

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Vaxneuvance injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte  
Vaksine mot pneumokokkinfeksjoner (polysakkarid, konjugert, 15-valent, adsorbert)

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 dose (0,5 ml) inneholder:

|                                                     |               |
|-----------------------------------------------------|---------------|
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 1 <sup>1,2</sup>   | 2.0 mikrogram |
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 3 <sup>1,2</sup>   | 2.0 mikrogram |
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 4 <sup>1,2</sup>   | 2.0 mikrogram |
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 5 <sup>1,2</sup>   | 2.0 mikrogram |
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 6A <sup>1,2</sup>  | 2.0 mikrogram |
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 6B <sup>1,2</sup>  | 4.0 mikrogram |
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 7F <sup>1,2</sup>  | 2.0 mikrogram |
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 9V <sup>1,2</sup>  | 2.0 mikrogram |
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 14 <sup>1,2</sup>  | 2.0 mikrogram |
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 18C <sup>1,2</sup> | 2.0 mikrogram |
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 19A <sup>1,2</sup> | 2.0 mikrogram |
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 19F <sup>1,2</sup> | 2.0 mikrogram |
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 22F <sup>1,2</sup> | 2.0 mikrogram |
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 23F <sup>1,2</sup> | 2.0 mikrogram |
| Pneumokokk-polysakkarid serotype 33F <sup>1,2</sup> | 2.0 mikrogram |

<sup>1</sup>Konjugert til CRM<sub>197</sub>-bærerprotein. CRM<sub>197</sub> er et ikke-toksisk mutant av difteritoksin (med opprinnelse fra *Corynebacterium diphtheriae* C7) uttrykt rekombinant i *Pseudomonas fluorescens*.

<sup>2</sup>Adsorbert på aluminiumfosfat-adjuvans.

1 dose (0,5 ml) inneholder 125 mikrogram aluminium (Al<sup>3+</sup>) og cirka 30 mikrogram CRM<sub>197</sub> - bærerprotein.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon (injeksjonsvæske).  
Vaksinen er en blakket suspensjon.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

Vaxneuvance er indisert til aktiv immunisering for forebygging av invasiv sykdom, pneumoni og akutt mellomørebetennelse forårsaket av *Streptococcus pneumoniae* hos spedbarn, barn og ungdom fra 6 uker opp til 18 år.

Vaxneuvance er indisert til aktiv immunisering til forebygging av invasiv sykdom og pneumoni forårsaket av *Streptococcus pneumoniae* hos personer fra 18 år og eldre.

Se pkt. 4.4 og 5.1 for informasjon om beskyttelse mot spesifikke pneumokokkserotyper.

Bruk av Vaxneuvance bør være i samsvar med offisielle anbefalinger.

## 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

### Dosering

| <b>Rutinemessig vaksinasjonsplan hos spedbarn og barn i alderen 6 uker opp til 2 år</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>To-dose primærserie etterfulgt av en boosterdose</i>                                 | Det anbefalte vaksinasjonsregimet består av 3 doser Vaxneuvance, hver på 0,5 ml. Den første dosen kan gis så tidlig som ved 6 ukers alder, med en andre dose administrert 8 uker senere. Den tredje (booster) dosen anbefales mellom 11 og 15 måneders alder.                                                                                                   |
| <i>Tre-dose primærserie etterfulgt av en boosterdose</i>                                | Et vaksinasjonsregime bestående av 4 doser Vaxneuvance, hver på 0,5 ml, kan gis. Denne primærserien består av 3 doser, med den første dosen gitt så tidlig som ved 6 ukers alder, med et intervall på 4 til 8 uker mellom dosene i primærserien. Den fjerde (booster) dosen anbefales mellom 11 og 15 måneders alder og minst 2 måneder etter den tredje dosen. |
| <i>Premature spedbarn (&lt; 37 uker svangerskap ved fødselen)</i>                       | Det anbefalte vaksinasjonsregimet består av en tre-dose primærserie av Vaxneuvance etterfulgt av en fjerde (booster) dose, hver på 0,5 ml, som per tre-dose primærserie etterfulgt av en boosterdose-dosering (se pkt. 4.4 og 5.1).                                                                                                                             |
| <i>Tidligere vaksinasjon med en annen pneumokokk-konjugatvaksine</i>                    | Spedbarn og barn som har begynt vaksinasjon med en annen pneumokokk-konjugatvaksine kan bytte til Vaxneuvance når som helst i planen (se pkt. 5.1).                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Innhentingsvaksinasjonsplan for barn fra 7 måneder opp til 18 år</b>                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Ikke-vaksinerte spedbarn fra 7 måneder opp til 12 måneder</i>                        | 3 doser, hver på 0,5 ml, med de to første dosene gitt med minst 4 ukers mellomrom. En tredje (booster) dose anbefales etter 12 måneders alder, atskilt fra den andre dosen med minst 2 måneder.                                                                                                                                                                 |
| <i>Ikke-vaksinerte barn fra 12 måneder opp til 2 år</i>                                 | 2 doser, hver på 0,5 ml, med et intervall på 2 måneder mellom dosene.                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <i>Ikke-vaksinerte eller ikke fullvaksinerte barn og ungdom fra 2 år opp til 18 år</i>  | 1 dose (0,5 ml).<br><br>Hvis en tidligere pneumokokk-konjugatvaksine ble administrert, bør det gå minst 2 måneder før administrering av Vaxneuvance.                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Vaksinasjonsplan for personer 18 år og eldre</b>                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Personer 18 år og eldre</i>                                                          | 1 dose (0,5 ml).<br><br>Behovet for revaksinering med en påfølgende dose Vaxneuvance er ikke fastslått.                                                                                                                                                                                                                                                         |

### Spesielle populasjoner

En eller flere doser av Vaxneuvance kan gis til personer som har en eller flere underliggende tilstander som predisponerer for pneumokokksykdom (som personer med sigdcellesykdom, personer med humant immunsviktvirus (hiv) smitte, mottakere av hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT),

eller immunkompetente personer i alderen 18 til 49 år med risikofaktorer for pneumokokksykdom; se pkt. 5.1).

#### Administrasjonsmåte

Vaksinen skal administreres ved intramuskulær injeksjon. Anbefalt område er den anterolaterale delen av låret hos spedbarn eller deltoidmuskelen i overarmen hos barn og voksne.

Ingen data er tilgjengelig for intradermal administrering.

For instruksjoner om håndtering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, eller overfor vaksiner som inneholder difteritoksoid.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

#### Forsiktighet relatert til administrasjonsmåte

Vaxneuvance skal ikke gis intravaskulært.

#### Anafylaksi

Som med alle vaksiner for injeksjon, skal hensiktmessig medisinsk behandling og overvåking alltid være lett tilgjengelig i tilfelle en sjelden anafylaktisk hendelse skulle oppstå etter administrering av vaksinen.

#### Samtidig sykdom

Vaksinasjon skal utsettes hos personer med akutt, alvorlig febersykdom eller akutt infeksjon. En pågående mild infeksjon og/eller lav feber bør ikke forsinke vaksinerings.

#### Trombocytopeni og koagulasjonsforstyrrelser

Som med andre intramuskulære injeksjoner, bør vaksinen gis med forsiktighet til personer som får antikoagulerende behandling, eller til personer med trombocytopeni eller koagulasjonsforstyrrelser som hemofili. Blødning eller blåmerker kan oppstå etter en intramuskulær administrering hos slike personer. Vaxneuvance kan gis subkutan hvis den potensielle fordelen klart oppveier risikoen (se pkt. 5.1).

#### Apné hos premature spedbarn

Den potensielle risikoen for apné, og behovet for respirasjonsovervåking i 48-72 timer, bør vurderes ved administrering av den primære vaksinasjonsserien til svært premature spedbarn (født  $\leq 28$  ukers svangerskap) og spesielt for de med en tidligere historie med respiratorisk umodenhet. Siden fordelen med vaksinasjon er høy hos denne spedbarnsgruppen bør vaksinasjon generelt ikke holdes tilbake eller utsettes.

### Immunkompromitterte personer

Immunkompromitterte personer, enten det skyldes bruk av immunundertrykkende behandling, en genetisk defekt, hiv-smitte eller andre årsaker, kan ha redusert antistoffrespons mot aktiv immunisering.

Sikkerhets- og immunogenisitetsdata for Vaxneuvance er tilgjengelige for personer med sigdcellesykdom, hiv-smitte, eller hematopoetisk stamcelletransplantasjon (se pkt. 5.1). Sikkerhets- og immunogenisitetsdata for Vaxneuvance er ikke tilgjengelige for personer i andre spesifikke immunkompromitterte grupper og vaksinasjon bør vurderes individuelt.

### Beskyttelse

Som med andre vaksiner, er det mulig at vaksinasjon med Vaxneuvance ikke fullt ut beskytter alle som vaksineres. Vaxneuvance vil kun beskytte mot *Streptococcus pneumoniae* serotyper som er inkludert i vaksinen (se pkt. 2 og 5.1).

### Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Forskjellige vaksiner for injeksjon skal alltid gis på separate injeksjonssteder.

Immunsupprimerende behandling kan redusere immunresponsen til vaksiner.

### Spedbarn og barn i alderen 6 uker opp til 2 år

Vaxneuvance kan gis samtidig med noen av følgende vaksineantigener, enten som monovalente eller kombinasjonsvaksiner: difteri, stivkrampe, kikhoste, poliomyelitt (serotype 1, 2 og 3), hepatitt A, hepatitt B, *Haemophilus influenzae* type b, meslinger, kuma, røde hunder, varicella- og rotavirusvaksine.

### Barn og ungdom fra 2 opp til 18 år

Det finnes ingen data om samtidig administrering av Vaxneuvance og andre vaksiner.

Data fra en klinisk studie etter markedsføring som evaluerte effekten av profylaktisk bruk av febernedssettende legemidler (ibuprofen og paracetamol) på immunresponsen til andre pneumokokkvaksiner tyder på at administrering av febernedssettende legemidler samtidig eller innen samme dag som vaksinasjon kan redusere immunresponsen etter spedbarnsserien. Responser på booster-dosen administrert ved 12 måneder var upåvirket. Den kliniske betydningen av denne observasjonen er ukjent.

### Voksne

Vaxneuvance kan gis samtidig med sesongbasert kvadrivalente influensavaksiner (splittvirus, inaktivert). Det finnes ingen data om samtidig administrering av Vaxneuvance og andre vaksiner.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Graviditet

Det er begrenset erfaring med bruk av Vaxneuvance hos gravide.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til graviditet, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3).

Administrering av Vaxneuvance under graviditet skal kun vurderes når potensielle fordeler oppveier eventuell potensiell risiko for mor og foster.

### Amming

Det er ukjent om Vaxneuvance blir skilt ut i morsmelk hos mennesker.

### Fertilitet

Ingen data er tilgjengelig fra mennesker som viser effekten av Vaxneuvance på fertilitet. Dyrestudier hos hunnrotter indikerer ingen skadelige effekter (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Vaxneuvance har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Imidlertid, kan noen av bivirkningene, nevnt under pkt. 4.8 «Bivirkninger», midlertidig påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Sammendrag av sikkerhetsprofil

#### Pediatrisk populasjon

##### Spedbarn og barn i alderen 6 uker opp til 2 år

Sikkerheten til Vaxneuvance hos friske spedbarn, inkludert premature spedbarn (fra 6 ukers alder ved første vaksinasjon) og barn (11 til 15 måneders alder) ble vurdert som et 3-dose- eller 4-doseregime i 5 kliniske studier med totalt 7 229 deltakere.

Alle 5 studiene evaluerte sikkerheten til Vaxneuvance når den ble administrert samtidig med andre rutinemessige pediatriske vaksiner. I disse studiene fikk 4 286 deltakere et komplett regime med Vaxneuvance, 2 405 deltakere fikk et komplett regime med den 13-valente pneumokokk-konjugatvaksinen (PCV) og 538 deltakere fikk Vaxneuvance når den ble brukt til å fullføre et regime initiert med den 13-valente PCV (blandet dose-regime).

