5.1).
Bólusetningarátak hjá börnum frá 7 mánaða til yngri en 18 ára	
<i>Óbólusett ungbörn frá 7 mánaða til yngri en 12 mánaða</i>	3 skammtar, hver 0,5 ml og fyrstu tveir skammtarnir gefnir með a.m.k. 4 vikna millibili. Ráðlagt er að gefa þriðja skammtinn (örvunarskammt) eftir 12 mánaða aldur og a.m.k. 2 mánuðum eftir annan skammtinn.
<i>Óbólusett börn frá 12 mánaða til yngri en 2 ára</i>	2 skammtar sem hver inniheldur 0,5 ml, með 2 mánaða bili milli skammta.
<i>Börn og unglíngar frá 2 ára til yngri en 18 ára sem eru óbólusett eða hafa ekki fengið fulla bólusetningu</i>	1 skammtur (0,5 ml). Ef samtengt pneumokokkabóluefni var gefið áður skal láta líða a.m.k. 2 mánuði áður en Vaxneuvance er gefið.
Bólusetningaráætlun hjá einstaklingum 18 ára og eldri	
<i>Einstaklingar 18 ára og eldri</i>	1 skammtur (0,5 ml). Þörf fyrir endurbólusetningu með öðrum skammti af Vaxneuvance hefur ekki verið staðfest.

Sérstakir sjúklingahópar

Einn eða fleiri skammta af Vaxneuvance má gefa þeim sem eru með einn eða fleiri undirliggjandi sjúkdóma sem auka hættu á pneumokokkasýkingu (svo sem einstaklingar sem eru með sigðkornasjúkdóm eða sýktir af alnæmisveiru (HIV), einstaklingar sem hafa gengist undir blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu eða einstaklingar 18 til 49 ára með eðlilega ónæmissvörun sem eru með áhættuþætti pneumokokkasýkingar, sjá kafla 5.1).

Lyfjagjöf

Bóluefnið á að gefa með inndælingu í vöðva. Helst að framanverðu og hliðlægt í læri hjá ungbörnum eða í axlarvöðva í upphandlegg hjá börnum og fullorðnum.

Engar upplýsingar liggja fyrir um gjöf í húð.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um meðferð bóluefnisins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1 eða einhverju bóluefni sem inniheldur barnaveikitoxíóð.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Varúðarráðstafanir í sambandi við íkomuleið

Vaxneuvance má ekki gefa í æð.

Bráðaofnæmi

Eins og á við um öll bóluefni sem eru stungulyf á viðeigandi lækni meðferð og eftirlit ávallt að vera fyrir hendi ef bráðaofnæmisviðbrögð, sem eru mjög sjaldgæf, koma fram í kjölfar bólusetningar.

Samhliða veikindi

Bólusetningu á að fresta hjá þeim sem eru með bráð veikindi með háum hita eða bráða sýkingu. Ekki þarf þó að fresta bólusetningu ef um er að ræða minniháttar sýkingu og/eða vægan hita.

Blóðflagnafæð og blóðstorkusjúkdómar

Eins og á við um önnur lyf til inndælingar í vöðva á að gæta varúðar við gjöf bóluefnisins hjá einstaklingum á segavarnarmedferð eða þeim sem eru með blóðflagnafæð eða einhvern annan blóðstorkusjúkdóm, eins og dreyrasýki. Blæðing eða mar getur komið fram í kjölfar gjafar í vöðva hjá þessum einstaklingum. Gefa má Vaxneuvance undir húð ef hugsanlegur ávinningur er augljóslega meiri en áhættan (sjá kafla 5.1).

Öndunarstöðvun hjá fyrirburum

Íhuga skal mögulega hættu á öndunarstöðvun og þörf á eftirliti í 48-72 klst. við frumbólusetningu hjá börnum sem fæðast löngu fyrir tímann (fædd eftir ≤ 28 vikna meðgöngu), einkum hjá þeim sem eru með sögu um óþroskuð öndunarfæri. Þar sem ávinningur af bólusetningu er mikill hjá þessum hópi ungbarna ætti almennt ekki að hætta við bólusetningu eða seinka henni.

Ónæmisbældir einstaklingar

Ónæmissvörun við virkri bólusetningu getur verið minni hjá ónæmisbældum einstaklingum hvort sem það er vegna ónæmisbælandi meðferðar, erfðagalla, HIV-sýkingar eða af öðrum orsökum.

Upplýsingar um öryggi og ónæmingargetu Vaxneuvance eru fyrirbyggjandi hjá sjúklingum með sigðkornasjúkdóm eða HIV-sýkingu eða sem hafa fengið blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu (sjá kafla 5.1). Engar upplýsingar liggja fyrir um öryggi og ónæmingargetu Vaxneuvance hjá öðrum sérstökum hópum með skerta ónæmissvörun og íhuga skal bólusetningu á einstaklingsgrundvelli.

Vörn

Eins og við á um öll bóluefni er ekki víst að bólusetning með Vaxneuvance veiti öllum sem fá bóluefnið vörn. Vaxneuvance veitir einungis vörn gegn *Streptococcus pneumoniae* sermisgerðum sem eru í bóluefninu (sjá kafla 2 og 5.1).

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Mismunandi bóluefni til inndælingar skal alltaf gefa á mismunandi stungustaði.

Ónæmisbælandi meðferðir geta dregið úr ónæmissvörun við bóluefnum.

Ungbörn og börn frá 6 vikna til yngri en 2 ára

Vaxneuvance má gefa samhliða einhverjum af eftirfarandi mótefnavökum bóluefna, ýmist sem eingild eða samsett bóluefni: bóluefni gegn barnaveiki, stífkrampa, kíghósta, mænusótt (sermisgerðir 1, 2 og 3), lifrabólgu A, lifrabólgu B, *Haemophilus influenzae* af gerð b, mislingum, hettusótt, rauðum hundum, hlaupabólu og rótaveiru.

Börn og unglingar frá 2 ára til yngri en 18 ára

Engar upplýsingar liggja fyrir um samhliða gjöf Vaxneuvance og annarra bóluefna.

Upplýsingar úr klínískum rannsóknum eftir markaðssetningu þar sem áhrif af fyrirbyggjandi notkun hitalækkandi lyfja (íbúprófen og parasetamol) á ónæmissvörun við öðrum pneumókokkabóluefnum voru metin gefa til kynna að gjöf hitalækkandi lyfja samhliða eða sama dag og bólusetning er gefin dragi úr ónæmissvörun eftir bólusetningar hjá ungbörnum. Engin áhrif komu fram á svörun við örvunarskammti sem gefinn var við 12 mánaða aldur. Klínískt mikilvægi þessara upplýsinga er ekki þekkt.

Fullorðnir

Vaxneuvance má gefa samhliða árstíðabundnu fjörgildu influensubóluefni (klofin, deydd veirueind). Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um samhliðagjöf Vaxneuvance og annarra bóluefna.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Takmörkuð reynsla er af notkun Vaxneuvance á meðgöngu.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, þroska fósturvísis/fósturs, fæðingu eða þroska eftir fæðingu (sjá kafla 5.3).

Einungis skal íhuga gjöf Vaxneuvance á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hugsanleg áhætta fyrir móður og fóstur.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort Vaxneuvance skilst út í brjóstamjólk.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Vaxneuvance á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir á kvenkynsrottum benda ekki til skaðlegra áhrifa (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vaxneuvance hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Nokkur þeirra viðbragða sem minnst er á í kafla 4.8 „Aukaverkanir“ geta þó haft tímabundin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Börn

Ungbörn og börn frá 6 vikna til yngri en 2 ára

Öryggi Vaxneuvance hjá heilbrigðum ungbörnum, þ.m.t. fyrirburum (frá 6 vikna aldri við fyrstu bólusetningu) og börnum (11 til 15 mánaða), var metið við meðferðaráætlun með 3 skömmtum eða 4 skömmtum í 5 klínískum rannsóknum með alls 7.229 þátttakendum.

Í öllum rannsóknunum 5 var lagt mat á öryggi Vaxneuvance þegar það var gefið samhliða öðrum reglubundnum bóluefnum fyrir börn. Í rannsóknunum fengu 4.286 þátttakendur fulla áætlun með Vaxneuvance, 2.405 þátttakendur fengu fulla áætlun með 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefninu og 538 þátttakendur fengu Vaxneuvance til að ljúka meðferðaráætlun sem hafin var með 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefninu (blandaða áætlun).

Algengustu aukaverkanirnar voru hiti $\geq 38^\circ\text{C}$ (75,2%), píringur (74,5%), svefnhöfgi 55,0%), verkur á stungustað (44,4%), roði á stungustað (41,7%), minnkuð matarlyst (38,2%), hersli á stungustað 28,3%) og bólga á stungustað (28,2%) byggt á niðurstöðum varðandi 3.589 þátttakendur (tafla 1), að frátöldum þátttakendum sem fengu blandaða áætlun. Flestar aukaverkanir sem spurt hafði verið um voru vægar eða í meðallagi miklar (byggt á vægi eða stærð) og stóðu stutt (≤ 3 dagar). Svæsnar aukaverkanir (skilgreindar sem verulega mikil vanlíðan, skortur á getu til eðlilegra athafna eða umfang viðbragða á stungustað nemur $>7,6$ cm) komu fram hjá $\leq 3,5\%$ ungbarna og barna eftir hvaða skammt sem er, að frátöldum píringi sem kom fram hjá 11,4% þátttakenda.

Börn og unglingar frá 2 ára til yngri en 18 ára

Öryggi Vaxneuvance hjá heilbrigðum börnum og unglingum var metið í rannsókn hjá 352 þátttakendum sem voru frá 2 ára til yngri en 18 ára, en af þeim fengu 177 stakan skammt af Vaxneuvance. Í þessum aldurshópi höfðu 42,9% allra þátttakenda fengið fyrri bólusetningu með samtengdu pneumokokkabóluefni sem hafði lægra gildi.

