

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Vaxneuvance suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit
Pneumokokkenpolysacharide-conjugaatvaccin (15-valent, geadsorbeerd)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 dosis (0,5 ml) bevat:

Pneumokokkenpolysacharide-serotype 1 ^{1,2}	2,0 microgram
Pneumokokkenpolysacharide-serotype 3 ^{1,2}	2,0 microgram
Pneumokokkenpolysacharide-serotype 4 ^{1,2}	2,0 microgram
Pneumokokkenpolysacharide-serotype 5 ^{1,2}	2,0 microgram
Pneumokokkenpolysacharide-serotype 6A ^{1,2}	2,0 microgram
Pneumokokkenpolysacharide-serotype 6B ^{1,2}	4,0 microgram
Pneumokokkenpolysacharide-serotype 7F ^{1,2}	2,0 microgram
Pneumokokkenpolysacharide-serotype 9V ^{1,2}	2,0 microgram
Pneumokokkenpolysacharide-serotype 14 ^{1,2}	2,0 microgram
Pneumokokkenpolysacharide-serotype 18C ^{1,2}	2,0 microgram
Pneumokokkenpolysacharide-serotype 19A ^{1,2}	2,0 microgram
Pneumokokkenpolysacharide-serotype 19F ^{1,2}	2,0 microgram
Pneumokokkenpolysacharide-serotype 22F ^{1,2}	2,0 microgram
Pneumokokkenpolysacharide-serotype 23F ^{1,2}	2,0 microgram
Pneumokokkenpolysacharide-serotype 33F ^{1,2}	2,0 microgram

¹Geconjugeerd aan het CRM₁₉₇-dragereiwit. CRM₁₉₇ is een niet-toxische mutant van de difterietoxine (afkomstig van *Corynebacterium diphtheriae* C7), recombinant tot expressie gebracht in *Pseudomonas fluorescens*.

²Geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat-adjuvans.

1 dosis (0,5 ml) bevat 125 microgram aluminium (Al³⁺) en ongeveer 30 microgram CRM₁₉₇-dragereiwit.

Hulpstof(fen) met bekend effect

1 dosis (0,5 ml) bevat 1 mg polysorbaat 20.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie (injectie).

Het vaccin is een melkwitte, bijna doorschijnende suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Vaxneuvance is geïndiceerd voor actieve immunisatie om invasieve ziekte, pneumonie en acute otitis media veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* te voorkomen bij baby's, kinderen en adolescenten van 6 weken tot 18 jaar.

Vaxneuvance is geïndiceerd voor actieve immunisatie om invasieve ziekte en pneumonie veroorzaakt door *Streptococcus pneumoniae* te voorkomen bij personen van 18 jaar of ouder.

Zie rubriek 4.4 en 5.1 voor informatie over bescherming tegen specifieke pneumokokkenseroypes.

Vaxneuvance moet gebruikt worden volgens de officiële aanbevelingen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Standaard vaccinatieschema bij baby's en kinderen van 6 weken tot 2 jaar	
<i>Primaire serie van twee doses gevolgd door een booster dosis</i>	Het geadviseerde vaccinatieschema bestaat uit 3 doses Vaxneuvance van elk 0,5 ml. De eerste dosis wordt vanaf een leeftijd van 6 weken gegeven en de tweede dosis 8 weken later. De derde (booster)dosis wordt geadviseerd op een leeftijd van 11 tot en met 15 maanden.
<i>Primaire serie van drie doses gevolgd door een booster dosis</i>	Een vaccinatieschema kan ook bestaan uit 4 doses Vaxneuvance van elk 0,5 ml. Deze primaire serie bestaat uit 3 doses. De eerste dosis wordt vanaf een leeftijd van 6 weken gegeven, met een interval van 4 tot 8 weken tussen de doses in de primaire serie. De vierde (booster)dosis wordt geadviseerd op een leeftijd van 11 tot en met 15 maanden en minimaal 2 maanden na de derde dosis.
<i>Premature baby's (< 37 weken zwangerschap bij de geboorte)</i>	Bij premature baby's bestaat het geadviseerde vaccinatieschema uit een primaire serie van 3 doses Vaxneuvance gevolgd door een vierde (booster)dosis. Elke dosis is 0,5 ml. Het vaccinatieschema is hetzelfde als de primaire serie van drie doses gevolgd door een booster dosis (zie rubriek 4.4 en 5.1).
<i>Eerdere vaccinatie met een ander pneumokokkenconjugaatvaccin</i>	Baby's en kinderen die zijn begonnen aan immunisatie met een ander pneumokokkenconjugaatvaccin kunnen op elk moment binnen het schema overschakelen op Vaxneuvance (zie rubriek 5.1).
Inhaalvaccinatieschema voor kinderen van 7 maanden tot 18 jaar	
<i>Ongevaccineerde baby's van 7 tot 12 maanden</i>	3 doses van elk 0,5 ml. De eerste 2 doses moeten met een interval van minimaal 4 weken worden gegeven. Een derde (booster)dosis wordt geadviseerd na de leeftijd van 12 maanden en het interval met de tweede dosis is minimaal 2 maanden.
<i>Ongevaccineerde kinderen van 12 maanden tot 2 jaar</i>	2 doses van elk 0,5 ml, met een interval van 2 maanden tussen de doses.
<i>Ongevaccineerde of niet volledig gevaccineerde kinderen en adolescenten van 2 tot 18 jaar</i>	1 dosis (0,5 ml).

	Als eerder een pneumokokkenconjugaatvaccin is toegediend, moet het interval minimaal 2 maanden zijn voordat Vaxneuvance mag worden toegediend.
Vaccinatieschema voor personen van 18 jaar of ouder	
<i>Personen van 18 jaar of ouder</i>	1 dosis (0,5 ml). De noodzaak van herhaling van de vaccinatie met een volgende dosis Vaxneuvance is niet vastgesteld.

Speciale populaties

Personen met één of meer onderliggende aandoeningen die hen vatbaarder maken voor pneumokokkenziekte mogen één of meer doses Vaxneuvance krijgen. Dit zijn bijvoorbeeld personen met sikkelcelziekte, personen die leven met humaan immunodeficiëntievirus (hiv), personen die een hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) hebben gekregen of immuuncompetente personen van 18 t/m 49 jaar met risicofactoren voor pneumokokkenziekte; zie rubriek 5.1.

Wijze van toediening

Het vaccin moet worden toegediend als intramusculaire injectie. De voorkeursplaats is het anterolaterale deel van het bovenbeen bij baby's of de deltaspiers in de bovenarm bij kinderen en volwassenen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over intradermale toediening.

Zie rubriek 6.6 voor instructies om het vaccin klaar te maken voor toediening.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor vaccins met een difterie-toxoïd.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Waarschuwing over de toedieningsweg

Vaxneuvance mag niet intravasculair worden toegediend.

Anafylaxie

Zoals bij alle injecteerbare vaccins moet er altijd een passende medische behandeling en toezicht beschikbaar zijn voor het geval er een zeldzame anafylactische reactie optreedt na vaccinatie.

Gelijktijdige ziekte

De vaccinatie moet uitgesteld worden als iemand acute hoge koorts of een acute infectie heeft. De vaccinatie hoeft niet uitgesteld te worden bij een lichte infectie of lichte verhoging.

Trombocytopenie en stollingsstoornissen

Zoals bij andere intramusculaire injecties moet het vaccin voorzichtig worden toegediend aan personen die antistollingsmiddelen gebruiken, of aan personen met trombocytopenie of een andere

stollingsstoornis zoals hemofilie. Zij kunnen bloedingen of blauwe plekken krijgen na intramusculaire toediening. Vaxneuvance mag subcutaan toegediend worden als het mogelijke voordeel duidelijk opweegt tegen de risico's (zie rubriek 5.1).

