PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Vaxneuvance suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
polisaharidno konjugirano cepivo proti pnevmokokom (15-valentno, adsorbirano)

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 odmerek (0,5 ml) vsebuje:

pnevmokokni polisaharid serotipa 1[1,2]	2,0 mikrograma
pnevmokokni polisaharid serotipa 3[1,2]	2,0 mikrograma
pnevmokokni polisaharid serotipa 4[1,2]	2,0 mikrograma
pnevmokokni polisaharid serotipa 5[1,2]	2,0 mikrograma
pnevmokokni polisaharid serotipa 6A[1,2]	2,0 mikrograma
pnevmokokni polisaharid serotipa 6B[1,2]	4,0 mikrograme
pnevmokokni polisaharid serotipa 7F[1,2]	2,0 mikrograma
pnevmokokni polisaharid serotipa 9V[1,2]	2,0 mikrograma
pnevmokokni polisaharid serotipa 14[1,2]	2,0 mikrograma
pnevmokokni polisaharid serotipa 18C[1,2]	2,0 mikrograma
pnevmokokni polisaharid serotipa 19A[1,2]	2,0 mikrograma
pnevmokokni polisaharid serotipa 19F[1,2]	2,0 mikrograma
pnevmokokni polisaharid serotipa 22F[1,2]	2,0 mikrograma
pnevmokokni polisaharid serotipa 23F[1,2]	2,0 mikrograma
pnevmokokni polisaharid serotipa 33F[1,2]	2,0 mikrograma

[1]Konjugiran na nosilno beljakovino CRM_{197}. CRM_{197} je netoksičen mutant toksina davice (ki izvira iz *Corynebacterium diphtheriae* C7), rekombinantno izražen v *Pseudomonas fluorescens*.
[2]Adsorbiran na adjuvans aluminijev fosfat.

1 odmerek (0,5 ml) vsebuje 125 mikrogramov aluminija (Al^{3+}) in približno 30 mikrogramov nosilne beljakovine CRM_{197}.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:
1 odmerek (0,5 ml) vsebuje 1 mg polisorbata 20.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija za injiciranje (injekcija)

Cepivo je opalescentna suspenzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cepivo Vaxneuvance je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje invazivne bolezni, pljučnice in akutnega otitis media, ki jih povzroča *Streptococcus pneumoniae* pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih v starosti od 6 tednov do manj kot 18 let.

Cepivo Vaxneuvance je indicirano za aktivno imunizacijo za preprečevanje invazivne bolezni in pljučnice, ki ju povzroča *Streptococcus pneumoniae* pri osebah, starih 18 let in več.

Za podatke o zaščiti pred specifičnimi serotipi pnevmokokov glejte poglavji 4.4 in 5.1.

Cepivo Vaxneuvance je treba uporabljati v skladu z uradnimi priporočili.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Redno cepljenje dojenčkov in otrok, starih od 6 tednov do manj kot 2 leti	
Osnovno cepljenje z dvema odmerkoma, ki mu sledi obnovitveni odmerek	Priporočena shema imunizacije obsega 3 odmerke cepiva Vaxneuvance, vsakega po 0,5 ml. Prvi odmerek se lahko injicira že pri starosti 6 tednov, drugi odmerek pa 8 tednov pozneje. Tretji (obnovitveni) odmerek se priporoča med 11. in 15. mesecem starosti.
Osnovno cepljenje s tremi odmerki, ki mu sledi obnovitveni odmerek	Lahko se izvede shema imunizacije s 4 odmerki cepiva Vaxneuvance, vsakega po 0,5 ml. To osnovno cepljenje obsega 3 odmerke, od katerih se prvi lahko injicira že pri starosti 6 tednov, presledek med odmerki osnovnega cepljenja pa je od 4 do 8 tednov. Četrti (obnovitveni) odmerek se priporoča med 11. in 15. mesecem starosti in vsaj 2 meseca po tretjem odmerku.
Nedonošenčki (< 37 tednov nosečnosti ob rojstvu)	Priporočena shema imunizacije obsega osnovno cepljenje s tremi odmerki cepiva Vaxneuvance, ki jim sledi četrti (obnovitveni) odmerek; vsi odmerki so po 0,5 ml kot pri osnovnem cepljenju s tremi odmerki, ki mu sledi obnovitveni odmerek (glejte poglavji 4.4 in 5.1).
Predhodno cepljenje z drugim konjugiranim pnevmokoknim cepivom	Dojenčki in otroci, ki imunizacijo začnejo s katerim drugim pnevmokoknim konjugiranim cepivom, lahko kadar koli med shemo preidejo na cepivo Vaxneuvance (glejte poglavje 5.1).
Shema naknadnega cepljenja za otroke v starosti od 7 mesecev do manj kot 18 let	
Necepljeni dojenčki v starosti od 7 do manj kot 12 mesecev	3 odmerki, vsak po 0,5 ml; prva dva v presledku vsaj 4 tednov. Tretji (obnovitveni) odmerek se priporoča po 12. mesecu starosti in najmanj 2 meseca po drugem odmerku.
Necepljeni otroci v starosti od 12 mesecev do manj kot 2 leti	2 odmerka, vsak po 0,5 ml, v presledku 2 mesecev med odmerkoma
Necepljeni ali nepopolno cepljeni otroci in mladostniki v starosti od 2 do manj kot 18 let	1 odmerek (0,5 ml) Če je bilo predhodno že uporabljeno pnevmokokno konjugirano cepivo, morata do uporabe cepiva Vaxneuvance miniti vsaj 2 meseca.
Shema cepljenja za osebe, stare 18 let ali več	
Osebe, stare 18 let ali več	1 odmerek (0,5 ml) Potrebe po obnovitvenem cepljenju z dodatnim odmerkom cepiva Vaxneuvance niso ugotovili.

Posebne populacije

Enega ali več odmerkov cepiva Vaxneuvance lahko prejmejo osebe z eno ali več osnovnimi boleznimi, ki povečujejo njihovo tveganje za pnevmokokno bolezen (npr. osebe s srpastocelično boleznijo ali okužene z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV) ali prejemniki presaditve krvotvornih matičnih celic (PKMC) ali imunokompetentne osebe v starosti od 18 do 49 let z dejavniki tveganja za pnevmokokno bolezen; glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija (dojenčki, stari manj kot 6 tednov)
Varnost in učinkovitost cepiva Vaxneuvance pri dojenčkih, starih manj kot 6 tednov, nista bili dokazani.
Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Cepivo je treba injicirati intramuskularno. Pri dojenčkih je najprimernejše mesto za injiciranje anterolateralni del stegna, pri otrocih in odraslih pa deltoidna mišica na nadlahti.

Za navodila o rokovanju s cepivom pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine, katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali katero koli cepivo, ki vsebuje davični toksoid.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Previdnostni ukrepi, povezani s potjo uporabe

Cepiva Vaxneuvance se ne sme injicirati intravaskularno.

Anafilaksija

Kot pri vseh cepivih, ki jih injiciramo, morata biti vedno takoj na voljo ustrezno medicinsko zdravljenje in nadzor, če bi po cepljenju prišlo do redke anafilaktične reakcije.

Sočasne bolezni

Cepljenje je treba odložiti pri osebah z akutno hudo febrilno boleznijo ali akutno okužbo. V primeru manjše okužbe in/ali majhnega zvišanja telesne temperature cepljenja ni treba odložiti.

Trombocitopenija in motnje koagulacije

Tako kot druge intramuskularne injekcije je treba tudi to cepivo previdno dajati osebam, ki prejemajo antikoagulante, in osebam s trombocitopenijo ali katero koli motnjo strjevanja krvi, npr. s hemofilijo. Pri teh osebah se lahko po intramuskularnem injiciranju pojavijo krvavitve ali podplutbe. Cepivo Vaxneuvance se lahko daje subkutano, če je pričakovana korist očitno večja od tveganj (glejte poglavje 5.1).

Apneja pri nedonošenčkih

Pri osnovnem cepljenju nedonošenčkov (rojenih v ≤ 28. tednu nosečnosti), še zlasti pri tistih z respiratorno nedozorelostjo v anamnezi, je treba upoštevati možno tveganje za apnejo in potrebo po spremljanju dihanja v prvih 48 do 72 urah. Ker je cepljenje v tej skupini dojenčkov zelo koristno, cepljenja na splošno ne bi smeli zadržati ali odložiti.

Osebe z oslabljenim imunskim sistemom

Osebe, ki imajo oslabljen imunski sistem (ali zaradi uporabe imunosupresivnih zdravil, genetske motnje, okužbe s HIV ali drugih vzrokov), imajo lahko slabši imunski odziv na aktivno imunizacijo.

Na voljo so podatki o varnosti in imunogenosti cepiva Vaxneuvance pri osebah s srpastocelično boleznijo ali HIV ali presadkom krvotvornih matičnih celic (glejte poglavje 5.1). Podatkov o varnosti in imunogenosti cepiva Vaxneuvance ni na voljo za osebe iz drugih specifičnih imunsko oslabljenih skupin in v takšnih primerih se je glede cepljenja treba odločiti individualno.

Zaščita

Tako kot velja za vsa cepiva, je tudi pri cepivu Vaxneuvance mogoče, da ne zaščiti vseh oseb, ki ga prejmejo. Cepivo Vaxneuvance zaščiti le pred serotipi *Streptococcus pneumoniae*, ki jih cepivo vsebuje (glejte poglavji 2 in 5.1).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Natrij
To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (23 miligramov) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Polisorbat 20
To cepivo vsebuje 1 mg polisorbata 20 v enem 0,5-ml odmerku. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Različna cepiva za injiciranje je treba vedno injicirati na različna mesta.

Imunosupresivna zdravljenja lahko zmanjšajo imunski odziv na cepiva.

Dojenčki in otroci v starosti od 6 tednov do manj kot 2 leti

Cepivo Vaxneuvance se lahko uporabi sočasno z vsemi naslednjimi antigeni v cepivih, tako v monovalentnih kot v kombiniranih cepivih: proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju, poliomielitisu (serotipi 1, 2 in 3), hepatitisu A, hepatitisu B, *Haemophilus influenzae* tipa b, ošpicam, mumpsu, rdečkam, noricam in rotavirusom.

Otroci in mladostniki v starosti od 2 do manj kot 18 let

Podatkov o sočasni uporabi cepiva Vaxneuvance z drugimi cepivi ni.

Podatki iz klinične študije po trženju, ki je ocenjevala vpliv profilaktične uporabe antipiretikov (ibuprofena in paracetamola) na imunski odziv na druga pnevmokokna cepiva, kažejo, da lahko dajanje antipiretikov sočasno ali na isti dan po cepljenju zmanjša imunski odziv po cepljenju za dojenčke. Odzivi na obnovitveni odmerek pri 12 mesecih niso bili spremenjeni. Klinični pomen tega opažanja ni znan.

Odrasli

Cepivo Vaxneuvance se lahko daje sočasno s štirivalentnim cepivom proti sezonski gripi (z delci virionov, inaktivirano). Podatkov o sočasni uporabi cepiva Vaxneuvance z drugimi cepivi ni na voljo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Izkušenj z uporabo cepiva Vaxneuvance pri nosečnicah je malo.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Za uporabo cepiva Vaxneuvance se med nosečnostjo odločimo le, če pričakovane koristi odtehtajo vsa možna tveganja za mater in plod.

Dojenje

Ni znano, ali se cepivo Vaxneuvance izloča v materino mleko. Podatki o uporabi cepiva Vaxneuvance pri ljudeh niso na voljo, da bi ocenili njegov vpliv na tvorbo mleka, njegovo prisotnost v materinem mleku ali njegove učinke na dojenega otroka. Pri odločanju o cepljenju je treba razvojne in zdravstvene koristi dojenja tehtati glede na materino klinično potrebo in morebitne neželene učinke na dojenega otroka zaradi cepiva ali zaradi materinega osnovnega bolezenskega stanja. Pri preventivnih cepivih je to osnovno stanje dovzetnost za bolezen, ki jo cepivo preprečuje.