Algengustu aukaverkanirnar voru verkir á stungustað (54,8%), vöðvaverkir (23,7%), bólga á stungustað (20,9%), roði á stungustað (19,2%), þreyta (15,8%), höfuðverkur (11,9%), hersli á stungustað (6,8%) og hiti $\geq 38^\circ\text{C}$ (5,6%) (tafla 1). Flestar aukaverkanir sem spurt hafði verið um voru vægar eða í meðallagi miklar (byggt á vægi eða stærð) og stóðu stutt (≤ 3 dagar). Svæsnar

aukaverkanir (skilgreindar sem verulega mikil vanlíðan, skortur á getu til eðlilegra athafna eða umfang viðbragða á stungustað nemur >7,6 cm) komu fram hjá ≤4,5% barna og unglinga.

Fullorðnir 18 ára og eldri

Öryggi Vaxneuvance hjá heilbrigðum fullorðnum með eðlilega ónæmissvörun var metið í 6 klínískum rannsóknum hjá 7.136 fullorðnum ≥ 18 ára. Klínísk rannsókn til viðbótar fól í sér mat á 302 fullorðnum ≥ 18 ára með HIV. Vaxneuvance var gefið 5.630 fullorðnum; 1.241 var 18 til 49 ára, 1.911 voru 50 til 64 ára og 2.478 voru 65 ára og eldri. Af þeim sem fengu Vaxneuvance voru 1.134 fullorðnir 18 til 49 ára með eðlilega ónæmissvörun sem voru með engan (n=285), 1 (n=620) eða ≥ 2 (n=229) áhættuþætti pneumokokkasýkingar og 152 voru fullorðnir ≥ 18 ára með HIV. Auk þess höfðu 5.253 fullorðnir ekki fengið pneumokokkabóluefni áður og 377 fullorðnir höfðu verið bólusettil með 23-gildu pneumokokkafjölsykrubóluefni (PPV23) a.m.k. 1 ári áður en þeir tóku þátt í rannsókninni.

Algengustu aukaverkanirnar eftir bólusetningu með Vaxneuvance voru þær sem spurt hafði verið um. Í sameinaðri greiningu á 7 rannsóknum voru algengustu aukaverkanirnar verkur á stungustað (64,4%), þreyta (23,4%), vöðvaverkir (20,7%), höfuðverkur (17,3%), bólga á stungustað (16,1%), roði á stungustað (11,3%) og liðverkir (7,9%) (tafla 1). Meirihluti þeirra aukaverkana sem spurt hafði verið um voru vægar (miðað við alvarleika eða stærð) og vörðu ekki lengi (≤ 3 daga); veruleg viðbrögð (skilgreind sem tilvik sem hindra venjulegar daglegar athafnir eða umfang viðbragða á stungustað nemur >10 cm) komu fram hjá ≤ 1,5% fullorðinna í allri klínísku áætluninni.

Tilkynnt var um færri aukaverkanir hjá eldri fullorðnum en hjá yngri fullorðnum.

Tafla með aukaverkunum

Í klínískum rannsóknum var spurt um staðbundnar aukaverkanir á hverjum degi í 5 daga eftir bólusetningu og altækar aukaverkanir á hverjum degi í 14 daga hjá fullorðnum, og í allt að 14 daga eftir bólusetningu hjá ungbörnum, börnum og unglingum. Hjá öllum hópum var tilkynnt um aukaverkanir sem ekki var sérstaklega spurt um í 14 daga eftir bólusetningu.

Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá öllum aldurshópum eru skráðar eftir líffæraflokkum í þessum kafla með minnkandi tíðni og alvarleika. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt:

- Mjög algengar (≥ 1/10)
- Algengar (≥ 1/100 til < 1/10)
- Sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100)
- Mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
- Koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000)
- Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 1: Tafla með aukaverkunum

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðni		
		Ungbörn/börn/unglingar		Fullorðnir
		6 vikna <2 ára	2 til <18 ára [§]	
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst	Mjög algengar	Algengar	-
Geðræn vandamál	Pirringur	Mjög algengar	Algengar	-
Ónæmiskerfi	Ofnæmisviðbrögð þ.m.t. bjúgur í tungu, húðroði og herpingur í hálsi	-	-	Mjög sjaldgæfar
Taugakerfi	Svefnhöfgi	Mjög algengar	Algengar	-
	Höfuðverkur	-	Mjög algengar	Mjög algengar
	Sundl	-	-	Sjaldgæfar [†]
Húð og undirhúð	Ofsakláði	Algengar	Algengar	Mjög sjaldgæfar
	Útbrot	Algengar	Tíðni ekki þekkt [‡]	Sjaldgæfar
Meltingarfæri	Ógleði	-	Algengar	Sjaldgæfar [†]
	Uppköst	Algengar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaverkir	-	Mjög algengar	Mjög algengar
	Liðverkir	-	-	Algengar*
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti [‡]	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar [†]
	≥39°C	Mjög algengar	-	-
	≥40°C	Algengar	-	-
	Verkur á stungustað	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
	Roði á stungustað	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
	Bólga á stungustað	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
	Hersli á stungustað	Mjög algengar	Algengar	-
	Ofsakláði á stungustað	Sjaldgæfar	-	-
	Þreyta	-	Mjög algengar	Mjög algengar
	Kláði á stungustað	-	-	Algengar
	Hiti á stungustað	-	-	Sjaldgæfar
	Mar/margúll á stungustað	Algengar	Algengar	Sjaldgæfar
	Hrollur	-	-	Sjaldgæfar [†]

[§] Spurt var um aðrar altækar aukaverkanir hjá þátttakendum sem voru 2 til <3 ára en hjá þátttakendum sem voru ≥3 til yngri en 18 ára. Hjá þátttakendum sem voru <3 ára (Vaxneuvance N=32, 13-gilt samtengt pneumokokkabóluefni N=28) var spurt um minnkaða matarlyst, pirring, svefnhöfga og ofsakláða frá degi 1 til og með degi 14 eftir bólusetningu. Hjá þátttakendum sem voru ≥3 til yngri en 18 ára var spurt um þreytu, höfuðverk, vöðvaverki og ofsakláða frá degi 1 til og með degi 14 eftir bólusetningu.

[†]algengar hjá fullorðnum 18 til 49 ára

[‡]Í klínískum rannsóknum komu aukaverkanir ekki fram eftir Vaxneuvance hjá heilbrigðum börnum og unglingum og tvö tilvik komu fram hjá sérstökum sjúklingahópum (sigðkornasjúkdómur og HIV).

*mjög algengar hjá fullorðnum 18 til 49 ára

[‡]skilgreint sem hitastig ≥38°C

Frekari upplýsingar varðandi aðrar skömmtunar- eða bólusetningaráætlanir og sérstaka sjúklingahópa

Blönduð skammtaáætlun með mismunandi samtengdum pneumokokkabóluefnum

Öryggi blandaðra 4 skammta áætlana með Vaxneuvance og 13-gildu samtengdu pneumokokkabóluefni hjá heilbrigðum ungbörnum og börnum var yfirleitt svipað og við fulla 4 skammta áætlun með annaðhvort Vaxneuvance eða 13-gildu samtengdu pneumokokkabóluefni (sjá kafla 5.1).

Bólusetningarátak

Öryggi var einnig metið við bólusetningarátak hjá 126 heilbrigðum ungbörnum og börnum frá 7 mánaða til yngri en 2 ára sem fengu 2 eða 3 skammta af Vaxneuvance byggt á aldri þegar þátttaka hófst. Öryggi fyrir bólusetningarátakið var yfirleitt í samræmi við öryggi fyrir reglubundnar bólusetningar sem hafnar voru frá 6 vikna aldri (sjá kafla 5.1).

Börn og unglingar með sigðkornasjúkdóm eða HIV

Öryggi var einnig metið hjá 69 börnum og unglíngum frá 5 ára til yngri en 18 ára með sigðkornasjúkdóm og hjá 203 börnum og unglíngum frá 6 ára til yngri en 18 ára með HIV, sem fengu öll stakan skammt af Vaxneuvance. Öryggi Vaxneuvance hjá börnum með þessa sjúkdóma var yfirleitt í samræmi við öryggi hjá heilbrigðum börnum (sjá kafla 5.1).

Börn og fullorðnir sem hafa fengið blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu

Öryggi var einnig metið hjá 131 fullorðnum og 8 börnum ≥ 3 ára sem höfðu gengist undir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu 3 til 6 mánuðum áður en þátttaka hófst, sem fengu öll á bilinu 1 til 4 skammta af Vaxneuvance. Öryggi Vaxneuvance hjá þeim sem hafa fengið ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu var yfirleitt í samræmi við öryggi hjá heilbrigðu þýði.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin gögn eru fyrirliggjandi um ofskömmun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: pneumokokkabóluefni, ATC-flokkur: J07AL02.

Verkunarháttur

Vaxneuvance inniheldur 15 hreinsaða pneumokokka hjúpsfjölsykrunga úr *Streptococcus pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F og viðbótarsermisgerðirnar 22F og 33F) sem hver er samtengdur flutningspróteini (CRM₁₉₇). Vaxneuvance kallar fram T-frumuháða ónæmissvörun til að virkja mótefni sem auka áthúðun, agnaát og dráp á pneumokokkum til varnar gegn pneumokokkasýkingum.

Hægt er að ákvarða ónæmissvörun í kjölfar eðlilegrar útsetningar fyrir *Streptococcus pneumoniae* eða í kjölfar pneumokokkabólusetningar með mælingu á opsonín-miðluðu agnaáti (OPA) og svörun ónæmisglóbúlíns G (IgG). OPA stendur fyrir virk mótefni og telst mikilvæg ónæmisfræðileg staðgöngumæling á vörn gegn pneumokokkasýkingum hjá fullorðnum. Hjá börnum voru sértæk IgG mótefnagildi eftir sermisgerð, sem námu $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ á ELISA-prófi samkvæmt Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni, notuð sem markgildi við klínískt mat á samtengdum pneumokokkabóluefnum.

Klínísk ónæmingargeta hjá heilbrigðum ungbörnum, börnum og unglíngum

Ónæmingargeta var metin samkvæmt sértækri IgG svörunartíðni (hlutfall þátttakenda sem náði sértæku markgildi IgG eftir sermisgerð sem nam $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$) og GMC gildi (geometric mean concentrations) fyrir IgG eftir sermisgerð 30 dögum eftir frumbólusetningu og/eða eftir skammt sem ætlaður var smábörnum (örvunarskammtur). Hjá undirhópi þátttakenda voru OPA GMT gildi (geometric mean titres) einnig mæld 30 dögum eftir frumbólusetningu og/eða eftir skammt sem ætlaður var smábörnum.