Apneu bij premature baby's

Overweeg het potentiële risico op apneu wanneer de primaire serie wordt toegediend aan zeer vroeg geboren baby's (geboren bij ≤ 28 weken zwangerschap). Overweeg ook ademhalingsbewaking voor 48 tot 72 uur. Vooral bij baby's met een voorgeschiedenis van respiratoire immaturiteit. Omdat het voordeel van vaccinatie groot is bij deze groep baby's, moet vaccinatie in het algemeen wel worden toegediend en niet worden uitgesteld.

Personen met een verzwakt immuunsysteem

Personen met een verzwakt immuunsysteem door behandeling met immunosuppressieve middelen, een genetische afwijking, een hiv-infectie of andere oorzaken kunnen een verminderde antilichaamrespons op actieve immunisatie hebben.

Gegevens over veiligheid en immunogeniciteit van Vaxneuvance bij personen met sikkcelziekte, personen die leven met hiv of personen die een hematopoëtische stamceltransplantatie hebben gekregen zijn beschikbaar (zie rubriek 5.1). Gegevens over veiligheid en immunogeniciteit van Vaxneuvance bij personen die door een andere oorzaak een verzwakt immuunsysteem hebben zijn niet beschikbaar. Vaccinatie moet overwogen worden per persoon.

Bescherming

Zoals bij elk vaccin beschermt vaccinatie met Vaxneuvance mogelijk niet iedereen die het vaccin krijgt. Vaxneuvance beschermt alleen tegen de serotypes van *Streptococcus pneumoniae* die in het vaccin zitten (zie rubriek 2 en 5.1).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 milligram) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Polysorbaat 20

Dit geneesmiddel bevat 1 mg polysorbaat 20 per dosis van 0,5 ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Verschillende injecteerbare vaccins moeten altijd op verschillende injectieplaatsen worden toegediend.

Immunosuppressieve behandelingen kunnen de immuunrespons op vaccins verminderen.

Baby's en kinderen van 6 weken tot 2 jaar

Vaxneuvance kan tegelijk met een van de volgende vaccin-antigenen worden toegediend. Dit kan als monovalent vaccin of als combinatievaccin: een vaccin tegen difterie, tetanus, kinkhoest, poliomyelitis (serotypes 1, 2 en 3), hepatitis A, hepatitis B, *Haemophilus influenzae* type b, mazelen, bof, rodehond, varicella en rotavirus.

Kinderen en adolescenten van 2 tot 18 jaar

Er zijn geen gegevens over gelijktijdige toediening van Vaxneuvance met andere vaccins.

Het effect van profylactisch gebruik van koortsdempers (ibuprofen en paracetamol) op de immuunrespons op andere pneumokokkenvaccins is onderzocht in een klinisch post-

marketingonderzoek. De gegevens wijzen erop dat bij baby's koortsdempers die tegelijk met of op dezelfde dag als de vaccinatie worden gegeven, de immuunrespons na de vaccinatierreeks kunnen verlagen. Dit was niet zo bij de boosterdosis die na 12 maanden werd toegediend. De klinische significantie van deze observatie is niet bekend.

Volwassenen

Vaxneuvance kan tegelijk met een quadrivalent vaccin tegen seizoensgriep (gesplitst virion, geïnactiveerd) worden toegediend. Er zijn geen gegevens over gelijktijdige toediening van Vaxneuvance met andere vaccins.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is weinig ervaring met het gebruik van Vaxneuvance bij zwangere vrouwen.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten op de zwangerschap, de ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

Vaccinatie met Vaxneuvance tijdens de zwangerschap mag alleen overwogen worden wanneer de mogelijke voordelen opwegen tegen mogelijke risico's voor de moeder en de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Vaxneuvance in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van Vaxneuvance op de vruchtbaarheid bij de mens. De resultaten van dieronderzoek bij vrouwtjesratten laten geen schadelijke effecten zien (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Vaxneuvance heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Toch kunnen sommige bijwerkingen die in rubriek 4.8 'Bijwerkingen' staan de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen tijdelijk beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Pediatrische patiënten

Baby's en kinderen van 6 weken tot 2 jaar

De veiligheid van Vaxneuvance bij gezonde baby's, waaronder premature baby's (vanaf een leeftijd van 6 weken bij de eerste vaccinatie) en kinderen (11 tot en met 15 maanden) is onderzocht in 5 klinische onderzoeken met in totaal 7229 deelnemers. Er werd een schema gebruikt met 3 of 4 doses.

In alle 5 onderzoeken is de veiligheid van Vaxneuvance beoordeeld bij gelijktijdige toediening ervan met andere standaard pediatrische vaccins. In deze onderzoeken kregen 4286 deelnemers een compleet vaccinatieschema met alleen Vaxneuvance, kregen 2405 deelnemers een compleet vaccinatieschema met alleen het 13-valente pneumokokkenconjugaatvaccin (PCV) en kregen 538 deelnemers

Vaxneuvance om een vaccinatieschema af te maken dat begonnen was met het 13-valente PCV (gemengd vaccinatieschema).

De meest voorkomende bijwerkingen waren pyrexie $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (75,2 %), prikkelbaarheid (74,5 %), slaperigheid (55,0 %), injectieplaatspijn (44,4 %), injectieplaatserytheem (41,7 %), verminderde eetlust (38,2 %), injectieplaatsverharding (28,3 %) en zwelling van de injectieplaats (28,2 %). Dit is gebaseerd op resultaten bij 3589 deelnemers (tabel 1), exclusief de deelnemers die een gemengd vaccinatieschema kregen. Het merendeel van de bijwerkingen was licht tot matig (op basis van intensiteit of grootte) en van korte duur (≤ 3 dagen). Ernstige bijwerkingen (gedefinieerd als heel erg van streek zijn of niet in staat zijn normale activiteiten uit te voeren of reactie op de injectieplaats met een grootte van $> 7,6$ cm) traden op bij $\leq 3,5$ % van de baby's en kinderen na elke willekeurige dosis, met uitzondering van prikkelbaarheid. Deze bijwerking trad op bij 11,4 % van de deelnemers.

Kinderen en adolescenten van 2 tot 18 jaar

De veiligheid van Vaxneuvance bij gezonde kinderen en adolescenten is beoordeeld in een onderzoek met 352 deelnemers van 2 tot 18 jaar. Van hen kregen 177 deelnemers één dosis Vaxneuvance. In deze leeftijdsgroep had 42,9 % van alle deelnemers een eerdere vaccinatie met een pneumokokkenconjugaatvaccin met een lagere valentie gekregen.

De meest voorkomende bijwerkingen waren injectieplaatspijn (54,8 %), myalgie (23,7 %), zwelling van de injectieplaats (20,9 %), injectieplaatserytheem (19,2 %), vermoeidheid (15,8 %), hoofdpijn (11,9 %), injectieplaatsverharding (6,8 %) en pyrexie $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (5,6 %) (Tabel 1). Het merendeel van de opgevraagde bijwerkingen was licht tot matig (op basis van intensiteit of omvang) en van korte duur (≤ 3 dagen). Ernstige bijwerkingen (gedefinieerd als heel erg van streek zijn of niet in staat zijn normale activiteiten uit te voeren of reactie op de injectieplaats met een grootte van $> 7,6$ cm) traden op bij $\leq 4,5$ % van de kinderen en adolescenten.

Volwassenen van 18 jaar en ouder

De veiligheid van Vaxneuvance bij gezonde en immunocompetente volwassenen werd in 6 klinische onderzoeken beoordeeld bij 7136 volwassenen van 18 jaar of ouder. Een aanvullend klinisch onderzoek beoordeelde 302 volwassenen van 18 jaar of ouder die leven met hiv. Vaxneuvance werd toegediend aan 5630 volwassenen. Hiervan waren 1241 personen 18 t/m 49 jaar, 1911 waren 50 t/m 64 jaar en 2478 waren 65 jaar of ouder. Onder de personen die Vaxneuvance toegediend kregen, waren 1134 immunocompetente volwassenen van 18 t/m 49 jaar zonder ($n=285$), met 1 ($n=620$) of met ≥ 2 ($n=229$) risicofactoren voor pneumokokkenziekte. Er waren 152 volwassenen van 18 jaar of ouder die leven met hiv. Verder hadden 5253 volwassenen niet eerder een pneumokokkenvaccin gekregen en 377 volwassenen waren eerder, minimaal 1 jaar voor deelname, gevaccineerd met een 23-valent pneumokokkenpolysacharidevaccin (PPV23).

