

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Vaxneuvance injektionsvätska, suspension i förfylld spruta
polysackaridvaccin mot pneumokockinfektioner, konjugerat (15-valent, adsorberat)

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 dos (0,5 ml) innehåller:

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

¹Konjugerat till bärarprotein CRM₁₉₇. CRM₁₉₇ är en icke-toxisk mutant av difteritoxin (härstammar från *Corynebacterium diphtheriae* C7) som uttrycks rekombinant i *Pseudomonas fluorescens*.

²Adsorberat till aluminiumfosfatadjuvans.

1 dos (0,5 ml) innehåller 125 mikrogram aluminium (Al³⁺) och cirka 30 mikrogram bärarprotein CRM₁₉₇.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, suspension (injektionsvätska).
Vaccinet är en opaliserande suspension.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vaxneuvance är avsett för aktiv immunisering för förebyggande av invasiv sjukdom, pneumoni och akut mellanöreinflammation orsakad av *Streptococcus pneumoniae* hos spädbarn, barn och ungdomar från 6 veckor till <18 års ålder.

Vaxneuvance är avsett för aktiv immunisering för förebyggande av invasiv sjukdom och pneumoni orsakad av *Streptococcus pneumoniae* hos vuxna från 18 års ålder.

Se avsnitt 4.4 och 5.1 för information om skydd mot specifika pneumokockserotyper.

Vaxneuvance ska användas i enlighet med officiella rekommendationer.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Schema för rutinvaccination hos spädbarn och barn från 6 veckor till <2 år	
<i>Primär vaccinationsserie med 2 doser följt av en booster-dos</i>	Rekommenderad immuniseringsregim består av 3 doser Vaxneuvance á 0,5 ml. Första dosen ges från 6 veckors ålder, med administrering av en andra dos 8 veckor senare. Den tredje dosen (booster) rekommenderas mellan 11 och 15 månaders ålder.
<i>Primär vaccinationsserie med 3 doser följt av en booster-dos</i>	En immuniseringsregim bestående av 4 doser Vaxneuvance á 0,5 ml ges. Den primära vaccinationsserien består av 3 doser där den första dosen ges från 6 veckors ålder och efterföljande doser ges med ett intervall av 4 till 8 veckor. Den fjärde dosen (booster) rekommenderas mellan 11 och 15 månaders ålder och minst 2 månader efter den tredje dosen.
<i>Prematura spädbarn (gestationsålder <37 veckor vid födseln)</i>	Rekommenderad immuniseringsregim består av en primär vaccinationsserie på 3 doser följt av en fjärde dos (booster), vardera på 0,5 ml, i enlighet med doseringen som omfattar en primär vaccinationsserie med 3 doser följt av en booster-dos (se avsnitt 4.4 och 5.1).
<i>Tidigare vaccination med ett annat konjugerat pneumokockvaccin</i>	Spädbarn och barn som har påbörjat vaccination med ett annat konjugerat pneumokockvaccin kan gå över till Vaxneuvance när som helst under vaccinationsschemat (se avsnitt 5.1).
Schema för catch-up vaccination för barn mellan 7 månader och <18 års ålder	
<i>Ovaccinerade spädbarn mellan 7 och <12 månaders ålder</i>	3 doser á 0,5 ml med minst 4 veckor mellan de första två doserna. En tredje dos (booster) rekommenderas efter 12 månaders ålder, minst 2 månader efter den andra dosen.
<i>Ovaccinerade barn mellan 12 månader och <2 år</i>	2 doser á 0,5 ml med 2 månader mellan doserna.
<i>Ovaccinerade eller icke färdigvaccinerade barn och ungdomar mellan 2 och <18 års ålder</i>	1 dos (0,5 ml). Om ett annat konjugerat pneumokockvaccin administrerats tidigare ska det gå minst 2 månader innan administrering av Vaxneuvance.
Vaccinationsschema för vuxna från 18 års ålder	
<i>Vuxna från 18 års ålder</i>	1 dos (0,5 ml). Behovet av omvaccinering med en efterföljande dos Vaxneuvance har inte fastställts.

Särskilda populationer

En eller flera doser Vaxneuvance kan ges till personer som har ett eller flera underliggande tillstånd som predisponerar för en ökad risk att drabbas av pneumokocksjukdom (såsom individer med sicklecellsjukdom, personer som lever med humant immunbristvirus (hiv) infektion, mottagare av

hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) eller immunkompetenta individer i åldern 18 till 49 år med riskfaktorer för pneumokocksjukdom, se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

Vaccinet ska administreras genom intramuskulär injektion. Rekommenderat injektionsställe är anterolateral delen av låret hos spädbarn eller i deltamuskeln i överarmen hos barn och vuxna.

Ingen data finns tillgänglig för intradermal administrering.

Anvisningar om hantering av vaccinet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot vaccin innehållande difteritoxid.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Försiktighetsåtgärder relaterade till administreringssätt

Vaxneuvance får inte administreras intravaskulärt.

Anafylaxi

I likhet med vad som gäller för alla injicerbara vacciner, ska lämplig medicinsk behandling och övervakning alltid finnas omedelbart tillgänglig i händelse av en sällsynt anafylaktisk reaktion efter administrering av vaccinet.

Samtidig sjukdom

Vaccinationen ska skjutas upp hos personer som har en akut svår febersjukdom eller akut infektion. En mindre infektion och/eller låg feber är inte skäl att skjuta upp vaccinationen.

Trombocytopeni och koagulationsrubbningar

I likhet med andra intramuskulära injektioner ska vaccinet ges med försiktighet till personer som får antikoagulationsbehandling, som har trombocytopeni eller som har någon koagulationsrubbning, t.ex. hemofili. Blödning eller blåmärken kan förekomma efter intramuskulär administrering hos sådana personer. Vaxneuvance kan ges subkutant om den potentiella fördelen klart överväger risken (se avsnitt 5.1).

Apné hos prematura spädbarn

Den potentiella risken för apné och behovet av andningsövervakning under 48-72 timmar ska beaktas vid administrering av den primära vaccinationsserien till mycket prematura spädbarn (gestationsålder ≤ 28 veckor vid födseln) och särskilt för de med tidigare känd omogen lungutveckling. Då fördelen av vaccinationen är stor i denna grupp av spädbarn ska vaccination i allmänhet inte avstås eller senareläggas.

Personer med nedsatt immunkompetens

Personer med nedsatt immunkompetens, oavsett om orsaken är immunhämmande behandling, en genetisk defekt, om personen lever med hiv eller andra förhållanden, kan få ett svagare antikroppssvar efter aktiv immunisering.

Data om säkerhet och immunogenicitet för Vaxneuvance finns tillgängliga för personer som har sicklecellsjukdom, som lever med hiv eller som har genomgått en hematopoetisk stamcellstransplantation (se avsnitt 5.1). Data om säkerhet och immunogenicitet för Vaxneuvance finns inte tillgängliga för personer i andra specifika grupper med nedsatt immunkompetens och beslut om vaccination ska därför fattas på individuell basis.

Skyddseffekt

I likhet med alla vacciner ger vaccination med Vaxneuvance eventuellt inte fullgott skydd hos alla som vaccineras. Vaxneuvance skyddar endast mot de serotyper av *Streptococcus pneumoniae* som ingår i vaccinet (se avsnitt 2 och 5.1).

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Vid administrering av olika vacciner för injektion, ska injektionerna alltid ske på skilda injektionsställen.

Immunsuppressiva behandlingar kan försvaga immunsvaret av vacciner.

Spädbarn och barn i åldern 6 veckor till <2 år

Vaxneuvance kan ges samtidigt med något av följande vaccinantigen, antingen som monovalenta eller kombinationsvacciner: difteri, tetanus, pertussis, poliomyelit (serotyper 1, 2 och 3), hepatit A, hepatit B, *Haemophilus influenzae* typ b, mässling, påssjuka, röda hund, varicella och rotavirus.

Barn och ungdomar mellan 2 och <18 års ålder

Det finns inga data om administrering av Vaxneuvance samtidigt med andra vacciner.

Data från kliniska studier efter marknadsföring som utvärderade påverkan på immunsvaret på andra pneumokockvaccin vid profylaktisk användning av antipyretika (ibuprofen och paracetamol) tyder på att administrering av antipyretikum samtidigt eller samma dag som vaccinationen kan minska immunsvaret efter den primära vaccinationsserien till spädbarn. Svar på booster-dosen som administrerades vid 12 månaders ålder påverkades inte. Den kliniska relevansen av denna observation är inte känd.

Vuxna

Vaxneuvance kan administreras samtidigt med inaktiverat fyrvalent säsongsinfluensavaccin (QIV). Det finns inga data om administrering av Vaxneuvance samtidigt med andra vacciner.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad erfarenhet av användning av Vaxneuvance hos gravida kvinnor.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter vad avser graviditet, embryonal/fetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

Administrering av Vaxneuvance under graviditet ska endast övervägas när den potentiella nyttan överväger eventuella risker för modern och fostret.

Amning

Det är okänt om Vaxneuvance utsöndras i bröstmjölks.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av Vaxneuvance på fertilitet hos människa. Djurstudier på honråtta tyder inte på skadliga effekter (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vaxneuvance har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Däremot kan några av biverkningarna som nämns under avsnitt 4.8 "Biverkningar" tillfälligt påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Pediatrisk population

Spädbarn och barn i åldern 6 veckor till <2 år

Säkerheten för Vaxneuvance hos friska spädbarn, inklusive prematura spädbarn (från 6 veckor gamla vid första vaccinationen) och barn (11 till och med 15 månader gamla) bedömdes för en dosregim med 3 eller 4 doser i 5 kliniska studier med totalt 7 229 studiedeltagare.

Alla 5 studierna utvärderade säkerheten av Vaxneuvance vid samtidig administrering av andra pediatrika vacciner som ges rutinmässigt. I dessa studier fick 4 286 studiedeltagare en komplett dosregim med Vaxneuvance, 2 405 studiedeltagare fick en komplett dosregim med 13-valent konjugerat pneumokockvaccin (PCV) och 538 studiedeltagare fick en dosregim som avslutades med Vaxneuvance efter att ha påbörjats med 13-valent PCV (mixad dosregim).