Ungbörn og börn sem fá reglubundna bólusetningaráætlun

Meðferðaráætlun með 3 skömmum (2 skammta frumbólusetning + 1 smábarnaskammtur)

Í tvíblindri rannsókn með virkum samanburði (Protocol 025) var 1.184 þátttakendum slembiraðað til að fá Vaxneuvance eða 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefnið sem meðferðaráætlun með 3 skömmtum. Fyrstu tveir skammtarnir voru gefnir ungbörnum við 2 og 4 mánaða aldur (frumbólusetning) og þriðji skammturinn var gefinn börnum við 11 til 15 mánaða aldur (smábarnaskammtur). Þátttakendur fengu einnig önnur bóluefni ætluð börnum samhliða, þ.m.t. rótaveiru bóluefni (lifandi) með frumbólusetningu fyrir ungbörn og samtengt bóluefni gegn barnaveiki, stífkrampa, kíghósta (frumulaust), lifrabólgu B (rDNA), mænuótt (óvirkjjað), *Haemophilus influenzae* af gerð b (aðsogað) með öllum skömmtunum 3 í heildaráætluninni.

Vaxneuvance kallar fram ónæmissvörun gagnvart öllum 15 sermisgerðunum í bóluefninu, metið samkvæmt IgG svörunartíðni, IgG GMC gildi og OPA GMT gildi. 30 dögum eftir frumbólusetningu með tveimur skömmtum voru sértæk IgG svörunartíðni og GMC gildi yfirleitt sambærileg fyrir 13 sameiginlegu sermisgerðirnar og hærri fyrir viðbótarsermisgerðirnar 2 (22F og 33F) hjá þeim sem fengu Vaxneuvance samanborið við þá sem fengu 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefnið (tafla 2). 30 dögum eftir skammtinn sem ætlaður var smábörnum reyndist Vaxneuvance ekki lakara en 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefnið fyrir 13 sameiginlegu sermisgerðirnar og hafði yfirburði fyrir viðbótarsermisgerðirnar 2, samkvæmt IgG svörunartíðni og IgG GMC gildum (tafla 3).

Tafla 2: Sértaek IgG svörunartíðni og IgG GMC gildi eftir sermisgerð, 30 dögum eftir 2 skammta frumbólusetningu (meðferðaráætlun með 3 skömmtum, Protocol 025)

Sermisgerð pneumokokka	IgG svörunartíðni $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$			IgG GMC gildi		
	Vaxneuvance (n=497)	13-gilt samtengt pneumokokkabóluefni (n=468-469)	Munur á prósentustigi* (Vaxneuvance - 13-gilt samtengt pneumokokkabóluefni) (95% CI)*	Vaxneuvance (n=497)	13-gilt samtengt pneumokokkabóluefni (n=468-469)	GMC hlutfall** (Vaxneuvance/13-gilt samtengt pneumokokkabóluefni) (95% CI)**
	Prósentuhlutfall svörunar	Prósentuhlutfall svörunar		GMC	GMC	
13 sameiginlegar sermisgerðir [†]						
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)
Viðbótarsermisgerðirnar 2 í 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)

* Áætlaður munur og CI fyrir prósentumun byggjast á Miettinen & Nurminen aðferð.

** GMC hlutfall og CI eru reiknuð byggt á t-dreifingu með dreifnimati úr sértaeku línulegu líkani eftir sermisgerð sem styðst við eðlilega mótefnabéttni eftir umbreytingu lógaritma sem svar og stakt heiti yfir bólusetningarhópinn.

[†] Niðurstaða þess efnis að 13 sameiginlegar sermisgerðir séu ekki lakari er byggð á því að lægri mörk 95% CI séu > -10 prósent fyrir mun á IgG svörunartíðni (Vaxneuvance – 13-gilt samtengt pneumokokkabóluefni) eða $> 0,5$ fyrir IgG GMC hlutfallið (Vaxneuvance/13-gilt samtengt pneumokokkabóluefni).

[‡] Niðurstaða um yfirburði viðbótarsermisgerðanna 2 er byggð á því að lægri mörk 95% CI séu > 10 prósent fyrir mun á IgG svörunartíðni (Vaxneuvance – 13-gilt samtengt pneumokokkabóluefni) eða $> 2,0$ fyrir IgG GMC hlutfallið (Vaxneuvance/13-gilt samtengt pneumokokkabóluefni).

n= fjöldi þátttakenda sem var slembiraðað, sem voru bólusettir og sem tóku þátt í greiningunni.

CI= öryggisbil; GMC= margfeldis meðaltalsþéttni ($\mu\text{g/ml}$); IgG= ónæmisglóbúlín G.

Tafla 3: Sértaek IgG svörunartíðni og IgG GMC gildi eftir sermisgerð, 30 dögum eftir smábarnaskammt (meðferðaráætlun með 3 skömmtum, Protocol 025)

Sermisgerð pneumokokka	IgG svörunartíðni $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$			IgG GMC gildi		
	Vaxneuvance (n=510-511)	13-gilt samtengt pneumokokkabóluefni (n=504-510)	Munur á prósentustigi* (Vaxneuvance - 13-gilt samtengt pneumokokkabóluefni) (95% CI)*	Vaxneuvance (n=510-511)	13-gilt samtengt pneumokokkabóluefni (n=504-510)	GMC hlutfall ** (Vaxneuvance/13-gilt samtengt pneumokokkabóluefni) (95% CI)**
	Prósentuhlutfall svörunar	Prósentuhlutfall svörunar		GMC	GMC	
13 sameiginlegar sermisgerðir [†]						
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)
Viðbótarsermisgerðirnar 2 í 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)

* Áætlaður munur og CI fyrir prósentumun byggjast á Miettinen & Nurminen aðferð.

** GMC hlutfall og CI eru reiknuð byggt á t-dreifingu með dreifnimati úr sértaeku línulegu líkani eftir sermisgerð sem styðst við eðlilega mótefnabéttni eftir umbreytingu lógaritma sem svar og stakt heiti yfir bólusetningarhópinn.

[†] Niðurstaða þess efnis að 13 sameiginlegar sermisgerðir séu ekki lakari er byggð á því að lægri mörk 95% CI séu > -10 prósent fyrir mun á IgG svörunartíðni (Vaxneuvance – 13-gilt samtengt pneumokokkabóluefni) eða > 0,5 fyrir IgG GMC hlutfallið (Vaxneuvance/13-gilt samtengt pneumokokkabóluefni).

[‡] Niðurstaða um yfirburði viðbótarsermisgerðanna 2 er byggð á því að lægri mörk 95% CI fyrir áætlaðan prósentumun séu >10 prósent fyrir mun á IgG svörunartíðni (Vaxneuvance – 13-gilt samtengt pneumokokkabóluefni) eða > 2,0 fyrir IgG GMC hlutfallið (Vaxneuvance/13-gilt samtengt pneumokokkabóluefni).

n= fjöldi þátttakanda sem var slembiraðað, sem voru bólusettir og sem tóku þátt í greiningunni.

CI= öryggisbil; GMC= margfeldismedaltalsþéttni ($\mu\text{g/ml}$); IgG= ónæmisglóbúlín G.

Að auki kallar Vaxneuvance fram virk mótefni samkvæmt mati á sértaekum OPA GMT gildum eftir sermisgerð 30 dögum eftir skammt sem er ætlaður smábörnum, sem eru yfirleitt sambærileg en örlítið lægri fyrir sermisgerðirnar 13 í 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefninu. Klínísk þýðing þessa örlítið minni svörunar er ekki þekkt. OPA GMT gildi fyrir bæði 22F og 33F voru hærri hjá þeim sem fengu Vaxneuvance en hjá þeim sem fengu 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefnið.

Í annarri tvíblindri rannsókn með virkum samanburði (Protocol 026) var 1.191 þátttakanda slembiraðað til að fá Vaxneuvance eða 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefnið sem meðferðaráætlun með 3 skömmtum gefið samhliða öðrum bóluefnum fyrir börn þ.m.t. Vaxelis ásamt öllum þremur skömmtunum og M-M-RvaxPro og Varivax ásamt smábarnaskammtinum.

Frumbólusetningin var gefin ungbörnum við 3 og 5 mánaða aldur og smábarnaskammtur í kjölfarið við 12 mánaða aldur.

Vaxneuvance kallar fram ónæmissvörun gagnvart öllum 15 sermisgerðunum í bóluefninu, metið samkvæmt IgG svörunartíðni, IgG GMC gildi og OPA GMT gildi. Þrjátíu dögum eftir smábarnaskammtinn var Vaxneuvance ekki lakara en 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefnið fyrir 13 sameiginlegu sermisgerðirnar og hafði yfirburði fyrir viðbótarsermisgerðirnar tvær, 22F og 33F, samkvæmt IgG svörunartíðni. Ennfremur var Vaxneuvance ekki lakara en 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefnið fyrir 13 sameiginlegu sermisgerðirnar og hafði yfirburði gagnvart 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefninu fyrir viðbótarsermisgerðirnar tvær, samkvæmt IgG GMC gildum. Í kjölfar smábarnaskammtsins myndar Vaxneuvance virk mótefni (OPA GMT gildi) gagnvart öllum 15 sermisgerðunum sem eru yfirleitt sambærileg og í 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefninu.

Meðferðaráætlun með 4 skömmtum (3 skammta frumbólusetning + 1 smábarnaskammtur)

Meðferðaráætlun með 4 skömmtum var metin hjá heilbrigðum ungbörnum í einni 2. stigs og þremur 3. stigs rannsóknum. Frumbólusetning var gefin ungbörnum við 2, 4, og 6 mánaða aldur og skammtur ætlaður smábörnum var gefinn við 12 til 15 mánaða aldur.