Er werd gevraagd naar de meest gemelde bijwerkingen na vaccinatie met Vaxneuvance. In de gecombineerde analyse van de 7 onderzoeken waren de meest voorkomende bijwerkingen injectieplaatspijn (64,6 %), vermoeidheid (23,4 %), myalgie (20,7 %), hoofdpijn (17,3 %), zwelling van de injectieplaats (16,1 %), injectieplaatserytheem (11,3 %) en artralgie (7,9 %) (tabel 1). Het merendeel van de bijwerkingen was licht (op basis van intensiteit of grootte) en van korte duur (≤ 3 dagen); ernstige bijwerkingen (gedefinieerd als een belemmering van normale dagelijkse bezigheden of reactie op de injectieplaats met een grootte van > 10 cm) traden op bij $\leq 1,5$ % van de volwassenen in het hele klinische programma.

Oudere volwassenen meldden minder bijwerkingen dan jongere volwassenen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In klinische onderzoeken bij volwassenen werd er na vaccinatie dagelijks naar lokale en systemische bijwerkingen gevraagd gedurende respectievelijk 5 en 14 dagen. Bij baby's, kinderen en adolescenten

tot 14 dagen na vaccinatie. Spontaan gemelde bijwerkingen werden in alle populaties gedurende 14 dagen na vaccinatie gerapporteerd.

De bijwerkingen die gemeld werden voor alle leeftijdsgroepen staan in deze rubriek vermeld naar systeem/orgaanklasse. Ze staan in afnemende volgorde van frequentie en ernst. De frequentie is als volgt gedefinieerd:

- Zeer vaak ($\geq 1/10$)
- Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)
- Zeer zelden ($< 1/10.000$)
- Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentie		
		Baby's/kinderen/adolescenten		Volwassenen
		6 weken tot < 2 jr.	2 tot < 18 jr. [§]	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust	Zeer vaak	Vaak	-
Psychische stoornissen	Prikkelbaarheid	Zeer vaak	Vaak	-
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreactie, waaronder tongoedeem, overmatig blozen en opgezette keel	-	-	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Slaperigheid	Zeer vaak	Vaak	-
	Hoofdpijn	-	Zeer vaak	Zeer vaak
	Duizeligheid	-	-	Soms [†]
Huid- en onderhuidaandoeningen	Urticaria	Vaak	Vaak	Zelden
	Rash	Vaak	Niet bekend [‡]	Soms
Maag- darmstelselaandoeningen	Nausea	-	Vaak	Soms [†]
	Braken	Vaak	Soms	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Myalgie	-	Zeer vaak	Zeer vaak
	Artralgie	-	-	Vaak*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie [‡]	Zeer vaak	Vaak	Soms [†]
	$\geq 39^{\circ}\text{C}$	Zeer vaak	-	-
	$\geq 40^{\circ}\text{C}$	Vaak	-	-
	Injectieplaatspijn	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
	Injectieplaatserytheem	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
	Zwelling van de injectieplaats	Zeer vaak	Zeer vaak	Zeer vaak
	Injectieplaatsverharding	Zeer vaak	Vaak	-
	Injectieplaatsurticaria	Soms	-	-
	Vermoeidheid	-	Zeer vaak	Zeer vaak
	Injectieplaatspruritus	-	-	Vaak
	Injectieplaatswarmte	-	-	Soms
	Injectieplaatskneuzing/-hematoom	Vaak	Vaak	Soms
	Koude rillingen	-	-	Soms [†]

[§]Er werd naar andere systemische bijwerkingen gevraagd bij deelnemers van 2 tot < 3 jaar dan bij deelnemers van ≥ 3 tot 18 jaar. Bij deelnemers van < 3 jaar (Vaxneuvance N=32, 13-valent PCV N=28), werd gevraagd naar verminderde eetlust, prikkelbaarheid, slaperigheid en urticaria vanaf dag 1 tot en met dag 14 na vaccinatie. Bij deelnemers van ≥ 3 tot 18 jaar werd gevraagd naar vermoeidheid, hoofdpijn, myalgie en urticaria vanaf dag 1 tot en met dag 14 na vaccinatie.

[†]vaak bij volwassenen van 18 t/m 49 jaar

[‡]Er waren in klinische onderzoeken geen voorvallen na Vaxneuvance bij gezonde kinderen en adolescenten. Er waren twee voorvallen in speciale populaties (sikkelcelziekte en hiv).

*zeer vaak bij volwassenen van 18 t/m 49 jaar

[‡]gedefinieerd als temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$

Aanvullende informatie over andere toedieningsschema's of vaccinatieschema's en speciale populaties

Gemengd dosisschema met verschillende pneumokokkenconjugaatvaccins

De veiligheidsprofielen van gemengde 4-dosesschema's van Vaxneuvance en 13-valent PCV bij gezonde baby's en kinderen waren in het algemeen vergelijkbaar met die van complete 4-dosesschema's met alleen Vaxneuvance of alleen 13-valent PCV (zie rubriek 5.1).

Inhaalvaccinatieschema

De veiligheid is ook beoordeeld als inhaalvaccinatieschema bij 126 gezonde baby's en kinderen van 7 maanden tot 2 jaar die 2 of 3 doses Vaxneuvance kregen, afhankelijk van hun leeftijd ten tijde van de inschrijving. Het veiligheidsprofiel van het inhaalvaccinatieschema kwam in het algemeen overeen met het veiligheidsprofiel van het standaard vaccinatieschema dat werd gestart vanaf de leeftijd van 6 weken (zie rubriek 5.1).

Kinderen en adolescenten die leven met hiv of met sikkcelziekte

De veiligheid werd ook beoordeeld bij 69 kinderen en adolescenten van 5 tot 18 jaar met sikkcelziekte en bij 203 kinderen en adolescenten van 6 tot 18 jaar die leven met hiv. Zij kregen allen een enkele dosis Vaxneuvance. Het veiligheidsprofiel van Vaxneuvance bij kinderen met deze aandoeningen kwam in het algemeen overeen met het veiligheidsprofiel bij gezonde kinderen (zie rubriek 5.1).

Kinderen en volwassenen die een hematopoëtische stamceltransplantatie hebben gekregen

De veiligheid werd ook beoordeeld bij 131 volwassenen en 8 kinderen ≥ 3 jaar die 3 tot 6 maanden vóór deelname een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (allo-HSCT) hadden gekregen. Zij kregen tussen de 1 en 4 doses Vaxneuvance. Het veiligheidsprofiel van Vaxneuvance bij ontvangers van allo-HSCT kwam in het algemeen overeen met het veiligheidsprofiel bij gezonde personen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens over overdosering beschikbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: vaccins, pneumokokkenvaccins, ATC-code: J07AL02

Werkingsmechanisme

Vaxneuvance bevat 15 gezuiverde pneumokokken-kapselpolysachariden van *Streptococcus pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, met de extra serotypes 22F en 33F). Elke polysacharide is geconjugeerd aan een dragereiwit (CRM₁₉₇). Vaxneuvance wekt een T-celafhankelijke immuunrespons op om antilichamen te induceren die zorgen voor betere opsonisatie, fagocytose en vernietiging van pneumokokken om te beschermen tegen pneumokokkenziekte.

De immuunrespons na natuurlijke blootstelling aan *Streptococcus pneumoniae* of na pneumokokkenvaccinatie kan worden bepaald door het meten van opsonofagocytische activiteit (OPA) en immunoglobuline G-respons (IgG-respons). OPA geeft functionele antilichamen weer en

wordt beschouwd als een belangrijke, alternatieve, immunologische maatstaf voor bescherming tegen pneumokokkenziekte bij volwassenen. Bij kinderen werd een serotype-specifiek IgG-antilichameniveau van $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ gebruikt als drempelwaarde voor de klinische evaluatie van pneumokokkenconjugaatvaccins. Dit werd bepaald met het WHO 'enzyme linked immunosorbent assay' (ELISA).