De vanligast förekommande biverkningarna var feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (75,2 %), irritabilitet (74,5 %), somnolens (55,0 %), smärta vid injektionsstället (44,4 %), erytem vid injektionsstället (41,7 %), minskad aptit (38,2 %), förhårdnad vid injektionsstället (28,3 %) och svullnad vid injektionsstället (28,2 %). Detta baserades på resultat från 3 589 studiedeltagare (tabell 1), men exkluderade studiedeltagare som fick en mixad dosregim. Majoriteten av de biverkningar som efterfrågades var milda till måttliga (baserat på intensitet eller omfattning) och kortvariga (≤ 3 dagar). Allvarliga reaktioner (definierat som extrem påverkan, oförmåga att utföra normala aktiviteter eller storlek av reaktion vid injektionsstället $> 7,6$ cm) förekom hos $\leq 3,5$ % av spädbarn och barn efter en dos, med undantag för irritabilitet som förekom hos $\leq 11,4$ % av deltagarna.

Barn och ungdomar mellan 2 och <18 års ålder

Säkerheten hos Vaxneuvance i friska barn och ungdomar bedömdes vid en studie som inkluderade 352 studiedeltagare mellan 2 och <18 års ålder, av vilka 177 fick en enkeldos med Vaxneuvance. I denna ålderskategori hade 42,9 % av alla studiedeltagare tidigare fått vaccination med ett konjugerat pneumokockvaccin med lägre valens.

De vanligast förekommande biverkningarna var smärta vid injektionsstället (54,8 %), myalgi (23,7 %), svullnad vid injektionsstället (20,9 %), erytem vid injektionsstället (19,2 %), trötthet (15,8 %), huvudvärk (11,9 %), förhårdnad vid injektionsstället (6,8 %) och feber $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (5,6 %) (tabell 1).

Majoriteten av de biverkningar som efterfrågades var milda till måttliga (baserat på intensitet eller omfattning) och kortvariga (≤ 3 dagar). Allvarliga reaktioner (definierat som extrem påverkan, oförmåga att utföra normala aktiviteter eller storlek av reaktion vid injektionsstället $> 7,6$ cm) förekom hos $\leq 4,5$ % av barnen och ungdomarna.

Vuxna ≥ 18 år

Säkerheten för Vaxneuvance hos friska och immunkompetenta vuxna utvärderades i 6 kliniska studier på 7 136 vuxna som var 18 år och äldre. I ytterligare en klinisk studie utvärderades 302 vuxna personer (≥ 18 år) som lever med hiv. Vaxneuvance administrerades till 5 630 vuxna; 1 241 var i åldern 18 till 49 år, 1 911 var i åldern 50 till 64 år och 2 478 var 65 år eller äldre. Av dem som fick Vaxneuvance var 1 134 immunkompetenta vuxna i åldern 18 till 49 år med inga ($n=285$), 1 ($n=620$) eller ≥ 2 ($n=229$) riskfaktorer för pneumokocksjukdom och 152 var vuxna personer (≥ 18 år) som lever med hiv. Dessutom hade 5 253 av de vuxna försökspersonerna inte tidigare vaccinerats mot pneumokocker, medan 377 vuxna hade vaccinerats med 23-valent pneumokockpolysackaridvaccin (PPV23) 1 år eller mer före rekrytering.

De biverkningar som oftast rapporterades efter vaccination med Vaxneuvance var sådana som patienterna tillfrågades om. I den samlade analysen av de 7 studierna var de vanligast förekommande biverkningarna smärta vid injektionsstället (64,6 %); trötthet (23,4 %); myalgi (20,7 %); huvudvärk (17,3 %); svullnad vid injektionsstället (16,1 %); erytem vid injektionsstället (11,3 %) och artralgi (7,9 %) (tabell 1). Majoriteten av dessa biverkningar var lindriga (baserat på intensitet eller storlek) och kortvariga (≤ 3 dagar). Allvarliga reaktioner (definierat som en händelse som förhindrar normal daglig aktivitet eller storlek av reaktion vid injektionsstället > 10 cm) förekom hos $\leq 1,5$ % av de vuxna i det kliniska programmet som helhet.

Äldre vuxna rapporterade färre biverkningar än yngre vuxna.

Tabell över biverkningar

I kliniska studier med vuxna efterfrågades dagligen information om lokala och systemiska biverkningar efter vaccination under 5 respektive 14 dagar. För spädbarn, barn och ungdomar efterfrågades biverkningar i upp till 14 dagar efter vaccinationen. För alla populationer rapporterades spontanrapporter om biverkningar under 14 dagar efter vaccinationen.

Biverkningar som har rapporterats för alla åldersgrupper listas i detta avsnitt enligt organsystem i fallande ordning efter frekvens och allvarlighetsgrad. Frekvenskategorierna är som följer:

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)
- Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Tabell över biverkningar

Organsystem	Biverkningar	Frekvens		
		Spädbarn/Barn/Ungdomar		Vuxna
		6 v till <2 år	2 till <18 år [§]	
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	Mycket vanliga	Vanliga	-
Psykiska störningar	Irritabilitet	Mycket vanliga	Vanliga	-
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner inklusive tungödem, rodnad och svullnads-/trångghetskänsla i halsen	-	-	Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Somnolens	Mycket vanliga	Vanliga	-
	Huvudvärk	-	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	Yrsel	-	-	Mindre vanliga [†]
Hud och subkutan vävnad	Urtikaria	Vanliga	Vanliga	Sällsynta
	Utslag	Vanliga	Ingen känd frekvens [‡]	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Illamående	-	Vanliga	Mindre vanliga [†]
	Kräkningar	Vanliga	Mindre vanliga	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Myalgi	-	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	Artralgi	-	-	Vanliga*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber [‡]	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga [†]
	≥39 °C	Mycket vanliga	-	-
	≥40 °C	Vanliga	-	-
	Smärta vid injektionsstället	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	Erytem vid injektionsstället	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	Svullnad vid injektionsstället	Mycket vanliga	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	Förhårdnad vid injektionsstället	Mycket vanliga	Vanliga	-
	Urtikaria vid injektionsstället	Mindre vanliga	-	-
	Trötthet	-	Mycket vanliga	Mycket vanliga
	Klåda vid injektionsstället	-	-	Vanliga
	Värmekänsla vid injektionsstället	-	-	Mindre vanliga
	Blåmärke/hematom vid injektionsstället	Vanliga	Vanliga	Mindre vanliga
	Frossa	-	-	Mindre vanliga [†]

[§]Olika systemiska biverkningar efterfrågades från deltagare mellan 2 och <3 års ålder jämfört med deltagare ≥3 år upp till 18 års ålder. För deltagare <3 års ålder (Vaxneuvance N=32, 13-valent PCV N=28) efterfrågades minskad aptit, irritabilitet, somnolens och urtikaria från dag 1 till och med dag 14 efter vaccinationen. För deltagare ≥3 år upp till 18 års ålder efterfrågades trötthet, huvudvärk, myalgi och urtikaria från dag 1 till och med dag 14 efter vaccinationen.

[†]vanliga hos vuxna i åldern 18-49 år

[‡]I kliniska studier observerades inga händelser vid administrering av Vaxneuvance till friska barn och ungdomar. Två händelser observerades i särskilda patientgrupper (sicklecellsjukdom och hiv).

*mycket vanliga hos vuxna i åldern 18-49 år

[‡]definierat som en kroppstemperatur ≥38 °C

Ytterligare information för andra dosregimer, vaccinationsscheman och särskilda patientgrupper

Mixad dosregim med olika konjugerade pneumokockvaccin

Säkerhetsprofilen för en mixad 4-dosregim med Vaxneuvance och 13-valent PCV i friska spädbarn och barn var generellt jämförbar med den för kompletta 4-dosregimer med antingen Vaxneuvance eller 13-valent PCV (se avsnitt 5.1).

Schema för catch-up vaccination

Säkerheten bedömdes för ett vaccinationsschema vid catch-up vaccination hos 126 friska spädbarn mellan 7 månader och <2 år som fick 2 eller 3 doser Vaxneuvance, baserat på ålder vid studiestart. Säkerhetsprofilen för vaccinationsschemat vid catch-up vaccination stämde generellt överens med säkerhetsprofilen för rutinvaccination som påbörjats från 6 veckors ålder (se avsnitt 5.1).

Barn och ungdomar med sicklecellsjukdom eller som lever med hiv

Säkerheten bedömdes även hos 69 barn och ungdomar mellan 5 och <18 år med sicklecellsjukdom och hos 203 barn och ungdomar mellan 6 och <18 år som lever med hiv, av vilka alla fick en enkeldos med Vaxneuvance. Säkerhetsprofilen för Vaxneuvance hos barn med dessa medicinska tillstånd var generellt jämförbar med säkerhetsprofilen hos friska barn (se avsnitt 5.1).

Barn och vuxna som genomgår hematopoetisk stamcellstransplantation

Säkerheten bedömdes även hos 131 vuxna och 8 barn ≥ 3 år som hade genomgått en allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (allo-HSCT) 3 till 6 månader före inkludering. Alla fick mellan 1-4 doser Vaxneuvance. Säkerhetsprofilen för Vaxneuvance hos mottagare av allo-HSCT var generellt jämförbar med säkerhetsprofilen hos en frisk population.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Data om överdosering saknas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: vacciner, vaccin mot pneumokockinfektioner, ATC-kod: J07AL02

Verkningsmekanism

Vaxneuvance innehåller 15 renade kapsulära pneumokockpolysackarider från *Streptococcus pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, med de ytterligare serotyperna 22F och 33F), var och en konjugerad till ett bärarprotein (CRM₁₉₇). Vaxneuvance framkallar ett T-cellsberoende immunsvaret som inducerar antikroppar vilka förstärker opsonisering, fagocytos och dödande av pneumokocker för att skydda mot pneumokocksjukdom.

Immunsvaret efter naturlig exponering för *Streptococcus pneumoniae* eller efter pneumokockvaccination kan bestämmas genom mätning av opsonofagocytisk aktivitet (OPA) och IgG-svar. Opsonofagocytisk aktivitet står för funktionella antikroppar och anses vara ett viktigt immunologiskt surrogatmått på skyddet mot pneumokocksjukdom hos vuxna. Hos barn användes en serotyp-specifikt IgG antikroppsnivå motsvarande $\geq 0,35$ mikrogram/ml som tröskelvärde för klinisk utvärdering av konjugerade pneumokockvaccin vid användning av WHO:s ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) analys.