De hyppigste bivirkningene var feber  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (75,2 %), irritabilitet (74,5 %), somnolens (55,0 %), smerter på injeksjonsstedet (44,4 %), erytem på injeksjonsstedet (41,7 %), nedsatt appetitt (38,2 %), indurasjon på injeksjonsstedet (28,3 %), og hevelse på injeksjonsstedet (28,2 %) basert på resultater fra 3 589 deltakere (tabell 1), unntatt deltakere som fikk et blandet doseregime. Flertallet av de forespurte bivirkningene var milde til moderate (basert på intensitet eller størrelse) og av kort varighet ( $\leq 3$  dager). Alvorlige reaksjoner (definert som å være ekstremt engstelig eller ute av stand til å utføre vanlige aktiviteter eller størrelse på reaksjonen på injeksjonsstedet  $> 7,6$  cm) oppstod hos  $\leq 3,5$  % av spedbarn og barn etter en dose, med unntak av irritabilitet som forekom hos 11,4 % av deltakerne.

##### Barn og ungdom fra 2 opp til 18 år

Sikkerheten til Vaxneuvance hos friske barn og ungdom ble vurdert i en studie som inkluderte 352 deltakere fra 2 opp til 18 år, hvorav 177 fikk en enkelt dose Vaxneuvance. I denne alderskohorten hadde 42,9 % av alle deltakerne en historie med tidligere vaksinasjon med en pneumokokk-konjugatvaksine med lavere valens.

De hyppigste bivirkningene var smerter på injeksjonsstedet (54,8 %), myalgi (23,7 %), hevelse på injeksjonsstedet (20,9 %), erytem på injeksjonsstedet (19,2 %), fatigue (15,8 %), hodepine (11,9 %), indurasjon på injeksjonsstedet (6,8 %) og feber  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  (5,6 %) (tabell 1). Flertallet av de forespurte bivirkningene var milde til moderate (basert på intensitet eller størrelse) og av kort varighet ( $\leq 3$  dager). Alvorlige reaksjoner (definert som ekstremt engstelig eller ute av stand til å utføre vanlige

aktiviteter eller størrelse på reaksjonen på injeksjonsstedet > 7,6 cm) oppstod hos  $\leq 4,5$  % av barn og ungdom.

### Voksne 18 år og eldre

Sikkerheten av Vaxneuvance hos friske og immunkompetente voksne ble vurdert i 6 kliniske studier av 7 136 voksne i alder  $\geq 18$  år. En ytterligere klinisk studie vurderte 302 hiv-smittede voksne  $\geq 18$  år. Vaxneuvance ble gitt til 5 630 voksne; 1 241 var i alder 18 til 49 år, 1 911 var i alder 50 til 64 år, og 2 478 var i alder 65 år og eldre. Av de som fikk Vaxneuvance var 1 134 immunkompetente voksne i alderen 18 til 49 år som ikke hadde risikofaktorer ( $n = 285$ ), som hadde 1 risikofaktor ( $n = 620$ ) eller  $\geq 2$  ( $n = 229$ ) risikofaktorer for pneumokokksykdom og 152 var hiv-smittede voksne  $\geq 18$  år. I tillegg var 5 253 voksne pneumokokkvaksine-naive og 377 voksne var tidligere vaksinert med 23-valent pneumokokkpolysakkaridvaksine (PPV23) minst 1 år før studiestart.

De mest vanlige rapporterte bivirkningene etter vaksinerings med Vaxneuvance ble anmodet. I den samlede analysen av de 7 studiene var de hyppigste bivirkningene smerter på injeksjonsstedet (64,1 %), fatigue (23,4 %), myalgi (20,7 %), hodepine (17,3 %), hevelse på injeksjonsstedet (15,8 %), erytem på injeksjonsstedet (10,4 %) og artralgi (7,9 %) (tabell 1). De fleste av de meldte bivirkningene var milde (basert på intensitet eller størrelse) og av kort varighet ( $\leq 3$  dager), alvorlige reaksjoner (definert som en hendelse som forhindrer normal daglig aktivitet eller størrelse på reaksjonen på injeksjonsstedet > 10 cm) oppstod hos  $\leq 1,5$  % av voksne på tvers av det kliniske programmet.

Eldre voksne rapporterte færre bivirkninger enn yngre voksne, uavhengig av vaksinasjonsgruppe.

### Bivirkningstabell

I kliniske studier hos voksne, ble lokale og systemiske bivirkninger anmodet daglig etter vaksinerings i henholdsvis 5 og 14 dager, og hos spedbarn, barn og ungdom opp til 14 dager etter vaksinasjon. I alle populasjoner ble spontane bivirkninger rapportert i 14 dager etter vaksinasjon.

Bivirkninger rapportert for alle aldersgrupper er oppført i denne delen per organklasser, i synkende rekkefølge etter frekvens og alvorlighetsgrad. Frekvensen er definert som følger:

- svært vanlige ( $\geq 1/10$ )
- vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ )
- mindre vanlige ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ )
- sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ )
- svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ )
- ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

**Tabell 1: Bivirkningstabell**

| Organklassesystem                                         | Bivirkninger                                                          | Frekvens             |                            |                             |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------|-----------------------------|
|                                                           |                                                                       | Spedbarn/Barn/Ungdom |                            | Voksne                      |
|                                                           |                                                                       | 6 uker til < 2 år    | 2 til < 18 år <sup>§</sup> |                             |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer              | Nedsatt appetitt                                                      | Svært vanlige        | Vanlige                    | -                           |
| Psykiatriske lidelser                                     | Irritabilitet                                                         | Svært vanlige        | Vanlige                    | -                           |
| Forstyrrelser i immunsystemet                             | Overfølsomhetsreaksjon inkludert tungeødem, rødme og tetthet i halsen | -                    | -                          | Sjeldne                     |
| Nevrologiske sykdommer                                    | Somnolens                                                             | Svært vanlige        | Vanlige                    | -                           |
|                                                           | Hodepine                                                              | -                    | Svært vanlige              | Svært vanlige               |
|                                                           | Svimmelhet                                                            | -                    | -                          | Mindre vanlige <sup>†</sup> |
| Hud- og underhudssykdommer                                | Urtikaria                                                             | Vanlige              | Vanlige                    | Sjeldne                     |
|                                                           | Utslett                                                               | Vanlige              | Ikke kjent <sup>‡</sup>    | Mindre vanlige              |
| Gastrointestinale sykdommer                               | Kvalme                                                                | -                    | Vanlige                    | Mindre vanlige <sup>†</sup> |
|                                                           | Oppkast                                                               | Vanlige              | Mindre vanlige             | Mindre vanlige              |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett                 | Myalgi                                                                | -                    | Svært vanlige              | Svært vanlige               |
|                                                           | Artralgi                                                              | -                    | -                          | Vanlige*                    |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Feber <sup>‡</sup>                                                    | Svært vanlige        | Vanlige                    | Mindre vanlige <sup>†</sup> |
|                                                           | ≥ 39 °C                                                               | Svært vanlige        | -                          | -                           |
|                                                           | ≥ 40 °C                                                               | Vanlige              | -                          | -                           |
|                                                           | Smerter på injeksjonsstedet                                           | Svært vanlige        | Svært vanlige              | Svært vanlige               |
|                                                           | Erytem på injeksjonsstedet                                            | Svært vanlige        | Svært vanlige              | Svært vanlige               |
|                                                           | Hevelse på injeksjonsstedet                                           | Svært vanlige        | Svært vanlige              | Svært vanlige               |
|                                                           | Indurasjon på injeksjonsstedet                                        | Svært vanlige        | Vanlige                    | -                           |
|                                                           | Urtikaria på injeksjonsstedet                                         | Mindre vanlige       | -                          | -                           |
|                                                           | Fatigue                                                               | -                    | Svært vanlige              | Svært vanlige               |
|                                                           | Kløe på injeksjonsstedet                                              | -                    | -                          | Vanlige                     |
|                                                           | Varme på injeksjonsstedet                                             | -                    | -                          | Mindre vanlige              |
|                                                           | Blåmerker/hematom på injeksjonsstedet                                 | Vanlige              | Vanlige                    | Mindre vanlige              |
|                                                           | Frysninger                                                            | -                    | -                          | Mindre vanlige <sup>†</sup> |

<sup>§</sup>Ulike systemiske bivirkninger ble anmodet hos deltakere 2 til < 3 års alder enn hos deltakere ≥ 3 opp til 18 års alder. For deltakere < 3 år (Vaxneuvance N = 32, 13-valent PCV N = 28), ble nedsatt appetitt, irritabilitet, somnolens og urtikaria anmodet fra dag 1 til og med dag 14 etter vaksinerings. For deltakere ≥ 3 opp til 18 år ble fatigue, hodepine, myalgi og urtikaria anmodet fra dag 1 til og med dag 14 etter vaksinerings.

<sup>†</sup>vanlige hos voksne i alderen 18 til 49 år

<sup>‡</sup>I kliniske studier ble det ikke observert noen bivirkninger etter Vaxneuvance hos friske barn og ungdom, og to bivirkninger ble observert i spesielle populasjoner (sigdcellesykdom og hiv).

\*svært vanlige hos voksne i alderen 18 til 49 år

<sup>‡</sup>definert som temperatur ≥ 38 °C

## Ytterligere informasjon for andre doseringsregimer, vaksinasjonsplaner og spesielle populasjoner

### *Blandet doseregime av forskjellige pneumokokk-konjugatvaksiner*

Sikkerhetsprofilene for blandede 4-doseregimer av Vaxneuvance og den 13-valente PCV hos friske spedbarn og barn var generelt sammenlignbare med de for komplette 4-doseregimer av enten Vaxneuvance eller den 13-valente PCV (se pkt. 5.1).

### *Innhentingsvaksinasjonsplan*

Sikkerhet ble også vurdert som en innhentingsvaksinasjonsplan hos 126 friske spedbarn og barn fra 7 måneder opp til 2 år som fikk 2 eller 3 doser Vaxneuvance basert på alder ved studiestart. Sikkerhetsprofilen til innhentingsvaksinasjonsplanen var generelt i samsvar med sikkerhetsprofilen til rutinevaksinasjonsplanen startet fra 6 ukers alder (se pkt. 5.1).

### *Barn og ungdom med sigdcellesykdom eller som er hiv-smittet*

Sikkerhet ble også vurdert hos 69 barn og ungdom i alderen 5 opp til 18 år med sigdcellesykdom og hos 203 hiv-smittede barn og ungdom i alderen 6 opp til 18 år, som alle fikk en enkelt dose Vaxneuvance. Sikkerhetsprofilen til Vaxneuvance hos barn med disse tilstandene var generelt i samsvar med sikkerhetsprofilen hos friske barn (se pkt. 5.1).

### *Barn og voksne som får hematopoetisk stamcelletransplantasjon*

Sikkerhet ble også vurdert hos 131 voksne og 8 barn  $\geq 3$  år som hadde mottatt en allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (allo-HSCT) 3 til 6 måneder før studiestart, som alle fikk mellom 1 og 4 doser Vaxneuvance. Sikkerhetsprofilen til Vaxneuvance hos mottakere av allo-HSCT var generelt i samsvar med sikkerhetsprofilen i en frisk populasjon.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Det er ingen data vedrørende overdose.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: vaksiner, pneumokokkvaksiner, ATC-kode: J07AL02

#### Virkningsmekanisme

Vaxneuvance inneholder 15 renset kapsulære pneumokokk-polysakkarider fra *Streptococcus pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, med de ekstra serotypene 22F og 33F), som alle er konjugert til et bærerprotein (CRM<sub>197</sub>). Vaxneuvance utløser en T-celle avhengig immunrespons for å indusere antistoffer som forbedrer opsonisering, fagocytose og tilintetgjørelsen av pneumokokker for å beskytte mot pneumokokksykdom.