Plodnost

Podatkov o vplivu cepiva Vaxneuvance na plodnost pri človeku ni. Študije na živalih, izvedene na podganjih samicah, ne kažejo škodljivih učinkov (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Cepivo Vaxneuvance nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa lahko nekateri učinki, navedeni v poglavju 4.8 "Neželeni učinki", začasno vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Dojenčki in otroci v starosti od 6 tednov do manj kot 2 leti

Varnost cepiva Vaxneuvance pri zdravih dojenčkih, vključno z nedonošenčki (starimi od 6 tednov ob prvem cepljenju), in otrocih (starih od 11 do 15 mesecev) so ocenili s shemama 3 ali 4 odmerkov v 5 kliničnih študijah, v katere je bilo skupno vključenih 7229 udeležencev.

Vseh 5 študij je ocenjevalo varnost cepiva Vaxneuvance med sočasno uporabo z drugimi rutinskimi pediatričnimi cepivi.

Najpogostejši neželeni učinki so zvišana telesna temperatura ≥ 38 °C (75 %), razdražljivost (75 %), zaspanost (55 %), bolečina na mestu injiciranja (44 %), eritem na mestu injiciranja (42 %), zmanjšan apetit (38 %), zatrdlina na mestu injiciranja (28 %) in oteklina na mestu injiciranja (28 %). Večina neželenih učinkov je bila (glede na izrazitost ali obseg) blagih do zmernih in kratkotrajnih (≤ 3 dni). Hudi neželeni učinki (opredeljeni kot izredno neprijetni ali takšni, ki onemogočajo običajne dejavnosti, ali velikosti reakcije na mestu injiciranja > 8 cm) so se po katerem koli odmerku pojavili pri ≤ 4 % dojenčkov in otrok, z izjemo razdražljivosti, ki se je pojavila pri 11 % udeležencev.

Otroci in mladostniki v starosti od 2 do manj kot 18 let

Varnost cepiva Vaxneuvance pri zdravih otrocih in mladostnikih so ocenili v študiji, v katero je bilo vključenih 352 udeležencev v starosti od 2 do manj kot 18 let; 177 udeležencev je prejelo en sam odmerek cepiva Vaxneuvance. V tej starostni skupini je imelo 43 % vseh udeležencev v anamnezi predhodno cepljenje z manj valentnim pnevmokoknim konjugiranim cepivom.

Najpogostejši neželeni učinki so bolečina na mestu injiciranja (55 %), mialgija (24 %), oteklina na mestu injiciranja (21 %), eritem na mestu injiciranja (19 %), utrujenost (16 %), glavobol (12 %), zatrdlina na mestu injiciranja (7 %) in zvišana telesna temperatura ≥ 38 °C (6 %). Večina neželenih učinkov je bila (glede na izrazitost ali obseg) blagih do zmernih in kratkotrajnih (≤ 3 dni). Hudi neželeni učinki (opredeljeni kot izredno neprijetni ali takšni, ki onemogočajo običajne dejavnosti, ali velikosti reakcije na mestu injiciranja > 8 cm) so se pojavili pri ≤ 5 % otrok in mladostnikov.

Odrasli, stari 18 let ali več

Varnost cepiva Vaxneuvance pri zdravih, imunsko kompetentnih odraslih so ocenili v 6 kliničnih študijah pri 7136 odraslih, starih ≥ 18 let. Dodatna klinična študija je ocenila 302 odrasla s HIV v starosti ≥ 18 let. Cepivo Vaxneuvance je prejelo 5630 odraslih; 1241 je bilo starih od 18 do 49 let, 1911 od 50 do 64 let in 2478 65 let in več. Od tistih, ki so prejeli cepivo Vaxneuvance, je bilo 1134 imunokompetentnih odraslih v starosti od 18 do 49 let, ki bodisi niso imeli dejavnikov tveganja za pnevmokokno bolezen (n = 285) ali so imeli 1 (n = 620) ali ≥ 2 (n = 229) takšnih dejavnikov tveganja, 152 pa je bilo odraslih s HIV v starosti ≥ 18 let.

Najpogostejši neželeni učinki so: bolečina na mestu injiciranja (65 %), utrujenost (23 %), mialgija (21 %), glavobol (17 %), oteklina na mestu injiciranja (16 %), eritem na mestu injiciranja (11 %) in artralgija (8 %). Večina neželenih učinkov je bila (glede na izrazitost ali obseg) blagih in kratkotrajnih (≤ 3 dni). Hudi neželeni učinki (opredeljeni kot učinki, ki preprečujejo normalno vsakdanjo dejavnost, ali velikosti reakcije na mestu injiciranja > 10 cm), so se pojavili pri ≤ 2 % odraslih v celotnem kliničnem programu.

Povzetek neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, povezani s cepivom Vaxneuvance, pridobljeni iz kliničnih študij, v katere so bili vključeni udeleženci, stari najmanj 6 tednov in več (N = 10 996), ter v obdobju trženja, so zbrani v spodnji preglednici.

Neželeni učinki, o katerih so poročali pri vseh starostnih skupinah, so v tem poglavju našteti po organskih sistemih in v padajočem zaporedju pogostnosti in resnosti. Pogostnosti so navedene kot:
- zelo pogosti (≥ 1/10)
- pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)
- občasni (≥ 1/1000 do < 1/100)
- redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000)
- zelo redki (< 1/10 000)
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Neželeni učinki

Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost		
		dojenčki/otroci/mladostniki◊		odrasli¶
		6 tednov do < 2 leti[l]	2 do < 18 let[§]	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivostna reakcija, vključno z edemom jezika, zardevanjem in stiskanjem v grlu	-	-	redki
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit	zelo pogosti	pogosti	-
Psihiatrične motnje	razdražljivost	zelo pogosti	pogosti	-
Bolezni živčevja	somnolenca	zelo pogosti	pogosti	-
	glavobol	-	zelo pogosti	zelo pogosti
	omotica	-	-	občasni†
Bolezni prebavil	navzea	-	pogosti	občasni†
	bruhanje	pogosti	občasni	občasni
Bolezni kože in podkožja	urtikarija	pogosti	pogosti	redki
	izpuščaj	pogosti	neznana pogostnost ‡	občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mialgija	-	zelo pogosti	zelo pogosti
	artralgija	-	-	pogosti*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija⸸	zelo pogosti	pogosti	občasni†
	≥ 39 °C	zelo pogosti	-	-
	≥ 40 °C	pogosti	-	-
	bolečina na mestu injiciranja	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
	eritem na mestu injiciranja	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
	oteklina na mestu injiciranja	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
	zatrdlina na mestu injiciranja	zelo pogosti	pogosti	-
	urtikarija na mestu injiciranja	občasni	-	-
	utrujenost	-	zelo pogosti	zelo pogosti
	srbenje na mestu injiciranja	-	-	pogosti
	toplota na mestu injiciranja	-	-	občasni
	podplutba/hematom na mestu injiciranja	pogosti	pogosti	občasni
	mrzlica	-	-	občasni†

¶ Pri odraslih so podatke o lokalnih in sistemskih neželenih učinkih zbirali vsak dan po cepljenju, in sicer 5 oziroma 14 dni.

◊ Pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih so podatke o lokalnih in sistemskih neželenih učinkih zbirali do 14 dni po cepljenju.

§ Udeleženci v starosti od 2 do < 3 let so bili vprašani po drugih sistemskih neželenih učinkih kot udeleženci v starosti od ≥ 3 do manj kot 18 let. Pri udeležencih, starih < 3 leta (cepivo Vaxneuvance N = 32, 13-valentno PKC N = 28), so od 1. do 14. dne po cepljenju poročali o zmanjšanem apetitu, razdražljivosti, somnolenci in urtikariji. Pri udeležencih, starih od ≥ 3 leta do manj kot 18 let, so od 1. do 14. dne po cepljenju poročali o utrujenosti, glavobolu, mialgiji in urtikariji.

† pogosti pri odraslih v starosti od 18 do 49 let

‡ V kliničnih preskušanjih po uporabi cepiva Vaxneuvance pri zdravih otrocih in mladostnikih niso opažali nobenih učinkov, opazili pa so dva učinka v posebnih populacijah (bolezen srpastih celic in HIV).

* zelo pogosti pri odraslih v starosti od 18 do 49 let

⸸ določena kot temperatura ≥ 38 °C

l Podatki so pridobljeni na podlagi rezultatov pri 3589 udeležencih in ne vključujejo udeležencev, ki so prejeli mešano odmerno shemo.

Opis izbranih neželenih učinkov

V kliničnih študijah so starejši odrasli (stari ≥ 50 let) poročali o manjših pogostnostih zaznanih lokalnih in sistemskih neželenih učinkov v primerjavi z mlajšimi odraslimi (starimi od 18 do 49 let). Ta razlika je bila opažena predvsem pri reaktogenih učinkih, vključno z reakcijami na mestu injiciranja (bolečina, eritem in oteklina) ter sistemskimi učinki, kot so utrujenost, glavobol, mialgija, artralgija in zvišana telesna temperatura.

Dodatne informacije o drugih odmernih shemah, časovnih razporedih cepljenja in posebnih populacijah

Mešane odmerne sheme z različnimi pnevmokoknimi konjugiranimi cepivi
Varnostni profili mešanih odmernih shem s 4 odmerki s cepivom Vaxneuvance in 13-valentnim PKC so bili pri zdravih dojenčkih in otrocih na splošno primerljivi s tistimi s 4 odmerki cepiva Vaxneuvance ali 4 odmerki 13-valentnega PKC (glejte poglavje 5.1).

Časovni razpored naknadnega cepljenja
Varnost so ocenili tudi za shemo naknadnega cepljenja pri 126 zdravih dojenčkih in otrocih, starih od 7 mesecev do manj kot 2 leti, ki so prejeli 2 ali 3 odmerke cepiva Vaxneuvance glede na starost ob vključitvi. Varnostni profil sheme naknadnega cepljenja je bil na splošno primerljiv z varnostnim profilom sheme rednega cepljenja, začetega pri starosti od 6 tednov (glejte poglavje 5.1).

Otroci in mladostniki z boleznijo srpastih celic ali okuženi s HIV
Varnost so ocenili tudi pri 69 otrocih in mladostnikih, starih od 5 do manj kot 18 let, z boleznijo srpastih celic ter pri 203 otrocih in mladostnikih, starih od 6 do manj kot 18 let, okuženih s HIV. Vsi so prejeli en odmerek cepiva Vaxneuvance. Varnostni profil cepiva Vaxneuvance pri otrocih s tema stanjema je bil na splošno primerljiv z varnostnim profilom pri zdravih otrocih (glejte poglavje 5.1).

Otroci in odrasli s presadkom krvotvornih matičnih celic
Varnost so ocenili tudi pri 131 odraslih in 8 otrocih, starih ≥ 3 leta, ki so od 3 do 6 mesecev pred vključitvijo opravili alogensko presaditev krvotvornih matičnih celic (alo-PKMC); vsi so prejeli od 1 do 4 odmerke cepiva Vaxneuvance. Varnostni profil cepiva Vaxneuvance pri prejemnikih alogenske PKMC je bil na splošno primerljiv z varnostnim profilom pri zdravi populaciji.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V.