Klinisk immunogenicitet hos friska spädbarn, barn och ungdomar

Immunogeniciteten bedömdes med hjälp av serotypspecifikt IgG-svar (andel studiedeltagare som uppnådde tröskelvärdet för serotypspecifikt IgG på $\geq 0,35$ mikrogram/ml) och geometriska medelkoncentrationer (GMC) vid 30 dagar efter den primära vaccinationsserien och/eller efter booster-dosen för småbarn. I en undergrupp av studiedeltagare mättes även geometriska medeltitrar

(GMT) för OPA vid 30 dagar efter den primära vaccinationsserien och/eller efter booster-dosen för småbarn.

Spädbarn och barn som får rutinvaccination

3-dosregim (primär vaccinationsserie med 2 doser + 1 booster-dos för småbarn)

I den dubbelblinda studien med aktiv jämförelsekontroll (protokoll 025) randomiserades 1 184 studiedeltagare till en 3-dosregim med antingen Vaxneuvance eller 13-valent PCV. De första två doserna administrerades till spädbarn vid 2 och 4 månaders ålder (primära vaccinationsserien) och den tredje dosen administrerades till barn vid 11 till 15 månaders ålder (booster-dosen för småbarn). Deltagarna fick även andra pediatriiska vacciner samtidigt, inklusive rotavirusvaccin (levande) som gavs samtidigt som den primära vaccinationsserien, samt difteri, tetanus, pertussis (acellulärt), hepatit B (rDNA), poliomyelit (inaktiverad), *Haemophilus influenzae* typ b konjugerat vaccin (adsorberat) med alla 3 doser i den kompletta dosregimen.

Vaxneuvance framkallade ett immunsvar mot samtliga 15 serotyper som ingår i vaccinet enligt bedömning av svarsfrekvenser för IgG, GMC för IgG och GMT för OPA. Vid 30 dagar efter den primära vaccinationsserien med två doser var serotypspecifikt IgG-svar generellt jämförbart för de 13 gemensamma serotyperna och högre för de 2 ytterligare serotyperna (22F och 33F) hos de som fick Vaxneuvance jämfört med de som fick 13-valent PCV (tabell 2). Trettio dagar efter booster-dosen för småbarn var Vaxneuvance noninferior jämfört med 13-valent PCV för de 13 gemensamma serotyperna och superior för de 2 ytterligare serotyperna, bedömt enligt IgG (svarsfrekvens) och GMC för IgG (tabell 3).

Tabell 2: Serotypspecifik IgG-svarsfrekvens och GMC för IgG vid 30 dagar efter 2 doser i den primära vaccinationsserien (av en 3-dosregim, protokoll 025)

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

*Uppskattad skillnad och KI för skillnad i procentenheter baseras på Miettinen & Nurminen-metoden.

** GMC-kvot och KI beräknas med hjälp av t-fördelningen med variansuppskattning från en serotyp-specifik linjär modell som använde de naturliga log-transformerade antikroppskoncentrationerna som svar och en engångsperiod för vaccinationsgruppen.

[†] Slutsats avseende non-inferiority för de 13 gemensamma serotyperna baseras på att den nedre gränsen för 95 % KI är > -10 procentenheter för skillnad i svarsfrekvens för IgG (Vaxneuvance/13-valent PCV) eller >0,5 för IgG GMC-kvot (Vaxneuvance/13-valent PCV).

[‡] Slutsats avseende signifikant högre immunogenicitet för de två ytterligare serotyperna baseras på att den nedre gränsen för 95 % KI är >10 procentenheter för skillnad i IgG svarsfrekvens (Vaxneuvance/13-valent PCV) eller >2,0 för IgG GMC-kvot (Vaxneuvance/13-valent PCV).

n=antal randomiserade och vaccinerade studiedeltagare som bidrog till analysen.

KI=konfidensintervall; GMC=geometrisk medelkoncentration (mikrogram/ml); IgG=immunoglobulin G.

Tabell 3: Serotypspecifika svarsfrekvenser för IgG och GMC för IgG 30 dagar efter booster-dosen för småbarn (3-dosregim, protokoll 025)

Pneumokock-serotyp	IgG svarsfrekvens ≥0,35 mikrogram/ml			GMC för IgG		
	Vaxneuvance (n=510-511)	13-valent PCV (n=504-510)	Skillnad i procentenheter* (Vaxneuvance - 13-valent PCV) (95 % KI)*	Vaxneuvance (n=510-511)	13-valent PCV (n=504-510)	GMC-kvot** (Vaxneuvance/ 13-valent PCV) (95 % KI)**
	Observerat svar Procent	Observerat svar Procent		GMC	GMC	
13 gemensamma serotyper [†]						
1	96,5	99,4	-2,9 (-5,0; -1,3)	1,28	2,05	0,62 (0,57; 0,68)
3	91,8	83,7	8,1 (4,1; 12,1)	0,84	0,66	1,29 (1,18; 1,41)
4	95,7	97,8	-2,1 (-4,5; 0,0)	1,29	1,74	0,74 (0,67; 0,82)
5	99,0	100,0	-1,0 (-2,3; -0,2)	1,98	3,01	0,66 (0,60; 0,72)
6A	98,4	98,8	-0,4 (-2,0; 1,2)	3,09	4,53	0,68 (0,61; 0,76)
6B	97,3	99,0	-1,8 (-3,7; -0,1)	4,15	4,33	0,96 (0,85; 1,08)
7F	99,8	99,8	0,0 (-0,9; 0,9)	3,08	3,89	0,79 (0,73; 0,86)
9V	98,8	100,0	-1,2 (-2,5; -0,4)	2,14	2,97	0,72 (0,66; 0,78)
14	99,8	100,0	-0,2 (-1,1; 0,6)	5,22	6,90	0,76 (0,68; 0,84)
18C	98,8	99,2	-0,4 (-1,8; 1,0)	1,93	2,18	0,89 (0,81; 0,97)
19A	99,0	100,0	-1,0 (-2,3; -0,2)	4,65	5,61	0,83 (0,75; 0,92)
19F	99,6	100,0	-0,4 (-1,4; 0,4)	4,06	4,59	0,89 (0,81; 0,97)
23F	96,9	97,2	-0,4 (-2,6; 1,8)	1,52	1,69	0,90 (0,81; 1,00)
2 ytterligare serotyper i Vaxneuvance [‡]						
22F	99,6	5,9	93,7 (91,2; 95,5)	5,97	0,08	71,76 (64,88; 79,38)
33F	99,0	4,4	94,7 (92,3; 96,3)	3,38	0,07	46,38 (41,85; 51,40)

*Uppskattad skillnad och KI för skillnad i procentenheter baseras på Miettinen & Nurminen-metoden.

** GMC-kvot och KI beräknas med hjälp av t-fördelningen med variansuppskattning från en serotyp-specifik linjär modell som använde de naturliga log-transformerade antikroppskoncentrationerna som svar och en engångsperiod för vaccinationsgruppen.

[†] Slutsats avseende non-inferiority för de 13 gemensamma serotyperna baseras på att den nedre gränsen för 95 % KI är > -10 procentenheter för skillnad i svarsfrekvens för IgG (Vaxneuvance/13-valent PCV) eller >0,5 för IgG GMC-kvot (Vaxneuvance/13-valent PCV).

[‡] Slutsats avseende signifikant högre immunogenicitet för de två ytterligare serotyperna baseras på att den nedre gränsen för 95 % KI är >10 procentenheter för skillnad i IgG svarsfrekvens (Vaxneuvance/13-valent PCV) eller >2,0 för IgG GMC-kvot (Vaxneuvance/13-valent PCV).

n=antal randomiserade och vaccinerade studiedeltagare som bidrog till analysen.

KI=konfidensintervall; GMC=geometrisk medelkoncentration (mikrogram/ml); IgG=immunoglobulin G.

Vidare framkallar Vaxneuvance funktionella antikroppar som var jämförbara, men med något lägre svar, med de 13 serotyperna som delas med 13-valent PCV, vilket bedömdes med serotypspecifika GMT för OPA vid 30 dagar efter booster-dosen för småbarn. Den kliniska relevansen för det något lägre svaret är inte känd. GMT för OPA för både 22F och 33F var högre hos de som fick Vaxneuvance jämfört med de som fick 13-valent PCV.

I en annan dubbelblind studie med aktiv komparator (protokoll 026) randomiserades

1 191 studiedeltagare till antingen Vaxneuvance eller 13-valent PCV som en 3-dosregim samtidigt med andra pediatrika vacciner. Detta inkluderade Vaxelis tillsammans med alla tre doser, och M-M-RvaxPro och Varivax tillsammans med booster-dosen för småbarn. Den primära dosserien gavs till spädbarn vid 3 och 5 månaders ålder, följt av booster-dosen för småbarn vid 12 månaders ålder.

Vaxneuvance framkallade immunsvär, bedömt genom svarsfrekvens för IgG, GMC för IgG och GMT för OPA, för alla 15 serotyper som ingick i vaccinet. Vid 30 dagar efter booster-dosen för småbarn är Vaxneuvance noninferior jämfört med 13-valent PCV för de 13 gemensamma serotyperna och signifikant högre för de två ytterligare serotyperna 22F och 33F, bedömt med svarsfrekvens för IgG. På liknande sätt är Vaxneuvance noninferior till 13-valent PCV för de 13 gemensamma serotyperna

och signifikant högre för de två ytterligare serotyperna, bedömt med GMC för IgG. Efter booster-dosen för småbarn genererade Vaxneuvance funktionella antikroppar (GMT för OPA) för alla 15 serotyper som generellt är jämförbara med 13-valent PCV.

4-dosregim (primär vaccinationsserie med 3 doser + 1 booster-dos för småbarn)

En 4-dosregim utvärderades i friska spädbarn i en fas 2 och tre fas 3-studier. Den primära vaccinationsserien gavs till spädbarn vid 2, 4 och 6 månaders ålder och booster-dosen för småbarn gavs mellan 12 och 15 månaders ålder.