Immunresponser etter naturlig eksponering for *Streptococcus pneumoniae* eller etter pneumokokkvaksinasjon kan bestemmes ved å måle opsonofagocytisk aktivitet (OPA) og immunglobulin G (IgG) responser. OPA representerer funksjonelle antistoffer og anses som et viktig immunologisk surrogatmål for beskyttelse mot pneumokokksykdom hos voksne. Hos barn har et serotypespesifikt IgG-antistoffnivå tilsvarende  $\geq 0,35$  mikrog/ml ved bruk av WHO enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) blitt brukt som terskelverdi for den kliniske evalueringen av pneumokokk-konjugatvaksiner.

### Klinisk immunogenisitet hos friske spedbarn, barn og ungdom

Immunogenisiteten ble vurdert ved serotypespesifikke IgG-responsrater (andelen av deltakerne som møtte den serotypespesifikke IgG-terskelverdien på  $\geq 0,35$  mikrog/ml) og geometriske gjennomsnittskonsentrasjoner (GMC-er) av IgG ved 30 dager etter den primære serien og/eller etter småbarnsdosen (booster). I en undergruppe av deltakere ble OPA geometriske gjennomsnittstitre (GMT-er) også målt 30 dager etter primærserien og/eller etter småbarnsdosen.

### Spedbarn og barn som får rutinemessig vaksinasjon

#### *3-doseregime (2-dose primærserie + 1 småbarnsdose)*

I den dobbeltblinde, aktive komparatorkontrollerte studien (Protocol 025), ble 1 184 deltakere randomisert til å motta Vaxneuvance eller den 13-valente PCV i et 3-doseregime. De første to dosene ble administrert til spedbarn ved 2 og 4 måneders alder (primærserie), og den tredje dosen ble administrert til barn i alderen 11 til 15 måneder (småbarnsdose). Deltakerne mottok også andre pediatriske vaksiner samtidig, inkludert rotavirusvaksine (levende) med primærserien for spedbarn og difteri, stivkrampe, kikhoste (acellulær), hepatitt B (rDNA), poliomyelitt (inaktivert), og *Haemophilus influenzae* type b konjugatvaksine (adsorbert) med alle 3 dosene i hele regimet.

Vaxneuvance fremkaller immunresponser, vurdert av IgG-responsrater, IgG GMC-er og OPA GMT-er, for alle 15 serotypene i vaksinen. Ved 30 dager etter de to primære dosene var serotypespesifikke IgG-responsrater og GMC-er generelt sammenlignbare for de 13 delte serotypene og overlegen for de 2 ekstra serotypene (22F og 33F) hos Vaxneuvance-mottakere, sammenlignet med mottakere av den 13-valente PCV (tabell 2). Ved 30 dager etter småbarnsdosen er Vaxneuvance ikke underlegen den 13-valente PCV for de 13 delte serotypene og overlegen for de 2 ekstra serotypene, vurdert av IgG-responsrate og IgG GMC-er (tabell 3).

**Tabell 2: Serotypespesifikke IgG-responsrater og IgG GMC-er ved 30 dager etter 2-dose primærserien (3-doseregime, Protocol 025)**

| Pneumokokk-serotype                           | IgG-responsrater ≥ 0,35 mikrog/ml |                              |                                                                 | IgG GMC-er          |                           |                                                       |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------|-------------------------------------------------------|
|                                               | Vaxneuvance (n=497)               | 13-valent PCV (n=468-469)    | Prosentpoengforskjell* (Vaxneuvance – 13-valent PCV) (95 % KI)* | Vaxneuvance (n=497) | 13-valent PCV (n=468-469) | GMC-forhold** (Vaxneuvance/13-valent PCV) (95 % KI)** |
|                                               | Observert respons Prosentdel      | Observert respons Prosentdel |                                                                 | GMC                 | GMC                       |                                                       |
| 13 delte serotyper <sup>†</sup>               |                                   |                              |                                                                 |                     |                           |                                                       |
| 1                                             | 95,6                              | 97,4                         | -1,9 (-4,3, 0,5)                                                | 1,30                | 1,60                      | 0,81 (0,74, 0,89)                                     |
| 3                                             | 93,2                              | 66,1                         | 27,1 (22,3, 31,9)                                               | 0,87                | 0,45                      | 1,91 (1,75, 2,08)                                     |
| 4                                             | 93,8                              | 96,8                         | -3,0 (-5,9, -0,4)                                               | 1,40                | 1,25                      | 1,12 (1,01, 1,24)                                     |
| 5                                             | 84,1                              | 88,1                         | -4,0 (-8,3, 0,4)                                                | 0,88                | 1,03                      | 0,86 (0,76, 0,97)                                     |
| 6A                                            | 72,6                              | 92,3                         | -19,7 (-24,3, -15,1)                                            | 0,64                | 1,39                      | 0,46 (0,40, 0,53)                                     |
| 6B                                            | 57,7                              | 50,2                         | 7,5 (1,2, 13,8)                                                 | 0,43                | 0,33                      | 1,31 (1,11, 1,56)                                     |
| 7F                                            | 97,8                              | 98,9                         | -1,1 (-3,0, 0,5)                                                | 2,03                | 2,42                      | 0,84 (0,76, 0,92)                                     |
| 9V                                            | 88,3                              | 95,3                         | -7,0 (-10,5, -3,6)                                              | 1,23                | 1,39                      | 0,88 (0,78, 0,99)                                     |
| 14                                            | 96,8                              | 97,2                         | -0,4 (-2,7, 1,8)                                                | 3,81                | 4,88                      | 0,78 (0,68, 0,90)                                     |
| 18C                                           | 92,2                              | 92,5                         | -0,4 (-3,8, 3,0)                                                | 1,16                | 1,30                      | 0,89 (0,80, 0,99)                                     |
| 19A                                           | 96,2                              | 97,2                         | -1,1 (-3,4, 1,3)                                                | 1,68                | 2,09                      | 0,81 (0,72, 0,90)                                     |
| 19F                                           | 98,8                              | 99,4                         | -0,6 (-2,0, 0,8)                                                | 2,63                | 3,35                      | 0,79 (0,71, 0,87)                                     |
| 23F                                           | 77,9                              | 70,1                         | 7,8 (2,3, 13,3)                                                 | 0,75                | 0,58                      | 1,30 (1,14, 1,50)                                     |
| 2 ekstra serotyper i Vaxneuvance <sup>‡</sup> |                                   |                              |                                                                 |                     |                           |                                                       |
| 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)                                     |

\* Estimert forskjell og KI for prosentpoengforskjellen er basert på Miettinen & Nurminen-metoden.

\*\* GMC-forhold og KI beregnes ved å bruke t-fordelingen med variansestimatet fra en serotypespesifikk lineær modell som bruker de naturlige log-transformerte antistoffkonsentrasjonene som respons og en enkelt term for vaksinasjonsgruppe.

† En konklusjon om ikke-underlegenhet for de 13 serotypene er basert på at den nedre grensen for det 95 % KI er  $> -10$  prosentpoeng for forskjellen i IgG-responsrater (Vaxneuvance – 13-valent PCV) eller  $> 0,5$  for IgG GMC-forholdet (Vaxneuvance/13-valent PCV).

‡ En konklusjon om overlegenhet for de 2 ekstra serotypene er basert på at den nedre grensen for det 95 % KI er  $> 10$  prosentpoeng for forskjellen i IgG-responsrater (Vaxneuvance – 13-valent PCV) eller  $> 2,0$  for IgG GMC-forholdet (Vaxneuvance/13-valent PCV).

n = Antall deltakere som er randomisert, vaksinert, og som bidrar til analysen.

KI = konfidensintervall; GMC = geometrisk gjennomsnittlig konsentrasjon (mikrog/ml); IgG = immunoglobulin G.

**Tabell 3: Serotypespesifikke IgG-responsrater og IgG GMC-er ved 30 dager etter småbarnsdosen (3-doseregime, Protocol 025)**

| Pneumokokk-serotype                           | IgG-responsrater ≥ 0,35 mikrog/ml  |                                    |                                                                          | IgG GMC-er                 |                                 |                                                                 |
|-----------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|                                               | Vaxneuvance<br>(n=510-511)         | 13-valent<br>PCV (n=504-510)       | Prosentpoengforskjell*<br>(Vaxneuvance –<br>13-valent PCV)<br>(95 % KI)* | Vaxneuvance<br>(n=510-511) | 13-valent<br>PCV<br>(n=504-510) | GMC-forhold**<br>(Vaxneuvance/<br>13-valent PCV)<br>(95 % KI)** |
|                                               | Observert<br>respons<br>Prosentdel | Observert<br>respons<br>Prosentdel |                                                                          | GMC                        | GMC                             |                                                                 |
| 13 delte serotyper <sup>†</sup>               |                                    |                                    |                                                                          |                            |                                 |                                                                 |
| 1                                             | 96,5                               | 99,4                               | -2,9 (-5,0, -1,3)                                                        | 1,28                       | 2,05                            | 0,62 (0,57, 0,68)                                               |
| 3                                             | 91,8                               | 83,7                               | 8,1 (4,1, 12,1)                                                          | 0,84                       | 0,66                            | 1,29 (1,18, 1,41)                                               |
| 4                                             | 95,7                               | 97,8                               | -2,1 (-4,5, 0,0)                                                         | 1,29                       | 1,74                            | 0,74 (0,67, 0,82)                                               |
| 5                                             | 99,0                               | 100,0                              | -1,0 (-2,3, -0,2)                                                        | 1,98                       | 3,01                            | 0,66 (0,60, 0,72)                                               |
| 6A                                            | 98,4                               | 98,8                               | -0,4 (-2,0, 1,2)                                                         | 3,09                       | 4,53                            | 0,68 (0,61, 0,76)                                               |
| 6B                                            | 97,3                               | 99,0                               | -1,8 (-3,7, -0,1)                                                        | 4,15                       | 4,33                            | 0,96 (0,85, 1,08)                                               |
| 7F                                            | 99,8                               | 99,8                               | 0,0 (-0,9, 0,9)                                                          | 3,08                       | 3,89                            | 0,79 (0,73, 0,86)                                               |
| 9V                                            | 98,8                               | 100,0                              | -1,2 (-2,5, -0,4)                                                        | 2,14                       | 2,97                            | 0,72 (0,66, 0,78)                                               |
| 14                                            | 99,8                               | 100,0                              | -0,2 (-1,1, 0,6)                                                         | 5,22                       | 6,90                            | 0,76 (0,68, 0,84)                                               |
| 18C                                           | 98,8                               | 99,2                               | -0,4 (-1,8, 1,0)                                                         | 1,93                       | 2,18                            | 0,89 (0,81, 0,97)                                               |
| 19A                                           | 99,0                               | 100,0                              | -1,0 (-2,3, -0,2)                                                        | 4,65                       | 5,61                            | 0,83 (0,75, 0,92)                                               |
| 19F                                           | 99,6                               | 100,0                              | -0,4 (-1,4, 0,4)                                                         | 4,06                       | 4,59                            | 0,89 (0,81, 0,97)                                               |
| 23F                                           | 96,9                               | 97,2                               | -0,4 (-2,6, 1,8)                                                         | 1,52                       | 1,69                            | 0,90 (0,81, 1,00)                                               |
| 2 ekstra serotyper i Vaxneuvance <sup>‡</sup> |                                    |                                    |                                                                          |                            |                                 |                                                                 |
| 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)                                            |

\* Estimert forskjell og KI for prosentpoengforskjellen er basert på Miettinen & Nurminen-metoden.

\*\* GMC-forhold og KI beregnes ved å bruke t-fordelingen med variansestimatet fra en serotypespesifikk lineær modell som bruker de naturlige log-transformerte antistoffkonsentrasjonene som respons og en enkelt term for vaksinasjonsgruppe.