Í tvíblindri rannsókn með virkum samanburði (Protocol 029) var 1.720 þátttakendum slembiraðað til að fá Vaxneuvance eða 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefnið. Þátttakendur fengu einnig önnur bóluefni ætluð börnum samhliða, þ.m.t. HBVaxPro (bóluefni gegn lifrabólgu B [raðbrigða]), RotaTeq (fimmgilt, lifandi rótaveirubóluefni til inntöku) og bóluefni gegn barnaveiki, stífkrampatoxóíð, frumulausar, aðsogaðar kíghóstabakteriur, mænusótt (óvirkjauð), *Haemophilus b* (samtengt með stífkrampatoxóíði) bóluefni í áætlun fyrir ungbörn. *Haemophilus b* (samtengt með stífkrampatoxóíði), M-M-RvaxPro (lifandi veirubóluefni gegn mislingum, hettusótt og rauðum hundum), Varivax (lifandi veirubóluefni gegn hlaupabólu) og Vaqta (óvirkjauð bóluefni gegn lifrabólgu A) voru gefin samhliða skammti af Vaxneuvance ætluðum smábörnum.

Vaxneuvance kallar fram ónæmissvörun gagnvart öllum 15 sermisgerðunum í bóluefninu, metið samkvæmt IgG svörunartíðni, IgG GMC gildum og OPA GMT gildum. 30 dögum eftir frumbólusetningu reyndist Vaxneuvance ekki lakara en 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefnið fyrir 13 sameiginlegu sermisgerðirnar, metið samkvæmt IgG svörunartíðni (tafla 4). Vaxneuvance reyndist ekki lakara fyrir viðbótarsermisgerðirnar 2, metið samkvæmt IgG svörunartíðni fyrir sermisgerð 22F og 33F hjá þeim sem fengu Vaxneuvance samanborið við svörunartíðni fyrir sermisgerð 23F hjá þeim sem fengu 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefnið (lægsta svörunartíðni fyrir allar sameiginlegu sermisgerðirnar, að frátalinni sermisgerð 3), en munurinn á prósentustigum var 6,7% (95% CI: 4,6; 9,2) og -4,5% (95% CI: -7,8; -1,3), í þessari röð.

30 dögum eftir frumbólusetningu reyndust sértæk IgG GMC gildi eftir sermisgerðum ekki vera lakari en með 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefninu í 12 af sameiginlegu sermisgerðunum 13. IgG svörun gagnvart sermisgerð 6A náði ekki fyrirfram tilgreindum viðmiðum um að vera ekki lakari en það munaði aðeins litlu (0,48 samanborið við >0,5) (tafla 4). Vaxneuvance reyndist ekki lakara en 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefnið fyrir 2 viðbótarsermisgerðirnar 2, metið samkvæmt sértækum IgG GMC gildum eftir sermisgerð fyrir sermisgerðir 22F og 33F hjá þeim sem fengu Vaxneuvance samanborið við IgG GMC gildi fyrir sermisgerð 4 hjá þeim sem fengu 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefnið (lægsta IgG GMC gildi fyrir allar sameiginlegu sermisgerðirnar, að frátalinni sermisgerð 3) með GMC hlutfall sem nam 3,64 og 1,24, í þessari röð.

Að auki virkjar Vaxneuvance ónæmissvar við sameiginlegri sermisgerð 3 og viðbótarsermisgerðunum 2 sem var talsvert hærra samanborið við ónæmissvar virkjað af 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefninu, metið samkvæmt IgG svörunartíðni 30 dögum eftir frumbólusetningu (tafla 4).

Tafla 4: Sértaek IgG svörunartíðni og IgG GMC gildi eftir sermisgerð, 30 dögum eftir 3 skammta frumbólusetningu (meðferðaráætlun með 4 skömmtum, Protocol 029)

Sermisgerð pneumokokka	IgG svörunartíðni $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$			IgG GMC gildi		
	Vaxneuvance (n=698-702)	13-gilt samtengt pneumokokkabóluefni (n=660-665)	Munur á prósentustigi* (Vaxneuvance - 13-gilt samtengt pneumokokkabóluefni) (95% CI)*	Vaxneuvance (n=698-702)	13-gilt samtengt pneumokokkabóluefni (n=660-665)	GMC hlutfall** (Vaxneuvance/13-gilt samtengt pneumokokkabóluefni) (95% CI)**
	Prósentuhlutfall svörunar	Prósentuhlutfall svörunar		GMC	GMC	
13 sameiginlegar sermisgerðir†						
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)
Viðbótarsermisgerðirnar 2 í 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)

* Áætlaður munur og CI fyrir prósentumun byggjast á Miettinen & Nurminen aðferð.

** GMC hlutfall og CI eru reiknuð byggt á t-dreifingu með dreifnimati úr sértaeku línulegu líkani eftir sermisgerð sem styðst við eðlilega mótefnabéttni eftir umbreytingu lógaritma sem svar og stakt heiti yfir bólusetningarhópinn.

† Niðurstaða þess efnis að 13 sameiginlegar sermisgerðir séu ekki lakari er byggð á því að lægri mörk 95% CI séu > -10 prósent fyrir mun á IgG svörunartíðni (Vaxneuvance - 13-gilt samtengt pneumokokkabóluefni) eða $> 0,5$ fyrir IgG GMC hlutfallið (Vaxneuvance/13-gilt samtengt pneumokokkabóluefni).

n= fjöldi þátttakenda sem var slembiraðað, sem voru bólusettir og sem tóku þátt í greiningunni.

CI= öryggisbil; GMC= margfeldis meðaltalsþéttni ($\mu\text{g/ml}$); IgG= ónæmisglóbúlín G.

30 dögum eftir skammtinn sem ætlaður var smábörnum reyndust sértaek IgG GMC gildi eftir sermisgerð með Vaxneuvance ekki lakari en með 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefninu fyrir allar sameiginlegu sermisgerðirnar 13 og fyrir viðbótarsermisgerðirnar 2, metið samkvæmt IgG GMC gildum fyrir sermisgerðir 22F og 33F hjá þeim sem fengu Vaxneuvance samanborið við IgG GMC gildi fyrir sermisgerð 4 hjá þeim sem fengu 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefnið (lægsta IgG GMC gildi fyrir allar sameiginlegu sermisgerðirnar, að frátalinni sermisgerð 3), með GMC hlutfall sem nam 4,69 og 2,59, í þessari röð (tafla 5).

Vaxneuvance virkjar ónæmissvar við sameiginlegri sermisgerð 3 og viðbótarsermisgerðunum 2 sem var talsvert hærra samanborið við ónæmissvar virkjað af 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefninu, metið samkvæmt IgG svörunartíðni og IgG GMC gildi 30 dögum eftir smábarnaskammt (tafla 5).

Tafla 5: Sértaek IgG svörunartíðni og IgG GMC gildi eftir sermisgerð, 30 dögum eftir smábarnaskammtinn (meðferðaráætlun með 4 skömmtum, Protocol 029)

Sermisgerð pneumokokka	IgG svörunartíðni $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$			IgG GMC gildi		
	Vaxneuvance (n=712-716)	13-gilt samtengt pneumokokkabóluefni (n=677-686)	Munur á prósentustigi* (Vaxneuvance - 13-gilt samtengt pneumokokkabóluefni) (95% CI)*	Vaxneuvance (n=712-716)	13-gilt samtengt pneumokokkabóluefni (n=677-686)	GMC hlutfall** (Vaxneuvance/13-gilt samtengt pneumokokkabóluefni) (95% CI)**
	Prósentu-hlutfall svörunar	Prósentu-hlutfall svörunar		GMC	GMC	
13 sameiginlegar sermisgerðir [†]						
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)
Viðbótarsermisgerðirnar 2 í 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)

* Áætlaður munur og CI fyrir prósentumun byggjast á Miettinen & Nurminen aðferð.

** GMC hlutfall og CI eru reiknuð byggð á t-dreifingu með dreifnimati úr sértaeku línulegu líkani eftir sermisgerð sem styðst við eðlilega mótefnaþéttni eftir umbreytingu lógaritma sem svar og stakt heiti yfir bólusetningarhópinn.

[†] Niðurstaða þess efnis að 13 sameiginlegar sermisgerðir séu ekki lakari er byggð á því að lægri mörk 95% CI séu $> 0,5$ fyrir IgG GMC hlutfallið (Vaxneuvance/13-gilt samtengt pneumokokkabóluefni).

n= fjöldi þátttakenda sem var slembiraðað, sem voru bólusettir og sem tóku þátt í greiningunni.

CI= öryggisbil; GMC= margfeldismeðaltalsþéttni ($\mu\text{g/ml}$); IgG= ónæmisglóbúlín G.

Vaxneuvance kallar fram virk mótefni samkvæmt mati á sértaekum OPA GMT gildum eftir sermisgerð 30 dögum eftir frumbólusetningu og eftir skammt ætlaðan smábörnum, sem eru yfirleitt sambærileg en örlítið lægri fyrir sermisgerðirnar 13 í 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefninu. Klínísk þýðing þessa örlítið minni svörunar er ekki þekkt. OPA GMT gildi fyrir bæði 22F og 33F voru hærri hjá þeim sem fengu Vaxneuvance en hjá þeim sem fengu 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefnið.

Ungbörn og börn sem fengu blandaða skammtaáætlun með mismunandi gerðum af samtengdum pneumokokkabóluefnum

Í tvíblindri lýsandi rannsókn með virkum samanburði (Protocol 027) var 900 þátttakendum slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1:1 í einn af fimm bólusetningarhópum til þess að fá fulla eða blandaða skammtaáætlun með samtengdum pneumokokkabóluefnum. Í tveimur bólusetningarhópum fengu þátttakendur skammtaáætlun með 4 skömmtum, ýmist af Vaxneuvance eða 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefninu. Í hinum bólusetningarhópunum þremur var bólusetningaröðin hafin með 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefninu og síðan var skipt yfir í Vaxneuvance við skammt 2, skammt 3 eða skammt 4. Þátttakendur fengu einnig önnur bóluefni fyrir börn samhliða, þ.m.t. HBVaxPro (bóluefni gegn lifrabólgu B [raðbrigða]) og RotaTeq (fimmgilt, lifandi rótaveirubóluefni til inntöku). Sértaek IgG GMC gildi eftir sermisgerð 30 dögum eftir skammt ætlaðan smábörnum voru yfirleitt sambærileg hjá þátttakendum sem fengu blandaðar skammtaáætlanir með Vaxneuvance og 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefninu og hjá þátttakendum sem fengu fulla skammtaáætlun með 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefninu fyrir sameiginlegu sermisgerðirnar 13, samkvæmt mati á IgG GMC hlutföllum.

Einungis varð vart við hærri mótefni gegn sermisgerðum 22F og 33F þegar a.m.k. einn skammtur var gefinn af Vaxneuvance við frumbólusetningu hjá ungbörnum og hjá smábörnum.