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o prevelikem odmerjanju ni.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: cepiva, cepiva proti pnevmokoknim infekcijam, oznaka ATC: J07AL02

Mehanizem delovanja

Cepivo Vaxneuvance vsebuje 15 prečiščenih pnevmokoknih kapsularnih polisaharidov *Streptococcus pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F in z dodatnima serotipoma 22F in 33F); vsak od njih je konjugiran na nosilno beljakovino (CRM_{197}). Cepivo Vaxneuvance sproži od

celic T odvisen imunski odziv in izzove nastanek protiteles, ki povečajo opsonizacijo, fagocitozo in uničenje pnevmokokov za zaščito pred pnevmokokno boleznijo.

Imunske odzive po naravni izpostavljenosti *Streptococcus pneumoniae* ali po cepljenju proti pnevmokokom je mogoče določiti z merjenjem odzivov opsonofagocitne aktivnosti (OPA) in imunoglobulinov G (IgG). OPA predstavlja funkcionalna protitelesa in velja za pomembno imunološko nadomestno mero zaščite pred pnevmokokno boleznijo pri odraslih. Pri otrocih je bila kot mejna vrednost za klinično oceno pnevmokoknega konjugiranega cepiva uporabljena raven za serotip specifičnih IgG protiteles, ki ustreza ≥ 0,35 µg/ml z uporabo WHO encimskega imunskega testa (ELISA).

Klinična imunogenost pri zdravih dojenčkih, otrocih in mladostnikih

Imunogenost so ocenili z deleži odziva serotipno specifičnih IgG (delež udeležencev, pri katerih je bila dosežena mejna vrednost serotipno specifičnih IgG ≥ 0,35 µg/ml) in geometrično sredino koncentracij (GMC – geometric mean concentration) IgG 30 dni po osnovnem cepljenju in/ali po (obnovitvenem) odmerku pri malčkih. V podskupini udeležencev so izmerili tudi geometrično sredino titrov (GMT – geometric mean titres) OPA 30 dni po osnovnem cepljenju in/ali odmerku pri malčkih.

Dojenčki in otroci, ki prejmejo redno cepljenje

Shema s 3 odmerki (osnovno cepljenje z 2 odmerkoma + 1 odmerek za malčke)
V dvojno slepi, s primerjalno učinkovino nadzorovani študiji (Protokol 025) so 1184 udeležencev randomizirali na cepljenje po shemi s 3 odmerki cepiva Vaxneuvance ali 13-valentnega PKC. Prva dva odmerka so uporabili pri dojenčkih v starosti 2 in 4 mesece (osnovno cepljenje), tretji odmerek pa pri otrocih v starosti od 11 do 15 mesecev (odmerek za malčke). Udeleženci so sočasno prejeli tudi druga pediatrična cepiva, vključno s cepivom proti rotavirusom (živo) z osnovnim cepljenjem za dojenčke in cepivom proti davici, tetanusu in oslovskemu kašlju (brezcelično), hepatitisu B (rDNA), poliomielitisu (inaktivirano) in konjugiranemu cepivu proti *Haemophilus influenzae* tipa b (adsorbirano) z vsemi 3 odmerki v celotni shemi.

Cepivo Vaxneuvance sproži imunske odzive (ocenjeno z deleži odziva IgG, GMC IgG in GMT OPA) za vseh 15 serotipov v cepivu. 30 dni po osnovnem cepljenju z dvema odmerkoma so bili deleži odziva in GMC serotipno specifičnih IgG za 13 skupnih serotipov na splošno podobni, za 2 dodatna serotipa (22F in 33F) pa so bili pri prejemnikih cepiva Vaxneuvance višji kot pri prejemnikih 13-valentnega PKC (preglednica 2). 30 dni po odmerku za malčke je bilo cepivo Vaxneuvance neinferiorno 13-valentnemu PKC za 13 skupnih serotipov in superiorno za 2 dodatna serotipa, kot je bilo ocenjeno z deleži odziva IgG in GMC IgG (preglednica 3).

Preglednica 2: Za serotip specifični deleži odziva IgG in GMC IgG 30 dni po osnovnem cepljenju z 2 odmerkoma (shema s 3 odmerki, Protokol 025)

pnevmokokni serotip	deleži odziva IgG ≥ 0,35 µg/ml			GMC IgG		
	cepivo Vaxneuvance (n = 497)	13-valentno PKC (n = 468-469)	razlika v odstotnih točkah* (cepivo Vaxneuvance – 13-valentno PKC) (95 % IZ)*	cepivo Vaxneuvance (n = 497)	13-valentno PKC (n = 468-469)	razmerje GMC** (cepivo Vaxneuvance / 13-valentno PKC) (95 % IZ)**
	opazovani odstotek odziva	opazovani odstotek odziva		GMC	GMC	
13 skupnih serotipov†						
1	95,6	97,4	-1,9 (-4,3; 0,5)	1,30	1,60	0,81 (0,74; 0,89)
3	93,2	66,1	27,1 (22,3; 31,9)	0,87	0,45	1,91 (1,75; 2,08)
4	93,8	96,8	-3,0 (-5,9; -0,4)	1,40	1,25	1,12 (1,01; 1,24)
5	84,1	88,1	-4,0 (-8,3; 0,4)	0,88	1,03	0,86 (0,76; 0,97)
6A	72,6	92,3	-19,7 (-24,3; -15,1)	0,64	1,39	0,46 (0,40; 0,53)
6B	57,7	50,2	7,5 (1,2; 13,8)	0,43	0,33	1,31 (1,11; 1,56)
7F	97,8	98,9	-1,1 (-3,0; 0,5)	2,03	2,42	0,84 (0,76; 0,92)
9V	88,3	95,3	-7,0 (-10,5; -3,6)	1,23	1,39	0,88 (0,78; 0,99)
14	96,8	97,2	-0,4 (-2,7; 1,8)	3,81	4,88	0,78 (0,68; 0,90)
18C	92,2	92,5	-0,4 (-3,8; 3,0)	1,16	1,30	0,89 (0,80; 0,99)
19A	96,2	97,2	-1,1 (-3,4; 1,3)	1,68	2,09	0,81 (0,72; 0,90)
19F	98,8	99,4	-0,6 (-2,0; 0,8)	2,63	3,35	0,79 (0,71; 0,87)
23F	77,9	70,1	7,8 (2,3; 13,3)	0,75	0,58	1,30 (1,14; 1,50)
2 dodatna serotipa v cepivu Vaxneuvance‡						
22F	95,6	5,3	90,2 (87,1; 92,6)	2,74	0,05	57,67 (50,95; 65,28)
33F	48,1	3,0	45,1 (40,4; 49,7)	0,30	0,05	6,11 (5,32; 7,02)

*Ocenjena razlika in IZ za razliko v odstotnih točkah temeljijo na podlagi metode Miettinena in Nurminena.

**Razmerje GMC in IZ sta izračunana na podlagi porazdelitve t z oceno variance iz linearnega modela, specifičnega za serotip, z uporabo naravne logaritemske transformacije koncentracije protiteles kot odzivom in cepljeno skupino kot edinim členom.

†Zaključek o neinferiornosti za 13 skupnih serotipov temelji na tem, da je spodnja meja 95 % IZ za razliko v deležih odziva IgG (cepivo Vaxneuvance – 13-valentno PKC) > -10 odstotnih točk oziroma za razmerje GMC IgG (cepivo Vaxneuvance/13-valentno PKC) > 0,5.

‡Zaključek o superiornosti za 2 dodatna serotipa temelji na tem, da je spodnja meja 95 % IZ za razliko v deležih odziva IgG (cepivo Vaxneuvance – 13-valentno PKC) > 10 odstotnih točk oziroma za razmerje GMC IgG (cepivo Vaxneuvance/13-valentno PKC) > 2,0.

n = število udeležencev, ki so bili randomizirani, cepljeni in vključeni v analizo

IZ = interval zaupanja, GMC = geometrična sredina koncentracij (µg/ml), IgG = imunoglobulin G.

Preglednica 3: Za serotip specifični deleži odziva IgG in GMC IgG 30 dni po odmerku za malčke (shema s 3 odmerki, Protokol 025)

pnevmokokni serotip	deleži odziva IgG ≥ 0,35 µg/ml			GMC IgG		
	cepivo Vaxneuvance (n = 510-511)	13-valentno PKC (n = 504-510)	razlika v odstotnih točkah* (cepivo Vaxneuvance – 13-valentno PKC) (95 % IZ)*	cepivo Vaxneuvance (n = 510-511)	13-valentno PKC (n = 504-510)	razmerje GMC** (cepivo Vaxneuvance/ 13-valentno PKC) (95 % IZ)**
	opazovani odstotek odziva	opazovani odstotek odziva		GMC	GMC	
13 skupnih serotipov†						
1	96,5	99,4	-2,9 (-5,0; -1,3)	1,28	2,05	0,62 (0,57; 0,68)
3	91,8	83,7	8,1 (4,1; 12,1)	0,84	0,66	1,29 (1,18; 1,41)
4	95,7	97,8	-2,1 (-4,5; 0,0)	1,29	1,74	0,74 (0,67; 0,82)
5	99,0	100,0	-1,0 (-2,3; -0,2)	1,98	3,01	0,66 (0,60; 0,72)
6A	98,4	98,8	-0,4 (-2,0; 1,2)	3,09	4,53	0,68 (0,61; 0,76)
6B	97,3	99,0	-1,8 (-3,7; -0,1)	4,15	4,33	0,96 (0,85; 1,08)
7F	99,8	99,8	0,0 (-0,9; 0,9)	3,08	3,89	0,79 (0,73; 0,86)
9V	98,8	100,0	-1,2 (-2,5; -0,4)	2,14	2,97	0,72 (0,66; 0,78)
14	99,8	100,0	-0,2 (-1,1; 0,6)	5,22	6,90	0,76 (0,68; 0,84)
18C	98,8	99,2	-0,4 (-1,8; 1,0)	1,93	2,18	0,89 (0,81; 0,97)
19A	99,0	100,0	-1,0 (-2,3; -0,2)	4,65	5,61	0,83 (0,75; 0,92)
19F	99,6	100,0	-0,4 (-1,4; 0,4)	4,06	4,59	0,89 (0,81; 0,97)
23F	96,9	97,2	-0,4 (-2,6; 1,8)	1,52	1,69	0,90 (0,81; 1,00)
2 dodatna serotipa v cepivu Vaxneuvance‡						
22F	99,6	5,9	93,7 (91,2; 95,5)	5,97	0,08	71,76 (64,88; 79,38)
33F	99,0	4,4	94,7 (92,3; 96,3)	3,38	0,07	46,38 (41,85; 51,40)

*Ocenjena razlika in IZ za razliko v odstotnih točkah temeljijo na metodi Miettinena in Nurminena.

**Razmerje GMC in IZ sta izračunana na podlagi porazdelitve t z oceno variance iz linearnega modela, specifičnega za serotip, z uporabo naravne logaritemske transformacije koncentracije protiteles kot odzivom in cepljeno skupino kot edinim členom.

†Zaključek o neinferiornosti za 13 skupnih serotipov temelji na tem, da je spodnja meja 95 % IZ za razliko v deležih odziva IgG (cepivo Vaxneuvance/13-valentno PKC) > -10 odstotnih točk oziroma za razmerje GMC IgG (cepivo Vaxneuvance/13-valentno PKC) > 0,5.

‡Zaključek o superiornosti za 2 dodatna serotipa temelji na tem, da je spodnja meja 95 % IZ za razliko v deležih odziva IgG (cepivo Vaxneuvance/13-valentno PKC) > 10 odstotnih točk oziroma za razmerje GMC IgG (cepivo Vaxneuvance/13-valentno PKC) > 2,0.

n = število udeležencev, ki so bili randomizirani, cepljeni in vključeni v analizo.

IZ = interval zaupanja, GMC = geometrična sredina koncentracij (µg/ml), IgG = imunoglobulin G.