I en dubbelblind studie med aktiv komparator (protokoll 029) randomiserades 1 720 studiedeltagare till antingen Vaxneuvance eller 13-valent PCV. Studiedeltagare fick även samtidigt med spädbarnsserien ett antal andra pediatrika vacciner, inklusive HBVaxPro (rekombinant hepatit B-vaccin), RotaTeq (levande, oralt, pentavalent rotavirusvaccin) och difteri, tetanustoxioid, pertussis (acellulärt, adsorberat), poliomyelit (inaktiverat), konjugerat *Haemophilus b* (tetanustoxioid-konjugat) vaccin. Konjugerat *Haemophilus b*-vaccin (tetanustoxioid-konjugat), M-M-RvaxPro (levande vaccin för mässling, påssjuka, röda hund), Varivax (levande varicella-vaccin) och Vaqta (inaktiverat hepatit A-vaccin) gavs samtidigt med booster-dosen med Vaxneuvance för småbarn.

Vaxneuvance framkallade immunsvär, bedömt genom svarsfrekvens för IgG, GMC för IgG och GMT för OPA för alla 15 serotyper som ingick i vaccinet. Vid 30 dagar efter den primära vaccinationsserien är Vaxneuvance noninferior jämfört med 13-valent PCV för de 13 gemensamma serotyperna, bedömt med svarsfrekvens för IgG (tabell 4). Vaxneuvance är noninferior för de 2 ytterligare serotyperna bedömt med svarsfrekvens för IgG för serotyper 22F och 33F i studiedeltagare som fick Vaxneuvance jämfört med svarsfrekvensen för serotyp 23F i studiedeltagare som fick 13-valent PCV (den lägsta svarsfrekvensen för någon av de gemensamma serotyperna, förutom serotyp 3), med en skillnad på 6,7 % (95 % KI: 4,6; 9,2) respektive -4,5 % (95 % KI: -7,8; -1,3).

Vid 30 dagar efter den primära vaccinationsserien var serotypspecifika GMC för IgG noninferiora mot 13-valent PCV för 12 av de 13 gemensamma serotyperna. IgG-svar för serotyp 6A missade med en liten marginal det förspecifiserade kriteriet för noninferioritet (0,48 jämfört med >0,5) (tabell 4). Vaxneuvance är noninferior mot 13-valent PCV för de två ytterligare serotyperna, bedömt efter serotypspecifikt GMC för IgG för serotyper 22F och 33F i studiedeltagare som fick Vaxneuvance jämfört med GMC för IgG för serotyp 4 i studiedeltagare som fick 13-valent PCV (den lägsta GMC för IgG för någon av de gemensamma serotyperna, förutom serotyp 3) med en GMC-kvot på 3,64 respektive 1,24.

Vidare inducerade Vaxneuvance immunsvär för den gemensamma serotyp 3 och de två ytterligare serotyperna, som var avsevärt högre än immunsvaret som inducerades av 13-valent PCV bedömt med svarsfrekvens för IgG och GMC för IgG 30 dagar efter den primära vaccinationsserien (tabell 4).

Tabell 4: Serotypspecifik svarsfrekvens för IgG och GMC för IgG 30 dagar efter de 3 doserna i den primära vaccinationsserien (av en 4-dosregim, protokoll 029)

Pneumokock-serotyp	IgG svarsfrekvens $\geq 0,35$ mikrogram/ml			GMC för IgG		
	Vaxneuvance (n=698-702)	13-valent PCV (n=660-665)	Skillnad i procentenheter* (Vaxneuvance - 13-valent PCV) (95 % KI)*	Vaxneuvance (n=698-702)	13-valent PCV (n=660-665)	GMC-kvot** (Vaxneuvance/13-valent PCV) (95 % KI)**
	Observerat svar Procent	Observerat svar Procent		GMC	GMC	
13 gemensamma serotyper [†]						
1	95,7	99,1	-3,4 (-5,2; -1,8)	1,21	1,89	0,64 (0,59; 0,69)
3	94,7	79,2	15,6 (12,1; 19,2)	1,08	0,62	1,73 (1,61; 1,87)
4	96,4	98,6	-2,2 (-4,0; -0,6)	1,29	1,35	0,95 (0,88; 1,03)
5	95,3	97,4	-2,1 (-4,2; -0,2)	1,63	2,25	0,72 (0,66; 0,80)
6A	93,7	98,6	-4,9 (-7,1; -3,0)	1,55	2,95	0,52 (0,48; 0,58)
6B	88,6	92,0	-3,4 (-6,6; -0,3)	1,60	1,97	0,81 (0,71; 0,93)
7F	99,0	99,8	-0,8 (-1,9; -0,1)	2,48	3,23	0,77 (0,71; 0,83)
9V	97,1	98,2	-1,0 (-2,8; 0,6)	1,73	1,89	0,91 (0,84; 1,00)
14	97,9	97,9	-0,0 (-1,6; 1,6)	4,78	6,80	0,70 (0,63; 0,78)
18C	97,4	98,3	-0,9 (-2,6; 0,7)	1,53	2,00	0,76 (0,70; 0,83)
19A	97,9	99,7	-1,8 (-3,2; -0,8)	1,63	2,29	0,71 (0,65; 0,77)
19F	99,0	100,0	-1,0 (-2,1; -0,4)	2,01	2,72	0,74 (0,69; 0,79)
23F	91,5	91,8	-0,3 (-3,2; 2,7)	1,31	1,47	0,89 (0,80; 0,99)
2 ytterligare serotyper i Vaxneuvance						
22F	98,6	3,5	95,1 (93,1; 96,5)	4,91	0,05	92,03 (83,47; 101,47)
33F	87,3	2,1	85,2 (82,3; 87,7)	1,67	0,06	29,50 (26,16; 33,26)

*Uppskattad skillnad och KI för skillnad i procentenheter baseras på Miettinen & Nurminen-metoden.

** GMC-kvot och KI beräknas med hjälp av t-fördelningen med variansuppskattning från en serotyp-specifik linjär modell som använde de naturliga log-transformerade antikroppskoncentrationerna som svar och en engångsperiod för vaccinationsgruppen.

[†] Slutsats avseende non-inferiority för de 13 gemensamma serotyperna baseras på att den nedre gränsen för 95 % KI är > -10 procentenheter för skillnad i svarsfrekvens för IgG (Vaxneuvance/13-valent PCV) eller >0,5 för IgG GMC-kvot (Vaxneuvance/13-valent PCV).

n=antal randomiserade och vaccinerade studiedeltagare som bidrog till analysen.

KI=konfidensintervall; GMC=geometrisk medelkoncentration (mikrogram/ml); IgG=immunoglobulin G.

Vid 30 dagar efter booster-dosen för småbarn var serotypspecifika GMC för IgG för Vaxneuvance noninferiora mot 13-valent PCV för alla 13 gemensamma serotyper och för de två ytterligare serotyperna, bedömt efter GMC för IgG för serotyper 22F och 33F i studiedeltagare som fick Vaxneuvance jämfört med GMC för IgG för serotyp 4 i studiedeltagare som fick 13-valent PCV (den lägsta GMC för IgG för någon av de gemensamma serotyperna, förutom serotyp 3) med en GMC-kvot på 4,69 respektive 2,59 (tabell 5).

Vaxneuvance inducerar immunsvaret för den gemensamma serotyp 3 och för de 2 ytterligare serotyperna, som var avsevärt högre än immunsvaret som inducerades av 13-valent PCV, bedömt efter svarsfrekvens för IgG och GMC för IgG 30 dagar efter booster-dosen för småbarn (tabell 5).

Tabell 5: Serotypspecifik svarsfrekvens för IgG och GMC för IgG 30 dagar efter booster-dosen för småbarn (4-dosregim, protokoll 029)

Pneumokock-serotyp	IgG svarsfrekvens $\geq 0,35$ mikrogram/ml			GMC för IgG		
	Vaxneuvance (n=712-716)	13-valent PCV (n=677-686)	Skillnad i procentenheter* (Vaxneuvance - 13-valent PCV) (95 % KI)*	Vaxneuvance (n=712-716)	13-valent PCV (n=677-686)	GMC-kvot** (Vaxneuvance/13-valent PCV) (95 % KI)**
	Observerat svar Procent	Observerat svar Procent		GMC	GMC	
13 gemensamma serotyper [†]						
1	96,6	99,4	-2,8 (-4,4; -1,4)	1,35	2,03	0,66 (0,62; 0,72)
3	94,0	86,9	7,1 (4,0; 10,2)	0,96	0,71	1,35 (1,25; 1,46)
4	95,1	97,5	-2,4 (-4,5; -0,4)	1,23	1,60	0,77 (0,71; 0,84)
5	99,2	99,9	-0,7 (-1,7; 0,1)	2,49	3,95	0,63 (0,58; 0,69)
6A	98,7	99,3	-0,5 (-1,7; 0,6)	3,70	6,21	0,60 (0,54; 0,65)
6B	98,7	99,3	-0,5 (-1,7; 0,6)	4,76	6,43	0,74 (0,67; 0,81)
7F	99,6	99,9	-0,3 (-1,1; 0,4)	3,42	4,85	0,70 (0,65; 0,77)
9V	99,4	99,7	-0,3 (-1,2; 0,6)	2,40	3,29	0,73 (0,67; 0,80)
14	99,3	99,6	-0,3 (-1,2; 0,7)	5,61	6,95	0,81 (0,73; 0,89)
18C	99,7	99,6	0,2 (-0,6; 1,0)	2,62	3,08	0,85 (0,78; 0,93)
19A	99,9	99,9	0,0 (-0,7; 0,7)	4,10	5,53	0,74 (0,68; 0,80)
19F	99,7	99,7	0,0 (-0,8; 0,8)	3,55	4,47	0,79 (0,74; 0,86)
23F	98,6	99,0	-0,4 (-1,7; 0,9)	2,04	3,32	0,61 (0,56; 0,68)
2 ytterligare 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)

*Uppskattad skillnad och KI för skillnad i procentenheter baseras på Miettinen & Nurminen-metoden.

** GMC-kvot och KI beräknas med hjälp av t-fördelningen med variansuppskattning från en serotyp-specifik linjär modell som använde de naturliga log-transformerade antikroppskoncentrationerna som svar och en engångsperiod för vaccinationsgruppen.

† Slutsats avseende non-inferiority för de 13 gemensamma serotyperna baseras på att den nedre gränsen för 95 % KI är $>0,5$ för IgG GMC-kvot (Vaxneuvance/13-valent PCV).

n=antal randomiserade och vaccinerade studiedeltagare som bidrog till analysen.