Ónæmingargeta hjá fyrirburum

Ónæmissvörun (sértæk IgG og OPA svörun eftir sermisgerð) hjá fyrirburum sem fengu 4 skammta af samtengdu pneumokokkabóluefni í 4 tvíblindum rannsóknum með virkum samanburði (Protocol 025, Protocol 027, Protocol 029 og Protocol 031) var yfirleitt í samræmi við það sem kom fram hjá heildarfjölda heilbrigðra ungbarna í rannsóknunum (þ.m.t. fyrirburar og fullburða ungbörn).

Ungbörn, börn og unglingar sem fá bólusetningu sem hluta af bólusetningarátaki

Í tvíblindri lýsandi rannsókn með virkum samanburði (Protocol 024) var 606 börnum, sem höfðu ýmist ekki fengið pneumokokkabóluefni áður, ekki fengið fulla bólusetningu eða höfðu lokið skammtaáætlun með samtengdu pneumokokkabóluefni með lægra gildi, slembiraðað í þrjá mismunandi aldurshópa (7 til 11 mánaða, 12 til 23 mánaða og 24 mánaða til yngri en 18 ára) til að fá 1 til 3 skammta af Vaxneuvance eða 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefninu, samkvæmt viðeigandi áætlun eftir aldri. Við bólusetningarátak kallaði Vaxneuvance fram ónæmissvörun hjá börnum frá 7 mánaða til yngri en 18 ára sem var sambærileg og með 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefninu fyrir sameiginlegu sermisgerðirnar og hærri en með 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefninu fyrir viðbótarsermisgerðirnar 22F og 33F. Í hverjum aldurshópi voru sértæk IgG GMC gildi eftir sermisgerð 30 dögum eftir síðasta skammt bóluefnisins yfirleitt sambærileg í öllum bólusetningarhópum fyrir sameiginlegu sermisgerðirnar 13 og hærri með Vaxneuvance fyrir viðbótarsermisgerðirnar 2.

Ónæmissvörun eftir gjöf undir húð hjá ungbörnum og börnum

Í tvíblindri lýsandi rannsókn með virkum samanburði (Protocol 033) var 694 heilbrigðum japönskum ungbörnum 2 til 6 mánaða slembiraðað til að fá Vaxneuvance eða 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefnið sem meðferðaráætlun með 4 skömmtum sem gefnir voru undir húð. Fyrsti skammturinn var gefinn við 2 til 6 mánaða aldur og liðu ≥ 27 dagar á milli annars og þriðja skammts og fyrra skammts. Fjórði skammturinn var gefinn við 12 til 15 mánaða aldur. Vaxneuvance kallaði fram sértæka ónæmissvörun (IgG og OPA) eftir sermisgerð hjá heilbrigðum ungbörnum og smábörnum sem var yfirleitt sambærileg og með 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefninu fyrir sameiginlegu sermisgerðirnar og hærri með Vaxneuvance fyrir viðbótarsermisgerðirnar tvær.

Klínísk ónæmingargeta hjá fullorðnum ≥ 18 ára með eðlilega ónæmissvörun

Í fimm klínískum rannsóknum (Protocol 007, Protocol 016, Protocol 017, Protocol 019 og Protocol 021) sem fram fóru í Norður- og Suður-Ameríku, Evrópu og á Kyrrahafssvæði Asíu var lagt mat á ónæmingargetu Vaxneuvance hjá heilbrigðum fullorðnum með eðlilega ónæmissvörun hjá mismunandi aldurshópum þ.m.t. einstaklingar með eða án fyrri bólusetningar með pneumokokkabóluefni. Í öllum þessum klínísku rannsóknum voru fullorðnir þátttakendur með stöðuga undirliggjandi sjúkdóma (t.d. sykursýki, nýrnasjúkdóma, langvinnan hjartasjúkdóm, langvinnan lifrarsjúkdóm, langvinnan lungnasjúkdóm þ. á m. astma) og/eða áhættuþætti sem tengjast atferli (t.d. yfirstandandi tóbaksnotkun, aukin áfengisneysla) sem þekkt er að auki hættu á pneumokokkasýkingum.

Í öllum rannsóknunum var ónæmingargeta metin samkvæmt sértækri OPA og IgG svörun eftir sermisgerð 30 dögum eftir bólusetningu. Endapunktur rannsóknarinnar voru m.a. OPA GMT gildi (geometric mean titres, GMT) og GMC gildi (geometric mean concentrations, GMC) IgG. Markmiðið með lykilrannsókninni (Protocol 019) var að sýna fram á að OPA GMT gildi væru ekki lakari fyrir 12 af 13 sermisgerðum sem eru bæði í Vaxneuvance og 13-gildu samtengdu pneumokokkafjölsykrubóluefni, væru ekki lakari og hefðu yfirburði fyrir sermisgerð 3 sem er í báðum bóluefnunum, og hefðu yfirburði fyrir viðbótarsermisgerðirnar 22F og 33F í Vaxneuvance. Mat á yfirburðum Vaxneuvance gagnvart 13-gildu samtengdu pneumokokkafjölsykrubóluefni var byggt á samanburði á OPA GMT gildum hjá hópunum og hlutfalli þátttakenda sem var með ≥ 4 -falda hækkun á OPA títurum í sértækum sermisgerðum frá því fyrir bólusetningu og þar til 30 dögum eftir bólusetningu.

Fullorðnir sem hafa ekki fengið pneumokokkabóluefni áður

Í tvíblindri lykilrannsókn með virkum samanburði (Protocol 019) var 1.205 einstaklingum með heilbriggt ónæmiskerfi ≥ 50 ára sem höfðu ekki fengið pneumokokkabóluefni áður slembiraðað til að fá

Vaxneuvance eða 13-gilda samtengda pneumokokkafjölskrubóluefnið. Miðgildi aldurs þátttakenda var 66 ár (bil: 50 til 92 ár), u.þ.b. 69% voru eldri en 65 ára og u.þ.b. 12% eldri en 75 ára. Hlutfall kvenna var 57,3% og 87% greindu frá a.m.k. einum undirliggjandi sjúkdómi.

Rannsóknin sýndi fram á að Vaxneuvance er ekki lakara en 13-gilda samtengda pneumokokkafjölskrubóluefnið fyrir 13 sameiginlegu sermisgerðirnar og hafði yfirburði fyrir viðbótarsermisgerðirnar tvær og sermisgerð 3 sem var sameiginleg. Í töflu 6 er yfirlit yfir OPA GMT gildi 30 dögum eftir bólusetningu. GMC gildi IgG var yfirleitt í samræmi við niðurstöðurnar fyrir GMT gildi OPA.

Tafla 6: Sértaek OPA GMT gildi eftir sermisgerð 30 dögum eftir bólusetningu hjá fullorðnum ≥ 50 ára sem höfðu ekki fengið pneumokokkabóluefni áður (Protocol 019)

Sermisgerð pneumokokka	Vaxneuvance (N = 602)		13-gilt PCV (N = 600)		Hlutfall GMT gilda* (Vaxneuvance/13-gilt PCV) (95% CI)*
	n	GMT*	n	GMT*	
13 sameiginlegar sermisgerðir [†]					
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)
Viðbótarsermisgerðirnar 2 í 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 gildi, hlutfall GMT gilda og 95% CI eru metin samkvæmt cLDA.

[†]Niðurstæða þess efnis að 13 sameiginlegar sermisgerðir séu ekki lakari er byggð á því að lægri mörk 95% CI fyrir áætlað GMT hlutfall (Vaxneuvance/13-gilt PCV) er >0,5.

[‡]Niðurstæða um yfirburði sermisgerðar 3 er byggð á því að lægri mörk 95% CI fyrir áætlað hlutfall GMT gilda (Vaxneuvance/13-gilt PCV) sé >1,2.

[§]Niðurstæða um yfirburði viðbótarsermisgerðanna tveggja er byggð á því að lægri mörk 95% CI fyrir áætlað hlutfall GMT gilda (Vaxneuvance/13-gilt PCV) sé >2,0.

N=fjöldi þátttakenda sem var slembiraðað og voru bólusettir; n=fjöldi þátttakenda í rannsókninni.

CI=öryggisbil; cLDA=skilyrt langsníðsgagngreining; GMT=margfeldismeðaltalsstyrkur mótefna (1/dil); OPA=opsonín-miðlað agnaát; PCV=samtengt pneumokokkabóluefni.

Í tvíblindri lýsandi rannsókn (Protocol 017) var 1.515 einstaklingum 18 til 49 ára með eðlilega ónæmissvörum með eða án áhættuþátta pneumokokkasýkingar slembiraðað 3:1 og fengu Vaxneuvance eða 13-gilda samtengda pneumokokkafjölskrubóluefnið og í kjölfarið PPV23 6 mánuðum síðar. Áhættuþættir pneumokokkasýkingar fólu í sér eftirfarandi: sykursýki, langvinnan hjartasjúkdóm þ.m.t. hjartabilun, langvinnan lifrarsjúkdóm með skorpulifur en starfhæfa lifur, langvinnan lungnasjúkdóm þ.m.t. þrálátan astma og langvinna lungnateppu, tóbaksnotkun við inngöngu í rannsóknina, og aukna áfengisneyslu. Af þeim sem fengu Vaxneuvance voru alls 285 (25,2%) með engan áhættuþátt, 620 (54,7%) með einn áhættuþátt og 228 (20,1%) með tvo eða fleiri áhættuþætti.

Vaxneuvance kallaði fram ónæmissvörum við öllum 15 sermisgerðunum í bóluefninu metið samkvæmt OPA GMT gildi (tafla 7) og IgG GMC gildi. OPA GMT gildi og IgG GMC gildi voru yfirleitt sambærileg hjá bóluefnishópnum tveimur fyrir 13 sameiginlegu sermisgerðirnar og hærri í Vaxneuvance hópunum fyrir viðbótarsermisgerðirnar tvær. Eftir bólusetningu með PPV23 voru OPA GMT gildi og IgG GMT gildi yfirleitt sambærileg hjá bólusetningarhópnum tveimur fyrir allar 15 sermisgerðirnar.