Poleg tega cepivo Vaxneuvance sproži nastanek funkcionalnih protiteles, kot je bilo ocenjeno z GMT za serotip specifične OPA 30 dni po odmerku za malčke, ki so na splošno primerljivi, vendar nekoliko nižji za 13 skupnih serotipov s 13-valentnim PKC. Klinični pomen tega nekoliko manjšega odziva ni znan. GMT OPA so bili za 22F in 33F višji med prejemniki cepiva Vaxneuvance kot med prejemniki 13-valentnega PKC.

V drugi dvojno slepi, s primerjalno učinkovino nadzorovani študiji (Protokol 026) so 1191 udeležencev randomizirali na cepljenje s cepivom Vaxneuvance ali 13-valentnim PKC v shemi s 3 odmerki, uporabljenimi sočasno z drugimi pediatričnimi cepivi, vključno s cepivom Vaxelis z vsemi tremi odmerki ter cepivoma M-M-RvaxPro in Varivax z odmerkom za malčke. Osnovno cepljenje so izvedli pri dojenčkih v 3. in 5. mesecu starosti, sledil je odmerek za malčke v 12. mesecu starosti.

Cepivo Vaxneuvance sproži imunski odzive, ocenjene z deleži odziva IgG, GMC IgG in GMT OPA, proti vsem 15 serotipom v cepivu. Trideset (30) dni po odmerku za malčke je cepivo Vaxneuvance neinferiorno 13-valentnemu PKC za 13 skupnih serotipov in superiorno za 2 dodatna serotipa, 22F in 33F, kot je bilo ocenjeno z deleži odziva IgG. Podobno je cepivo Vaxneuvance neinferiorno 13-valentnemu PKC za 13 skupnih serotipov in superiorno 13-valentnemu PKC za 2 dodatna serotipa, kot je bilo ocenjeno z GMC IgG. Po odmerku za malčke cepivo Vaxneuvance sproži nastanek funkcionalnih protiteles (GMT OPA) proti vsem 15 serotipom, ki so na splošno primerljivi s 13-valentnim PKC.

Shema s 4 odmerki (osnovno cepljenje s 3 odmerki + odmerek za malčke)
Shemo s 4 odmerki so ocenili pri zdravih dojenčkih v eni študiji 2. faze in treh študijah 3. faze. Osnovno cepljenje je bilo izvedeno pri otrocih v starosti 2, 4 in 6 mesecev, odmerek za malčke pa je bil injiciran pri otrocih v starosti od 12 do 15 mesecev.

V dvojno slepi, s primerjalno učinkovino nadzorovani študiji (Protokol 029) so 1720 udeležencev randomizirali na cepljenje s cepivom Vaxneuvance ali 13-valentnim PKC. Udeleženci so sočasno prejeli tudi druga pediatrična cepiva, vključno s cepivom HBVaxPro (cepivo proti hepatitisu B [rekombinantno]), cepivom RotaTeq (cepivo proti rotavirusom, živo, peroralno, petvalentno) in cepivom proti davici, tetanusu, oslovskemu kašlju (acelularno, adsorbirano), otroški paralizi (inaktivirano) in invazivnim okužbam, ki jih povzroča *Haemophilus* b (konjugiran na tetanusni toksoid), v shemi za dojenčke. Sočasno z odmerkom cepiva Vaxneuvance za malčke so bila uporabljena tudi: konjugirano cepivo proti *Haemophilus* b (konjugiran na tetanusni toksoid), cepivo M-M-R-vaxPro (živo cepivo proti ošpicam, mumpsu in rdečkam), cepivo Varivax (živo cepivo proti virusu noric) in cepivo Vaqta (cepivo proti hepatitisu A, inaktivirano).

Cepivo Vaxneuvance sproži imunske odzive (ocenjeno z deleži odziva IgG, GMC IgG in GMT OPA) za vseh 15 serotipov v cepivu. 30 dni po osnovnem cepljenju je cepivo Vaxneuvance neinferiorno 13-valentnemu PKC za 13 skupnih serotipov (ocenjeno z deleži odziva IgG) (preglednica 4). Cepivo Vaxneuvance je pri prejemnikih tega cepiva neinferiorno za 2 dodatna serotipa (ocenjeno z deleži odziva IgG) in sicer za serotip 22F v primerjavi z deležem odziva za serotip 23F pri prejemnikih 13-valentnega PKC (najnižji delež odziva za katerega koli od skupnih serotipov razen serotipa 3) z razliko v odstotnih točkah 6,7 % (95 % IZ: 4,6; 9,2) oziroma za serotip 33F v primerjavi z deležem odziva za serotip 23F pri prejemnikih 13-valentnega PKC (najnižji delež odziva za katerega koli od skupnih serotipov razen serotipa 3) z razliko v odstotnih točkah -4,5 % (95 % IZ: -7,8; -1,3).

30 dni po osnovnem cepljenju so GMC serotipno specifičnih IgG neinferiorne 13-valentnemu PKC za 12 od 13 skupnih serotipov. Odziv IgG za serotip 6A je bil malenkost nižji od vnaprej določenih meril neinferiornosti (0,48 v prim. z > 0,5) (preglednica 4). Cepivo Vaxneuvance je pri prejemnikih tega cepiva neinferiorno 13-valentnemu PKC za 2 dodatna serotipa (ocenjeno z GMC serotipno specifičnih IgG) in sicer za serotip 22F v primerjavi z GMC IgG za serotip 4 pri prejemnikih 13-valentnega PKC (najnižja GMC IgG za katerega koli od skupnih serotipov razen serotipa 3) z razmerjem GMC 3,64 oziroma za serotip 33F v primerjavi z GMC IgG za serotip 4 pri prejemnikih 13-valentnega PKC (najnižja GMC IgG za katerega koli od skupnih serotipov razen serotipa 3) z razmerjem GMC 1,24.

Poleg tega cepivo Vaxneuvance sproži imunske odzive na skupni serotip 3 in 2 dodatna serotipa, ki so bili bistveno višji od imunskih odzivov, sproženih s 13-valentnim PKC, kot je bilo ocenjeno na podlagi deležev odziva IgG in GMC IgG 30 dni po osnovnem cepljenju (preglednica 4).

Preglednica 4: Za serotip specifični deleži odziva IgG in GMC IgG 30 dni po 3 odmerkih osnovnega cepljenja (shema s 4 odmerki, Protokol 029)

pnevmokokni serotip	deleži odziva IgG ≥ 0,35 µg/ml			GMC IgG		
	cepivo Vaxneuvance (n = 698-702)	13-valentno PKC (n = 660-665)	razlika v odstotnih točkah* (cepivo Vaxneuvance – 13-valentno PKC) (95 % IZ)*	cepivo Vaxneuvance (n = 698-702)	13-valentno PKC (n = 660-665)	razmerje GMC* (cepivo Vaxneuvance/ 13-valentno PKC) (95 % IZ)**
	opazovani odstotek odziva	opazovani odstotek odziva		GMC	GMC	
13 skupnih serotipov†						
1	95,7	99,1	-3,4 (-5,2; -1,8)	1,21	1,89	0,64 (0,59; 0,69)
3	94,7	79,2	15,6 (12,1; 19,2)	1,08	0,62	1,73 (1,61; 1,87)
4	96,4	98,6	-2,2 (-4,0; -0,6)	1,29	1,35	0,95 (0,88; 1,03)
5	95,3	97,4	-2,1 (-4,2; -0,2)	1,63	2,25	0,72 (0,66; 0,80)
6A	93,7	98,6	-4,9 (-7,1; -3,0)	1,55	2,95	0,52 (0,48; 0,58)
6B	88,6	92,0	-3,4 (-6,6; -0,3)	1,60	1,97	0,81 (0,71; 0,93)
7F	99,0	99,8	-0,8 (-1,9; -0,1)	2,48	3,23	0,77 (0,71; 0,83)
9V	97,1	98,2	-1,0 (-2,8; 0,6)	1,73	1,89	0,91 (0,84; 1,00)
14	97,9	97,9	-0,0 (-1,6; 1,6)	4,78	6,80	0,70 (0,63; 0,78)
18C	97,4	98,3	-0,9 (-2,6; 0,7)	1,53	2,00	0,76 (0,70; 0,83)
19A	97,9	99,7	-1,8 (-3,2; -0,8)	1,63	2,29	0,71 (0,65; 0,77)
19F	99,0	100,0	-1,0 (-2,1; -0,4)	2,01	2,72	0,74 (0,69; 0,79)
23F	91,5	91,8	-0,3 (-3,2; 2,7)	1,31	1,47	0,89 (0,80; 0,99)
2 dodatna serotipa v cepivu Vaxneuvance						
22F	98,6	3,5	95,1 (93,1 96,5)	4,91	0,05	92,03 (83,47; 101,47)
33F	87,3	2,1	85,2 (82,3 87,7)	1,67	0,06	29,50 (26,16; 33,26)

*Ocenjena razlika in IZ za razliko v odstotnih točkah temeljijo na metodi Miettinena in Nurminena.
**Razmerje GMC in IZ sta izračunana na podlagi porazdelitve t z oceno variance iz linearnega modela, specifičnega za serotip, z uporabo naravne logaritemske transformacije koncentracije protiteles kot odzivom in cepljeno skupino kot edinim členom.
†Zaključek o neinferiornosti za 13 skupnih serotipov temelji na tem, da je spodnja meja 95 % IZ za razliko v deležih odziva IgG (cepivo Vaxneuvance – 13-valentno PKC) > -10 odstotnih točk oziroma za razmerje GMC IgG (cepivo Vaxneuvance/13-valentno PKC) > 0,5.
n = število udeležencev, ki so bili randomizirani, cepljeni in vključeni v analizo.
IZ = interval zaupanja, GMC = geometrična sredina koncentracij (µg/ml), IgG = imunoglobulin G.

30 dni po odmerku za malčke so GMC serotipno specifičnih IgG za cepivo Vaxneuvance neinferiorne 13-valentnemu PKC za vseh 13 skupnih serotipov in za 2 dodatna serotipa, ocenjeno z GMC IgG in sicer za serotip 22F pri prejemnikih cepiva Vaxneuvance v primerjavi z GMC IgG za serotip 4 pri prejemnikih 13-valentnega PKC (najnižja GMC IgG za katerega koli od skupnih serotipov razen serotipa 3) z razmerjem GMC 4,69 oziroma za serotip 33F pri prejemnikih cepiva Vaxneuvance v primerjavi z GMC IgG za serotip 4 pri prejemnikih 13-valentnega PKC (najnižja GMC IgG za katerega koli od skupnih serotipov razen serotipa 3) z razmerjem GMC 2,59 (preglednica 5).

Cepivo Vaxneuvance sproži imunske odzive na skupni serotip 3 in 2 dodatna serotipa, ki so bili bistveno višji od imunskih odzivov, sproženih s 13-valentnim PKC, kot je bilo ocenjeno na podlagi deležev odziva IgG in GMC IgG 30 dni po odmerku za malčke (preglednica 5).