Klinische immunogeniciteit bij gezonde baby's, kinderen en adolescenten

Immunogeniciteit werd 30 dagen na de primaire serie en/of na de (booster)dosis voor peuters beoordeeld aan de hand van het serotype-specifieke IgG-responspercentage (het percentage deelnemers dat een serotype-specifieke IgG-drempelwaarde van $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ had) en de geometrisch gemiddelde concentraties (*geometric mean concentrations*, GMC's) voor IgG. In een subset van deelnemers werden 30 dagen na de primaire serie en/of na de peuterdosis ook de geometrisch gemiddelde titers (*geometric mean titres*, GMT's) voor OPA bepaald.

Baby's en kinderen die een standaard vaccinatieschema kregen

3-dosesschema (primaire serie van 2 doses + 1 peuterdosis)

In het dubbelblinde, met een werkzame comparator gecontroleerde onderzoek (Protocol 025) werden 1184 deelnemers gerandomiseerd naar behandeling met Vaxneuvance of het 13-valente PCV in een 3-dosesschema. De eerste twee doses werden toegediend aan baby's op een leeftijd van 2 en 4 maanden (primaire serie) en de derde dosis werd toegediend op een leeftijd van 11 tot en met 15 maanden (peuterdosis). Ook kregen de deelnemers gelijktijdig andere pediatrische vaccins, waaronder een rotavirusvaccin (levend) met de primaire serie voor baby's en een combinatievaccin (difterie, tetanus, kinkhoest (acellulair), hepatitis B (rDNA), poliomyelitis (geïnactiveerd) en *Haemophilus influenzae* type b geconjugeerd vaccin (geadsorbeerd)) met alle 3 de doses in het complete schema.

Vaxneuvance wekt een immuunrespons op voor alle 15 serotypes in het vaccin. Dit werd bepaald aan de hand van IgG-responspercentages, IgG-GMC's en OPA-GMT's. 30 dagen na de primaire serie met twee doses waren de serotype-specifieke IgG-responspercentages en GMC's in het algemeen vergelijkbaar voor de 13 gemeenschappelijke serotypes en hoger voor de 2 extra serotypes (22F en 33F) bij deelnemers die Vaxneuvance kregen, vergeleken met deelnemers die het 13-valente PCV kregen (tabel 2). 30 dagen na de peuterdosis is Vaxneuvance niet-inferieur aan het 13-valente PCV voor de 13 gemeenschappelijke serotypes en superieur voor de 2 extra serotypes. Dit werd bepaald aan de hand van IgG-responspercentage en IgG-GMC's (tabel 3).

Tabel 2: Serotype-specifieke IgG-responspercentages en IgG-GMC's 30 dagen na de primaire serie van 2 doses (3-dosesschema, Protocol 025)

Pneumokokken-serotype	IgG-responspercentages ≥ 0,35 µg/ml			IgG-GMC's		
	Vaxneuvan ce (n = 497)	13-valent PCV (n = 468-469)	Verschil in procentpunten* (Vaxneuvance – 13-valent PCV) (95 %-BI)*	Vaxneuvan ce (n = 497)	13-valent PCV (n = 468-469)	GMC-ratio** (Vaxneuvance/ 13-valent PCV) (95 %-BI)**
	Waargeno men responsper centage	Waargeno men responsper centage		GMC	GMC	
13 gemeenschappelijke serotypes†						
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)

Pneumokokken-serotype	IgG-responspercentages $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$			IgG-GMC's		
	Vaxneuvan ce (n = 497)	13-valent PCV (n = 468- 469)	Verschil in procentpunten* (Vaxneuvan – 13-valent PCV) (95 %-BI)*	Vaxneuvan ce (n = 497)	13-valent PCV (n = 468- 469)	GMC-ratio** (Vaxneuvan/ 13-valent PCV) (95 %-BI)**
	Waargeno men responsper centage	Waargeno men responsper centage		GMC	GMC	
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 extra serotypes in Vaxneuvan [‡]						
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)

* Geschat verschil en BI voor het verschil in procentpunten zijn gebaseerd op de Miettinen & Nurminen-methode.

** De GMC-ratio en het BI zijn berekend met behulp van de t-distributie met de variantieschatting afkomstig van een serotype-specifiek lineair model dat gebruikmaakt van de natuurlijke log-getransformeerde antilichaamconcentraties als respons en een enkele termijn voor de vaccinatiegroep.

[†] De conclusie van non-inferioriteit voor de 13 gemeenschappelijke serotypes is gebaseerd op de ondergrens van het 95 %-BI, namelijk > -10 procentpunten voor het verschil in IgG-responspercentages (Vaxneuvan – 13-valent PCV), of $> 0,5$ voor de IgG-GMC-ratio (Vaxneuvan/13-valent PCV).

[‡] De conclusie van superioriteit voor de 2 extra serotypes is gebaseerd op de ondergrens van het 95 %-BI, namelijk > -10 procentpunten voor het verschil in IgG-responspercentages (Vaxneuvan – 13-valent PCV), of $> 2,0$ voor de IgG-GMC-ratio (Vaxneuvan/13-valent PCV).

n = aantal gerandomiseerde deelnemers die gevaccineerd zijn en bijdragen aan de analyse.

BI = betrouwbaarheidsinterval; GMC = geometrisch gemiddelde concentratie ($\mu\text{g/ml}$); IgG = immunoglobuline G.

Tabel 3: Serotype-specifieke IgG-responspercentages en IgG-GMC's 30 dagen na de peuterdosering (3-doseschema, Protocol 025)

Pneumokokk en-serotype	IgG-responspercentages ≥ 0,35 µg/ml			IgG-GMC's		
	Vaxneuvance (n = 510-511)	13-valent PCV (n = 504- 510)	Verschil in procentpunten* (Vaxneuvance – 13-valent PCV) (95 %-BI)*	Vaxneuvance (n = 510-511)	13-valent PCV (n = 504- 510)	GMC-ratio** (Vaxneuvance/ 13-valent PCV) (95 %-BI)**
	Waargenomen responspercent age	Waargeno men responsper centage		GMC	GMC	
13 gemeenschappelijke serotypes†						
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)

Pneumokokk en-serotype	IgG-responspercentages ≥ 0,35 µg/ml			IgG-GMC's		
	Vaxneuvance (n = 510-511)	13-valent PCV (n = 504- 510)	Verschil in procentpunten* (Vaxneuvance – 13-valent PCV) (95 %-BI)*	Vaxneuvance (n = 510-511)	13-valent PCV (n = 504- 510)	GMC-ratio** (Vaxneuvance/ 13-valent PCV) (95 %-BI)**
	Waargenomen responspercent age	Waargeno men responsper centage		GMC	GMC	
2 extra serotypes in 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)

* Geschat verschil en BI voor het verschil in procentpunten zijn gebaseerd op de Miettinen & Nurminen-methode.

** De GMC-ratio en het BI zijn berekend met behulp van de t-distributie met de variantieschatting afkomstig van een serotype-specifiek lineair model dat gebruikmaakt van de natuurlijke log-getransformeerde antilichaamconcentraties als respons en een enkele termijn voor de vaccinatiegroep.

[†] De conclusie van non-inferioriteit voor de 13 gemeenschappelijke serotypes is gebaseerd op de ondergrens van het 95 %-BI, namelijk > -10 procentpunten voor het verschil in IgG-responspercentages (Vaxneuvance – 13-valent PCV), of $> 0,5$ voor de IgG-GMC-ratio (Vaxneuvance/13-valent PCV).

[‡] De conclusie van superioriteit voor de 2 extra serotypes is gebaseerd op de ondergrens van het 95 %-BI, namelijk > -10 procentpunten voor het verschil in IgG-responspercentages (Vaxneuvance – 13-valent PCV), of $> 2,0$ voor de IgG-GMC-ratio (Vaxneuvance/13-valent PCV).

n = aantal gerandomiseerde deelnemers die gevaccineerd zijn en bijdragen aan de analyse.