KI=konfidensintervall; GMC=geometrisk medelkoncentration (mikrogram/ml); IgG=immunoglobulin G.

Vaxneuvance framkallar funktionella antikroppar, bedömt efter serotypspecifika GMT för OPA vid 30 dagar efter den primära vaccinationsserien och efter booster-dosen för småbarn, som generellt är jämförbara, men med något lägre svar, mot de 13 serotyperna som delas med 13-valent PCV. Den kliniska relevansen för det något lägre svaret är inte känd. GMT för OPA för både 22F och 33F var högre hos de som fick Vaxneuvance jämfört med de som fick 13-valent PCV.

Spädbarn och barn som får en blandad dosregim med olika konjugerade pneumokockvaccin

I en dubbelblind, deskriptiv studie med aktiv komparator (protokoll 027) randomiserades 900 studiedeltagare i förhållandet 1:1:1:1 till en av fem vaccinationsgrupper bestående av kompletta eller blandade dosregimer med konjugerade pneumokockvacciner. I två av vaccinationsgrupperna fick deltagarna en 4-dosregim med antingen Vaxneuvance eller 13-valent PCV. I de tre andra vaccinationsgrupperna påbörjades vaccinationsserien med 13-valent PCV och deltagarna växlade över till Vaxneuvance vid dos 2, dos 3 eller dos 4. Deltagarna fick också andra pediatrika vacciner samtidigt, inklusive HBVaxPro (rekombinant hepatit B-vaccin) och RotaTeq (levande, oralt, pentavalent rotavirusvaccin). För de 13 gemensamma serotyperna var serotypspecifika GMC för IgG generellt jämförbara för studiedeltagare som fick de mixade dosregimerna med Vaxneuvance och 13-valent PCV som för de som fick en komplett dosregim med 13-valent PCV vid 30 dagar efter booster-dosen för småbarn, bedömt genom GMC-kvoter för IgG.

Högre antikropps nivåer mot serotyp 22F och 33F observerades endast när minst en dos av Vaxneuvance administrerades under den primära vaccinationsserien samt vid småbarnsåldern.

Immunogenicitet hos prematura spädbarn

Immunsvaret (serotyp-specifik IgG och OPA) hos prematura spädbarn som fick 4 doser konjugerat pneumokockvaccin i 4 olika dubbelblinda studier med aktiv komparator (protokoll 025, protokoll 027, protokoll 029 och protokoll 031) var generellt jämförbart med det som observerades hos den totala friska spädbarnspopulationen i dessa studier (inklusive prematura och fullgångna spädbarn).

Spädbarn, barn och ungdomar som fick catch-up vaccination

I en dubbelblind, deskriptiv studie med aktiv komparator (protokoll 024) randomiserades 606 barn som antingen var helt naiva avseende vaccination med konjugerat pneumokockvaccin, som inte hade en komplett vaccination sedan tidigare, eller som hade vaccinerats med ett vaccin med färre valenser randomiserades till att få 1 till 3 doser Vaxneuvance eller 13-valent PCV enligt tre olika åldersgrupper (7 till och med 11 månader, 12 till och med 23 månader och 24 månader till <18 år) enligt ett schema som var lämpligt för respektive åldersgrupp. Catch-up vaccination med Vaxneuvance framkallade ett immunsvaret hos barn mellan 7 månader och <18 år som var jämförbart med 13-valent PCV för de gemensamma serotyperna och högre än 13-valent PCV för de två ytterligare serotyperna 22F och 33F. För varje åldersgrupp var serotypspecifika GMC för IgG i allmänhet jämförbara mellan vaccinationsgrupperna för de 13 gemensamma serotyperna och högre för Vaxneuvance för de 2 ytterligare serotyperna vid 30 dagar efter den sista vaccinationsdosen.

Immunsvaret efter subkutan administrering hos spädbarn och barn

I en dubbelblind, deskriptiv studie med aktiv komparator (protokoll 033) randomiserades 694 friska japanska spädbarn mellan 2 och 6 månaders ålder till att få Vaxneuvance eller 13-valent PCV som en subkutan administrerad 4-dosregim. Den första dosen gavs vid 2 till 6 månaders ålder och den andra och tredje dosen gavs vid ett intervall av ≥ 27 dagar från den föregående dosen. Den fjärde dosen administrerades vid 12 till 15 månaders ålder. Vaxneuvance framkallade serotypspecifika immunsvaret (IgG och OPA) hos friska spädbarn och småbarn som i allmänhet var jämförbara med 13-valent PCV för de gemensamma serotyperna och högre för Vaxneuvance för de två ytterligare serotyperna.

Klinisk immunogenicitet hos immunkompetenta vuxna ≥ 18 år

Fem kliniska studier (protokoll 007, protokoll 016, protokoll 017, protokoll 019 och protokoll 021) som genomfördes i Amerika, Europa och Asien/Stillahavsområdet utvärderade immunogeniciteten av Vaxneuvance hos friska och immunkompetenta vuxna i olika åldersgrupper, med eller utan tidigare pneumokockvaccination. Varje klinisk studie inkluderade vuxna med stabila underliggande medicinska tillstånd (t.ex. diabetes mellitus, njursjukdomar, kronisk hjärtsjukdom, kronisk leversjukdom, kronisk lungsjukdom inklusive astma) och/eller riskfaktorer i livsstilen (t.ex. pågående tobaksanvändning, hög alkoholkonsumtion) som är kända för att öka risken för pneumokocksjukdom.

I varje studie bedömdes immunogeniciteten med hjälp av serotypspecifika OPA- och IgG-svar 30 dagar efter vaccination. Effektmått i studien var geometriska medeltitrar (GMT) för OPA och geometriska medelkoncentrationer (GMC) för IgG. Den pivotala studien (protokoll 019) syftade till att visa att GMT för OPA var jämförbara för 12 av de 13 serotyper som är gemensamma för Vaxneuvance och det 13-valenta konjugerade pneumokockpolysackaridvaccinet, att de var jämförbara eller högre för den gemensamma serotyp 3, och att de var högre för de ytterligare serotyperna 22F och 33F för Vaxneuvance. Bedömning av signifikant högre immunogenicitet med Vaxneuvance jämfört med det 13-valenta konjugerade pneumokockpolysackaridvaccinet baserades på jämförelser av GMT för OPA mellan grupperna samt andelen deltagare med en ≥ 4 -faldig ökning av serotypspecifika OPA-titrar 30 dagar efter vaccination jämfört med före vaccination.

Vuxna ej tidigare vaccinerade mot pneumokocker

I den pivotala, dubbelblinda kontrollerade studien med aktiv komparator (protokoll 019) randomiserades 1 205 immunkompetenta studiedeltagare ≥ 50 år som ej tidigare vaccinerats mot pneumokocker till att få antingen Vaxneuvance eller det 13-valenta konjugerade

pneumokockpolysackaridvaccinet. Deltagarnas medianålder var 66 år (intervall 50 till 92 år), cirka 69 % var äldre än 65 år och cirka 12 % var äldre än 75 år. 57,3 % var kvinnor och 87 % rapporterade en anamnes med minst en underliggande sjukdom.

Studien visade att immunogeniciteten för Vaxneuvance är jämförbar med det 13-valenta konjugerade pneumokockpolysackaridvaccinet för de 13 gemensamma serotyperna, medan den är signifikant högre för de 2 ytterligare serotyperna och för den gemensamma serotypen 3. Tabell 6 sammanfattar GMT för OPA 30 dagar efter vaccination. GMC för IgG överensstämde i allmänhet med de resultat som observerats för GMT för OPA.

Tabell 6: Serotypspecifika GMT för OPA 30 dagar efter vaccination hos vuxna ≥ 50 år som inte tidigare vaccinerats mot pneumokocker (protokoll 019)

Pneumokock-serotyp	Vaxneuvance (N=602)		13-valent PCV (N=600)		GMT-kvot* (Vaxneuvance/13-valent PCV) (95 % KI) *
	n	GMT*	n	GMT*	
13 gemensamma serotyper [†]					
1	598	256,3	598	322,6	0,79 (0,66; 0,96)
3 [‡]	598	216,2	598	135,1	1,60 (1,38; 1,85)
4	598	1 125,6	598	1 661,6	0,68 (0,57; 0,80)
5	598	447,3	598	563,5	0,79 (0,64; 0,98)
6A	596	5 407,2	598	5 424,5	1,00 (0,84; 1,19)
6B	598	4 011,7	598	3 258,2	1,23 (1,02; 1,48)
7F	597	4 617,3	598	5 880,6	0,79 (0,68; 0,90)
9V	598	1 817,3	597	2 232,9	0,81 (0,70; 0,94)
14	598	1 999,3	598	2 656,7	0,75 (0,64; 0,89)
18C	598	2 757,7	598	2 583,7	1,07 (0,91; 1,26)
19A	598	3 194,3	598	3 979,8	0,80 (0,70; 0,93)
19F	598	1 695,1	598	1 917,8	0,88 (0,76; 1,02)
23F	598	2 045,4	598	1 740,4	1,18 (0,96; 1,44)
2 ytterligare serotyper för Vaxneuvance [§]					
22F	594	2 375,2	586	74,6	31,83 (25,35; 39,97)
33F	598	7 994,7	597	1 124,9	7,11 (6,07; 8,32)

*GMT, GMT-kvot och 95 % KI beräknat med cLDA-modell.

†Slutsats avseende non-inferiority för de 13 gemensamma serotyperna baseras på att den nedre gränsen för 95 % KI för den beräknade GMT-kvoten (Vaxneuvance/13-valent PCV) är $> 0,5$.

‡Slutsats avseende signifikant högre immunogenicitet för serotyp 3 baseras på att den nedre gränsen för 95 % KI för den beräknade GMT-kvoten (Vaxneuvance/13-valent PCV) är $> 1,2$.

§Slutsats avseende signifikant högre immunogenicitet för de två ytterligare serotyperna baseras på att den nedre gränsen för 95 % KI för den beräknade GMT-kvoten (Vaxneuvance/13-valent PCV) är $> 2,0$.

N=antal randomiserade och vaccinerade deltagare; n =antal deltagare som bidrog till analysen.

KI=konfidensintervall; cLDA=begränsad longitudinell dataanalys; GMT=geometrisk medeltiter (1/dil);

OPA=opsonofagocytisk aktivitet; PCV=konjugerat pneumokockvaccin.