† En konklusjon om ikke-underlegenhet for de 13 delte serotypene er basert på at den nedre grensen for det 95 % KI er  $> -10$  prosentpoeng for forskjellen i IgG-responsrater (Vaxneuvance – 13-valent PCV) eller  $> 0,5$  for IgG GMC-forholdet (Vaxneuvance/13-valent PCV).

‡ En konklusjon om overlegenhet for de 2 ekstra serotypene er basert på at den nedre grensen for det 95 % KI er  $> 10$  prosentpoeng for forskjellen i IgG-responsrater (Vaxneuvance – 13-valent PCV) eller  $> 2,0$  for IgG GMC-forholdet (Vaxneuvance/13-valent PCV).

n = Antall deltakere som er randomisert, vaksinert, og som bidrar til analysen.

KI = konfidensintervall; GMC = geometrisk gjennomsnittlig konsentrasjon (mikrog/ml); IgG = immunoglobulin G.

I tillegg fremkaller Vaxneuvance funksjonelle antistoffer, vurdert av serotypespesifikke OPA GMT-er 30 dager etter småbarnsdosen, som generelt er sammenlignbare, men litt lavere, for de 13 serotypene delt med 13-valent PCV. Den kliniske relevansen av denne litt lavere responsen er ukjent. OPA GMT-er for både 22F og 33F var høyere hos Vaxneuvance-mottakere sammenlignet med mottakere av den 13-valente PCV.

I en annen dobbeltblind, aktiv komparatorkontrollert studie (Protocol 026) ble 1 191 deltakere randomisert til å motta Vaxneuvance eller den 13-valente PCV som et 3-doseregime administrert samtidig med andre pediatriske vaksiner inkludert Vaxelis med alle tre dosene og M-M-RvaxPro og Varivax med småbarnsdosen. Den primære serien ble administrert til spedbarn ved 3 og 5 måneders alder etterfulgt av småbarnsdosen ved 12 måneders alder.

Vaxneuvance fremkaller immunrespons, vurdert av IgG-responsrater, IgG GMC-er og OPA GMT-er, for alle 15 serotyper i vaksinen. Ved 30 dager etter småbarnsdosen er Vaxneuvance ikke underlegen den 13-valente PCV for de 13 delte serotypene og overlegen for de 2 ekstra serotypene, 22F og 33F, vurdert av IgG-responsrater. Tilsvarende er Vaxneuvance ikke underlegen den 13-valente PCV for de 13 delte serotypene og overlegen den 13-valente PCV for de 2 ekstra serotypene, vurdert

av IgG GMC-er. Etter småbarnsdosen fremkaller Vaxneuvance funksjonelle antistoffer (OPA GMT-er) for alle 15 serotyper som generelt er sammenlignbare med den 13-valente PCV.

#### *4-doseregime (3-dose primærserie + 1 småbarnsdose)*

Et 4-doseregime ble vurdert hos friske spedbarn i en fase 2 og tre fase 3 studier. De primære seriene ble administrert til spedbarn ved 2, 4 og 6 måneders alder, og småbarnsdosen ble administrert ved 12 til 15 måneders alder.

I en dobbeltblind, aktiv komparatorkontrollert studie (Protocol 029) ble 1 720 deltakere randomisert til å motta Vaxneuvance eller den 13-valente PCV. Deltakerne mottok også andre pediatriske vaksiner samtidig, inkludert HBVaxPro (hepatitt B-vaksine [rekombinant]), RotaTeq (rotavirus-vaksine, levende, oral, pentavalent) og difteri, tetanustoksoider, acellulær kikhoste adsorbert, poliomyelitt (inaktivert), *Haemophilus b*-konjugat (tetanustoksoidkonjugat) vaksine i spedbarnsserien.

*Haemophilus b* konjugatvaksine (tetanustoksoidkonjugat), M-M-RvaxPro (levende vaksine mot meslinger, kuma og røde hunder), Varivax (levende vaksine mot varicellavirus) og Vaqta (hepatitt A-vaksine, inaktivert) ble administrert samtidig med småbarnsdosen av Vaxneuvance.

Vaxneuvance fremkaller immunresponser, vurdert av IgG-responsrater, IgG GMC-er og OPA GMT-er for alle 15 serotyper som finnes i vaksinen. 30 dager etter primærserien er Vaxneuvance ikke underlegen den 13-valente PCV for de 13 delte serotypene, vurdert ved IgG-responsrater (tabell 4).

Vaxneuvance er ikke underlegen for de 2 ekstra serotypene, vurdert av IgG-responsratene for serotype 22F og 33F hos mottakere av Vaxneuvance sammenlignet med responsraten for serotype 23F hos mottakere av den 13-valente PCV (den laveste responsraten for noen av de delte serotypene, ekskludert serotype 3), med prosentpoeng forskjeller på henholdsvis 6,7 % (95 % KI: 4,6, 9,2) og -4,5 % (95 % KI: -7,8, -1,3).

Ved 30 dager etter primærserien er serotypespesifikke IgG GMC-er ikke underlegen den 13-valente PCV for 12 av de 13 delte serotypene. IgG-responsen på serotype 6A bommet så vidt på de forhåndsspesifiserte kriteriene for ikke-underlegenhet med en liten margin (0,48 versus > 0,5) (tabell 4). Vaxneuvance er ikke underlegen den 13-valente PCV for de 2 ekstra serotypene, vurdert av serotypespesifikke IgG GMC-er for serotype 22F og 33F hos mottakere av Vaxneuvance sammenlignet med IgG GMC-er for serotype 4 hos mottakere av den 13-valente PCV (den laveste IgG GMC-en for de delte serotypene, unntatt serotype 3) med et GMC-forhold på henholdsvis 3,64 og 1,24.

I tillegg fremkaller Vaxneuvance immunresponser mot delt serotype 3 og de 2 ekstra serotypene, som var betydelig høyere sammenlignet med immunresponsen fremkalt av den 13-valente PCV, vurdert av IgG-responsrater og IgG GMC-er ved 30 dager etter primærserien (tabell 4).

**Tabell 4: Serotypespesifikke IgG-responsrater og IgG GMC-er ved 30 dager etter 3-dose primærserien (4-doseregime, Protocol 029)**

| Pneumokokk-serotype                           | IgG-responsrater $\geq 0,35$ mikrog/ml |                                    |                                                                          | IgG GMC-er                 |                                 |                                                                     |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|                                               | Vaxneuvance<br>(n=698-702)             | 13-valent<br>PCV<br>(n=660-665)    | Prosentpoengforskjell*<br>(Vaxneuvance –<br>13-valent PCV)<br>(95 % KI)* | Vaxneuvance<br>(n=698-702) | 13-valent<br>PCV<br>(n=660-665) | GMC-<br>forhold**<br>(Vaxneuvance/<br>13-valent PCV)<br>(95 % KI)** |
|                                               | Observert<br>respons<br>Prosentdel     | Observert<br>respons<br>Prosentdel |                                                                          | GMC                        | GMC                             |                                                                     |
| 13 delte serotyper <sup>†</sup>               |                                        |                                    |                                                                          |                            |                                 |                                                                     |
| 1                                             | 95,7                                   | 99,1                               | -3,4 (-5,2, -1,8)                                                        | 1,21                       | 1,89                            | 0,64 (0,59, 0,69)                                                   |
| 3                                             | 94,7                                   | 79,2                               | 15,6 (12,1, 19,2)                                                        | 1,08                       | 0,62                            | 1,73 (1,61, 1,87)                                                   |
| 4                                             | 96,4                                   | 98,6                               | -2,2 (-4,0, -0,6)                                                        | 1,29                       | 1,35                            | 0,95 (0,88, 1,03)                                                   |
| 5                                             | 95,3                                   | 97,4                               | -2,1 (-4,2, -0,2)                                                        | 1,63                       | 2,25                            | 0,72 (0,66, 0,80)                                                   |
| 6A                                            | 93,7                                   | 98,6                               | -4,9 (-7,1, -3,0)                                                        | 1,55                       | 2,95                            | 0,52 (0,48, 0,58)                                                   |
| 6B                                            | 88,6                                   | 92,0                               | -3,4 (-6,6, -0,3)                                                        | 1,60                       | 1,97                            | 0,81 (0,71, 0,93)                                                   |
| 7F                                            | 99,0                                   | 99,8                               | -0,8 (-1,9, -0,1)                                                        | 2,48                       | 3,23                            | 0,77 (0,71, 0,83)                                                   |
| 9V                                            | 97,1                                   | 98,2                               | -1,0 (-2,8, 0,6)                                                         | 1,73                       | 1,89                            | 0,91 (0,84, 1,00)                                                   |
| 14                                            | 97,9                                   | 97,9                               | -0,0 (-1,6, 1,6)                                                         | 4,78                       | 6,80                            | 0,70 (0,63, 0,78)                                                   |
| 18C                                           | 97,4                                   | 98,3                               | -0,9 (-2,6, 0,7)                                                         | 1,53                       | 2,00                            | 0,76 (0,70, 0,83)                                                   |
| 19A                                           | 97,9                                   | 99,7                               | -1,8 (-3,2, -0,8)                                                        | 1,63                       | 2,29                            | 0,71 (0,65, 0,77)                                                   |
| 19F                                           | 99,0                                   | 100,0                              | -1,0 (-2,1, -0,4)                                                        | 2,01                       | 2,72                            | 0,74 (0,69, 0,79)                                                   |
| 23F                                           | 91,5                                   | 91,8                               | -0,3 (-3,2, 2,7)                                                         | 1,31                       | 1,47                            | 0,89 (0,80, 0,99)                                                   |
| 2 ekstra serotyper i Vaxneuvance <sup>§</sup> |                                        |                                    |                                                                          |                            |                                 |                                                                     |
| 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)                                                |

\* Estimert forskjell og KI for prosentpoengforskjellen er basert på Miettinen & Nurminen-metoden.

\*\* GMC-forhold og KI beregnes ved å bruke t-fordelingen med variansestimatet fra en serotypespesifikk lineær modell som bruker de naturlige log-transformerte antistoffkonsentrasjonene som respons og en enkelt term for vaksinasjonsgruppe.

† En konklusjon om ikke-underlegenhet for de 13 delte serotypene er basert på at den nedre grensen for det 95 % KI er  $> -10$  prosentpoeng for forskjellen i IgG-responsrater (Vaxneuvance – 13-valent PCV) eller  $> 0,5$  for IgG GMC-forholdet (Vaxneuvance/13-valent PCV).

n = Antall deltakere som er randomisert, vaksinert, og som bidrar til analysen.

KI = konfidensintervall; GMC = geometrisk gjennomsnittlig konsentrasjon (mikrog/ml); IgG = immunoglobulin G.

Ved 30 dager etter småbarnsdosen er serotypespesifikke IgG GMC-er for Vaxneuvance ikke underlegen den 13-valente PCV for alle 13 delte serotyper og for de 2 ekstra serotypene vurdert av IgG GMC-ene for serotypene 22F og 33F i Vaxneuvance-mottakerne sammenlignet med IgG GMC for serotype 4 hos mottakere av den 13-valente PCV (den laveste IgG GMC for de delte serotypene, unntatt serotype 3) med et GMC-forhold på henholdsvis 4,69 og 2,59 (tabell 5).

Vaxneuvance fremkaller immunrespons mot delt serotype 3 og de 2 ekstra serotypene, som var betydelig høyere sammenlignet med immunresponsen fremkalt av den 13-valente PCV, vurdert av IgG-responsrater og IgG GMC-er ved 30 dager etter småbarnsdosen (tabell 5).