Preglednica 5: Za serotip specifični deleži odziva IgG in GMC IgG 30 dni po odmerku za malčke (shema s 4 odmerki, Protokol 029)

pnevmokokni serotip	deleži odziva IgG ≥ 0,35 µg/ml			GMC IgG		
	cepivo Vaxneuvance (n = 712-716)	13-valentno PKC (n = 677-686)	razlika v odstotnih točkah* (cepivo Vaxneuvance – 13-valentno PKC) (95 % IZ)*	cepivo Vaxneuvance (n = 712-716)	13-valentno PKC (n = 677-686)	razmerje GMC** (cepivo Vaxneuvance/ 13-valentno PKC) (95 % IZ)**
	opazovani odstotek odziva	opazovani odstotek odziva		GMC	GMC	
13 skupnih serotipov†						
1	96,6	99,4	-2,8 (-4,4; -1,4)	1,35	2,03	0,66 (0,62; 0,72)
3	94,0	86,9	7,1 (4,0; 10,2)	0,96	0,71	1,35 (1,25; 1,46)
4	95,1	97,5	-2,4 (-4,5; -0,4)	1,23	1,60	0,77 (0,71; 0,84)
5	99,2	99,9	-0,7 (-1,7; 0,1)	2,49	3,95	0,63 (0,58; 0,69)
6A	98,7	99,3	-0,5 (-1,7; 0,6)	3,70	6,21	0,60 (0,54; 0,65)
6B	98,7	99,3	-0,5 (-1,7; 0,6)	4,76	6,43	0,74 (0,67; 0,81)
7F	99,6	99,9	-0,3 (-1,1; 0,4)	3,42	4,85	0,70 (0,65; 0,77)
9V	99,4	99,7	-0,3 (-1,2; 0,6)	2,40	3,29	0,73 (0,67; 0,80)
14	99,3	99,6	-0,3 (-1,2; 0,7)	5,61	6,95	0,81 (0,73; 0,89)
18C	99,7	99,6	0,2 (-0,6; 1,0)	2,62	3,08	0,85 (0,78; 0,93)
19A	99,9	99,9	0,0 (-0,7; 0,7)	4,10	5,53	0,74 (0,68; 0,80)
19F	99,7	99,7	0,0 (-0,8; 0,8)	3,55	4,47	0,79 (0,74; 0,86)
23F	98,6	99,0	-0,4 (-1,7; 0,9)	2,04	3,32	0,61 (0,56; 0,68)
2 dodatna serotipa v cepivu 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)

*Ocenjena razlika in IZ za razliko v odstotnih točkah temeljijo na metodi Miettinena in Nurminena.
**Razmerje GMC in IZ sta izračunana na podlagi porazdelitve t z oceno variance iz linearnega modela, specifičnega za serotip, z uporabo naravne logaritemske transformacije koncentracije protiteles kot odzivom in cepljeno skupino kot edinim členom.
†Zaključek o neinferiornosti za 13 skupnih serotipov temelji na tem, da je spodnja meja 95 % IZ za razmerje GMC IgG (cepivo Vaxneuvance/13-valentno PKC) > 0,5.
n = število udeležencev, ki so bili randomizirani, cepljeni in vključeni v analizo.
IZ = interval zaupanja, GMC = geometrična sredina koncentracij (µg/ml), IgG = imunoglobulin G.

Cepivo Vaxneuvance sproži nastanek funkcionalnih protiteles, kot je bilo ocenjeno z GMT za serotip specifične OPA 30 dni po osnovnem cepljenju in odmerku za malčke, ki so na splošno primerljivi, vendar nekoliko nižji za 13 skupnih serotipov s 13-valentnim PKC. Klinični pomen tega nekoliko manjšega odziva ni znan. GMT OPA so bili za 22F in 33F višji med prejemniki cepiva Vaxneuvance kot med prejemniki 13-valentnega PKC.

Dojenčki in otroci, ki so prejeli mešano odmerno shemo različnih pnevmokoknih konjugiranih cepiv
V dvojno slepi, s primerjalno učinkovino nadzorovani opisni študiji (Protokol 027) so 900 udeležencev v razmerju 1:1:1:1:1 randomizirali v eno od petih cepljenih skupin, ki so prejele celotno shemo ali mešano odmerno shemo pnevmokoknih konjugiranih cepiv. V dveh cepljenih skupinah so udeleženci prejeli shemo s 4 odmerki cepiva Vaxneuvance ali 13-valentnega PKC. V preostalih treh cepljenih skupinah se je cepljenje začelo s 13-valentnim PKC, potem pa so udeleženci

prešli na cepivo Vaxneuvance z 2., 3. ali 4. odmerkom. Udeleženci so sočasno prejeli tudi druga pediatrična cepiva, vključno s cepivoma HBVaxPro (cepivo proti hepatitisu B [rekombinantno]) in RotaTeq (cepivo proti rotavirusom, živo, peroralno, petvalentno). 30 dni po odmerku za malčke so bile GMC serotipno specifičnih IgG za vseh 13 skupnih serotipov na splošno podobne med udeleženci, ki so prejeli mešane odmerne sheme cepiv Vaxneuvance in 13-valentnega PKC, ter udeleženci, ki so prejeli celotno shemo s 13-valentnim PKC (ocenjeno z razmerji GMC IgG).
Višjo raven protiteles proti serotipoma 22F in 33F so opažali le, če je bil med osnovnim cepljenjem dojenčkov in v starosti malčkov uporabljen vsaj en odmerek cepiva Vaxneuvance.

Imunogenost pri nedonošenčkih
Imunski odzivi (za serotip specifični IgG in OPA) pri nedonošenčkih, ki so prejeli 4 odmerke pnevmokoknega konjugiranega cepiva v 4 dvojno slepih, s primerjalno učinkovino nadzorovanih študijah (Protokol 025, Protokol 027, Protokol 029 in Protokol 031) so bili na splošno primerljivi odzivom, opaženim v celotni populaciji zdravih dojenčkov (vključno z nedonošenimi in donošenimi dojenčki).

Dojenčki, otroci in mladostniki, cepljeni po shemi naknadnega cepljenja
V dvojno slepi, s primerjalno učinkovino nadzorovani opisni študiji (Protokol 024) so 606 otrok, ki predhodno še niso prejeli cepiva proti pnevmokokom, niso bili popolno cepljeni ali so cepljenje dokončali z nizkovalentnimi pnevmokoknimi konjugiranimi cepivi, randomizirali na cepljenje z 1 do 3 odmerki cepiva Vaxneuvance ali 13-valentnega PKC v treh različnih starostnih skupinah (od 7 do 11 mesecev, od 12 do 23 mesecev in od 24 mesecev do manj kot 18 let) v skladu s časovnim razporedom, ustreznim za starost. Naknadno cepljenje s cepivom Vaxneuvance je pri otrocih v starosti od 7 mesecev do manj kot 18 let sprožilo imunske odzive, ki so primerljivi kot pri 13-valentnem PKC za skupne serotipe ter višji kot pri 13-valentnem PKC za dodatna serotipa 22F in 33F. Znotraj vsake starostne skupine so bile GMC serotipno specifičnih IgG 30 dni po zadnjem odmerku cepiva med cepljenima skupinama na splošno primerljive za 13 skupnih serotipov ter s cepivom Vaxneuvance višje za 2 dodatna serotipa.

Imunski odzivi po subkutani uporabi pri dojenčkih in otrocih
V dvojno slepi, s primerjalno učinkovino nadzorovani opisni študiji (Protokol 033) so 694 zdravih japonskih dojenčkov, starih od 2 do 6 mesecev, randomizirali ali na cepljenje s cepivom Vaxneuvance ali s 13-valentnim PKC v shemi s 4 odmerki, uporabljenimi subkutano. Prvi odmerek je bil uporabljen v starosti od 2 do 6 mesecev, drugi in tretji odmerek pa sta bila uporabljena v presledku ≥ 27 dni od prejšnjega odmerka. Četrti odmerek je bil uporabljen v starosti od 12 do 15 mesecev. Cepivo Vaxneuvance je pri zdravih dojenčkih in malčkih sprožilo za serotip specifične imunske odzive (IgG in OPA), ki so bili na splošno primerljivi odzivom na 13-valentno PKC za skupne serotipe ter s cepivom Vaxneuvance višji za 2 dodatna serotipa.

Klinična imunogenost pri imunsko kompetentnih odraslih, starih ≥ 18 let

V petih kliničnih študijah (Protokol 007, Protokol 016, Protokol 017, Protokol 019 in Protokol 021), izvedenih v Amerikah, Evropi in Aziji-Pacifiku, so ocenili imunogenost cepiva Vaxneuvance pri zdravih in imunsko kompetentnih odraslih v različnih starostnih skupinah; študije so vključevale tako osebe, ki so že kdaj prejele cepivo proti pnevmokokom, kot tiste, ki ga še niso. Vsaka klinična študija je vključevala odrasle s stabilnimi osnovnimi boleznimi (npr. sladkorno boleznijo, boleznimi ledvic, kronično srčno boleznijo, kronično boleznijo jeter, kronično pljučno boleznijo, vključno z astmo) in/ali vedenjskimi dejavniki tveganja (npr. trenutno uporabo tobaka, večjim uživanjem alkohola), za katere je znano, da povečajo tveganje za pnevmokokno bolezen.

V vseh študijah so imunogenost ocenili z odzivi OPA in IgG, specifičnimi za serotip, 30 dni po cepljenju. Opazovani dogodki v študiji so obsegali geometrične sredine titrov (GMT) OPA in geometrične sredine koncentracij (GMC) IgG. Cilj ključne študije (Protokol 019) je bil dokazati neinferiornost GMT OPA za 12 od 13 serotipov, prisotnih tako v cepivu Vaxneuvance kot v 13-valentnem PKC (polisaharidnem konjugiranem cepivu proti pnevmokokom), neinferiornost in superiornost za skupni serotip 3 ter superiornost za serotipa 22F in 33F, dodatna za cepivo Vaxneuvance. Ocena superiornosti cepiva Vaxneuvance nad 13-valentnim PKC je temeljila na

medskupinski primerjavi GMT OPA in deležev udeležencev z ≥ 4-kratnim porastom za serotip specifičnih titrov OPA pred cepljenjem in do 30 dni po cepljenju.

Odrasli, ki predhodno še niso prejeli cepiva proti pnevmokokom

V ključni dvojno slepi, s primerjalno učinkovino nadzorovani študiji (Protokol 019) so 1205 imunokompetentnih preiskovancev, starih ≥ 50 let, ki predhodno še niso prejeli cepiva proti pnevmokokom, randomizirali na cepljenje s cepivom Vaxneuvance ali s 13-valentnim PKC. Mediana starost udeležencev je bila 66 let (razpon: od 50 do 92 let), približno 69 % je bilo starejših od 65 let in približno 12 % starejših od 75 let. 57,3 % je bilo žensk in 87 % jih je imelo v anamnezi vsaj eno osnovno bolezen.

Študija je pokazala, da je cepivo Vaxneuvance neinferiorno 13-valentnemu PKC za vseh 13 skupnih serotipov ter superiorno za 2 dodatna serotipa in za skupni serotip 3. Preglednica 6 povzema GMT OPA 30 dni po cepljenju. GMC IgG so se na splošno skladale z rezultati, ugotovljenimi za GMT OPA.

Preglednica 6: Za serotip specifični GMT OPA 30 dni po cepljenju pri odraslih, starih ≥ 50 let in predhodno še necepljenih proti pnevmokokom (Protokol 019)

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

*GMT, razmerje GMT in 95 % IZ so ocenjeni z modelom cLDA.
†Zaključek o neinferiornosti za 13 skupnih serotipov temelji na tem, da je spodnja meja 95 % IZ za ocenjeno razmerje GMT (cepivo Vaxneuvance/13-valentno PKC) > 0,5.
‡Zaključek o superiornosti za serotip 3 temelji na tem, da je spodnja meja 95 % IZ za ocenjeno razmerje GMT (cepivo Vaxneuvance/13-valentno PKC) > 1,2.
§Zaključek o superiornosti za 2 dodatna serotipa temelji na tem, da je spodnja meja 95 % IZ za ocenjeno razmerje GMT (cepivo Vaxneuvance/13-valentno PKC) > 2,0.
N = število udeležencev, ki so bili randomizirani in cepljeni; n = število udeležencev, vključenih v analizo.
IZ = interval zaupanja, cLDA = zamejena longitudinalna analiza podatkov (constrained longitudinal data analysis), GMT = geometrična sredina titrov (1/razr), OPA = opsonofagocitna aktivnost, PKC = pnevmokokno konjugirano cepivo.