Í undirhópagreiningu sem byggðist á fjölda áhættuþátta sem greint var frá kallaði Vaxneuvance fram ónæmissvörun við öllum 15 sermisgerðunum sem eru í bóluefninu, metið á grundvelli OPA GMT og IgG GMC 30 dögum eftir bólusetningu fullorðinna með 1, 2 eða fleiri áhættuþætti. Niðurstöður fyrir hvern undirhóp voru yfirleitt í samræmi við það sem kom fram hjá öllum þátttakendum í rannsókninni. Gjöf Vaxneuvance sem var fylgt eftir 6 mánuðum síðar með PPV23 var einnig ónæmisvaldandi gegn öllum 15 sermisgerðunum í Vaxneuvance.

Tafla 7: Sértek OPA GMT gildi eftir sermisgerð 30 dögum eftir bólusetningu hjá fullorðnum 18-49 ára með eða án áhættuþátta pneumokokkasýkingar, sem höfðu ekki fengið pneumokokkabóluefni áður (Protocol 017)

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

*95% öryggismörk (CI) innan hóps fæst með veldissetningu CI af meðaltali gilda náttúrulegs lógaritma byggt á t-dreifingu

N=Fjöldi þátttakenda sem var slembiraðað og voru bólusettir; n=fjöldi þátttakenda í rannsókninni.

CI=öryggismörk; GMT=margfeldismeðaltalsstyrkur mótefna (1/dil); OPA=opsonín-miðlað agnaát; PCV=samtengt pneumokokkabóluefni.

Gjöf pneumokokkabóluefna hvort á eftir öðru hjá fullorðnum

Gjöf Vaxneuvance fylgt eftir með gjöf PPV23 var metin í Protocol 016, Protocol 017 (sjá kafla 5.1, Fullorðnir sem hafa ekki fengið pneumokokkabóluefni áður) og Protocol 018 rannsóknunum (sjá kafla 5.1, Fullorðnir með HIV).

Í tvíblindri rannsókn með virkum samanburði (Protocol 016) var 652 einstaklingum ≥ 50 ára sem höfðu ekki fengið pneumokokkabóluefni áður slembiraðað til að fá Vaxneuvance eða 13-gilda samtengda pneumokokkafjölsykrubóluefnið og í kjölfarið PPV23 einu ári seinna.

Eftir bólusetningu með PPV23 voru OPA GMT gildi og IgG GMC gildi sambærileg hjá bólusetningarhópunum tveimur fyrir allar 15 sermisgerðirnar í Vaxneuvance.

Ónæmissvörun sem Vaxneuvance kallaði fram hélst í allt að 12 mánuði eftir bólusetningu metið samkvæmt OPA GMT gildum og IgG GMC gildum. Sértek OPA GMT gildi eftir sermisgerð lækkuðu með tímanum þar sem þau voru lægri eftir 12 mánuði en eftir 30 daga en héldust yfir upphafsgildum fyrir allar sermisgerðirnar í Vaxneuvance eða 13-gilda samtengda pneumokokkafjölsykrubóluefninu. OPA GMT og IgG GMC gildi voru yfirleitt sambærileg hjá hópunum eftir 12 mánuði fyrir 13 sermisgerðirnar sem eru í báðum bóluefnunum og hærri fyrir viðbótarsermisgerðirnar tvær hjá þeim sem fengu Vaxneuvance.

Fullorðnir sem áður hafa fengið pneumokokkabólusetningu

Í tvíblindri lýsandi rannsókn (Protocol 007) var 253 einstaklingum ≥ 65 ára sem áður höfðu fengið bólusetningu með PPV23 a.m.k. einu ári fyrir þátttöku í rannsókninni slembiraðað til að fá Vaxneuvance eða 13-gilda samtengda pneumokokkafjölsykrubóluefnið.

IgG GMC gildi og OPA GMT gildi voru yfirleitt sambærileg hjá bólusetningarhópnum tveimur fyrir 13 sameiginlegu sermisgerðirnar og hærri í Vaxneuvance hópnum fyrir viðbótarsermisgerðirnar tvær.

Í klínískri rannsókn þar sem annað samtengt pneumokokkabóluefni var gefið ≤ 1 ári eftir PPV23 kom minnkuð ónæmissvörun í ljós við algengum sermisgerðum samanborið við ónæmissvörun sem kom fram þegar samtengt pneumokokkabóluefni var gefið annaðhvort eingöngu eða á undan PPV23. Klínísk þýðing þessa er ekki þekkt.

Klínísk ónæmingargeta hjá sérstökum sjúklingahópum

Börn með HIV

Í tvíblindri lýsandi rannsókn (Protocol 030) var Vaxneuvance metið hjá 203 börnum frá 6 ára til yngri en 18 ára sem voru með HIV. Þar af voru 17 (8,4%) með CD4+ T-frumufjöldi < 500 frumur/ μ l og HIV RNA í plasma < 50.000 eintök/ml. Í þessari rannsókn var 407 þátttakendum slembiraðað til að fá stakan skammt, annaðhvort af Vaxneuvance eða 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefninu, og síðan PPV23 2 mánuðum síðar. Vaxneuvance var ónæmisvekjandi fyrir allar 15 sermisgerðirnar í Vaxneuvance samkvæmt mati á sértækum IgG GMC og OPA GMT gildum eftir sermisgerð 30 dögum eftir bólusetningu. Sértæk IgG GMC og OPA GMT gildi eftir sermisgerð voru yfirleitt sambærileg fyrir sameiginlegu sermisgerðirnar 13 og hærri fyrir viðbótarsermisgerðirnar 2 (22F og 33F). Eftir gjöf PPV23 í kjölfarið voru IgG GMC og OPA GMT gildi yfirleitt sambærileg hjá bólusetningarhópnum tveimur fyrir allar 15 sermisgerðirnar í Vaxneuvance 30 dögum eftir bólusetningu.

Fullorðnir með HIV

Í tvíblindri lýsandi rannsókn (Protocol 018) var 302 einstaklingum ≥ 18 ára sem höfðu ekki fengið pneumokokkabóluefni áður og eru með HIV með CD4+ T-frumufjöldi ≥ 50 frumur/ μ l og HIV RNA í plasma < 50.000 eintök/ml slembiraðað til að fá Vaxneuvance eða 13-gilda samtengda pneumokokkafjölskrubóluefnið og PPV23 tveimur mánuðum síðar. Meirihluti þátttakenda var með CD4+ T-frumufjöldi ≥ 200 frumur/ μ l; 4 (1,3%) voru með CD4+ T-frumufjöldi ≥ 50 til < 200 frumur/ μ l, 152 (50,3%) voru með CD4+ T-frumufjöldi ≥ 200 til < 500 frumur/ μ l og 146 (48,3%) voru með CD4+ T-frumufjöldi ≥ 500 frumur/ μ l.

Vaxneuvance kallaði fram ónæmissvörun við öllum 15 sermisgerðunum í bóluefninu, metið samkvæmt OPA GMT og IgG GMC gildum 30 dögum eftir bólusetningu. Ónæmissvörun sem sást hjá HIV-sýktum þátttakendum var ávallt lægri en hjá heilbrigðum þátttakendum en sambærileg hjá báðum bólusetningarhópnum fyrir utan sermisgerð 4. OPA GMT gildi og IgG GMC gildi fyrir sermisgerð 4 var lægra fyrir Vaxneuvance. Eftir gjöf PPV23 í kjölfarið voru OPA GMT gildi og IgG GMC gildi yfirleitt sambærileg hjá bólusetningarhópnum tveimur fyrir allar 15 sermisgerðirnar.

Börn með sigðkornasjúkdóm

Í tvíblindri lýsandi rannsókn (Protocol 023) var Vaxneuvance metið hjá börnum frá 5 ára til yngri en 18 ára með sigðkornasjúkdóm. Í þessari rannsókn höfðu þátttakendur hugsanlega fengið hefðbundin pneumokokkabóluefni fyrstu tvö æviárin en höfðu ekki fengið pneumokokkabóluefni síðustu 3 árin áður en þátttaka hófst í rannsókninni. Alls var 104 þátttakendum slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá stakan skammt, annaðhvort af Vaxneuvance eða 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefninu. Vaxneuvance var ónæmisvekjandi fyrir allar 15 sermisgerðirnar í Vaxneuvance, samkvæmt mati á sértækum IgG GMC og OPA GMT gildum eftir sermisgerð 30 dögum eftir bólusetningu. Sértæk IgG GMC og OPA GMT gildi eftir sermisgerð voru yfirleitt sambærileg hjá bólusetningarhópnum tveimur fyrir sameiginlegu sermisgerðirnar 13 og hærri með Vaxneuvance fyrir viðbótarsermisgerðirnar tvær, 22F og 33F.

Börn og fullorðnir sem hafa fengið blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu

Í tvíblindri lýsandi rannsókn (Protocol 022) var Vaxneuvance metið hjá fullorðnum og börnum ≥ 3 ára sem gengist höfðu undir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu 3 til 6 mánuðum áður en þátttaka hófst. Í rannsókninni var 277 þátttakendum slembiraðað til að fá 3 skammta af Vaxneuvance eða 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefninu sem voru gefnir með mánaðar millibili. Tólf mánuðum eftir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðsluna fengu þátttakendur sem ekki voru með

langvinna hýsilsótt (chronic graft-versus-host disease, cGvHD) stakan skammt af PPV23 og þeir sem voru með langvinna hýsilsótt fengu fjórða skammtinn af annaðhvort Vaxneuvance eða 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefninu. Vaxneuvance var ónæmisvekjandi fyrir allar 15 sermisgerðirnar í bóluefninu hjá þeim sem höfðu gengist undir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu samkvæmt mati á IgG GMC og OPA GMT gildum 30 dögum eftir þriðja skammtinn af Vaxneuvance. Sértek IgG GMC og OPA GMT gildi eftir sermisgerð voru yfirleitt sambærileg hjá bólusetningarhópunum tveimur fyrir sameiginlegu sermisgerðirnar 13 og hærri með Vaxneuvance fyrir viðbótarsermisgerðirnar tvær (22F og 33F). Ennfremur hjá þátttakendum sem fengu annaðhvort Vaxneuvance eða 13-gilda samtengda pneumokokkabóluefnið tólf mánuðum eftir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu voru IgG GMC og OPA GMT gildi 30 dögum eftir bólusetningu yfirleitt sambærileg hjá bólusetningarhópunum tveimur fyrir sameiginlegu sermisgerðirnar 13 og hærri með Vaxneuvance fyrir viðbótarsermisgerðirnar tvær (22F og 33F). Hjá þátttakendum sem fengu PPV23 tólf mánuðum eftir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu voru IgG GMC og OPA GMT gildi 30 dögum eftir bólusetningu yfirleitt sambærileg hjá bólusetningarhópunum tveimur fyrir allar 15 sermisgerðirnar í Vaxneuvance.