**Tabell 5: Serotypespesifikke IgG-responsrater og IgG GMC-er ved 30 dager etter småbarnsdose (4-doseregime, Protocol 029)**

| Pneumokokk-serotype              | IgG-responsrater $\geq 0,35$ mikrog/ml |                                    |                                                                          | IgG GMC-er                 |                                 |                                                                     |
|----------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
|                                  | Vaxneuvance<br>(n=712-716)             | 13-valent<br>PCV<br>(n=677-686)    | Prosentpoengforskjell*<br>(Vaxneuvance –<br>13-valent PCV)<br>(95 % KI)* | Vaxneuvance<br>(n=712-716) | 13-valent<br>PCV<br>(n=677-686) | GMC-<br>forhold**<br>(Vaxneuvance/<br>13-valent PCV)<br>(95 % KI)** |
|                                  | Observert<br>respons<br>Prosentdel     | Observert<br>respons<br>Prosentdel |                                                                          | GMC                        | GMC                             |                                                                     |
| 13 delte serotyper <sup>†</sup>  |                                        |                                    |                                                                          |                            |                                 |                                                                     |
| 1                                | 96,6                                   | 99,4                               | -2,8 (-4,4, -1,4)                                                        | 1,35                       | 2,03                            | 0,66 (0,62, 0,72)                                                   |
| 3                                | 94,0                                   | 86,9                               | 7,1 (4,0, 10,2)                                                          | 0,96                       | 0,71                            | 1,35 (1,25, 1,46)                                                   |
| 4                                | 95,1                                   | 97,5                               | -2,4 (-4,5, -0,4)                                                        | 1,23                       | 1,60                            | 0,77 (0,71, 0,84)                                                   |
| 5                                | 99,2                                   | 99,9                               | -0,7 (-1,7, 0,1)                                                         | 2,49                       | 3,95                            | 0,63 (0,58, 0,69)                                                   |
| 6A                               | 98,7                                   | 99,3                               | -0,5 (-1,7, 0,6)                                                         | 3,70                       | 6,21                            | 0,60 (0,54, 0,65)                                                   |
| 6B                               | 98,7                                   | 99,3                               | -0,5 (-1,7, 0,6)                                                         | 4,76                       | 6,43                            | 0,74 (0,67, 0,81)                                                   |
| 7F                               | 99,6                                   | 99,9                               | -0,3 (-1,1, 0,4)                                                         | 3,42                       | 4,85                            | 0,70 (0,65, 0,77)                                                   |
| 9V                               | 99,4                                   | 99,7                               | -0,3 (-1,2, 0,6)                                                         | 2,40                       | 3,29                            | 0,73 (0,67, 0,80)                                                   |
| 14                               | 99,3                                   | 99,6                               | -0,3 (-1,2, 0,7)                                                         | 5,61                       | 6,95                            | 0,81 (0,73, 0,89)                                                   |
| 18C                              | 99,7                                   | 99,6                               | 0,2 (-0,6, 1,0)                                                          | 2,62                       | 3,08                            | 0,85 (0,78, 0,93)                                                   |
| 19A                              | 99,9                                   | 99,9                               | 0,0 (-0,7, 0,7)                                                          | 4,10                       | 5,53                            | 0,74 (0,68, 0,80)                                                   |
| 19F                              | 99,7                                   | 99,7                               | 0,0 (-0,8, 0,8)                                                          | 3,55                       | 4,47                            | 0,79 (0,74, 0,86)                                                   |
| 23F                              | 98,6                                   | 99,0                               | -0,4 (-1,7, 0,9)                                                         | 2,04                       | 3,32                            | 0,61 (0,56, 0,68)                                                   |
| 2 ekstra serotyper i Vaxneuvance |                                        |                                    |                                                                          |                            |                                 |                                                                     |
| 22F                              | 99,6                                   | 7,2                                | 92,4 (90,1, 94,2)                                                        | 7,52                       | 0,11                            | 68,80 (63,10, 75,02)                                                |
| 33F                              | 98,9                                   | 6,2                                | 92,7 (90,4, 94,4)                                                        | 4,15                       | 0,09                            | 44,91 (41,04, 49,14)                                                |

\* Estimert forskjell og KI for prosentpoengforskjellen er basert på Miettinen & Nurminen-metoden.

\*\* GMC-forhold og KI beregnes ved å bruke t-fordelingen med variansestimatet fra en serotypespesifikk lineær modell som bruker de naturlige log-transformerte antistoffkonsentrasjonene som respons og en enkelt term for vaksinasjonsgruppe.

† En konklusjon om ikke-underlegenhet for de 13 delte serotypene er basert på at den nedre grensen for det 95 % KI er  $> 0,5$  for IgG GMC-forholdet (Vaxneuvance/13-valent PCV).

n = Antall deltakere som er randomisert, vaksinert, og som bidrar til analysen.

KI = konfidensintervall; GMC = geometrisk gjennomsnittlig konsentrasjon (mikrog/ml); IgG = immunoglobulin G.

Vaxneuvance fremkaller funksjonelle antistoffer, vurdert av serotypespesifikke OPA GMT-er ved 30 dager etter primærserien og etter småbarnsdosen, som generelt er sammenlignbare, men litt lavere for de 13 serotypene delt med 13-valent PCV. Den kliniske relevansen av denne litt lavere responsen er ukjent. OPA GMT-er for både 22F og 33F var høyere i Vaxneuvance-mottakere sammenlignet med mottakere av den 13-valente PCV.

#### *Spedbarn og barn som får et blandet doseregime av forskjellige pneumokokk-konjugatvaksiner*

I en dobbeltblind, aktiv komparatorkontrollert, beskrivende studie (Protocol 027) ble 900 deltakere randomisert i forholdet 1:1:1:1:1 til en av fem vaksinasjonsgrupper for å motta et komplett eller et blandet doseringsregime av pneumokokk-konjugatvaksiner. I to vaksinasjonsgrupper fikk deltakerne et 4-doseregime av enten Vaxneuvance eller den 13-valente PCV. I de tre andre vaksinasjonsgruppene ble vaksinasjonsserien igangsatt med den 13-valente PCV og endret til Vaxneuvance ved dose 2, dose 3 eller dose 4. Deltakerne mottok også andre pediatriske vaksiner samtidig, inkludert HBVaxPro (hepatitt B-vaksine [rekombinant]) og RotaTeq (rotavirusvaksine, levende, oral, pentavalent). Serotypespesifikke IgG GMC-er ved 30 dager etter småbarnsdosen var generelt sammenlignbare for deltakere som fikk blandede regimer av Vaxneuvance og den 13-valente PCV og for deltakere som fikk et komplett doseringsregime av den 13-valente PCV for de 13 delte serotypene, vurdert ved IgG GMC-forhold.

Høyere antistoffer mot serotypene 22F og 33F ble kun observert når minst én dose Vaxneuvance ble administrert under primær spedbarnsserie og i småbarnsalder.

#### *Immunogenisitet hos premature spedbarn*

Immunresponsen (serotypespesifikke IgG og OPA) hos premature spedbarn som fikk 4 doser av pneumokokk-konjugatvaksine i 4 dobbeltblinde, aktive komparatorkontrollerte studier (Protocol 025, Protocol 027, Protocol 029 og Protocol 031) var generelt konsistente med de som ble observert i den generelle friske spedbarnspopulasjonen i disse studiene (inkludert premature og fullbårne spedbarn).

#### *Spedbarn, barn og ungdom som får et innhentingvaksinasjonsplan*

I en dobbeltblind, aktiv komparatorkontrollert, beskrivende studie (Protocol 024) ble 606 barn som enten var pneumokokkvaksinenaive eller ikke fullvaksinerte eller fullførte et doseringsregime med pneumokokk-konjugatvaksiner med lavere valens randomisert til å motta 1 til 3 doser Vaxneuvance eller den 13-valente PCV i tre forskjellige alderskohorter (7 til 11 måneder, 12 til 23 måneder og 24 måneder opp til 18 år), i henhold til en alderstilpasset tidsplan. Innhentingvaksinasjon med Vaxneuvance fremkalte immunresponser hos barn fra 7 måneder opp til 18 år som er sammenlignbare med den 13-valente PCV for de delte serotypene og høyere enn den 13-valente PCV for de ekstra serotypene 22F og 33F. Innenfor hver alderskohort var serotypespesifikke IgG GMC-er 30 dager etter siste dose av vaksinen generelt sammenlignbare mellom vaksinasjonsgruppene for de 13 delte serotypene og høyere i Vaxneuvance for de 2 ekstra serotypene.

#### *Immunresponser hos spedbarn og barn etter subkutan administrering*

I en dobbeltblind, aktiv komparatorkontrollert, beskrivende studie (Protocol 033), ble 694 friske japanske spedbarn i alderen 2 til 6 måneder randomisert til å motta enten Vaxneuvance eller den 13-valente PCV subkutan som et 4-doseregime. Den første dosen ble administrert ved 2 til 6 måneders alder, og den andre og tredje dosen ble administrert med et intervall på  $\geq 27$  dager fra den forrige dosen. Den fjerde dosen ble administrert ved 12 til 15 måneders alder. Vaxneuvance fremkalte serotypespesifikke immunresponser (IgG og OPA) hos friske spedbarn og småbarn, som generelt var sammenlignbare med den 13-valente PCV for de delte serotypene og høyere i Vaxneuvance for de 2 ekstra serotypene.

#### *Klinisk immunogenisitet hos immunkompetente voksne i alder $\geq 18$ år*

Fem kliniske studier (Protocol 007, Protocol 016, Protocol 017, Protocol 019, og Protocol 021) ble utført i Amerika, Europa, Asia og stillehavsøyene og evaluerte immunogenisitet av Vaxneuvance hos friske og immunkompetente voksne i forskjellige aldersgrupper inkludert personer med eller uten tidligere pneumokokkvaksinering. Hver klinisk studie inkluderte voksne med stabile underliggende sykdommer (f.eks. diabetes mellitus, nyresykdom, kronisk hjertesykdom, kronisk leversykdom, kronisk lungesykdom inkludert astma) og/eller livsstils risikofaktorer (f.eks. bruk av tobakk, økt alkoholinntak) som er kjent for å øke risiko for pneumokokksykdom.

I hver studie ble immunogenisitet vurdert av serotypespesifikke OPA og IgG responser ved 30 dager etter vaksinering. Endepunkter i studien inkluderte OPA geometrisk gjennomsnittstiter (GMTer) og IgG geometrisk gjennomsnittss konsentrasjoner (GMCer). Den pivotale studien (Protocol 019) hadde som mål å vise ikke-underlegenhet (non-inferioritet) for OPA GMTer for 12 av 13 serotyper som Vaxneuvance deler med den 13-valente pneumokokk-polysakkarid konjugerte vaksinen, ikke-underlegenhet og overlegenhet for den delte serotype 3, og overlegenhet for serotypene 22F og 33F, ekstra for Vaxneuvance. Overlegenhetsvurderingen var basert på sammenligninger mellom gruppene med OPA GMTer og gruppene av deltakere med en  $\geq 4$  ganger økning i serotypespesifikk OPA titer fra før vaksinering til 30 dager etter vaksinering.

#### *Pneumokokkvaksine-naive voksne*

I en pivotal, dobbeltblind, aktiv komparatorkontrollert studie (Protocol 019), var 1 205 immunkompetente voksne i alder  $\geq 50$  år som tidligere ikke var vaksinert mot pneumokokker, randomisert til enten å motta Vaxneuvance eller den 13-valente pneumokokk-polysakkarid konjugerte vaksinen. Medianalderen for deltakerne var 66 år (variasjon: 50 til 92 år), med omtrent 69 % over

65 år og omtrent 12 % over 75 år. 57,3 % var kvinner og 87 % rapporterte historie med minst en underliggende medisinsk tilstand.

Studien viste at Vaxneuvance er ikke-underlegen (non-inferior) til den 13-valente pneumokokk-polysakkarid konjugerte vaksinen for de 13 delte serotypene og overlegen for de 2 ekstra serotypene og for den delte serotypen 3. Tabell 6 oppsummerer OPA GMTer ved 30 dager etter vaksinerings. IgG GMCer var generelt i samsvar med resultatene observert for OPA GMTer.