BI = betrouwbaarheidsinterval; GMC = geometrisch gemiddelde concentratie ($\mu\text{g/ml}$); IgG = immunoglobuline G.

Daarnaast wekt Vaxneuvance ook functionele antilichamen op. Dit werd 30 dagen na de peuterdosering bepaald aan de hand van serotype-specifieke OPA-GMT's. Deze functionele antilichamen zijn in het algemeen vergelijkbaar maar iets lager voor de 13 serotypes die Vaxneuvance gemeenschappelijk heeft met het 13-valente PCV. De klinische betekenis van deze iets lagere respons is onbekend. De OPA-GMT's voor zowel 22F als 33F waren hoger bij de deelnemers die Vaxneuvance kregen vergeleken met de deelnemers die het 13-valente PCV kregen.

In een ander dubbelblind, met een werkzame comparator gecontroleerd onderzoek (Protocol 026) werden 1191 deelnemers gerandomiseerd naar Vaxneuvance of het 13-valente PCV. Zij kregen een schema van 3 doses, die tegelijk met andere pediatrische vaccins werden toegediend. Vaxelis werd met alle drie de doses toegediend en M-M-RvaxPro en Varivax met de peuterdosering. De primaire serie werd toegediend aan baby's op een leeftijd van 3 en 5 maanden, gevolgd door de peuterdosering bij 12 maanden.

Vaxneuvance wekt een immuunrespons op. Dit werd bepaald aan de hand van IgG-responspercentages, IgG-GMC's en OPA-GMT's, voor alle 15 serotypes in het vaccin. Vaxneuvance is 30 dagen na de peuterdosering niet-inferieur aan het 13-valente PCV voor de 13 gedeelde serotypes en superieur voor de 2 extra serotypes, 22F en 33F. Dit werd bepaald aan de hand van IgG-responspercentages. Ook is Vaxneuvance niet-inferieur aan het 13-valente PCV voor de 13 gedeelde serotypes en superieur aan het 13-valente PCV voor de 2 extra serotypes. Dit werd bepaald aan de hand van IgG GMC's. Na de peuterdosering wekt Vaxneuvance voor alle 15 serotypes functionele antilichamen op (OPA-GMT's). Deze zijn over het algemeen vergelijkbaar met het 13-valente PCV.

4-doseschema (primaire serie van 3 doses + 1 peuterdosering)

Een 4-doseschema werd onderzocht bij gezonde baby's in één fase 2- en drie fase 3-onderzoeken. De primaire serie werd toegediend aan baby's op een leeftijd van 2, 4 en 6 maanden en de peuterdosering werd toegediend aan kinderen op een leeftijd van 12 tot en met 15 maanden.

In een dubbelblind, met een werkzame comparator gecontroleerd onderzoek (Protocol 029) werden 1720 deelnemers gerandomiseerd naar behandeling met Vaxneuvance of het 13-valente PCV. Ook kregen deelnemers gelijktijdig andere pediatrische vaccins, waaronder HBVaxPro (hepatitis B-vaccin [recombinant]), RotaTeq (rotavirusvaccin, levend, oraal, pentavalent) en een combinatievaccin (difterie, tetanustoxoïden, acellulaire kinkhoest geadsorbeerd, poliomyelitis (geïnactiveerd), *Haemophilus b*-conjugaat (tetanustoxoïdconjugaat)-vaccin) in de serie voor baby's. Een

Haemophilus b-conjugaatvaccin (tetanustoxoïdconjugaat), M-M-RvaxPro (levend vaccin tegen mazelen-, bof- en rodehondvirus), Varivax (levend vaccin tegen varicellavirus) en Vaqta (hepatitis A-vaccin, geïnactiveerd) werden gelijktijdig met de Vaxneuvance-peuterdosering toegediend.

Vaxneuvance wekt een immuunrespons op. Dit werd bepaald aan de hand van IgG-responspercentages, IgG-GMC's en OPA-GMT's, voor alle 15 serotypes in het vaccin. 30 dagen na de primaire serie is Vaxneuvance niet-inferieur aan het 13-valente PCV voor de 13 gemeenschappelijke serotypes, zoals bepaald aan de hand van IgG-responspercentages (tabel 4). Vaxneuvance is niet-inferieur voor de 2 extra serotypes. Dit werd bepaald aan de hand van de IgG-responspercentages voor serotypes 22F en 33F bij deelnemers die Vaxneuvance kregen vergeleken met het responspercentage voor serotype 23F bij deelnemers die het 13-valente PCV kregen (het laagste responspercentage voor alle gemeenschappelijke serotypes, exclusief serotype 3), met procentpuntverschillen van respectievelijk 6,7 % (95 %-BI: 4,6; 9,2) en -4,5 % (95 %-BI: -7,8; -1,3).

30 dagen na de primaire serie zijn de serotype-specifieke IgG-GMC's niet-inferieur aan het 13-valente PCV voor 12 van de 13 gemeenschappelijke serotypes. De IgG-respons op serotype 6A miste net de vooraf gespecificeerde non-inferioriteitscriteria met een kleine marge (0,48 versus > 0,5) (tabel 4). Vaxneuvance is niet-inferieur aan het 13-valente PCV voor de 2 extra serotypes. Dit werd bepaald aan de hand van de serotype-specifieke IgG-GMC's voor serotypes 22F en 33F bij deelnemers die Vaxneuvance kregen vergeleken met de IgG-GMC voor serotype 4 bij deelnemers die het 13-valente PCV kregen. De GMC-ratio's waren respectievelijk 3,64 en 1,24. De IgG-GMC voor serotype 4 was de laagste IgG-GMC voor alle gemeenschappelijke serotypes, exclusief serotype 3.

Daarnaast wekt Vaxneuvance een immuunrespons op voor het gemeenschappelijke serotype 3 en de 2 extra serotypes. Deze immuunrespons was aanzienlijk hoger vergeleken met de immuunrespons die het 13-valente PCV opwekte. Dit werd 30 dagen na de primaire serie bepaald aan de hand van IgG-responspercentages en IgG-GMC's (tabel 4).

Tabel 4: Serotype-specifieke IgG-responspercentages en IgG-GMC's 30 dagen na de primaire serie van 3 doses (4-dosesschema, Protocol 029)

Pneumokokke n-serotype	IgG-responspercentages ≥ 0,35 µg/ml			IgG-GMC's		
	Vaxneuvance (n = 698-702)	13-valent PCV (n = 660-665)	Verschil in procentpunten* (Vaxneuvance – 13 -valent PCV) (95 %-BI)*	Vaxneuvance (n = 698-702)	13-valent PCV (n = 660- 665)	GMC-ratio** (Vaxneuvance/ 13-valent PCV) (95 %-BI)**
	Waargenomen responspercen tage	Waargenomen responspercent age		GMC	GMC	
13 gemeenschappelijke serotypes†						
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 extra serotypes in 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)

* Geschat verschil en BI voor het verschil in procentpunten zijn gebaseerd op de Miettinen & Nurminen-methode.

** De GMC-ratio en het BI zijn berekend met behulp van de t-distributie met de variantieschatting afkomstig van een serotype-specifiek lineair model dat gebruikmaakt van de natuurlijke log-getransformeerde antilichaamconcentraties als respons en een enkele termijn voor de vaccinatiegroep.

† De conclusie van non-inferioriteit voor de 13 gemeenschappelijke serotypes is gebaseerd op de ondergrens van het 95 %-BI, namelijk > -10 procentpunten voor het verschil in IgG-responspercentages (Vaxneuvance – 13-valent PCV), of $> 0,5$ voor de IgG-GMC-ratio (Vaxneuvance/13-valent PCV).

n = aantal gerandomiseerde deelnemers die gevaccineerd zijn en bijdragen aan de analyse.

BI = betrouwbaarheidsinterval; GMC = geometrisch gemiddelde concentratie ($\mu\text{g/ml}$); IgG = immunoglobuline G.