V dvojno slepi opisni študiji (Protokol 017) so 1515 imunsko kompetentnih preiskovancev, starih od 18 do 49 let in z dejavniki tveganja za pnevmokokno bolezen ali brez takšnih dejavnikov, v razmerju 3:1 randomizirali na cepivo Vaxneuvance ali na 13-valentno PKC, čemur je 6 mesecev pozneje sledilo cepivo PPV23. Dejavniki tveganja za pnevmokokno bolezen so bili: sladkorna bolezen, kronična srčna bolezen, vključno s srčnim popuščanjem, kronična bolezen jeter s kompenzirano cirozo, kronična

pljučna bolezen, vključno s persistentno astmo in kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), trenutna uporaba tobaka in uživanje večjih količin alkohola. Na splošno je bilo med prejemniki cepiva Vaxneuvance 285 (25,2 %) takšnih, ki niso imeli nobenega dejavnika tveganja, 620 (54,7 %) jih je imelo 1 dejavnik tveganja, 228 (20,1 %) pa 2 ali več dejavnikov tveganja.

Cepivo Vaxneuvance je na podlagi ocene GMT OPA (preglednica 7) in GMC IgG sprožilo imunske odzive na vseh 15 serotipih v cepivu. GMT OPA in GMC IgG so bili med cepljenima skupinama za 13 skupnih serotipov na splošno podobni, za 2 dodatna serotipa pa so bili v skupini s cepivom Vaxneuvance višji. Po cepljenju s cepivom PPV23 so bili GMT OPA in GMC IgG med cepljenima skupinama za vseh 15 serotipov na splošno podobni.

V analizi podskupin na podlagi števila zabeleženih dejavnikov tveganja je cepivo Vaxneuvance sprožilo imunske odzive (ocenjene na podlagi GMT OPA in GMC IgG 30 dni po cepljenju) na vseh 15 serotipov v cepivu tako pri odraslih brez dejavnikov tveganja kot pri tistih z 1 in tistih z 2 ali več dejavniki tveganja. Rezultati v vsaki od podskupin so se na splošno skladali z rezultati, opaženimi v celotni raziskovani populaciji. Zaporedna uporaba cepiva Vaxneuvance, ki mu je 6 mesecev pozneje sledilo cepivo PPV23, je bila prav tako imunogena za vseh 15 serotipov, ki jih vsebuje to cepivo.

Preglednica 7: Za serotip specifični GMT OPA 30 dni po cepljenju pri odraslih, starih od 18 do 49 let in predhodno še necepljenih s cepivom proti pnevmokokom, z dejavniki tveganja za pnevmokokno bolezen ali brez njih (Protokol 017)

pnevmokokni serotip	**cepivo Vaxneuvance (N = 1.133)**			**13-valentno PKC (N = 379)**		
	n	**opazovana GMT**	**95 % IZ***	**n**	**opazovana GMT**	**95 % IZ***
13 skupnih serotipov						
1	1019	268,6	(243,7; 296,0)	341	267,2	(220,4; 323,9)
3	1004	199,3	(184,6; 215,2)	340	150,6	(130,6; 173,8)
4	1016	1416,0	(1308,9; 1531,8)	342	2576,1	(2278,0; 2913,2)
5	1018	564,8	(512,7; 622,2)	343	731.1	(613,6; 871,0)
6A	1006	12 928,8	(11 923,4; 14 019,0)	335	11 282,4	(9718,8; 13 097,5)
6B	1014	10 336,9	(9649,4; 11 073,4)	342	6995,7	(6024,7; 8123,2)
7F	1019	5756,4	(5410,4; 6124,6)	342	7588,9	(6775,3; 8500,2)
9V	1015	3355,1	(3135,4; 3590,1)	343	3983,7	(3557,8; 4460,7)
14	1016	5228,9	(4847,6; 5640,2)	343	5889,8	(5218,2; 6647,8)
18C	1014	5709,0	(5331,1; 6113,6)	343	3063,2	(2699,8; 3475,5)
19A	1015	5369,9	(5017,7; 5746,8)	343	5888,0	(5228,2; 6631,0)
19F	1018	3266,3	(3064,4; 3481,4)	343	3272,7	(2948,2; 3632,9)
23F	1016	4853,5	(4469,8; 5270,2)	340	3887,3	(3335,8; 4530,0)
2 dodatna serotipa v cepivu Vaxneuvance						
22F	1005	3926,5	(3645,9; 4228,7)	320	291,6	(221,8; 383,6)
33F	1014	11 627,8	(10 824,6; 12 490,7)	338	2180,6	(1828,7; 2600,2)

*95-odstotni intervali zaupanja znotraj skupin so pridobljeni z eksponenciranjem intervalov zaupanja povprečja naravnega logaritma vrednosti na podlagi porazdelitve t.
N = število udeležencev, ki so bili randomizirani in cepljeni; n = število udeležencev, vključenih v analizo.
IZ = interval zaupanja, GMT = geometrična sredina titrov (1/razr), OPA = opsonofagocitna aktivnost, PKC = pnevmokokno konjugirano cepivo.

Zaporedna uporaba pnevmokoknih cepiv pri odraslih

Zaporedno uporabo cepiva Vaxneuvance, ki mu je sledilo cepivo PPV23, so ocenili v študijah Protokol 016, Protokol 017 (glejte poglavje 5.1, *Odrasli, ki predhodno še niso prejeli cepiva proti pnevmokokom*) in Protokol 018 (glejte poglavje 5.1, *Odrasli s HIV*).

V dvojno slepi, s primerjalno učinkovino nadzorovani študiji (Protokol 016) so 652 preiskovancev, starih ≥ 50 let, ki predhodno še niso prejeli cepiva proti pnevmokokom, randomizirali na cepljenje s cepivom Vaxneuvance ali s 13-valentnim PKC, čemur je eno leto pozneje sledilo cepivo PPV23.

Po cepljenju s cepivom PPV23 so bili GMT OPA in GMC IgG med cepljenima skupinama za vseh 15 serotipov v cepivu Vaxneuvance primerljivi.

Imunski odzivi, ki jih je doseglo cepivo Vaxneuvance, so glede na oceno GMT OPA in GMC IgG trajali do 12 mesecev po cepljenju. Za serotip specifične GMT OPA so se sčasoma zmanjšale in so bile po 12 mesecih nižje kot 30. dan, vendar so za vse serotipe v cepivu Vaxneuvance in v 13-valentnem PKC ostale nad izhodiščno ravnjo. GMT OPA in GMC IgG so bili med intervencijskima skupinama po 12 mesecih za 13 skupnih serotipov na splošno podobni, za 2 dodatna serotipa pa so bili višji med prejemniki cepiva Vaxneuvance.

Odrasli, predhodno že cepljeni proti pnevmokokom

V dvojno slepi opisni študiji (Protokol 007) so 253 preiskovancev, starih ≥ 65 let, ki so bili predhodno (a vsaj eno leto pred vstopom v to študijo) že cepljeni s cepivom PPV23, randomizirali na cepljenje s cepivom Vaxneuvance ali s 13-valentnim PKC.

GMC IgG in GMT OPA so bili med cepljenima skupinama za 13 skupnih serotipov na splošno primerljivi, za 2 dodatna serotipa pa so bili v skupini s cepivom Vaxneuvance višji.

V klinični študiji, v kateri so ≤ 1 leto po cepivu PPV23 uporabili drugo PKC, so opazili manjši imunski odziv na nekatere pogoste serotipe v primerjavi z imunskim odzivom, ki so ga opazili bodisi po uporabi PKC samega bodisi pred PPV23. Klinični pomen tega ni znan.

Klinična imunogenost v posebnih populacijah

Otroci, okuženi s HIV
V dvojno slepi opisni študiji (Protokol 030) so cepivo Vaxneuvance ocenili pri 203 otrocih, okuženih s HIV, v starosti od 6 do manj kot 18 let. Med temi otroki je 17 (8,4 %) imelo število celic T CD4+ < 500 celic/µl in HIV RNA v plazmi < 50 000 kopij/ml. V tej študiji so 407 udeležencev randomizirali ali na cepljenje z enim odmerkom cepiva Vaxneuvance ali na cepljenje z enim odmerkom 13-valentnega PKC, čemur je 2 meseca pozneje sledilo PPV 23. Cepivo Vaxneuvance je bilo imunogeno (ocenjeno z GMC IgG in GMT OPA za serotip specifičnih IgG 30 dni po cepljenju) za vseh 15 serotipov v cepivu Vaxneuvance. GMC za serotip specifičnih IgG in GMT za genotip specifične OPA so bili za 13 skupnih serotipov na splošno primerljivi, za 2 dodatna serotipa (22F in 33F) pa so bili višji. Po zaporedni uporabi cepiva PPV 23 so bili GMC IgG in GMT OPA med cepljenima skupinama 30 dni po cepljenju na splošno primerljivi za vseh 15 serotipov, ki jih vsebuje cepivo Vaxneuvance.

Odrasli s HIV
V dvojno slepi opisni študiji (Protokol 018) so 302 preiskovanca, starih ≥ 18 let, ki predhodno še niso prejeli cepiva proti pnevmokokom in so bili okuženi s HIV (število celic T CD4+ ≥ 50 celic/µl in ribonukleinska kislina (RNA) HIV v plazmi < 50 000 kopij/ml), randomizirali na cepivo Vaxneuvance ali na 13-valentno PKC, čemur je 2 meseca pozneje sledilo cepivo PPV23. Večina udeležencev je imela število celic T CD4+ ≥ 200 celic/µl; 4 (1,3 %) so imeli število celic T CD4+ od ≥ 50 do < 200 celic/µl, 152 (50,3 %) od ≥ 200 do < 500 celic/µl in 146 (48,3 %) ≥ 500 celic/µl.

Cepivo Vaxneuvance je na podlagi ocene GMT OPA in GMC IgG 30 dni po cepljenju sprožilo imunske odzive na vseh 15 serotipov v cepivu. Imunski odziv pri preiskovancih, okuženih s HIV, je bil dosledno manjši kot pri zdravih preiskovancih, vendar je bil v obeh cepljenih skupinah primerljiv, razen za serotip 4. GMT OPA in GMC IgG za serotip 4 sta bila s cepivom Vaxneuvance nižja. Po zaporedni uporabi cepiva PPV23 so bili GMT OPA in GMC IgG med cepljenima skupinama za vseh 15 serotipov na splošno primerljivi.

Otroci s srpastocelično boleznijo
V dvojno slepi opisni študiji (Protokol 023) so cepivo Vaxneuvance ocenili pri otrocih s srpastocelično boleznijo v starosti od 5 do manj kot 18 let. V tej študiji so vključeni udeleženci lahko prejeli redna pnevmokokna cepiva v prvih dveh letih življenja, a niso prejeli pnevmokoknih cepiv v 3 letih preden so bili vključeni v študijo. Skupno 104 udeležence so v razmerju 2:1 randomizirali ali na cepljenje z enim odmerkom cepiva Vaxneuvance ali na cepljenje z enim odmerkom 13-valentnega PKC. Cepivo Vaxneuvance je bilo imunogeno (ocenjeno z GMC IgG in GMT OPA za serotip specifičnih IgG 30 dni po cepljenju) za vseh 15 serotipov v cepivu Vaxneuvance. GMC za serotip specifičnih IgG in GMT za serotip specifične OPA so bili med cepljenima skupinama za 13 skupnih serotipov na splošno podobni, za dodatna tipa 22F in 33F pa so bili višji pri cepivu Vaxneuvance.