I en dubbelblind deskriptiv studie (protokoll 017) randomiserades 1 515 immunkompetenta studiedeltagare i åldern 18 till 49 år, med eller utan riskfaktorer för pneumokocksjukdom, i förhållandet 3:1 till antingen Vaxneuvance eller det 13-valenta konjugerade pneumokockpolysackaridvaccinet, följt av PPV23 6 månader senare. Riskfaktorer för pneumokocksjukdom var följande: diabetes mellitus, kronisk hjärtsjukdom inklusive hjärtsvikt, kronisk leversjukdom med kompenserad cirros, kronisk lungsjukdom inklusive ihållande astma och kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL), pågående tobaksanvändning och ökad alkoholkonsumtion. Av de som fick Vaxneuvance hade totalt 285 (25,2 %) ingen riskfaktor, 620 (54,7 %) hade 1 riskfaktor och 228 (20,1 %) hade 2 eller flera riskfaktorer.

Vaxneuvance framkallade ett immunsvär mot samtliga 15 serotyper som ingår i vaccinet enligt bedömning av GMT för OPA (tabell 7) och GMC för IgG. I allmänhet var GMT för OPA och GMC för IgG jämförbara mellan de två vaccinationsgrupperna för de 13 gemensamma serotyperna och högre i gruppen som fick Vaxneuvance för de 2 ytterligare serotyperna. Efter vaccination med PPV23 var GMT för OPA och GMC för IgG i allmänhet jämförbara mellan de två vaccinationsgrupperna för alla 15 serotyperna.

I en subgruppsanalys baserad på antalet rapporterade riskfaktorer framkallade Vaxneuvance immunsvär mot samtliga 15 serotyper som ingår i vaccinet, enligt bedömning av GMT för OPA och GMC för IgG 30 dagar efter vaccinationen hos vuxna med ingen, 1 eller 2 eller fler riskfaktorer. Resultaten i varje subgrupp överensstämde i allmänhet med dem som observerades i den totala studiepopulationen. Sekventiell administrering av Vaxneuvance, följt av PPV23 6 månader senare, var också immunogen för samtliga 15 serotyper som ingår i Vaxneuvance.

Tabell 7: Serotypspecifika GMT för OPA 30 dagar efter vaccination hos vuxna i åldern 18-49 år, med eller utan riskfaktorer för pneumokocksjukdom, som inte tidigare vaccinerats mot pneumokocker (protokoll 017)

Pneumokock-serotyp	Vaxneuvance (N=1 133)			13-valent PCV (N=379)		
	n	Observerad GMT	95 % KI*	n	Observerad GMT	95 % KI*
13 gemensamma serotyper:						
1	1 019	268,6	(243,7; 296,0)	341	267,2	(220,4; 323,9)
3	1 004	199,3	(184,6; 215,2)	340	150,6	(130,6; 173,8)
4	1 016	1 416,0	(1 308,9; 1 531,8)	342	2 576,1	(2 278,0; 2 913,2)
5	1 018	564,8	(512,7; 622,2)	343	731,1	(613,6; 871,0)
6A	1 006	12 928,8	(11 923,4; 14 019,0)	335	11 282,4	(9 718,8; 13 097,5)
6B	1 014	10 336,9	(9 649,4; 11 073,4)	342	6 995,7	(6 024,7; 8 123,2)
7F	1 019	5 756,4	(5 410,4; 6 124,6)	342	7 588,9	(6 775,3; 8 500,2)
9V	1 015	3 355,1	(3 135,4; 3 590,1)	343	3 983,7	(3 557,8; 4 460,7)
14	1 016	5 228,9	(4 847,6; 5 640,2)	343	5 889,8	(5 218,2; 6 647,8)
18C	1 014	5 709,0	(5 331,1; 6 113,6)	343	3 063,2	(2 699,8; 3 475,5)
19A	1 015	5 369,9	(5 017,7; 5 746,8)	343	5 888,0	(5 228,2; 6 631,0)
19F	1 018	3 266,3	(3 064,4; 3 481,4)	343	3 272,7	(2 948,2; 3 632,9)
23F	1 016	4 853,5	(4 469,8; 5 270,2)	340	3 887,3	(3 335,8; 4 530,0)
2 ytterligare serotyper för Vaxneuvance						
22F	1 005	3 926,5	(3 645,9; 4 228,7)	320	291,6	(221,8; 383,6)
33F	1 014	11 627,8	(10 824,6; 12 490,7)	338	2 180,6	(1 828,7; 2 600,2)

*De 95-procentiga KI inom gruppen erhålles genom exponentiering av KI för medelvärde av de naturliga logaritmerna baserat på t-fördelningen.

N=antal randomiserade och vaccinerade deltagare; n=antal deltagare som bidrog till analysen.

KI=konfidensintervall; GMT=geometrisk medeltiter (1/dil); OPA=opsonofagocytisk aktivitet; PCV=konjugerat pneumokockvaccin.

Sekventiell administrering av pneumokockvacciner till vuxna

Sekventiell administrering av Vaxneuvance följt av PPV23, bedömdes i protokoll 016, protokoll 017 (se avsnitt 5.1, *Vuxna ej tidigare vaccinerade mot pneumokocker*) och protokoll 018 (se avsnitt 5.1, *Vuxna personer som lever med hiv*).

I en dubbelblind, kontrollerad studie med aktiv komparator (protokoll 016) randomiserades 652 studiedeltagare ≥ 50 år som ej tidigare vaccinerats mot pneumokocker till att få antingen Vaxneuvance eller det 13-valenta konjugerade pneumokockpolysackaridvaccinet, följt av PPV23 ett år senare.

Efter vaccination med PPV23 var GMT för OPA och GMC för IgG jämförbara mellan de två vaccinationsgrupperna för alla 15 serotyperna i Vaxneuvance.

Immunsvaret som framkallades av Vaxneuvance kvarstod i upp till 12 månader efter vaccinationen, bedömt som GMT för OPA och GMC för IgG. Serotypspecifika GMT för OPA sjönk över tid, eftersom de var lägre månad 12 än dag 30, men låg kvar över utgångsnivåerna för samtliga serotyper som ingår i antingen Vaxneuvance eller det 13-valenta konjugerade pneumokockpolysackaridvaccinet. GMT för OPA och GMC för IgG var i allmänhet jämförbara mellan interventionsgrupperna vid månad 12 för de 13 gemensamma serotyperna och högre för de 2 ytterligare serotyperna hos de som fått Vaxneuvance.

Vuxna som tidigare vaccinerats mot pneumokocker

I en dubbelblind, deskriptiv studie (protokoll 007) randomiserades 253 studiedeltagare ≥ 65 år som tidigare vaccinerats med PPV23 ett år eller mer före studiestarten, till att få antingen Vaxneuvance eller det 13-valenta konjugerade pneumokockpolysackaridvaccinet.

GMC för IgG och GMT för OPA var i allmänhet jämförbara mellan de två vaccinationsgrupperna för de 13 gemensamma serotyperna och högre i Vaxneuvance-gruppen för de 2 ytterligare serotyperna.

I en klinisk studie där ett annat PCV administrerades ≤ 1 år efter PPV23 observerades ett minskat immunsvär för de vanliga serotyperna jämfört med det observerade immunsvaret när PCV gavs ensamt eller före PPV23. Den kliniska signifikansen är okänd.

Klinisk immunogenicitet i särskilda populationer

Barn som lever med hiv

I en dubbelblind, deskriptiv studie (protokoll 030) utvärderades Vaxneuvance i 203 barn mellan 6 och <18 år som lever med hiv. Av dessa barn hade 17 (8,4 %) <500 CD4+ T-celler/mikroliter och ett plasma hiv RNA-värde på $<50\,000$ kopior/ml. I studien randomiserades 407 studiedeltagare till en enkeldos med antingen Vaxneuvance eller 13-valent PCV, följt av PPV 23 två månader senare. Vaxneuvance var immunogent, bedömt med serotypspecifika GMC för IgG och GMT för OPA 30 dagar efter vaccination för alla 15 serotyper som ingår i Vaxneuvance. Serotypspecifika GMC för IgG och GMT för OPA var generellt jämförbara med de 13 gemensamma serotyperna och högre för de 2 ytterligare serotyperna (22F och 33F). Trettio dagar efter sekventiell administrering med PPV 23 var GMC för IgG och GMT för OPA generellt jämförbara mellan de två vaccinationsgrupperna för alla 15 serotyper som ingår i Vaxneuvance.

Vuxna personer som lever med hiv

I en dubbelblind, deskriptiv studie (protokoll 018) randomiserades 302 studiedeltagare ≥ 18 år som lever med hiv, till antingen Vaxneuvance eller det 13-valenta konjugerade pneumokockpolysackaridvaccinet, följt av PPV23 2 månader senare. Deltagarna hade ett CD4+ T-cellsantal på ≥ 50 celler/ μ l och hiv-ribonukleinsyra (RNA) i plasma på $< 50\,000$ kopior/ml, och var inte tidigare vaccinerade mot pneumokocker. En majoritet av deltagarna hade ett CD4+ T-cellsantal på ≥ 200 celler/ μ l, 4 (1,3 %) hade ett CD4+ T-cellsantal på ≥ 50 till < 200 celler/ μ l, 152 (50,3 %) hade ett CD4+ T-cellsantal på ≥ 200 till < 500 celler/ μ l och 146 (48,3 %) hade ett CD4+ T-cellsantal på ≥ 500 celler/ μ l.

Vaxneuvance framkallade immunsvär mot alla 15 serotyper som ingår i vaccinet, bedömt som GMT för OPA och GMC för IgG vid 30 dagar efter vaccination. Observerat immunsvär hos HIV-infekterade deltagare var konsekvent lägre i jämförelse med friska deltagare, men det var jämförbart mellan båda vaccinationsgrupperna i studien, med undantag för serotyp 4. OPA GMT och IgG GMC för serotyp 4 var lägre för Vaxneuvance. Efter sekventiell administrering med PPV23 var GMT för OPA och GMC för IgG i allmänhet jämförbara mellan de två vaccinationsgrupperna för alla 15 serotyperna.