30 dagen na de peuterdosering zijn de serotype-specifieke IgG-GMC's voor Vaxneuvance niet-inferieur aan het 13-valente PCV voor alle 13 gemeenschappelijke serotypes en voor de 2 extra serotypes. Non-inferioriteit van de 2 extra serotypes werd bepaald aan de hand van de IgG-GMC's voor serotypes 22F en 33F bij deelnemers die Vaxneuvance kregen vergeleken met de IgG-GMC voor serotype 4 bij deelnemers die het 13-valente PCV kregen. De GMC-ratio's waren respectievelijk 4,69 en 2,59 (tabel 5). De IgG-GMC voor serotype 4 was de laagste IgG-GMC voor alle gemeenschappelijke serotypes, exclusief serotype 3.

Vaxneuvance wekt een immuunrespons op voor het gemeenschappelijke serotype 3 en de 2 extra serotypes. Deze immuunrespons was aanzienlijk hoger vergeleken met de immuunrespons die het 13-valente PCV opwekte. Dit werd 30 dagen na de peuterdosering bepaald aan de hand van de IgG-responspercentages en IgG-GMC's (tabel 5).

Tabel 5: Serotype-specifieke IgG-responspercentages en IgG-GMC's 30 dagen na de peuterdos (4-dosesschema, Protocol 029)

Pneumokokken -serotype	IgG-responspercentages $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$			IgG-GMC's		
	Vaxneuvance (n=712-716)	13-valent PCV (n=677-686)	Verschil in procentpunten* (Vaxneuvance – 13-valent PCV) (95 %-BI)*	Vaxneuvance (n=712-716)	13-valent PCV (n=677-686)	GMC-ratio** (Vaxneuvance/ 13-valent PCV) (95 %-BI)**
	Waargenomen responspercen tage	Waargeno men responsper centage		GMC	GMC	
13 gemeenschappelijke serotypes [†]						
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 extra serotypes in 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)

* Geschat verschil en BI voor het verschil in procentpunten zijn gebaseerd op de Miettinen & Nurminen-methode.

** De GMC-ratio en het BI zijn berekend met behulp van de t-distributie met de variantieschatting afkomstig van een serotype-specifiek lineair model dat gebruikmaakt van de natuurlijke log-getransformeerde antilichaamconcentraties als respons en een enkele termijn voor de vaccinatiegroep.

† De conclusie van non-inferioriteit voor de 13 gemeenschappelijke serotypes is gebaseerd op de ondergrens van het 95 %-BI, namelijk $> 0,5$ voor de IgG-GMC-ratio (Vaxneuvance/13-valent PCV).

n = aantal gerandomiseerde deelnemers die gevaccineerd zijn en bijdragen aan de analyse.

BI = betrouwbaarheidsinterval; GMC = geometrisch gemiddelde concentratie ($\mu\text{g/ml}$); IgG = immunoglobuline G.

Vaxneuvance wekt functionele antilichamen op. Dit werd bepaald aan de hand van serotype-specifieke OPA-GMT's op 30 dagen na de primaire serie en na de peuterdos. Deze functionele antilichamen zijn in het algemeen vergelijkbaar maar iets lager voor de 13 serotypes die Vaxneuvance gemeenschappelijk heeft met het 13-valente PCV. De klinische betekenis van deze iets lagere respons is onbekend. OPA-GMT's voor 22F en 33F waren hoger bij de deelnemers die Vaxneuvance kregen vergeleken met de deelnemers die het 13-valente PCV kregen.

Baby's en kinderen die een gemengd dosisschema met verschillende pneumokokkenconjugaatvaccins kregen

In een dubbelblind, met een werkzame comparator gecontroleerd, beschrijvend onderzoek (Protocol 027) werden 900 deelnemers in een verhouding van 1:1:1:1:1 gerandomiseerd naar één van de vijf vaccinatiegroepen voor behandeling volgens een toedieningsschema met een of meerdere pneumokokkenconjugaatvaccins. In twee vaccinatiegroepen kregen de deelnemers een 4-dosesschema met Vaxneuvance of het 13-valente PCV. In de drie andere vaccinatiegroepen werd de vaccinatie serie gestart met het 13-valente PCV en gewijzigd in Vaxneuvance bij dosis 2, dosis 3 of dosis 4. De deelnemers kregen ook tegelijk andere pediatrische vaccins, waaronder HBVaxPro (hepatitis B-vaccin [recombinant]) en RotaTeq (rotavirusvaccin, levend, oraal, pentavalent). 30 dagen na de peuterdos waren de serotype-specifieke IgG-GMC's bij de deelnemers die Vaxneuvance en het 13-valente PCV hadden gekregen en bij de deelnemers die een compleet toedieningsschema met het 13-valente PCV

hadden gekregen, in het algemeen vergelijkbaar voor de 13 gemeenschappelijke serotypes. Dit werd bepaald aan de hand van IgG-GMC-ratio's.

Er werden alleen meer antilichamen voor serotype 22F en 33F waargenomen wanneer minstens één dosis Vaxneuvance werd gegeven tijdens de primaire serie voor baby's en op de peuterleeftijd.

Immunogeniciteit bij premature baby's

Immuunresponsen (serotype specifieke IgG en OPA) bij premature baby's werden onderzocht in 4 dubbelblinde, met een werkzame comparator gecontroleerde onderzoeken (Protocol 025, Protocol 027, Protocol 029 en Protocol 031). Deze baby's kregen 4 doses pneumokokkenconjugaatvaccin. De immuunresponsen kwamen in het algemeen overeen met de immuunresponsen die werden waargenomen in de totale populatie van gezonde baby's in deze onderzoeken (inclusief premature en voldragen baby's).

Baby's, kinderen en adolescenten die een inhaalvaccinatieschema hebben gekregen

In een dubbelblind, met een werkzame comparator gecontroleerd, beschrijvend onderzoek (Protocol 024) werden 606 kinderen gerandomiseerd naar 1 tot 3 doses Vaxneuvance of het 13-valente PCV volgens een voor hun leeftijd geschikt schema. Deze kinderen hadden niet eerder een pneumokokkenvaccin gekregen of waren niet volledig gevaccineerd of hadden een toedieningsschema met pneumokokkenconjugaatvaccins met een lagere valentie afgemaakt. De groep bestond uit drie verschillende leeftijdsgroepen (7 t/m 11 maanden, 12 t/m 23 maanden en 24 maanden tot 18 jaar). De inhaalvaccinatie met Vaxneuvance wekte bij kinderen van 7 maanden tot 18 jaar immuunresponsen op die vergelijkbaar zijn met het 13-valente PCV voor de gemeenschappelijke serotypes en hoger dan het 13-valente PCV voor de extra serotypes 22F en 33F. Binnen elke leeftijdsgroep waren de serotype-specifieke IgG-GMC's op 30 dagen na de laatste dosis van het vaccin in het algemeen vergelijkbaar bij de vaccinatiegroepen voor de 13 gemeenschappelijke serotypes en hoger bij Vaxneuvance voor de 2 extra serotypes.

Immuunrespons na subcutane toediening bij baby's en kinderen

In een dubbelblind, met een werkzame comparator gecontroleerd, beschrijvend onderzoek (Protocol 033) werden 694 gezonde Japanse baby's van 2 tot 6 maanden gerandomiseerd naar Vaxneuvance of het 13-valente PCV. Zij kregen 4 doses subcutaan toegediend. De baby's kregen hun eerste dosis op een leeftijd van 2 tot 6 maanden. De tweede en derde dosis kregen ze steeds ≥ 27 dagen na de vorige dosis. De vierde dosis kregen ze op een leeftijd van 12 tot 15 maanden. Vaxneuvance wekte serotype-specifieke immuunresponsen op (IgG en OPA) bij gezonde baby's en peuters. Deze waren over het algemeen vergelijkbaar met de immuunrespons op het 13-valente PCV voor de gedeelde serotypes en hoger bij Vaxneuvance voor de 2 extra serotypes.