Otroci in odrasli s presadkom krvotvornih matičnih celic
V dvojno slepi opisni študiji (Protokol 022) so cepivo Vaxneuvance ocenili pri odraslih in otrocih, starih ≥ 3 leta, ki so od 3 do 6 mesecev pred vključitvijo opravili alogensko presaditev krvotvornih matičnih celic (alo-PKMC). V tej študiji so 277 udeležencev randomizirali na 3 odmerke cepiva Vaxneuvance ali 13-valentnega PKC, uporabljene v enomesečnih presledkih. Dvanajst mesecev po alo-PKMC so udeleženci, ki niso imeli kronične bolezni presadka proti gostitelju (cGvHD – chronic graft-versus-host disease), prejeli enkraten odmerek PPV23, tisti s cGvHD pa so prejeli četrti odmerek cepiva Vaxneuvance ali 13-valentnega PKC. Cepivo Vaxneuvance je bilo pri prejemnikih alo-PKMC imunogeno, kot je bilo ocenjeno z GMC IgG in GMT OPA 30 dni po tretjem odmerku cepiva Vaxneuvance, in sicer za vseh 15 serotipov v cepivu. Za serotip specifični GMC IgG in GMT OPA so bili med cepljenima skupinama na splošno primerljivi za 13 skupnih serotipov ter pri cepivu Vaxneuvance višji za dva dodatna serotipa (22F in 33F). Podobno so bili pri udeležencih, ki so prejeli ali cepivo Vaxneuvance ali 13-valentno PKC dvanajst mesecev po alo-PKMC, GMC IgG in GMT OPA 30 dni po cepljenju med cepljenima skupinama na splošno primerljivi glede 13 skupnih serotipov ter pri cepivu Vaxneuvance višji za dva dodatna serotipa (22F in 33F). Pri udeležencih, ki so dvanajst mesecev po alo-PKMC prejeli PPV23, so bili GMC IgG in GMT OPA 30 dni po cepljenju med cepljenima skupinama na splošno primerljivi za vseh 15 serotipov v cepivu Vaxneuvance.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Cepivo Vaxneuvance pri podganjih samicah ni vplivalo na zmožnost parjenja, plodnost, embrio/fetalni razvoj ali razvoj mladičev.

Cepivo Vaxneuvance, uporabljeno pri brejih podganjih samicah, je pri njihovih mladičih povzročilo zaznavno raven protiteles proti vsem 15 serotipom; to je posledica pridobitve materinih protiteles s prehodom skozi placento med brejostjo in morda tudi z dojenjem.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

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

Za adjuvans glejte poglavje 2.

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti cepiva ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (od 2 °C do 8 °C).
Ne zamrzujte.
Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepivo Vaxneuvance morate injicirati čim prej po tem, ko ga vzamete iz hladilnika.

Cepivo Vaxneuvance je v primeru prehodnih nihanj temperature do 25 °C stabilno največ 48 ur. Če je to obdobje prekoračeno, je treba cepivo zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

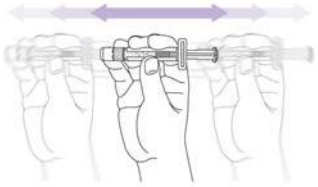
0,5 ml suspenzije v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batom (iz bromobutilne gume) in pokrovčkom konice (iz stiren-butadienske gume ali izopren-bromobutilne gume)

Velikosti pakiranj: 1 ali 10 napolnjenih injekcijskih brizg, bodisi brez igel, z 1 iglo ali z 2 iglama.
Skupna pakiranja po 50 (5 pakiranj po 10) napolnjenih injekcijskih brizg brez igel.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

- Cepivo je treba uporabiti tako, kot je dobavljeno.
- Pred pretresanjem ima lahko cepivo Vaxneuvance videz bistre tekočine z oborino.
- Tik pred uporabo in preden pritrdite iglo ter iztisnete zrak iz brizge, napolnjeno injekcijsko brizgo držite vodoravno in jo dobro pretresite, da boste dobili opalescentno suspenzijo. Za popolno resuspendiranje bo morda potrebnih več poskusov. Če cepiva ni mogoče resuspendirati, ga ne uporabite.



- Pred injiciranjem suspenzijo vizualno preglejte in se prepričajte, da ne vsebuje delcev in ni spremenjene barve. Če so po močnem stresanju v cepivu prisotni delci in/ali je spremenjene barve, ga zavrzite.
- Iglo z Luer-lock nastavkom namestite tako, da jo zasukate v smeri urnega kazalca, dokler ni trdno nameščena na brizgi.
- Cepivo takoj injicirajte intramuskulano, po možnosti v anterolateralni del stegna pri dojenčkih ali v deltoidni predel nadlahti pri otrocih in odraslih.
- Pazite, da ne pride do poškodbe zaradi naključnega vboda z iglo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 13. december 2021
Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu.

PRILOGA II

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

D. POGOJI IN OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

MSD International GmbH
Brinny, Innishannon
County Cork
Irska

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

- **Uradna sprostitev serije**

V skladu s členom 114 Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami, serijo uradno sprosti državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:
- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	**Do datuma**
Študija V114-032: za oceno učinkovitosti V114 pri preprečevanju pnevmokoknega akutnega otitis media (AOM) zaradi tipov v cepivu (TC) pri otrocih.	končno poročilo o študiji do drugega četrtletja 2027

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA – napolnjena injekcijska brizga

1. IME ZDRAVILA

Vaxneuvance suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
polisaharidno konjugirano cepivo proti pnevmokokom (15-valentno, adsorbirano)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerek (0,5 ml) vsebuje po 2 µg pnevmokoknega polisaharida serotipov 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F in 33F ter 4 µg serotipa 6B, konjugiranega na nosilno beljakovino CRM_{197}, adsorbirano na adjuvans aluminijev fosfat. En odmerek vsebuje 125 µg Al^{3+}.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: NaCl, L-histidin, polisorbat 20, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija za injiciranje
1 napolnjena injekcijska brizga (0,5 ml) brez igle
10 napolnjenih injekcijskih brizg (0,5 ml) brez igle
1 napolnjena injekcijska brizga (0,5 ml) + 1 igla
10 napolnjenih injekcijskih brizg (0,5 ml) + 10 igel
1 napolnjena injekcijska brizga (0,5 ml) + 2 igli
10 napolnjenih injekcijskih brizg (0,5 ml) + 20 igel

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Tik pred uporabo dobro pretresite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intramuskularna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1591/001- pakiranje po 1 brez igle
EU/1/21/1591/002 - pakiranje po 10 brez igle
EU/1/21/1591/003 - pakiranje po 1 + 1 igla
EU/1/21/1591/004 - pakiranje po 10 + 10 igel
EU/1/21/1591/005 - pakiranje po 1 + 2 igli
EU/1/21/1591/006 - pakiranje po 10 + 20 igel

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA ZA SKUPNO PAKIRANJE (VKLJUČNO Z MODRIM OKENCEM)

1. IME ZDRAVILA

Vaxneuvance suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
polisaharidno konjugirano cepivo proti pnevmokokom (15-valentno, adsorbirano)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerek (0,5 ml) vsebuje po 2 µg pnevmokoknega polisaharida serotipov 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F in 33F ter 4 µg serotipa 6B, konjugiranega na nosilno beljakovino CRM_{197}, adsorbirano na adjuvans aluminijev fosfat. En odmerek vsebuje 125 µg Al^{3+}.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: NaCl, L-histidin, polisorbat 20, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija za injiciranje
Skupno pakiranje: 50 (5 pakiranj po 10) napolnjenih injekcijskih brizg (0,5 ml) brez igel.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Tik pred uporabo dobro pretresite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intramuskularna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1591/007 50 napolnjenih injekcijskih brizg brez igel (5 pakiranj po 10)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

NOTRANJA ŠKATLA BREZ MODREGA OKENCA – Skupno pakiranje

1. IME ZDRAVILA

Vaxneuvance suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
polisaharidno konjugirano cepivo proti pnevmokokom (15-valentno, adsorbirano)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En odmerek (0,5 ml) vsebuje po 2 µg pnevmokoknega polisaharida serotipov 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F in 33F ter 4 µg serotipa 6B, konjugiranega na nosilno beljakovino CRM_{197}, adsorbirano na adjuvans aluminijev fosfat. En odmerek vsebuje 125 µg Al^{3+}.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: NaCl, L-histidin, polisorbat 20, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

suspenzija za injiciranje
10 napolnjenih injekcijskih brizg (0,5 ml) brez igel. Del skupnega pakiranja, ni za posamično prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Tik pred uporabo dobro pretresite.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intramuskularna uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1591/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA – napolnjena injekcijska brizga

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Vaxneuvance
polisaharidno konjugirano cepivo proti pnevmokokom (15-valentno, adsorbirano)
i. m. injekcija

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo dobro pretresite.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 odmerek (0,5 ml)

6. DRUGI PODATKI

MSD

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Vaxneuvance suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
polisaharidno konjugirano cepivo proti pnevmokokom (15-valentno, adsorbirano)

Pred cepljenjem natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas ali vašega otroka pomembne podatke!
- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Cepivo je bilo predpisano vam oziroma vašemu otroku osebno in ga ne smete dajati drugim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je cepivo Vaxneuvance in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok prejeli cepivo Vaxneuvance
3. Kako se daje cepivo Vaxneuvance
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje cepiva Vaxneuvance
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je cepivo Vaxneuvance in za kaj ga uporabljamo

Cepivo Vaxneuvance je cepivo proti pnevmokokom, ki ga uporabljamo:
- **pri otrocih v starosti od 6 tednov do manj kot 18 let** za zaščito pred boleznimi, kot so okužba pljuč (pljučnica), vnetje ovojnic možganov in hrbtnega mozga (meningitis), huda okužba krvi (bakteriemija) in okužbe ušes (akutni otitis media),
- **pri osebah v starosti 18 let ali več** za zaščito pred boleznimi, kot so okužba pljuč (pljučnica), vnetje ovojnic možganov in hrbtnega mozga (meningitis) in huda okužba krvi (bakteriemija), ki jih povzroča 15 tipov bakterij, imenovanih *Streptococcus pneumoniae* ali pnevmokok.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok prejeli cepivo Vaxneuvance

Cepiva Vaxneuvance ne smete prejeti
- če ste vi ali vaš otrok alergični na učinkovine ali katero koli sestavino tega cepiva (navedeno v poglavju 6), ali na katero koli cepivo, ki vsebuje davični toksoid.

Opozorila in previdnostni ukrepi
Preden vi ali vaš otrok prejmete cepivo Vaxneuvance, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:
- imate vi ali vaš otrok oslabljen imunski sistem (kar pomeni, da je telo manj sposobno premagovati okužbe) ali če vi ali vaš otrok jemljete določena zdravila, ki lahko oslabijo imunski sistem (na primer imunosupresivna zdravila ali steroide).
- če imate vi ali vaš otrok zelo zvišano telesno temperaturo ali hudo okužbo. V teh primerih bo cepljenje morda treba odložiti, dokler vi ali vaš otrok ne okrevate. Majhno zvišanje telesne temperature ali blaga okužba (na primer prehlad) pa nista razlog za odložitev cepljenja.
- če imate vi ali vaš otrok kakšne težave s krvavitvami, se vam/mu zlahka pojavijo podplutbe ali jemlje(te) zdravila za preprečevanje krvnih strdkov.

Če je vaš otrok še dojenček, morate zdravniku tudi povedati, če je bil nedonošen (rojen prezgodaj).

Tako kot velja za vsa cepiva, tudi cepivo Vaxneuvance morda ne bo popolnoma zaščitilo vseh cepljenih oseb.

Druga zdravila/cepiva in cepivo Vaxneuvance
Otrok lahko cepivo Vaxneuvance prejme hkrati z drugimi rutinskimi otroškimi cepivi.

Pri odraslih je mogoče cepivo Vaxneuvance dati hkrati s cepivom proti gripi (inaktiviranim cepivom proti gripi).