Barn med sicklecellsjukdom

I en dubbelblind deskriptiv studie (protokoll 023) utvärderades Vaxneuvance hos barn mellan 5 och <18 år med sicklecellsjukdom. I denna studie inkluderades deltagare som tidigare kunde ha fått rutinvaccination för pneumokocker under de första två levnadsåren, men som inte hade fått pneumokockvaccin inom 3 år från studiestart. Totalt randomiserades 104 studiedeltagare 2:1 till antingen Vaxneuvance eller 13-valent PCV. Vaxneuvance var immunogent, bedömt med serotypspecifikt GMC för IgG och GMT för OPA 30 dagar efter vaccination för alla 15 serotyper som ingår i Vaxneuvance. Serotypspecifika GMC för IgG och GMT för OPA var generellt jämförbara mellan de två vaccinationsgrupperna för de 13 gemensamma serotyperna och högre i Vaxneuvance för de två ytterligare serotyperna (22F och 33F).

Barn och vuxna som genomgår hematopoetisk stamcellstransplantation

I en dubbelblind deskriptiv studie (protokoll 022) utvärderades Vaxneuvance hos vuxna och barn ≥ 3 år som hade genomgått allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (allo-HSCT) 3 till 6 månader före inkludering. I denna studie randomiserades 277 studiedeltagare till att få 3 doser Vaxneuvance eller 13-valent PCV administrerat med 1 månads mellanrum mellan doserna. Tolv månader efter allo-HSCT fick studiedeltagare utan kronisk graft-versus-host disease (cGvHD) en enkeldos PPV23 och de med cGvHD fick en fjärde dos med antingen Vaxneuvance eller 13-valent PCV. Vaxneuvance var immunogent i mottagare av allo-HSCT, bedömt med GMC för IgG och GMT för OPA 30 dagar efter den tredje dosen Vaxneuvance för alla 15 serotyper som ingår i vaccinet. Serotypspecifika GMC för IgG och GMT för OPA var generellt jämförbara mellan de två vaccinationsgrupperna för de 13 gemensamma serotyperna och högre hos Vaxneuvance för de två ytterligare serotyperna (22F och 33F). På liknande sätt var GMC för IgG och GMT för OPA för de 13 gemensamma serotyperna generellt jämförbara hos studiedeltagare 30 dagar efter vaccinationen i de två vaccinationsgrupperna som fick Vaxneuvance eller 13-valent PCV tolv månader efter allo-HSCT, och högre för Vaxneuvance för de två ytterligare serotyperna (22F och 33F). Hos studiedeltagare som fick PPV23 tolv månader efter allo-HSCT var GMC för IgG och GMT för OPA vid 30 dagar efter vaccinationen generellt jämförbara mellan de två vaccinationsgrupperna för alla 15 serotyper som ingår i Vaxneuvance.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Ej relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några risker för människa.

Vaxneuvance administrerat till honråtta hade inga effekter på parningsförmåga, fertilitet, embryonal utveckling och fosterutveckling, eller avkommans utveckling.

Vaxneuvance administrerat till dräktig honråtta resulterade i detekterbara antikroppar mot alla 15 serotyperna hos avkomman, beroende på överföring av moderns antikroppar via placenta under dräktigheten och möjligen under digivning.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid (NaCl)

L-histidin

Polysorbat 20

Vatten för injektionsvätskor

För adjuvans, se avsnitt 2.

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vaxneuvance ska administreras så snart som möjligt efter att ha tagits ut ur kylskåpet.

Stabilitetsdata visar att Vaxneuvance är stabilt vid temperaturer upp till 25 °C i 48 timmar, i händelse av tillfällig förvaring utanför temperaturanvisningarna.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,5 ml suspension i förfylld spruta (typ I-glas) med en kolvpropp (latexfritt brombutylgummi) och ett spetskydd (latexfritt styrenbutadiengummi eller latexfritt isoprenbrombutylgummi).

Förpackningsstorlekar om 1 eller 10 förfyllda sprutor, antingen utan nålar, med 1 separat nål per förfylld spruta eller med 2 separata nålar per förfylld spruta.

Multipack innehållande 50 (5 förpackningar med 10 i varje) förfyllda sprutor utan nålar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

- Vaccinet ska användas i den form det tillhandahålles.
- Omedelbart före användning: håll den förfyllda sprutan horisontellt och skaka den kraftigt för att erhålla en opaliserande suspension. Använd inte vaccinet om det inte kan resuspenderas.
- Inspektera suspensionen visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Kassera vaccinet om det innehåller partiklar och/eller om det ser missfärgat ut.
- Sätt fast en nål med luerlock-koppling genom att vrida medurs tills nålen sitter säkert på sprutan.
- Injicera omedelbart intramuskulärt, företrädesvis anterolateralt i låret hos spädbarn eller i överarmens deltamuskel hos barn och vuxna.
- Iakttag försiktighet så att ingen skadas av ett oavsiktligt nålstick.

Ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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 FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13 december 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

<{MM/ÅÅÅÅ}>

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv(a) substans(er) av biologiskt ursprung

MSD International GmbH
Brinny, Innishannon
County Cork
Irland

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

- **Officiellt frisläppande av tillverkningsats**

Enligt artikel 114 i rådets direktiv 2001/83/EG, ska det officiella frisläppandet av tillverkningsats föregås av en undersökning som görs av ett statligt laboratorium eller ett för ändamålet inrättat laboratorium.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
Studie V114-032: För att utvärdera effekten av V114 som förebyggande av vaccintyp (VT) akut mellanöreinflammation orsakad av pneumokocker hos barn.	Final studierapport ska skickas in 2Q 2027

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG – förfylld spruta

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Vaxneuvance injektionsvätska, suspension i förfylld spruta
konjugerat pneumokockpolysackaridvaccin (15-valent, adsorberat)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En dos (0,5 ml) innehåller 2 mikrogram pneumokockpolysackarid av serotyperna 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F och 4 mikrogram av serotyp 6B konjugerat till CRM₁₉₇ bärarprotein, adsorberat på aluminiumfosfatadjuvans. En dos innehåller 125 mikrogram Al³⁺.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: NaCl, L-histidin, polysorbat 20, vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, suspension

1 förfylld spruta (0,5 ml) utan nål

10 förfyllda sprutor (0,5 ml) utan nål

1 förfylld spruta (0,5 ml) + 1 separat nål

10 förfyllda sprutor (0,5 ml) + 10 separata nålar

1 förfylld spruta (0,5 ml) + 2 separata nålar

10 förfyllda sprutor (0,5 ml) + 20 separata nålar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Skakas kraftigt omedelbart före användning.

Läs bipacksedeln före användning.

Intramuskulär användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1591/001 – 1-pack utan nål
EU/1/21/1591/002 – 10-pack utan nål
EU/1/21/1591/003 – 1-pack + 1 separat nål
EU/1/21/1591/004 – 10-pack + 10 separata nålar
EU/1/21/1591/005 – 1-pack + 2 separata nålar
EU/1/21/1591/006 – 10-pack + 20 separata nålar

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN

NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

INNERKARTONG UTAN BLUE BOX– Multipack

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Vaxneuvance injektionsvätska, suspension i förfylld spruta
konjugerat pneumokockpolysackaridvaccin (15-valent, adsorberat)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En dos (0,5 ml) innehåller 2 mikrogram pneumokockpolysackarid av serotyperna 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F och 4 mikrogram av serotyp 6B konjugerat till CRM₁₉₇ bärarprotein, adsorberat på aluminiumfosfatadjuvans. En dos innehåller 125 mikrogram Al³⁺.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: NaCl, L-histidin, polysorbat 20, vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, suspension

10 förfyllda sprutor (0,5 ml) utan nålar. Del av ett multipack, får ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Skakas kraftigt omedelbart före användning.
Läs bipacksedeln före användning.
Intramuskulär användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1591/007

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG MED BLUE BOX– Multipack

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Vaxneuvance injektionsvätska, suspension i förfylld spruta
konjugerat pneumokockpolysackaridvaccin (15-valent, adsorberat)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En dos (0,5 ml) innehåller 2 mikrogram pneumokockpolysackarid av serotyperna 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F och 4 mikrogram av serotyp 6B konjugerat till CRM₁₉₇ bärarprotein, adsorberat på aluminiumfosfatadjuvans. En dos innehåller 125 mikrogram Al³⁺.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: NaCl, L-histidin, polysorbat 20, vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, suspension

Multipack: 50 (5 förpackningar med 10 i varje) förfyllda sprutor (0,5 ml) utan nålar.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Skakas kraftigt omedelbart före användning.
Läs bipacksedeln före användning.
Intramuskulär användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/21/1591/007 50 förfyllda sprutor utan nålar (5 förpackningar med 10 i varje)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

ETIKETT – förfylld spruta

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Vaxneuvance

konjugerat pneumokockpolysackaridvaccin (15-valent, adsorberat)

i.m. injektionsvätska

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Skakas kraftigt före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 dos (0,5 ml)

6 ÖVRIGT

MSD

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Vaxneuvance injektionsvätska, suspension i förfylld spruta konjugerat pneumokockpolysackaridvaccin (15-valent, adsorberat)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eller ditt barn eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du eller ditt barn vaccineras. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta vaccin har ordinerats enbart åt dig eller ditt barn. Ge det inte till andra.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Vaxneuvance är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn får Vaxneuvance
3. Hur du får Vaxneuvance
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Vaxneuvance ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Vaxneuvance är och vad det används för

Vaxneuvance är ett pneumokockvaccin som ges till:

- **barn från 6 veckor upp till 18 års ålder** för att skydda mot sjukdomar såsom lunginflammation (pneumoni), inflammation i den skyddande hinnan runt hjärnan och ryggraden (meningit), en allvarlig infektion i blodet (bakteriemi) och öroninfektioner (akut mellanöreinflammation),
- **vuxna från 18 års ålder** för att skydda mot sjukdomar såsom lunginflammation (pneumoni), inflammation i den skyddande hinnan runt hjärnan och ryggraden (meningit) och en allvarlig infektion i blodet (bakteriemi), som orsakas av 15 typer av bakterien *Streptococcus pneumoniae*, även kallade ”pneumokocker”.