Klinische immunogeniciteit bij immuuncompetente volwassenen van 18 jaar of ouder

In vijf klinische onderzoeken (Protocol 007, Protocol 016, Protocol 017, Protocol 019 en Protocol 021) die in Noord- en Zuid-Amerika, Europa en Azië/Oceanië werden uitgevoerd, werd de immunogeniciteit van Vaxneuvance onderzocht bij gezonde en immuuncompetente volwassenen in verschillende leeftijdsgroepen, onder wie personen met of zonder eerdere pneumokokkenvaccinatie. Aan elk klinisch onderzoek deden volwassenen mee met stabiele onderliggende aandoeningen (zoals diabetes mellitus, nieraandoeningen, chronische hartziekte, chronische leverziekte, chronische longziekte inclusief astma) en/of gedragsgerelateerde risicofactoren (zoals huidig tabaksgebruik, verhoogd alcoholgebruik) waarvan bekend is dat ze het risico op pneumokokkenziekte verhogen.

In elk onderzoek werd 30 dagen na vaccinatie de immunogeniciteit bepaald aan de hand van serotype-specifieke OPA en IgG-respons. Eindpunten van het onderzoek waren, onder andere, de geometrisch gemiddelde titers (*geometric mean titres*, GMT's) voor OPA en de geometrisch gemiddelde concentraties (*geometric mean concentrations*, GMC's) voor IgG. Het belangrijkste onderzoek (Protocol 019) had als doel om non-inferioriteit aan te tonen van de OPA-GMT's voor 12 van de 13 serotypes die Vaxneuvance en het 13-valente pneumokokkenpolysacharide-conjugaatvaccin gemeenschappelijk hebben, om non-inferioriteit en superioriteit aan te tonen voor het gemeenschappelijk serotype 3, en om superioriteit aan te tonen van de serotypes 22F en 33F die Vaxneuvance extra bevat. De beoordeling van superioriteit van Vaxneuvance ten opzichte van het

13-valent pneumokokkenpolysacharide-conjugaatvaccin werd gebaseerd op vergelijkingen van OPA-GMT's tussen de groepen en op de percentages deelnemers met een ≥ 4 -voudige toename in serotype-specifieke OPA-titers vanaf prevaccinatie tot 30 dagen na vaccinatie.

Volwassenen die niet eerder een pneumokokkenvaccin hebben gekregen

In het belangrijkste, dubbelblinde, met een werkzame comparator gecontroleerde onderzoek (Protocol 019) werden 1205 immuuncompetente proefpersonen van 50 jaar of ouder die niet eerder een pneumokokkenvaccin hadden gekregen gerandomiseerd naar behandeling met Vaxneuvance of het 13-valente pneumokokkenpolysacharide-conjugaatvaccin. De mediane leeftijd van de deelnemers was 66 jaar (bereik: 50 t/m 92 jaar). Hiervan was ongeveer 69 % ouder dan 65 jaar en ongeveer 12 % ouder dan 75 jaar. 57,3 % was vrouw en 87 % had een geschiedenis van minstens één onderliggende aandoening.

Het onderzoek toonde aan dat Vaxneuvance niet-inferieur is aan het 13-valente pneumokokkenpolysacharide-conjugaatvaccin voor de 13 gemeenschappelijke serotypes, en superieur is voor de 2 extra serotypes en voor het gemeenschappelijk serotype 3. Tabel 6 geeft een overzicht van de OPA-GMT's 30 dagen na vaccinatie. De IgG-GMC's kwamen in het algemeen overeen met de resultaten die voor de OPA-GMT's werden waargenomen.

Tabel 6: Serotype-specifieke OPA-GMT's 30 dagen na vaccinatie bij volwassenen van ≥ 50 jaar die niet eerder een pneumokokkenvaccin hebben gekregen (Protocol 019)

Pneumokokken-serotype	Vaxneuvance (N = 602)		13-valent PCV (N = 600)		GMT-ratio* (Vaxneuvance/13-valent PCV) (95 %-BI)*
	n	GMT*	n	GMT*	
13 gemeenschappelijke serotypes†					
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 voor Vaxneuvance extra serotypes§					
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's, GMT-ratio en 95 %-BI zijn geschat op basis van een cLDA-model.

†De conclusie van niet-inferioriteit voor de 13 gemeenschappelijke serotypes is gebaseerd op de ondergrens van de 95 %-BI voor de geschatte GMT-ratio (Vaxneuvance/13-valent PCV) van $> 0,5$.

‡De conclusie van superioriteit voor serotype 3 is gebaseerd op de ondergrens van de 95 %-BI voor de geschatte GMT-ratio (Vaxneuvance/13-valent PCV) van $> 1,2$.

§De conclusie van superioriteit voor de 2 extra serotypes is gebaseerd op de ondergrens van de 95 %-BI voor de geschatte GMT-ratio (Vaxneuvance/13-valent PCV) van $> 2,0$.

N = Aantal gerandomiseerde en gevaccineerde deelnemers; n = Aantal deelnemers die bijdragen aan de analyse.

BI = betrouwbaarheidsinterval; cLDA=beperkte longitudinale gegevensanalyse (*constrained longitudinal data analysis*);

GMT = geometrisch gemiddelde titer (1/dil); OPA = opsonofagocytische activiteit; PCV = pneumokokkenconjugaatvaccin.

In een dubbelblind, beschrijvend onderzoek (Protocol 017) werden 1515 immuuncompetente proefpersonen van 18 t/m 49 jaar, met of zonder risicofactoren voor pneumokokkenziekte, in een

verhouding van 3:1 gerandomiseerd naar behandeling met Vaxneuvance of het 13-valente pneumokokkenpolysaccharide-conjugaatvaccin, 6 maanden later gevolgd door PPV23. Risicofactoren voor pneumokokkenziekte waren diabetes mellitus, chronische hartziekte inclusief hartfalen, chronische leverziekte met gecompenseerde cirrose, chronische longziekte inclusief persisterende astma en *chronic obstructive pulmonary disease* (COPD), huidig tabaksgebruik, en verhoogd alcoholgebruik. Van alle proefpersonen die Vaxneuvance kregen hadden er 285 (25,2 %) geen risicofactor, 620 (54,7 %) hadden 1 risicofactor en 228 (20,1 %) hadden 2 of meer risicofactoren.

Vaxneuvance wekte een immuunrespons op tegen alle 15 serotypes in het vaccin. Dit werd bepaald aan de hand van OPA-GMT's (Tabel 7) en IgG-GMC's. OPA-GMT's en IgG-GMC's waren voor de 13 gemeenschappelijke serotypes in het algemeen vergelijkbaar bij de twee vaccinatiegroepen en hoger voor de 2 extra serotypes bij de Vaxneuvance-groep. Na vaccinatie met PPV23 waren OPA-GMT's en IgG-GMC's voor alle 15 serotypes in het algemeen vergelijkbaar bij de twee vaccinatiegroepen.

In een subgroep-analyse gebaseerd op het aantal gerapporteerde risicofactoren wekte Vaxneuvance een immuunrespons op tegen alle 15 serotypes in het vaccin. Dit werd bepaald aan de hand van OPA-GMT's en IgG-GMC's 30 dagen na vaccinatie bij volwassenen zonder, met 1, of met 2 of meer risicofactoren. De resultaten van elke subgroep kwamen in het algemeen overeen met de resultaten die in de totale onderzoekspopulatie werden waargenomen. De opeenvolgende toediening van Vaxneuvance en 6 maanden later PPV23 was ook immunogeen voor alle 15 serotypes in Vaxneuvance.