**Tabell 6: Serotypespesifikke OPA GMT-er ved dag 30 etter vaksinerings hos voksne i alder ≥ 50 år som tidligere ikke var vaksinert mot pneumokokker (Protocol 019)**

| Pneumokokkserotype                              | Vaxneuvance<br>(N = 602) |        | 13-valent PCV<br>(N = 600) |        | GMT-forhold*<br>(Vaxneuvance/13-valent PCV)<br>(95 % KI)* |
|-------------------------------------------------|--------------------------|--------|----------------------------|--------|-----------------------------------------------------------|
|                                                 | n                        | GMT*   | n                          | GMT*   |                                                           |
| 13 delte serotyper <sup>†</sup>                 |                          |        |                            |        |                                                           |
| 1                                               | 598                      | 256,3  | 598                        | 322,6  | 0,79 (0,66, 0,96)                                         |
| 3 <sup>‡</sup>                                  | 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 serotyper ekstra for Vaxneuvance <sup>§</sup> |                          |        |                            |        |                                                           |
| 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-er, GMT-forhold, og 95 % KI er estimert fra en cLDA modell.

<sup>†</sup>En konklusjon av ikke-underlegen for de 13 delte serotypene er basert på nedre grense av de 95 % KI for det estimerte GMT-forholdet (Vaxneuvance/13-valent PCV) som er > 0,5.

<sup>‡</sup>En konklusjon av overlegenhet for serotype 3 er basert på nedre grense av de 95 % KI for det estimerte GMT-forholdet (Vaxneuvance/13-valent PCV) som er > 1,2.

<sup>§</sup> En konklusjon av overlegenhet for de 2 ekstra serotypene basert på nedre grense av de 95 % KI for det estimerte GMT-forholdet (Vaxneuvance/13-valent PCV) som er > 2,0.

N=Antall deltagere randomisert og vaksinert; n=Antall deltagere bidratt til analysen.

KI=Konfidensintervall; cLDA=Begrenset langsgående data analyse; GMT= Geometrisk gjennomsnitt titrering (1/dil);

OPA=opsonofagocytose-aktivitet; PCV= Konjugert pneumokokkvaksine.

I en dobbeltblind beskrivende studie (Protocol 017), 1 515 immunkompetente forsøkspersoner i alder 18 til 49 år med eller uten risikofaktorer for pneumokokksykdom var randomisert 3:1 og fikk enten Vaxneuvance eller den 13-valente pneumokokk-polysakkarid konjugerte vaksinen, etterfulgt av PPV23 6 måneder senere. Risikofaktorer for pneumokokksykdom inkluderer følgende: diabetes mellitus, kronisk hjertesykdom inkludert hjertesvikt, kronisk leversykdom med kompensert skrumplever, kronisk lungesykdom inkludert vedvarende astma og kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS), nåværende tobakksbruk og økt alkoholforbruk. Totalt sett hadde 285 (25,2 %) av de som mottok Vaxneuvance ingen risikofaktor, 620 (54,7 %) hadde 1 risikofaktor, og 228 (20,1 %) hadde 2 eller flere risikofaktorer.

Vaxneuvance fikk frem immunrespons for alle 15 serotyper som vaksinen inneholder og ble vurdert av OPA GMTer (tabell 7) og IgG GMCer. OPA GMTer og IgG GMCer var generelt sammenlignbar mellom de to vaksinasjonsgruppene for de 13 delte serotypene og høyere i Vaxneuvance gruppen for

de 2 ekstra serotypene. Etter vaksinasjon med PPV23, OPA GMTer og IgG GMCer så var de generelt sammenlignbare mellom de to vaksinasjonsgruppene for alle 15 serotypene.

I en undergruppeanalyse basert på antall rapporterte risikofaktorer fremkalte Vaxneuvance immunrespons for alle 15 serotyper i vaksinen, vurdert av OPA GMTer og IgG GMCer 30 dager etter vaksinasjon hos voksne med ingen, 1 eller 2 eller flere risikofaktorer. Resultatene i hver undergruppe var generelt konsistente med de som ble observert i den totale studiepopulasjonen. Sekvensiell administrering av Vaxneuvance etterfulgt 6 måneder senere av PPV23 var også immunogent for alle 15 serotyper i Vaxneuvance.

**Tabell 7: Serotypespesifikke OPA GMTer ved dag 30 etter vaksinerings hos voksne i alder 18-49 år med eller uten risikofaktorer og som tidligere ikke er vaksinert mot pneumokokksykdom (Protocol 017)**

| Pneumokokk-serotype                | Vaxneuvance<br>(N = 1 133) |               |                    | 13-valent PCV<br>(N = 379) |               |                   |
|------------------------------------|----------------------------|---------------|--------------------|----------------------------|---------------|-------------------|
|                                    | n                          | Observert GMT | 95 % KI*           | n                          | Observert GMT | 95 % KI*          |
| 13 delte serotyper                 |                            |               |                    |                            |               |                   |
| 1                                  | 1019                       | 268,6         | (243,7, 296,0)     | 341                        | 267,2         | (220,4, 323,9)    |
| 3                                  | 1004                       | 199,3         | (184,6, 215,2)     | 340                        | 150,6         | (130,6, 173,8)    |
| 4                                  | 1016                       | 1416,0        | (1308,9, 1531,8)   | 342                        | 2576,1        | (2278,0, 2913,2)  |
| 5                                  | 1018                       | 564,8         | (512,7, 622,2)     | 343                        | 731,1         | (613,6, 871,0)    |
| 6A                                 | 1006                       | 12928,8       | (11923,4, 14019,0) | 335                        | 11282,4       | (9718,8, 13097,5) |
| 6B                                 | 1014                       | 10336,9       | (9649,4, 11073,4)  | 342                        | 6995,7        | (6024,7, 8123,2)  |
| 7F                                 | 1019                       | 5756,4        | (5410,4, 6124,6)   | 342                        | 7588,9        | (6775,3, 8500,2)  |
| 9V                                 | 1015                       | 3355,1        | (3135,4, 3590,1)   | 343                        | 3983,7        | (3557,8, 4460,7)  |
| 14                                 | 1016                       | 5228,9        | (4847,6, 5640,2)   | 343                        | 5889,8        | (5218,2, 6647,8)  |
| 18C                                | 1014                       | 5709,0        | (5331,1, 6113,6)   | 343                        | 3063,2        | (2699,8, 3475,5)  |
| 19A                                | 1015                       | 5369,9        | (5017,7, 5746,8)   | 343                        | 5888,0        | (5228,2, 6631,0)  |
| 19F                                | 1018                       | 3266,3        | (3064,4, 3481,4)   | 343                        | 3272,7        | (2948,2, 3632,9)  |
| 23F                                | 1016                       | 4853,5        | (4469,8, 5270,2)   | 340                        | 3887,3        | (3335,8, 4530,0)  |
| 2 serotyper ekstra for 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)  |

\*Innenfor gruppen oppnås 95% KI ved eksponentiell KI for gjennomsnitt av de naturlige loggverdier basert på t-distribusjon.

N=Nummer av deltagere randomisert og vaksinerte; n=Nummer av deltagere som bidrar til analyse.

KI=Konfidensintervall; GMT= Geometrisk gjennomsnittstitering (1/dil); OPA= Opsonofagocytose-aktivitet; PCV= Konjugert pneumokokkvaksine.

### Sekvensiell administrering av pneumokokkvaksine hos voksne

Sekvensiell administrering av Vaxneuvance etterfulgt av PPV23 ble vurdert i Protocol 016, Protocol 017 (se pkt. 5.1, Pneumokokkvaksine-naive voksne) og Protocol 018 (se pkt. 5.1, Hiv-smittede voksne).

I en dobbeltblind, aktiv komparatorkontrollert studie (Protocol 016), var 652 forsøkspersoner i alder  $\geq 50$  år som tidligere ikke var vaksinert mot pneumokokker, var randomisert til å motta enten Vaxneuvance eller den 13-valente pneumokokk-polysakkarid konjugerte vaksinen, etterfulgt av PPV23 ett år senere.

Etter vaksinerings med PPV23, var OPA GMTer og IgG GMCer generelt sammenlignbare mellom de to vaksinasjonsgruppene for alle 15 serotyper i Vaxneuvance.

Immunrespons oppnådd med Vaxneuvance vedvarte opp til 12 måneder etter vaksinerings ved vurdering av OPA GMTer, og IgG GMCer. Serotypespesifikke OPA GMTer gikk ned over tid. Verdiene var lavere ved 12 måneder enn ved dag 30, men forble over baseline-nivå for alle serotypene som finnes i enten Vaxneuvance eller den 13 valente pneumokokk-polysakkarid konjugerte vaksinen. OPA GMTer og IgG GMCer var generelt sammenlignbare mellom intervensjonsgruppene i måned 12 for de 13 delte serotypene og høyere for de 2 ekstra serotypene blant personer som fikk Vaxneuvance.

### Voksne med tidligere pneumokokk vaksinerings

I en dobbeltblind beskrivende studie (Protocol 007), 253 forsøkspersoner  $\geq 65$  år som tidligere var vaksinert med PPV23 minst ett år før inkludering i studie var randomisert til å motta enten Vaxneuvance eller den 13-valente pneumokokk-polysakkarid konjugerte vaksinen.

IgG GMCer og OPA GMTer var generelt sammenlignbare mellom de to vaksinasjonsgruppene for de 13 delte serotypene og høyere i Vaxneuvance gruppen for de 2 ekstra serotypene.

I en klinisk studie, der en annen PCV ble administrert  $\leq 1$  år etter PPV23, ble det observert redusert immunrespons for de vanlige serotypene sammenlignet med immunresponser observert når PCV ble gitt enten alene eller før PPV23. Den kliniske betydningen av dette er ukjent.

### Klinisk immunogenisitet hos spesielle populasjoner

#### Hiv-smittede barn

I en dobbeltblind, beskrivende studie (Protocol 030) ble Vaxneuvance evaluert hos 203 hiv-smittede barn i alderen 6 opp til 18 år. Av disse barna, hadde 17 (8,4 %) en CD4+ T-celletall  $< 500$  celler/mikroliter og plasma hiv RNA-verdi  $< 50\,000$  kopier/ml. I denne studien ble 407 deltakere randomisert til å motta en enkeltdose av enten Vaxneuvance eller den 13-valente PCV, etterfulgt av PPV23 2 måneder senere. Vaxneuvance var immunogent, som vurdert av serotypespesifikke IgG GMC-er og OPA GMT-er ved 30 dager etter vaksinasjon for alle 15 serotypene i Vaxneuvance. Serotypespesifikke IgG GMC-er og OPA GMT-er var generelt sammenlignbare for de 13 delte serotypene og høyere for de 2 ekstra serotypene (22F og 33F). Etter sekvensiell administrering med PPV23, var IgG GMC-er og OPA GMT-er generelt sammenlignbare 30 dager etter vaksinasjon mellom de to vaksinasjonsgruppene for alle 15 serotypene i Vaxneuvance.

#### Hiv-smittede voksne

I en dobbeltblind beskrivende studie (Protocol 018), var 302 forsøkspersoner i alder  $\geq 18$  år som ikke tidligere hadde fått pneumokokkvaksine og som levde med hiv med CD4+ T-celletall  $\geq 50$  celler/mikroliter og plasma hiv ribonukleinsyre (RNA)  $< 50\,000$  kopier/ml, randomisert til å få Vaxneuvance eller den 13-valente pneumokokk-polysakkarid konjugerte vaksinen, etterfulgt av PPV23 2 måneder senere. De fleste av deltakerne hadde et CD4+ T-celletall  $\geq 200$  celler/mikroliter; 4 (1,3 %) hadde et CD4+ T-celletall  $\geq 50$  til  $< 200$  celler/mikroliter, 152 (50,3 %) hadde et CD4+ T-celletall  $\geq 200$  til  $< 500$  celler/mikroliter, og 146 (48,3 %) hadde et CD4+ T-celletall  $\geq 500$  celler/mikroliter.