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če:
- vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli zdravilo na recept (na primer imunosupresivna zdravila ali steroide, ki lahko oslabijo imunski sistem) ali katero koli zdravilo, ki ste ga kupili brez recepta,
- ste vi ali vaš otrok pred kratkim prejeli ali nameravate prejeti katero koli drugo cepivo.

Nosečnost in dojenje
Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, preden prejmete to cepivo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev
Cepivo Vaxneuvance nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa lahko nekateri učinki, navedeni v poglavju 4 "Možni neželeni učinki", začasno vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Cepivo Vaxneuvance vsebuje natrij in polisorbat 20
To cepivo vsebuje manj kot 1 mmol (23 miligramov) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.
To cepivo vsebuje 1 mg polisorbata 20 v enem 0,5-mililitrskem odmerku. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Obvestite zdravnika, če imate vi ali vaš otrok kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako se daje cepivo Vaxneuvance

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če ste vi ali vaš otrok že kdaj prej prejeli cepivo proti pnevmokokom.
Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta cepivo injicirala v mišico na nadlakti, vašemu otroku pa v mišico na nadlakti ali na stegnu.

<u>Dojenčki in otroci v starosti od 6 tednov do manj kot 2 leti</u>
Otrok mora dobiti začetno cepljenje z 2 injekcijama cepiva, ki jima sledi obnovitveni odmerek.
- Prvo injekcijo je mogoče dati v starosti 6 tednov.
- Drugo injekcijo se uporabi 2 meseca pozneje.
- Tretja injekcija (obnovitveni odmerek) bo uporabljena med 11. in 15. mesecem starosti.

Povedali vam bodo, kdaj mora otrok priti po vsako posamezno injekcijo.

V skladu z uradnimi priporočili v vaši državi lahko zdravnik uporabi alternativno shemo s 3 injekcijami, čemur sledi obnovitveni odmerek. Za več informacij prosite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro.

<u>Nedonošenčki (rojeni pred 37. tednom nosečnosti)</u>
Otrok mora dobiti osnovno cepljenje s 3 injekcijami cepiva in nato obnovitveni odmerek.
- Prvo injekcijo je mogoče dati v starosti 6 tednov.
- Druga in tretja injekcija se nato uporabita s presledkom od 4 do 8 tednov med odmerkoma.
- Četrta injekcija (obnovitveni odmerek) bo uporabljena med 11. in 15. mesecem starosti.

<u>Dojenčki, otroci in mladostniki, ki cepljenje začnejo v starosti 7 mesecev ali več</u>
Dojenčki v starosti od 7 do manj kot 12 mesecev morajo dobiti skupno 3 injekcije. Prvi dve injekciji bosta uporabljeni v presledku vsaj 1 meseca. Tretja injekcija (obnovitveni odmerek) bo uporabljena po 12. mesecu starosti in vsaj 2 meseca po drugi injekciji.

Otroci v starosti od 12 mesecev do manj kot 2 leti morajo dobiti skupno 2 injekciji. Injekciji bosta uporabljeni v presledku vsaj 2 mesecev.
Otroci in mladostniki v starosti od 2 do manj kot 18 let morajo dobiti 1 injekcijo.

Odrasli
Odrasli morajo dobiti 1 injekcijo.

Posebne populacije
Eno ali več injekcij cepiva Vaxneuvance lahko dobijo osebe z eno ali več osnovnimi boleznimi, ki povečujejo njihovo tveganje za pnevmokokno bolezen (na primer osebe s srpastocelično boleznijo ali okužene z virusom humane imunske pomanjkljivosti [HIV] ali prejemniki presaditve krvotvornih matičnih celic).

Če imate dodatna vprašanja o uporabi cepiva Vaxneuvance, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa cepiva ima lahko tudi cepivo Vaxneuvance neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh cepljenih osebah.

Resni neželeni učinki:

Nemudoma poiščite zdravniško pomoč, če se vam ali vašemu otroku pojavijo simptomi alergijske reakcije, med katerimi so lahko:
- piskajoče ali težko dihanje
- oteklost obraza, ustnic ali jezika
- koprivnica
- izpuščaj

Drugi neželeni učinki:

Po uporabi cepiva Vaxneuvance pri dojenčkih, otrocih in mladostnikih se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb):
- zmanjšan apetit (pri otrocih v starosti od 6 tednov do manj kot 2 leti)
- razdražljivost (pri otrocih v starosti od 6 tednov do manj kot 2 leti)
- zaspanost (pri otrocih v starosti od 6 tednov do manj kot 2 leti)
- glavobol (pri otrocih v starosti od 2 do manj kot 18 let)
- bolečine v mišicah (pri otrocih v starosti od 2 do manj kot 18 let)
- zvišana telesna temperatura (temperatura 38 °C ali več pri otrocih v starosti od 6 tednov do manj kot 2 leti)
- bolečina, pordelost ali oteklina na mestu injiciranja
- zatrdlina na mestu injiciranja (pri otrocih v starosti od 6 tednov do manj kot 2 leti)
- utrujenost (pri otrocih v starosti od 2 do manj kot 18 let)

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb):
- zmanjšan apetit (pri otrocih v starosti od 2 do manj kot 18 let)
- razdražljivost (pri otrocih v starosti od 2 do manj kot 18 let)
- zaspanost (pri otrocih v starosti od 2 do manj kot 18 let)
- občutek siljenja na bruhanje (navzea) (pri otrocih v starosti od 2 do manj kot 18 let)
- bruhanje (pri otrocih v starosti od 6 tednov do manj kot 2 leti)
- koprivnica
- izpuščaj (pri otrocih v starosti od 6 tednov do manj kot 2 leti)

- zvišana telesna temperatura (temperatura 38 °C ali več pri otrocih v starosti od 2 do manj kot 18 let)
- zatrdlina na mestu injiciranja (pri otrocih v starosti od 2 do manj kot 18 let)
- modrica na mestu injiciranja

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb):
- bruhanje (pri otrocih v starosti od 2 do manj kot 18 let)
- koprivnica na mestu injiciranja (pri otrocih starih od 6 tednov do manj kot 2 leti)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):
- izpuščaj (pri otrocih v starosti od 2 do manj kot 18 let)

Po uporabi cepiva Vaxneuvance pri odraslih se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb):
- glavoboli
- bolečine v mišicah
- bolečine v sklepih (pri osebah v starosti od 18 do 49 let)
- bolečina, oteklost ali pordelost na mestu injiciranja
- utrujenost

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb):
- omotica (pri osebah v starosti od 18 do 49 let)
- občutek siljenja na bruhanje (navzea) (pri osebah v starosti od 18 do 49 let)
- bolečine v sklepih (pri osebah, starih 50 let in več)
- zvišana telesna temperatura (pri osebah v starosti od 18 do 49 let)
- srbenje na mestu injiciranja
- mrzlica (pri osebah v starosti od 18 do 49 let)

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb):
- omotica (pri osebah, starih 50 let in več)
- občutek siljenja na bruhanje (navzea) (pri osebah, starih 50 let in več)
- bruhanje
- izpuščaj
- zvišana telesna temperatura (pri osebah, starih 50 let in več)
- toplota na mestu injiciranja
- modrica na mestu injiciranja
- mrzlica (pri osebah, starih 50 let in več)

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 oseb):
- alergijska reakcija, na primer koprivnica, oteklost jezika, zardevanje in stiskanje v žrelu

Ti neželeni učinki so na splošno blagi in kratkotrajni.

Poročanje o neželenih učinkih
Če pri sebi ali svojem otroku opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega cepiva.

5. Shranjevanje cepiva Vaxneuvance

Cepivo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega cepiva ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki injekcijske brizge poleg oznake EXP. Rok uporabnosti cepiva se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (od 2 °C do 8 °C). Ne zamrzujte. Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepivo Vaxneuvance je treba injicirati čim prej po tem, ko se ga vzame iz hladilnika. V okoliščinah, ko pa je cepivo Vaxneuvance začasno shranjeno izven hladilnika, je pri temperaturah do 25 °C stabilno 48 ur. Če je to obdobje prekoračeno, je treba cepivo zavreči.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje cepivo Vaxneuvance
Učinkovine so:
- bakterijski sladkorji pnevmokokov tipov 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F in 33F (po 2,0 mikrograma za vsak tip),
- bakterijski sladkor pnevmokoka tipa 6B (4,0 mikrograme).

Vsak od bakterijskih sladkorjev je vezan na nosilno beljakovino (CRM_{197}). Bakterijski sladkorji in nosilna beljakovina niso živi in ne povzročajo bolezni.

En odmerek (0,5 ml) vsebuje približno 30 mikrogramov nosilne beljakovine, adsorbirane na aluminijev fosfat (125 mikrogramov aluminija [Al^{3+}]). Aluminijev fosfat je v cepivo vključen kot adjuvans. Adjuvansi so vključeni za izboljšanje imunskih odzivov na cepiva.

Druge sestavine so natrijev klorid (NaCl), L-histidin, polisorbat 20 in voda za injekcije.

Izgled cepiva Vaxneuvance in vsebina pakiranja
Cepivo Vaxneuvance je opalescentna suspenzija za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi z enkratnim odmerkom (0,5 ml). Cepivo Vaxneuvance je na voljo v pakiranjih po 1 ali 10, bodisi brez igle, z 1 iglo ali z 2 iglama.
Cepivo Vaxneuvance je na voljo tudi v skupnih pakiranjih s 5 škatlami po 10 napolnjenih injekcijskih brizg brez igel.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet s cepivom in proizvajalec
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem cepivu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet s cepivom:

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

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

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

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

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

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

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

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

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

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

France
MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

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

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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

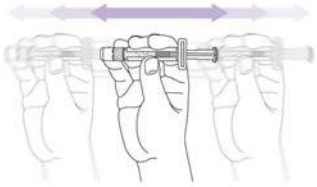
Podrobne informacije o cepivu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila **https://www.ema.europa.eu.**

<---------->

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Cepiva Vaxneuvance ne smete injicirati intravaskularno.

- Pred pretresanjem ima lahko cepivo Vaxneuvance videz bistre tekočine z oborino.
- Tik pred uporabo in preden pritrdite iglo ter iztisnete zrak iz brizge, napolnjeno injekcijsko brizgo držite vodoravno in jo dobro pretresite, da boste dobili opalescentno suspenzijo. Za popolno resuspendiranje bo morda potrebnih več poskusov. Če cepiva ni mogoče resuspendirati, ga ne uporabite.



- Pred injiciranjem suspenzijo vizualno preglejte in se prepričajte, da ne vsebuje delcev in ni spremenjene barve. Če so po močnem stresanju v cepivu prisotni delci in/ali je spremenjene barve, ga zavrzite.
- Iglo z Luer-lock nastavkom namestite tako, da jo zasukate v smeri urnega kazalca, dokler ni trdno nameščena na brizgi.
- Cepivo takoj injicirajte intramuskulano, po možnosti v anterolateralni del stegna pri dojenčkih ali v deltoidni predel nadlahti pri otrocih in odraslih.
- Pazite, da ne pride do poškodbe zaradi naključnega vboda z iglo.

Cepiva Vaxneuvance se ne sme v isti brizgi mešati z nobenim drugim cepivom.

Cepivo Vaxneuvance se lahko daje sočasno z drugimi rutinskimi otroškimi cepivi.
Cepivo Vaxneuvance se lahko pri odraslih daje sočasno s štirivalentnim cepivom proti sezonski gripi (z delci virionov, inaktivirano).
Različna cepiva za injiciranje je treba vedno injicirati na različna mesta.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Cepivo Vaxneuvance je treba injicirati čim prej po tem, ko se ga vzame iz hladilnika.

Cepivo Vaxneuvance je v primeru prehodnih nihanj temperature do 25 °C stabilno največ 48 ur. Če je to obdobje prekoračeno, je treba cepivo zavreči.

Neporabljeno cepivo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.