2. Vad du behöver veta innan du eller ditt barn får Vaxneuvance

Du ska inte få Vaxneuvance:

- om du eller ditt barn är allergisk mot de aktiva substanserna eller mot något annat innehållsämne i detta vaccin (anges i avsnitt 6), eller mot något vaccin som innehåller difteritoxoid.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du eller ditt barn får Vaxneuvance om:

- immunförsvaret är svagt (vilket innebär att kroppen har sämre förmåga att bekämpa infektioner) eller om du eller ditt barn tar vissa läkemedel som kan försvaga immunförsvaret (t.ex. immunhämmande läkemedel eller steroider).
- du eller ditt barn har hög feber eller en svår infektion. I sådana fall kan det vara nödvändigt att skjuta upp vaccinationen tills du eller ditt barn har tillfrisknat. Låg feber eller en lindrig infektion (t.ex. en förkylning) är däremot inget skäl att skjuta upp vaccinationen.

- du eller ditt barn har blödningsproblem, lätt får blåmärken eller tar läkemedel för att förhindra blodproppar.

Om ditt barn är nyfött ska du även tala om för din läkare om barnet föddes för tidigt (prematurt).

Liksom med andra vacciner är det inte säkert att alla som vaccineras med Vaxneuvance får ett fullgott skydd.

Andra läkemedel/vacciner och Vaxneuvance

Ditt barn kan få Vaxneuvance samtidigt med vaccin som ingår i barnvaccinationsprogrammet.

Hos vuxna kan Vaxneuvance ges samtidigt som (inaktiverat) influensavaccin.

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om:

- du eller ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta receptbelagda läkemedel (t.ex. immunhämmande läkemedel eller steroider, vilka kan försvaga immunförsvaret), eller några receptfria läkemedel.
- du eller ditt barn nyligen har fått eller planerar att få något annat vaccin.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du använder detta vaccin.

Körförmåga och användning av maskiner

Vaxneuvance har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Däremot kan några av biverkningarna (se avsnitt 4 "Eventuella biverkningar") tillfälligt påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Vaxneuvance innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, dvs. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du får Vaxneuvance

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du eller ditt barn har vaccinerats mot pneumokocker tidigare.

Din läkare eller sjuksköterska kommer att ge vaccinet i en armmuskel eller i ditt barns arm- eller benmuskel.

Spädbarn och barn mellan 6 veckor och 2 års ålder

Ditt barn ska först få två doser av vaccinet, följt av en påfyllnadsdos.

- Den första injektionen kan ges redan vid 6 veckors ålder.
- Den andra injektionen ska ges 2 månader senare.
- En tredje injektion (booster) ges mellan 11 och 15 månaders ålder.

Du kommer bli tillsagd när ditt barn ska komma tillbaka för varje injektion.

I enlighet med officiella rekommendationer i ditt land kan barnet eventuellt få tre injektioner av vaccinet, följt av en påfyllnadsdos. Prata med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska för mer information.

För tidigt födda barn (födda innan vecka 37 av graviditeten)

Ditt barn ska först få tre doser av vaccinet, följt av en påfyllnadsdos.

- Den första injektionen kan ges redan vid 6 veckors ålder
- Den andra och tredje injektionen ges därefter med ett intervall på 4 till 8 veckor.
- En fjärde injektion (påfyllnad) ges mellan 11 och 15 månaders ålder.

Spädbarn, barn och ungdomar som påbörjar sin vaccination efter 7 månaders ålder

Spädbarn från 7 månader upp till 12 månaders ålder ska få sammanlagt 3 injektioner. De första två injektionerna ges med minst 1 månads mellanrum. Den tredje injektionen (påfyllnad) ska ges efter 12 månaders ålder och minst 2 månader efter den andra injektionen.

Barn från 12 månader upp till 2 års ålder ska få sammanlagt 2 injektioner. De två injektionerna ska ges med minst 2 månaders mellanrum.

Barn och ungdomar från 2 år upp till 18 års ålder ska få en injektion.

Vuxna

Vuxna ska få en injektion.

Särskilda patientgrupper

En eller flera injektioner med Vaxneuvance kan ges till personer som har ett eller flera underliggande sjukdomstillstånd som ökar risken för pneumokocksjukdom (t.ex. personer som har sicklecellsjukdom, som lever med hiv [humant immunbristvirus] eller som har genomgått en stamcellstransplantation).

Om du har ytterligare frågor om detta vaccin, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla vacciner kan Vaxneuvance orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Sök omedelbart vård om du eller ditt barn får symtom på en allergisk reaktion, till exempel:

- väsande andning eller andningssvårigheter
- svullnad av ansikte, läppar eller tunga
- nässel-feber/-utslag
- hudutslag

Följande biverkningar kan förekomma efter användning av Vaxneuvance hos spädbarn, barn och ungdomar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- Feber (kroppstemperatur över 38 °C hos barn från 6 veckor till 2 års ålder)
- Irritabilitet (hos barn från 6 veckor till 2 års ålder)
- Dåsighet (hos barn från 6 veckor till 2 års ålder)
- Smärta, rodnad eller svullnad vid injektionsstället
- Minskad aptit (hos barn från 6 veckor till 2 års ålder)
- Förhårdnad vid injektionsstället (hos barn från 6 veckor till 2 års ålder)
- Muskelvärk (hos de från 2 upp till 18 års ålder)
- Trötthetskänsla (hos de från 2 upp till 18 års ålder)
- Huvudvärk (hos de från 2 upp till 18 års ålder)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- Förhårdnad vid injektionsstället (hos de från 2 upp till 18 års ålder)
- Nässelutslag
- Feber (kroppstemperatur över 38 °C hos de från 2 upp till 18 års ålder)
- Kräkningar (hos de från 6 veckor till 2 års ålder)
- Utslag (hos de från 6 veckor till 2 års ålder)
- Irritabilitet (hos de från 2 upp till 18 års ålder)
- Dåsighet (hos de från 2 upp till 18 års ålder)
- Minskad aptit (hos de från 2 upp till 18 års ålder)

- Blåmärke vid injektionsstället
- Illamående (hos de från 2 upp till 18 års ålder)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- Kräkningar (hos de från 2 upp till 18 års ålder)

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- Utslag (hos de från 2 upp till 18 års ålder)

Följande biverkningar kan förekomma efter användning av Vaxneuvance hos vuxna:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- smärta, svullnad eller rodnad vid injektionsstället
- trötthet
- muskelvärk
- huvudvärk
- ledvärk (hos användare 18 till 49 år)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- ledvärk (hos användare 50 år och äldre)
- illamående (hos användare 18 till 49 år)
- feber (hos användare 18 till 49 år)
- klåda vid injektionsstället
- yrsel (hos användare 18 till 49 år)
- frossa (hos användare 18 till 49 år)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- feber (hos användare 50 år och äldre)
- värmekänsla vid injektionsstället
- blåmärke vid injektionsstället
- yrsel (hos användare 50 år och äldre)
- illamående (hos användare 50 år och äldre)
- kräkningar
- frossa (hos användare 50 år och äldre)
- utslag

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare):

- allergiska reaktioner såsom nässelutslag, svullen tunga, rodnad och svullnads-/trångghetskänsla i halsen.

Dessa biverkningar är i allmänhet lindriga och kortvariga.

Rapportering av biverkningar

Om du eller ditt barn får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Vaxneuvance ska förvaras

Förvara detta vaccin utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och sprutans etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.
Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vaxneuvance ska administreras så snart som möjligt efter att ha tagits ut ur kylskåpet.
Vid tillfällig förvaring av Vaxneuvance utanför kylskåp är vaccinet stabilt (hållbart) vid temperaturer upp till 25 °C i 48 timmar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är:

- bakteriella polysackarider från pneumokock-typerna 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F och 33F (2,0 mikrogram av varje typ)
- bakteriella polysackarider från pneumokocker typ 6B (4,0 mikrogram).

Varje bakteriell polysackarid (en sockerart) är kopplad till ett bärarprotein (CRM₁₉₇). De bakteriella polysackariderna och bärarproteinet är inte levande och orsakar inte sjukdom.

En dos (0,5 ml) innehåller cirka 30 mikrogram bärarprotein som adsorberats på aluminiumfosfat (125 mikrogram aluminium [Al³⁺]). Aluminiumfosfat ingår i vaccinet som ett adjuvans. Adjuvans tillsätts för att förstärka immunsystemets svar på vacciner.

Övriga innehållsämnen är natriumklorid (NaCl), L-histidin, polysorbat 20 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Vaxneuvance är en opaliserande injektionsvätska, suspension, som tillhandahålls i en förfylld engångsspruta (0,5 ml). Vaxneuvance finns i förpackningsstorlekar om 1 eller 10 förfyllda sprutor, antingen utan nålar, med 1 separat nål per förfylld spruta eller med 2 separata nålar per förfylld spruta. Vaxneuvance finns även i multipack bestående av 5 kartonger som innehåller vardera 10 förfyllda sprutor utan nålar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
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@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@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 Α.Φ.Ε.Ε.
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)

Tel.: + 36.1.888.5300
hungary_msd@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

cyprus_info@merck.com

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

Denna bipacksedel ändrades senaste {MM/ÅÅÅÅ}.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Vaxneuvance får inte injiceras intravaskulärt.

- Omedelbart före användning: håll den förfyllda sprutan horisontellt och skaka den kraftigt för att erhålla en opaliserande suspension. Använd inte vaccinet om det inte kan resuspenderas.
- Inspektera suspensionen visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering. Kassera vaccinet om det innehåller partiklar och/eller om det ser missfärgat ut.
- Sätt fast en nål med luerlock-koppling genom att vrida medurs tills nålen sitter säkert på sprutan.
- Injicera omedelbart intramuskulärt, företrädesvis i anterolaterala delen av låret hos spädbarn eller i deltamuskeln på överarmen hos barn och vuxna.
- Iakttag försiktighet så att ingen skadas av ett oavsiktligt nålstick.

Ingen data finns tillgänglig för intradermal administrering.

Vaxneuvance får inte blandas med några andra vacciner i samma spruta.

Vaxneuvance kan ges samtidigt med andra rutinvaccinationer för barn.

Vaxneuvance kan administreras samtidigt som fyrvalent säsongsinfluensavaccin (split virion, inaktiverat) hos vuxna.

Vid administrering av olika vacciner för injektion, ska injektionerna alltid ske på skilda injektionsställen.

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Vaxneuvance ska administreras så snart som möjligt efter att ha tagits ut ur kylskåpet.

Stabilitetsdata visar att Vaxneuvance är stabilt vid temperaturer upp till 25 °C i 48 timmar, i händelse av tillfällig förvaring utanför temperaturanvisningarna.

Ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.