Vaxneuvance fremkalte immunresponser på alle 15 serotyper som vaksinen inneholder og ble vurdert av OPA GMTer og IgG GMCer ved 30 dager etter vaksinerings. Immunresponser sett hos de hiv-smittede deltakerne var gjennomgående lavere sammenlignet med friske deltakere, men sammenlignbare for begge vaksinasjonsgruppene, bortsett fra serotype 4. OPA GMT og IgG GMC for serotype 4 var lavere for Vaxneuvance. Etter sekvensiell administrering med PPV23 var OPA GMTer og IgG GMCer generelt sammenlignbare mellom de to vaksinasjonsgruppene for alle 15 serotyper.

#### Barn med sigdcellesykdom

I en dobbeltblind, beskrivende studie (Protocol 023) ble Vaxneuvance evaluert hos barn i alderen 5 opp til 18 år med sigdcellesykdom. I denne studien, kunne deltakerne ha mottatt rutinemessige pneumokokkvaksiner i løpet av de to første leveårene, men hadde ikke mottatt pneumokokkvaksiner i løpet av de 3 årene før studiestart. Totalt ble 104 deltakere randomisert 2:1 for å motta en enkeltdose av enten Vaxneuvance eller den 13-valente PCV. Vaxneuvance var immunogent som vurdert av serotypespesifikke IgG GMC-er og OPA GMT-er 30 dager etter vaksinasjon for alle 15 serotypene i Vaxneuvance. Serotypespesifikke IgG GMC-er og OPA GMT-er var generelt sammenlignbare mellom de to vaksinasjonsgruppene for de 13 delte serotypene og høyere i Vaxneuvance for de to ekstra serotypene 22F og 33F.

### *Barn og voksne som får hematopoetisk stamcelletransplantasjon*

I en dobbeltblind, beskrivende studie (Protocol 022) ble Vaxneuvance evaluert hos voksne og barn  $\geq 3$  år som hadde fått en allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (allo-HSCT) 3 til 6 måneder før studiestart. I denne studien ble 277 deltakere randomisert til å motta 3 doser Vaxneuvance eller den 13-valente PCV, administrert med én måneds mellomrom. Tolv måneder etter allo-HSCT fikk deltakere uten kronisk graft-versus-host-sykdom (cGvHD) en enkelt dose PPV23 og de med cGvHD fikk en fjerde dose av enten Vaxneuvance eller den 13-valente PCV. Vaxneuvance var immunogent hos mottakere av allo-HSCT, vurdert av IgG GMC-er og OPA GMT-er 30 dager etter den tredje dosen av Vaxneuvance for alle 15 serotyper i vaksinen. Serotypespesifikke IgG GMC-er og OPA GMT-er var generelt sammenlignbare mellom de to vaksinasjonsgruppene for de 13 delte serotypene og høyere i Vaxneuvance for de to ekstra serotypene (22F og 33F). Tilsvarende, hos deltakere som mottok enten Vaxneuvance eller den 13-valente PCV tolv måneder etter allo-HSCT, var IgG GMC-er og OPA GMT-er ved 30 dager etter vaksinasjon generelt sammenlignbare mellom de to vaksinasjonsgruppene for de 13 delte serotypene og høyere i Vaxneuvance for de to ekstra serotypene (22F og 33F). Hos deltakere som mottok PPV23 tolv måneder etter allo-HSCT, var IgG GMC-er og OPA GMT-er ved 30 dager etter vaksinasjon generelt sammenlignbare mellom de to vaksinasjonsgruppene for alle 15 serotyper inneholdt i Vaxneuvance.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Ikke relevant.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Ikke-kliniske studiedata viste ingen fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitet ved gjentatt dosering og reproduksjonstoksitet.

Vaxneuvance administrert til hunnrotter hadde ingen effekt på forplantningsevne, fertilitet, embryoføtal utvikling eller avkommets utvikling.

Vaxneuvance administrert til gravide hunnrotter resulterte i påvisbare antistoffer mot alle 15 serotyper hos avkom. Dette skyldes at mors antistoffer overføres via placenta under svangerskapet og også mulig gjennom amming.

# **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

## **6.1 Hjelpetoffer**

Natriumklorid  
L-histidin  
Polysorbat 20  
Vann til injeksjonsvæsker

For adjuvans, se pkt. 2.

## **6.2 Uforlikeligheter**

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, skal denne vaksinen ikke blandes med andre legemidler.

## **6.3 Holdbarhet**

3 år

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteresken for å beskytte mot lys.

Vaxneuvance skal administreres så snart som mulig etter uttak fra kjøleskap.

Ved midlertidige temperaturavvik indikerer stabilitetsdata at Vaxneuvance er stabilt ved temperaturer opp til 25 °C i 48 timer.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

0,5 ml suspensjon i ferdigfylt sprøyte (type I glass) med stempelpropp (lateksfri brombutylgummi) med avtakbar hette (lateksfri styrenbutadiengummi eller lateksfri isopren-brombutylgummi).

Pakningsstørrelse på 1 eller 10 ferdigfylte sprøyter, med eller uten kanyler, med 1 separat kanyler, eller 2 separate kanyler.

Multipakninger som inneholder 50 (5 pakker à 10) ferdigfylte sprøyter uten kanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

- Vaksinen leveres ferdig til bruk.
- Umiddelbart før vaksinen skal administreres, hold den ferdigfylte sprøyten horisontalt og rist kraftig for å få en blakket suspensjon. Ikke bruk vaksinen hvis den ikke kan blandes.
- Inspiser suspensjonen visuelt for partikler og misfarging før administrering. Kast vaksinen hvis partikler er til stede og/eller hvis den virker misfarget.
- Fest en kanyler med Luer-låsetilkobling ved å vri den med urviseren til kanylen sitter godt fast på sprøyten.
- Injiseres umiddelbart intramuskulært (i.m.), helst i den anterolaterale delen av låret hos spedbarn eller i deltoidområdet på overarmen hos barn og voksne.
- Vær forsiktig for å unngå utilsiktet stikkskade fra kanylen.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. desember 2021

## **10. OPPDATERINGSDATO**

<{MM/ÅÅÅÅ}>

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

**A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

MSD International GmbH  
Brinny, Innishannon  
County Cork  
Irland

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

- **Offisiell batch release**

I henhold til artikkel 114 av direktiv 2001/83/EF vil offisiell batch release utføres av et statlig laboratorium eller et laboratorium utnevnt for dette formålet.

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

| Beskrivelse                                                                                                                            | Forfallsdato                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Studie V114-032: For å evaluere effekten av V114 for å forhindre vaksinetype (VT) pneumokokk akutt mellomørebetennelse (AOM) hos barn. | Endelig studierapport skal leveres innen 2Q2027 |

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

### YTTERESKE - Ferdigfylt sprøyte

#### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Vaxneuvance injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte  
Vaksine mot pneumokokkinfeksjoner (polysakkarid, konjugert, 15-valent, adsorbert)

#### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En dose (0,5 ml) inneholder 2,0 mikrogram pneumokokk-polysakkarid av serotyper 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F og 4,0 mikrogram for serotype 6B konjugert til bærerprotein CRM<sub>197</sub>, absorbert på aluminiumfosfat adjuvans. En dose inneholder 125 mikrogram Al<sup>3+</sup>.

#### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: NaCl, L-histidin, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker

#### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, suspensjon

1 ferdigfylt sprøyte (0,5 ml) uten kanyle

10 ferdigfylte sprøyter (0,5 ml) uten kanyle

1 ferdigfylt sprøyte (0,5 ml) + 1 separat kanyle

10 ferdigfylte sprøyter (0,5 ml) + 10 separate kanyler

1 ferdigfylt sprøyte (0,5 ml) + 2 separate kanyler

10 ferdigfylte sprøyter (0,5 ml) + 20 separate kanyler

#### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Rist kraftig umiddelbart før bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intramuskulær bruk.

#### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

#### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

#### 8. UTLØPSDATO

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.  
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteresken for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/21/1591/001 - pakke med 1 uten nål  
EU/1/21/1591/002 - pakke med 10 uten kanyler  
EU/1/21/1591/003 - pakke med 1 + 1 separat nål  
EU/1/21/1591/004 - pakke med 10 + 10 separate nåler  
EU/1/21/1591/005 - pakke med 1 + 2 separate nåler  
EU/1/21/1591/006 - pakke med 10 + 20 separate nåler

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****INDRE ESKE UTEN «BLUE BOX» - Multipakning****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vaxneuvance injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte  
Vaksine mot pneumokokkinfeksjoner (polysakkarid, konjugert, 15-valent, adsorbert)

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

En dose (0,5 ml) inneholder 2,0 mikrogram pneumokokk-polysakkarid av serotyper 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F og 4,0 mikrogram for serotype 6B konjugert til bærerprotein CRM<sub>197</sub>, absorbert på aluminiumfosfat adjuvans. En dose inneholder 125 mikrogram Al<sup>3+</sup>.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: NaCl, L-histidin, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, suspensjon

10 ferdigfylte sprøyter (0,5 ml) uten kanyler. Del av en multipakning, kan ikke selges separat.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Rist kraftig umiddelbart før bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Intramuskulær bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.  
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteresken for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/21/1591/007

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Ikke relevant.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

Ikke relevant.

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE****YTTERESKE MED «BLUE BOX» - Multipakning****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Vaxneuvance injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte  
Vaksine mot pneumokokkinfeksjoner (polysakkarid, konjugert, 15-valent, adsorbert)

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

En dose (0,5 ml) inneholder 2,0 mikrogram pneumokokk-polysakkarid av serotyper 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F og 4,0 mikrogram for serotype 6B konjugert til bærerprotein CRM<sub>197</sub>, absorbert på aluminiumfosfat adjuvans. En dose inneholder 125 mikrogram Al<sup>3+</sup>.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: NaCl, L-histidin, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, suspensjon

Multipakning: 50 (5 pakker à 10) ferdigfylte sprøyter (0,5 ml) uten kanyler.

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Rist kraftig umiddelbart før bruk.  
Les pakningsvedlegget før bruk.  
Intramuskulær bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.  
Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteresken for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/21/1591/007 50 ferdigfylte sprøyter uten kanyler (5 pakker à 10)

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER**

**ETIKETT- Ferdigfylt sprøyte**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Vaxneuvance

Vaksine mot pneumokokkinfeksjoner (polysakkarid, konjugert, 15-valent, adsorbert)  
i.m. injeksjonsvæske

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

Ristes kraftig før bruk.

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 dose (0,5 ml)

**6. ANNET**

MSD

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

### Vaxneuvance injeksjonsvæske, suspensjon i ferdigfylt sprøyte

Vaksine mot pneumokokkinfeksjoner (polysakkarid, konjugert, 15-valent, adsorbert)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning du eller barnet ditt får. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt blir vaksinert. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg eller barnet ditt. Ikke gi det videre til andre.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

#### I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Vaxneuvance er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du eller barnet ditt får Vaxneuvance
3. Hvordan du bruker Vaxneuvance
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Vaxneuvance
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### 1. Hva Vaxneuvance er og hva det brukes mot

Vaxneuvance er en pneumokokkvaksine som gis til:

- **barn fra 6 uker opp til 18 år** for å bidra til å beskytte mot sykdommer som lungebetennelse (pneumoni), betennelse i hjerne- og ryggmargshinnene (meningitt), en alvorlig infeksjon i blodet (bakteriemi) og ørebetennelse (akutt mellomørebetennelse),
- **personer 18 år og eldre** for å bidra til å beskytte mot sykdommer som lungebetennelse (pneumoni), betennelse i hjerne- og ryggmargshinnene (meningitt) og en alvorlig infeksjon i blodet (bakteriemi), forårsaket av 15 typer bakterier kalt *Streptococcus pneumoniae* eller pneumococcus.