5.2 Lyfjahlvörf

Á ekki við.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Gjöf Vaxneuvance hjá kvenkyns rottum hafði engin áhrif á mökun, frjósemi, þroska fósturvísis/fósturs eða þroska afkvæmisins.

Þegar Vaxneuvance var gefið unगाfullum rottum greindust mótefni fyrir allar 15 sermisgerðir hjá afkvæmunum. Þetta var rakið til flutnings mótefna frá móður yfir fylgju á meðgöngu og hugsanlega við mjólkurgjöf.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð (NaCl)
L-histidín
Pólýsorbit 20
Vatn fyrir stungulyf

Sjá ónæmisglæði í kafla 2.

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).
Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í öskjunni til varnar gegn ljósi.

Vaxneuvance á að gefa eins fljótt og hægt er eftir að það er tekið úr kæli.

Komi til tímabundinna hitastigsfrávika benda gögn um stöðugleika til þess að Vaxneuvance sé stöðugt við hitastig allt að 25°C í 48 klst.

6.5 Gerð íláts og innihald

0,5 ml dreifa í áfylltri sprautu (gler af gerð I) með stimpiltappa (úr latexfríu brómóbútylgúmmí) og sprotahettu (úr latexfríu stýrenbútadiengúmmí eða latexfríu ísópren brómóbútylgúmmí).

Pakkningastærðir með 1 eða 10 áfylltum sprautum, annaðhvort án nála, með 1 stakri nál, eða 2 stökum nálum.

Fjölþakning inniheldur 50 (5 þakningar með 10) áfylltar sprautur án nála.

Ekki er víst að allar þakningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

- Bóluefnið á að nota eins og það kemur fyrir.
- Rétt fyrir notkun á að halda sprautunni láréttri og hrista hana duglega til þess að dreifan verði ópallýsandi. Ekki nota bóluefnið ef dreifan verður ekki einsleit.
- Skoðið dreifuna með tilliti til agna og eðlilegs litar fyrir gjöf. Fargið bóluefninu ef agnir eru til staðar og/eða ef litur virðist óeðlilegur.
- Festið á nál með Luer lock tengingu með því að snúa henni réttisælis þar til nálin er örugglega fest á sprautuna.
- Sprautið lyfinu strax í vöðva (i.m.), helst að framanverðu og hliðlægt í læri hjá ungbörnum eða í axlarvöðva upphandleggs hjá börnum og fullorðnum.
- Gætið varúðar til að forðast skaða vegna nálarstungu fyrir slysi.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 13. desember 2021.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

<{MM/ÁÁÁÁ}>

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

MSD International GmbH
Brinny, Innishannon
County Cork
Írland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskytt.

- **Opinber lokasamþykkt**

Samkvæmt ákvæðum 114. greinar í tilskipun 2001/83/EB annast opinber rannsóknarstofa eða rannsóknarstofa sem tilnefnd er til þess, opinbera lokasamþykkt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Rannsókn V114-032: Til að meta virkni V114 við að koma í veg fyrir bráða miðeyrnabólgu (Acute Otitis Media; AOM) af völdum pneumokokka af bóluefnisgerð (vaccine type; VT) hjá börnum.	Lokarannsóknarskýrslu skal skila fyrir 2. ársfjórðung 2027

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA – Áfyllt sprautu

1. HEITI LYFS

Vaxneuvance stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu
Samtengt pneumokokkafjölsykrubóluefni (15-gilt, aðsogað)

2. VIRK(T) EFNI

Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur 2 míkróg af pneumokokkafjölsykrungum fyrir sermisgerðir 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F og 4 míkróg fyrir sermisgerð 6B tengt CRM₁₉₇ flutningspróteini, aðsogað á álfosfat ónæmisglæði. Einn skammtur inniheldur 125 míkróg Al³⁺.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Natríumklóríð, L-histidín, pólýsorbit 20, vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, dreifa

1 áfyllt sprautu (0,5 ml) án nálar

10 áfylltar sprautur (0,5 ml) án nálar

1 áfyllt sprautu(0,5 ml) + 1 stök nál

10 áfylltar sprautur (0,5 ml) + 10 stakar nálar

1 áfyllt sprautu(0,5 ml) + 2 stakar nálar

10 áfylltar sprautur (0,5 ml) + 20 stakar nálar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Hristið duglega rétt fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í vöðva

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.
Geymið sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1591/001 - pakkning með 1 áfylltri sprautu án nálar
EU/1/21/1591/002 - pakkning með 10 áfylltum sprautum án nálar
EU/1/21/1591/003 - pakkning með 1 áfylltri sprautu + 1 stök nál
EU/1/21/1591/004 - pakkning með 10 áfylltum sprautum + 10 stakar nálar
EU/1/21/1591/005 - pakkning með 1 áfylltri sprautu + 2 stakar nálar
EU/1/21/1591/006 - pakkning með 10 áfylltum sprautum + 20 stakar nálar

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI UMBÚÐIR ÁN BLUE BOX – Fjölpakking

1. HEITI LYFS

Vaxneuvance stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu
Samtengt pneumokokkafjölsykrubóluefni (15-gilt, aðsogað)

2. VIRK(T) EFNI

Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur 2 míkróg af pneumokokkafjölsykrungum fyrir sermisgerðir 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F og 4 míkróg fyrir sermisgerð 6B tengt CRM₁₉₇ flutningspróteini, aðsogað á álfosfat ónæmisglæði. Einn skammtur inniheldur 125 míkróg Al³⁺.

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Natríumklóríð, L-histidín, pólýsorbit 20, vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, dreifa

10 áfylltar sprautur (0,5 ml) án nála. Ekki má selja einingar úr fjölpakkingu.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Hristið duglega rétt fyrir notkun.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í vöðva

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.
Geymið sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1591/007

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA MEÐ BLUE BOX – Fjölpakking

1. HEITI LYFS

Vaxneuvance stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu
Samtengt pneumokokkafjölsykrubóluefni (15-gilt, aðsogað)

2. VIRK(T) EFNI

Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur 2 míkróg af pneumokokkafjölsykrungum fyrir sermisgerðir 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F og 4 míkróg fyrir sermisgerð 6B tengt CRM₁₉₇ flutningspróteini, aðsogað á álfosfat ónæmisglæði. Einn skammtur inniheldur 125 míkróg Al³⁺.

3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: Natríumklóríð, L-histidín, pólýsorbit 20, vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, dreifa

Fjölpakking: 50 (5 pakkingar með 10) áfylltar sprautur (0,5 ml) án nála.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Hristið duglega rétt fyrir notkun.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til notkunar í vöðva

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

Geymið sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/21/1591/007 50 áfylltar sprautur án nála (5 pakkningar með 10)

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MIDI – Áfyllt sprauta

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Vaxneuvance
samtengt pneumokokkafjölsykrubóluefni (15-gilt, aðsogað)
Stungulyf, i.m.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Hristið duglega rétt fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 skammtur (0,5 ml)

6. ANNAÐ

MSD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Vaxneuvance stungulyf, dreifa í áfylltri sprautu samtengt pneumokokkafjölsýkrubóluefni (15-gilt, aðsogað)

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Vaxneuvance og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Vaxneuvance
3. Hvernig nota á Vaxneuvance
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Vaxneuvance
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Vaxneuvance og við hverju það er notað

Vaxneuvance er pneumokokkabóluefni gefið:

- **börnum frá 6 vikna til yngri en 18 ára** til varnar gegn sjúkdómum á borð við sýkingu í lungum (lungnabólgu), bólgu í himnum sem þekja heila og mænu (heilahimnubólgu), alvarlega sýkingu í blóði (blóðsýkingu) og sýkingar í eyrum (bráðaeyrnabólgu),
- **einstaklingum 18 ára og eldri** til varnar gegn sjúkdómum á borð við sýkingu í lungum (lungnabólgu), bólgu í himnum sem þekja heila og mænu (heilahimnubólgu) og alvarlega sýkingu í blóði (blóðsýkingu) af völdum 15 gerða bakteríu sem nefnist *Streptococcus pneumoniae* eða pneumokokkar.

2. Áður en byrjað er að nota Vaxneuvance

Ekki má nota Vaxneuvance

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju öðru innihaldsefni bóluefnisins (talin upp í kafla 6) eða fyrir einhverju bóluefni sem inniheldur barnaveikitoxíð.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Vaxneuvance er notað ef:

- um er að ræða veiklað ónæmiskerfi (sem þýðir að líkaminn á erfðara með að verjast sýkingum) eða ef þú eða barnið takið ákveðin lyf sem veikja ónæmiskerfið (t.d. ónæmisbælandi lyf eða stera).
- þú eða barnið eruð með háan hita eða alvarlega sýkingu. Í slíkum tilvikum gæti þurft að fresta bólusetningu þangað til þér eða barninu er batnað. Hins vegar er vægur hiti eða sýking (t.d. kvef) í sjálfu sér ekki ástæða til að fresta bólusetningu.
- þú eða barnið eruð með blæðingarvandamál, fáíð marbletti af litlu tilefni eða takið lyf til að koma í veg fyrir blóðtappa.

Ef um er að ræða ungbarn skal einnig láta lækinn vita ef það er fyrirburi (fæddist fyrir tímann).

Eins og á við um öll bóluefni er ekki víst að Vaxneuvance veiti öllum sem eru bólusettir fullkomna vörn.

Notkun annarra lyfja/bóluefna samhliða Vaxneuvance

Barnið má fá Vaxneuvance samtímis öðrum reglubundnum bóluefnum fyrir börn.

Hjá fullorðnum má gefa Vaxneuvance samhliða bóluefni gegn influensu (óvirksjuðu influensubóluefni).

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita ef:

- þú eða barnið notið, hafið nýlega notað eða munið hugsanlega nota lyf sem fengin eru gegn lyfseðli (t.d. ónæmisbælandi lyf eða stera sem geta veikt ónæmiskerfið) eða einhver lyf sem fengin eru án lyfseðils.
- þú eða barnið hafið nýlega fengið eða fyrirhugað er að fá annað bóluefni.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingi áður en þér er gefið bóluefnið.

Akstur og notkun véla

Vaxneuvance hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Nokkur þeirra viðbragða sem minnst er á í kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“ geta þó haft tímabundin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Vaxneuvance inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Vaxneuvance

Láttu lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing vita ef þú eða barnið hafið fengið pneumokokkabóluefni áður.

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur gefur bóluefnið í vöðva á handlegg hjá þér eða í vöðva á handlegg eða fótlegg hjá barninu.

Ungbörn og börn frá 6 vikna til yngri en 2 ára

Barnið á að fá frumbólusetningu með 2 inndælingum af bóluefninu og síðan örvunarskammt.

- Fyrstu inndælinguna má gefa frá 6 vikna aldri.
- Önnur inndæling er gefin 2 mánuðum síðar.
- Þriðja inndælingin (örvunarskammtur) verður gefin við 11 til 15 mánaða aldur.

Í hvert skipti verður látið vita hvenær barnið á að koma í næstu inndælingu.

Byggt á opinberum tilmælum í viðkomandi landi er hugsanlegt að veitandi heilbrigðisþjónustu styðjist við aðra áætlun þar sem 3 inndælingar eru gefnar og síðan örvunarskammtur. Ræddu við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing til að fá frekari upplýsingar.

Fyrirburar (fæddir fyrir 37 vikna meðgöngu)

Barnið á að fá frumbólusetningu með 3 inndælingum af bóluefninu og síðan örvunarskammt.

- Fyrstu inndælinguna má gefa frá 6 vikna aldri.
- Önnur og þriðja inndæling eru gefnar eftir það, en 4 til 8 vikur þurfa að líða milli skammta.
- Fjórða inndælingin (örvunarskammtur) verður gefin við 11 til 15 mánaða aldur.

Ungbörn, börn og unglingar sem fá fyrstu bólusetningu við 7 mánaða aldur eða eldri

Ungbörn frá 7 mánaða til yngri en 12 mánaða skulu fá alls 3 inndælingar. Fyrstu tvær inndælingarnar verða gefnar með a.m.k. eins mánaðar millibili. Þriðja inndælingin (örvunarskammtur) verður gefin eftir 12 mánaða aldur og a.m.k. 2 mánuðum seinna en önnur inndæling.

Börn frá 12 mánaða til yngri en 2 ára skulu fá alls 2 inndælingar. Inndælingarnar tvær verða gefnar með a.m.k. 2 mánaða millibili.

Börn og unglingar frá 2 ára til yngri en 18 ára skulu fá 1 inndælingu.

Fullorðnir

Fullorðnir skulu fá 1 inndælingu.

Sérstakir sjúklingahópar

Eina eða fleiri inndælingar af Vaxneuvance má gefa þeim sem eru með einn eða fleiri undirliggjandi sjúkdóma sem auka hættu á pneumokokkasýkingu (t.d. einstaklingum með sigðkornasjúkdóm eða alnæmisveiru [HIV] eða einstaklingum sem hafa fengið stofnfrumuígræðslu).

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll bóluefni getur Vaxneuvance valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Leitaðu tafarlaust læknishjálpar ef þú eða barnið fáið einkenni ofnæmisviðbragða sem geta m.a. verið:

- Hvæsandi öndunarhljóð eða öndunarerfiðleikar
- Þroti í andliti, vörum eða tungu
- Ofsakláði
- Útbrot

Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram eftir notkun Vaxneuvance hjá ungbörnum, börnum og unglingum:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Hiti (líkamshiti sem nemur 38°C eða meira, hjá þeim sem eru 6 vikna til yngri en 2 ára)
- Pírringur (hjá þeim sem eru 6 vikna til yngri en 2 ára)
- Svefnhöfgi (hjá þeim sem eru 6 vikna til yngri en 2 ára)
- Verkir, roði eða þroti á stungustað
- Minnkuð matarlyst (hjá þeim sem eru 6 vikna til yngri en 2 ára)
- Hersli á stungustað (hjá þeim sem eru 6 vikna til yngri en 2 ára)
- Vöðvaverkir (hjá þeim sem eru 2 ára til yngri en 18 ára)
- Þreytutilfinning (hjá þeim sem eru 2 ára til yngri en 18 ára)
- Höfuðverkur (hjá þeim sem eru 2 ára til yngri en 18 ára)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Hersli á stungustað (hjá þeim sem eru 2 ára til yngri en 18 ára)
- Ofsakláði
- Hiti (líkamshiti sem nemur 38°C eða meira, hjá þeim sem eru 2 ára til yngri en 18 ára)
- Uppköst (hjá þeim sem eru 6 vikna til yngri en 2 ára)
- Útbrot (hjá þeim sem eru 6 vikna til yngri en 2 ára)
- Pírringur (hjá þeim sem eru 2 ára til yngri en 18 ára)
- Svefnhöfgi (hjá þeim sem eru 2 ára til yngri en 18 ára)
- Minnkuð matarlyst (hjá þeim sem eru 2 ára til yngri en 18 ára)
- Mar á stungustað
- Ógleði (hjá þeim sem eru 2 ára til yngri en 18 ára)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Uppköst (hjá þeim sem eru 2 ára til yngri en 18 ára)

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Útbrot (hjá þeim sem eru 2 ára til yngri en 18 ára)

Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram eftir notkun Vaxneuvance hjá fullorðnum:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Sárauki, bólga eða roði á stungustað
- Þreyta
- Vöðvaverkir
- Höfuðverkur
- Liðverkir (hjá þeim sem eru 18 til 49 ára)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Liðverkir (hjá þeim sem eru 50 ára og eldri)
- Ógleði (hjá þeim sem eru 18 til 49 ára)
- Hiti (hjá þeim sem eru 18 til 49 ára)
- Kláði á stungustað
- Sundl (hjá þeim sem eru 18 til 49 ára)
- Hrollur (hjá þeim sem eru 18 til 49 ára)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Hiti (hjá þeim sem eru 50 ára og eldri)
- Hiti á stungustað
- Mar á stungustað
- Sundl (hjá þeim sem eru 50 ára og eldri)
- Ógleði (hjá þeim sem eru 50 ára og eldri)
- Uppköst
- Hrollur (hjá þeim sem eru 50 ára og eldri)
- Útbrot

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Ofnæmisviðbrögð eins og ofsakláði, bólga í tungu, húðroði og herpingur í hálsi

Þessar aukaverkanir eru yfirleitt vægar og vara stutt.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækningu, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Vaxneuvance

Geymið bóluefnið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota bóluefnið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og miðanum á sprautinni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa. Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Vaxneuvance á að gefa eins fljótt og hægt er eftir að það er tekið úr kæli. Við aðstæður þar sem Vaxneuvance er geymt utan kælis tímabundið er bóluefnið samt sem áður stöðugt við hitastig allt að 25°C í 48 klukkustundir.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Vaxneuvance inniheldur

Virku innihaldsefnin eru:

- bakteríusykrungar úr pneumokokkum af gerð 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F og 33F (2,0 míkróg af hverri gerð);
- bakteríusykrungur úr pneumokokkum af gerð 6B (4,0 míkróg).

Hver bakteríusykrungur er tengdur flutningspróteini (CRM₁₉₇). Bakteríusykrungarnir og flutningspróteinið eru ekki lifandi og valda ekki sjúkdómi.

Einn skammtur (0,5 ml) inniheldur u.þ.b. 30 míkróg flutningsprótein, aðsogað á álfosfat (125 míkróg ál [Al³⁺]). Álfosfat er í bóluefninu sem ónæmisglæðir. Ónæmisglæðar eru til staðar til að bæta ónæmissvörun bóluefnisins.

Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð (NaCl), L-histidín, pólýsorbit 20 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Vaxneuvance og pakkningastærðir

Vaxneuvance er ópallýsandi stungulyf, dreifa í stakskammta áfylltri sprautu (0,5 ml). Vaxneuvance er fánlegt í pakkningum með 1 eða 10 stk., annaðhvort án nála, með 1 stakri nál eða 2 stökum nálum. Vaxneuvance er einnig fánlegt í fjölpakkingu með 5 öskjum, hver með 10 áfylltum sprautum án nála.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370.5.2780.247
msd_lietuva@merck.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36.1.888.5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386.1.520.4201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371.67364.224
msd_lv@merck.com

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í {MM/ÁÁÁÁ}

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

<----->

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Vaxneuvance má ekki gefa í æð.

- Rétt fyrir notkun á að halda sprautunni láréttri og hrista hana duglega til þess að dreifan verði ópallýsandi. Ekki nota bóluefnið ef dreifan verður ekki einsleit.
- Skoðið dreifuna með tilliti til agna og eðlilegs litar fyrir gjöf. Fargið bóluefninu ef agnir eru til staðar og/eða ef litur virðist óeðlilegur.
- Festið á nál með Luer lock tengingu með því að snúa henni réttisælis þar til nálin er örugglega fest á sprautuna.
- Sprautið lyfinu strax í vöðva (i.m.), helst að framanverðu og hliðlægt í læri hjá ungbörnum eða í axlarvöðva upphandleggs hjá börnum og fullorðnum.
- Gætið varúðar til að forðast skaða vegna nálarstungu fyrir slysi.

Engar upplýsingar liggja fyrir um gjöf í húð.

Vaxneuvance má ekki blanda við önnur bóluefni í sömu sprautu.

Vaxneuvance má gefa samhliða öðrum reglubundnum bóluefnum fyrir börn. Vaxneuvance má gefa samhliða árstíðabundnu fjörgildu influensubóluefni (klofin, deydd veirueind) hjá fullorðnum. Þegar mismunandi bóluefni til inndælingar eru gefin skal ávallt nota mismunandi stungustaði við bólusetninguna.

Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Vaxneuvance á að gefa eins fljótt og hægt er eftir að það er tekið úr kæli.

Komi til tímabundinna hitastigsfrávika, benda gögn um stöðugleika til þess að Vaxneuvance sé stöðugt við hitastig allt að 25°C í 48 klukkustundir.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.