#### 2. Hva du må vite før du eller barnet ditt får Vaxneuvance

##### Bruk ikke Vaxneuvance:

- dersom du eller barnet ditt er allergisk overfor virkestoffene eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6), eller for annen vaksine som inneholder difteritoksoid.

##### Advarsler og forsiktighetsregler:

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du eller barnet ditt får Vaxneuvance:

- hvis du eller barnet ditt har nedsatt immunforsvar (det betyr at kroppen er mindre i stand til å bekjempe infeksjoner) eller hvis du eller barnet ditt tar spesielle legemidler som svekker immunforsvaret ditt (for eksempel immundempende eller steroider).
- hvis du eller barnet ditt har høy feber eller alvorlig infeksjon. I disse tilfellene kan det hende at vaksinasjonen må utsettes til du eller barnet ditt er frisk. Imidlertid er mild feber eller infeksjon (for eksempel forkjølelse) i seg selv ikke en grunn til å forsinke vaksinasjon.
- hvis du eller barnet ditt har blødningsproblemer, lett får blåmerker eller tar legemidler for å forhindre blodpropp.

Hvis barnet ditt er et spedbarn, fortell også legen din dersom barnet ditt ble født for tidlig

Som med alle vaksiner, er det mulig at Vaxneuvance ikke fullt ut beskytter alle som blir vaksinert.

### **Andre legemidler og Vaxneuvance**

Barnet ditt kan gis Vaxneuvance samtidig med andre vanlige barnevaksiner.

Hos voksne, kan Vaxneuvance gis samtidig med influensavaksinen (inaktivert influensa).

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom:

- du eller barnet ditt bruker eller nylig har brukt, eller tar andre legemidler på resept (for eksempel immundempende eller steroider som kan virke dempende på immunforsvaret) eller andre legemidler uten resept.
- du eller barnet ditt nylig har fått eller planlegger å få andre vaksiner.

### **Graviditet og amming**

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar denne vaksinen dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Vaxneuvance har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Imidlertid kan noen av bivirkningene nevnt i avsnitt. 4 «Mulige bivirkninger» midlertidig påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

### **Vaxneuvance inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, det vil si det er så godt som «natriumfritt».

## **3. Hvordan Vaxneuvance gis**

Fortell lege, apotek eller sykepleier dersom du eller barnet ditt tidligere har fått en pneumokokkvaksine.

Lege eller sykepleier vil gi vaksinen i armmuskelen din eller i barnets arm- eller beinmuskel.

### **Spedbarn og barn i alderen 6 uker opp til 2 år**

Barnet ditt bør få en innledende serie med 2 injeksjoner av vaksinen etterfulgt av en boosterdose.

- Den første injeksjonen kan gis så tidlig som ved 6 ukers alder.
- En andre injeksjon gis 2 måneder senere.
- En tredje injeksjon (booster) skal gis mellom 11 og 15 måneders alder.

Du vil bli fortalt når barnet ditt bør komme tilbake for hver injeksjon.

I henhold til offisielle anbefalinger i ditt land, kan helsepersonell bruke en alternativ plan med 3 injeksjoner etterfulgt av en boosterdose. Snakk med legen, apoteket eller sykepleier for mer informasjon.

### **Premature spedbarn (født tidligere enn 37 uker av svangerskapet)**

Barnet ditt bør få en innledende serie med 3 injeksjoner av vaksinen etterfulgt av en boosterdose.

- Den første injeksjonen kan gis så tidlig som ved 6 ukers alder.
- Den andre og tredje injeksjonen gis deretter med et intervall på 4 til 8 uker mellom dosene.
- En fjerde injeksjon (booster) skal gis mellom 11 og 15 måneders alder.

### **Spedbarn, barn og ungdom som starter vaksinasjonen ved 7 måneders alder eller eldre**

**Spedbarn 7 opp til 12 måneder** bør få totalt 3 injeksjoner. De to første injeksjonene gis med minst 1 måneds mellomrom. Den tredje injeksjonen (booster) gis etter 12 måneders alder og minst 2 måneder etter den andre injeksjonen.

**Barn fra 12 måneder opp til 2 år** bør få totalt 2 injeksjoner. De to injeksjonene skal gis med minst 2 måneders mellomrom.

**Barn og ungdom fra 2 opp til 18 år** bør få 1 injeksjon.

### **Voksne**

Voksne bør få 1 injeksjon.

### **Spesielle grupper**

En eller flere injeksjoner av Vaxneuvance kan gis til personer som har en eller flere underliggende tilstander som øker risiko for pneumokokksykdom (slik som personer med sigdcellesykdom, de som er smittet av humant immunsviktvirus [hiv] eller mottakere av stamcelletransplantasjon).

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har andre spørsmål om bruken av Vaxneuvance.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle vaksiner, kan Vaxneuvance forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart hvis du eller barnet ditt har symptomer på en allergisk reaksjon, som kan omfatte:

- Tungpustet eller problemer med å puste
- Hevelse i ansikt, lepper eller tunge
- Elveblest
- Utslett

Følgende bivirkninger kan oppstå etter bruk av Vaxneuvance hos spedbarn, barn og ungdommer:

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- Feber (temperatur på 38 °C eller høyere hos de i alder 6 uker opp til 2 år)
- Irritabilitet (hos de i alder 6 uker opp til 2 år)
- Søvnighet (hos de i alder 6 uker opp til 2 år)
- Smerter, rødhet, eller hevelse på injeksjonsstedet
- Nedsatt appetitt (hos de i alder 6 uker opp til 2 år)
- Hardhet på injeksjonsstedet (hos de i alder 6 uker opp til 2 år)
- Muskelsmerter (hos de i alder 2 opp til 18 år)
- Tretthetsfølelse (fatigue) (hos de i alder 2 opp til 18 år)
- Hodepine (hos de i alder 2 opp til 18 år)

**Vanlige** (kan forekomme hos 1 av 10 personer):

- Hardhet på injeksjonsstedet (hos de i alder 2 opp til 18 år)
- Elveblest
- Feber (temperatur på 38 °C eller høyere hos de i alder 2 opp til 18 år)
- Oppkast (hos de i alder 6 uker opp til 2 år)
- Utslett (hos de i alder 6 uker opp til 2 år)
- Irritabilitet (hos de i alder 2 opp til 18 år)
- Søvnighet (hos de i alder 2 opp til 18 år)
- Nedsatt appetitt (hos de i alder 2 opp til 18 år)
- Blåmerker på injeksjonsstedet
- Kvalme (hos de i alder 2 opp til 18 år)

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos 1 av 100 personer):

- Oppkast (hos de i alder 2 opp til 18 år)

**Ikke kjent** (kan ikke estimeres ut fra tilgjengelige data):

- Utslett (hos de i alder 2 opp til 18 år)

Følgende bivirkninger kan oppstå etter bruk av Vaxneuvance hos voksne:

**Svært vanlige** (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- Smerter, hevelse eller rødhet på injeksjonsstedet
- Trethetsfølelse (fatigue)
- Muskelsmerter
- Hodepine
- Leddsmerter (hos de i alder 18 til 49 år)

**Vanlige** (kan forekomme hos 1 av 10 personer):

- Leddsmerter (hos de i alder 50 år og eldre)
- Kvalme (hos de i alder 18 til 49 år)
- Feber (hos de i alder 18 til 49 år)
- Kløe på injeksjonsstedet
- Svimmelhet (hos de i alder 18 til 49 år)
- Frysninger (hos de i alder 18 til 49 år)

**Mindre vanlige** (kan forekomme hos 1 av 100 personer)

- Feber (hos de i alder 50 år og eldre)
- Varme på injeksjonsstedet
- Blåmerker på injeksjonsstedet
- Svimmelhet (hos de i alder 50 år og eldre)
- Kvalme (hos de i alder 50 år og eldre)
- Oppkast
- Frysninger (hos de i alder 50 år og eldre)
- Utslett

**Sjeldne** (kan forekomme hos 1 av 1 000 personer)

- Allergisk reaksjon som elveblest, hevelse i tungen, rødme og tetthet i halsen

Disse bivirkningene er generelt milde og kortvarige.

### Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du eller barnet ditt opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## 5. Hvordan du oppbevarer Vaxneuvance

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etikken på sprøyten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses. Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteresken for å beskytte mot lys.

Vaxneuvance bør administreres så snart som mulig etter at det er tatt ut av kjøleskapet.

I tilfeller der Vaxneuvance midlertidig holdes utenfor kjøleskap, er vaksinen stabil ved temperaturer opp til 25 °C i 48 timer.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Vaxneuvance**

Virkestoffer er:

- bakterielle sukkerarter fra pneumokokktyper 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F (2,0 mikrogram av hver type);
- Bakteriell sukkerart fra pneumokokktype 6B (4,0 mikrogram).

Hver bakteriell sukkerart er koblet til et bærerprotein (CRM<sub>197</sub>). De bakterielle sukkerartene og bærerproteinene er ikke levende og kan ikke forårsake sykdom.

En dose (0,5 ml) inneholder ca. 30 mikrogram bærerprotein, absorbert på aluminiumfosfat (125 mikrogram aluminium [Al<sup>3+</sup>]). Aluminiumfosfat er inkludert i vaksinen som et adjuvans. Adjuvans er inkludert for å forbedre immunresponsen til vaksinene.

Andre innholdsstoffer er natriumklorid (NaCl), L-histidin, polysorbat 20 og vann til injeksjonsvæsker.

### **Hvordan Vaxneuvance ser ut og innholdet i pakningen**

Vaxneuvance er en ugjennomsiktig suspensjon til injeksjon, levert i en enkeltdose, ferdigfylt sprøyte (0,5 ml). Vaxneuvance er tilgjengelig i pakningsstørrelse på 1 eller 10, enten uten kanyler eller med 1 separat kanyler; eller 2 separate kanyler.

Vaxneuvance er også tilgjengelig i multipakninger som består av 5 kartonger, som hver inneholder 10 ferdigfylte sprøyter uten kanyler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker**

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **България**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 2780 247  
dpoc\_lithuania@msd.com

#### **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@merck.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 6144 200  
dpoc.estonia@msd.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.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@msd.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**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@msd.com

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

**Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:**

Vaxneuvance skal ikke injiseres intravaskulært.

- Umiddelbart før vaksinen skal administreres, hold den ferdigfylte sprøyten horisontalt og rist kraftig for å få en blakket suspensjon. Ikke bruk vaksinen hvis den ikke kan blandes.
- Inspiser suspensjonen visuelt for partikler og misfarging før administrering. Kast vaksinen hvis partikler er til stede og/eller hvis den virker misfarget.
- Fest en kanyle med Luer-låsetilkobling ved å vri den med urviseren til kanylen sitter godt fast på sprøyten.
- Injiseres umiddelbart intramuskulært (i.m.), helst i den anterolaterale delen av låret hos spedbarn eller i deltoideområdet på overarmen hos barn og voksne.
- Vær forsiktig for å unngå utilsiktet stikkskade fra kanylen.

Ingen data er tilgjengelige for intradermal administrering

Vaxneuvance må ikke blandes med andre vaksiner i samme sprøyte.

Vaxneuvance kan gis samtidig med andre rutinemessige barnevaksiner.

Vaxneuvance kan gis samtidig med sesongbasert kvadrivalente influensavaksiner (splittvirus, inaktivert) hos voksne.

Forskjellige vaksiner for injeksjon skal alltid gis på ulike injeksjonssteder.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteresken for å beskytte mot lys.

Vaxneuvance bør administreres så snart som mulig etter at det er tatt ut av kjøleskapet.

Ved midlertidige temperaturavvik indikerer stabilitetsdata at Vaxneuvance er stabilt ved temperaturer opp til 25 °C i 48 timer.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.