Tabel 7: Serotype-specifieke OPA-GMT's 30 dagen na vaccinatie bij volwassenen van 18 t/m 49 jaar die niet eerder een pneumokokkenvaccin hadden gekregen met of zonder risicofactoren voor pneumokokkenziekte (Protocol 017)

Pneumokokken-serotype	Vaxneuvance (N = 1133)			13-valent PCV (N = 379)		
	n	Waargenomen GMT	95 %-BI*	n	Waargenomen GMT	95 %-BI*
13 gemeenschappelijke serotypes						
1	1019	268,6	(243,7; 296,0)	341	267,2	(220,4; 323,9)
3	1004	199,3	(184,6; 215,2)	340	150,6	(130,6; 173,8)
4	1016	1416,0	(1308,9; 1531,8)	342	2576,1	(2278,0; 2913,2)
5	1018	564,8	(512,7; 622,2)	343	731,1	(613,6; 871,0)
6A	1006	12928,8	(11923,4; 14019,0)	335	11282,4	(9718,8; 13097,5)
6B	1014	10336,9	(9649,4; 11073,4)	342	6995,7	(6024,7; 8123,2)
7F	1019	5756,4	(5410,4; 6124,6)	342	7588,9	(6775,3; 8500,2)
9V	1015	3355,1	(3135,4; 3590,1)	343	3983,7	(3557,8; 4460,7)
14	1016	5228,9	(4847,6; 5640,2)	343	5889,8	(5218,2; 6647,8)
18C	1014	5709,0	(5331,1; 6113,6)	343	3063,2	(2699,8; 3475,5)
19A	1015	5369,9	(5017,7; 5746,8)	343	5888,0	(5228,2; 6631,0)
19F	1018	3266,3	(3064,4; 3481,4)	343	3272,7	(2948,2; 3632,9)
23F	1016	4853,5	(4469,8; 5270,2)	340	3887,3	(3335,8; 4530,0)
2 voor Vaxneuvance extra serotypes						
22F	1005	3926,5	(3645,9; 4228,7)	320	291,6	(221,8; 383,6)
33F	1014	11627,8	(10824,6; 12490,7)	338	2180,6	(1828,7; 2600,2)

*De 95 %-BI's binnen groepen zijn verkregen door de BI's van het gemiddelde van de natuurlijke logwaarden te exponentiëren op basis van de t-distributie.

N = Aantal gerandomiseerde en gevaccineerde deelnemers; n = Aantal deelnemers die bijdragen aan de analyse.

BI = betrouwbaarheidsinterval; GMT = geometrisch gemiddelde titer (1/dil); OPA = opsonofagocytische activiteit;

PCV = pneumokokkenconjugaatvaccin.

Opeenvolgende toediening van pneumokokkenvaccins bij volwassenen

De opeenvolgende toediening van Vaxneuvance gevolgd door PPV23 werd beoordeeld in Protocol 016, Protocol 017 (zie rubriek 5.1, Volwassenen die niet eerder een pneumokokkenvaccin hebben gekregen) en Protocol 018 (zie rubriek 5.1, Volwassenen die leven met hiv).

In een dubbelblind, met een werkzame comparator gecontroleerd onderzoek (Protocol 016) werden 652 proefpersonen van 50 jaar of ouder die niet eerder een pneumokokkenvaccin hadden gekregen gerandomiseerd naar behandeling met Vaxneuvance of het 13-valente pneumokokkenpolysacharide-conjugaatvaccin, een jaar later gevolgd door PPV23.

Na vaccinatie met PPV23 waren OPA-GMT's en IgG-GMC's voor alle 15 serotypes in Vaxneuvance vergelijkbaar bij de twee vaccinatiegroepen.

De immuunrespons die door Vaxneuvance werd opgewekt hield tot 12 maanden na vaccinatie aan. Dit werd bepaald aan de hand van OPA-GMT's en IgG-GMC's. Serotype-specifieke OPA-GMT's namen na verloop van tijd af. Ze waren namelijk lager in maand 12 dan op dag 30. Maar ze bleven boven de uitgangswaarden voor alle serotypes in Vaxneuvance of het 13-valente pneumokokkenpolysacharide-conjugaatvaccin. IgG-GMC's en OPA-GMT's waren voor de 13 gemeenschappelijke serotypes in het algemeen vergelijkbaar in maand 12 bij de interventiegroepen en hoger voor de 2 extra serotypes bij de Vaxneuvance-groep.

Volwassenen met eerdere pneumokokkenvaccinatie

In een dubbelblind, beschrijvend onderzoek (Protocol 007) werden 253 proefpersonen van 65 jaar of ouder die eerder, minimaal één jaar voorafgaand aan deelname aan het onderzoek, met PPV23 waren gevaccineerd, gerandomiseerd naar behandeling met Vaxneuvance of het 13-valente pneumokokkenpolysacharide-conjugaatvaccin.

IgG-GMC's en OPA-GMT's waren voor de 13 gemeenschappelijke serotypes in het algemeen vergelijkbaar bij de twee vaccinatiegroepen en hoger voor de 2 extra serotypes bij de Vaxneuvance-groep.

In een klinisch onderzoek waarin een ander PCV $\leq$ 1 jaar na PPV23 werd toegediend, werd een lagere immuunrespons waargenomen voor de gemeenschappelijke serotypes vergeleken met de immuunrespons als PCV alleen of voor PPV23 werd toegediend. De klinische betekenis hiervan is onbekend.

Klinische immunogeniciteit in speciale populaties

Kinderen die leven met hiv

In een dubbelblind, beschrijvend onderzoek (Protocol 030) werd Vaxneuvance beoordeeld bij 203 kinderen van 6 tot 18 jaar die leven met hiv. Van hen hadden 17 kinderen (8,4 %) een CD4⁺-T-celtelling van < 500 cellen/ μ l en een plasma-hiv-RNA-waarde van < 50.000 kopieën/ml. In dit onderzoek werden 407 deelnemers gerandomiseerd naar behandeling met een enkele dosis Vaxneuvance of het 13-valente PCV, 2 maanden later gevolgd door PPV 23. Vaxneuvance was immunogeen. Dit werd 30 dagen na vaccinatie bepaald aan de hand van serotype-specifieke IgG-GMC's en OPA-GMT's voor alle 15 serotypes in Vaxneuvance. De serotype-specifieke IgG-GMC's en OPA-GMT's waren in het algemeen vergelijkbaar voor de 13 gemeenschappelijke serotypes en hoger voor de 2 extra serotypes 22F en 33F. Na de opeenvolgende toediening met PPV 23 waren de IgG-GMC's en OPA-GMT's 30 dagen na vaccinatie in het algemeen vergelijkbaar bij de twee vaccinatiegroepen voor alle 15 serotypes in Vaxneuvance.

Volwassenen die leven met hiv

In een dubbelblind, beschrijvend onderzoek (Protocol 018) werden 302 proefpersonen die niet eerder een pneumokokkenvaccin hadden gekregen van 18 jaar of ouder die leven met hiv, met een CD4⁺-T-celtelling van ≥ 50 cellen/ μ l en < 50.000 kopieën/ml van het plasma-hiv-ribonucleïnezuur (plasma-

hiv-RNA), gerandomiseerd naar behandeling met Vaxneuvance of het 13-valente pneumokokkenpolysaccharide-conjugaatvaccin, 2 maanden later gevolgd door PPV23. Het grootste gedeelte van de deelnemers had een CD4+-T-celtelling van ≥ 200 cellen/ μ l; 4 (1,3 %) hadden een CD4+-T-celtelling van 50 tot 200 cellen/ μ l, 152 (50,3 %) hadden een CD4+-T-celtelling van 200 tot 500 cellen/ μ l en 146 (48,3 %) hadden een CD4+-T-celtelling van ≥ 500 cellen/ μ l.

Vaxneuvance wakte een immuunrespons op tegen alle 15 serotypes in het vaccin. Dit werd 30 dagen na vaccinatie bepaald aan de hand van OPA-GMT's en IgG-GMC's. De immuunrespons bij deelnemers met hiv was consistent lager vergeleken met de immuunrespons bij gezonde deelnemers, maar vergelijkbaar bij beide vaccinatiegroepen, behalve voor serotype 4. OPA-GMT en IgG-GMC voor serotype 4 waren lager voor Vaxneuvance. Na de opeenvolgende toediening van PPV23 waren OPA-GMT's en IgG-GMC's voor alle 15 serotypes in het algemeen vergelijkbaar bij de twee vaccinatiegroepen.

Kinderen met sikkelcelziekte

In een dubbelblind, beschrijvend onderzoek (Protocol 023) werd Vaxneuvance beoordeeld bij kinderen van 5 tot 18 jaar met sikkelcelziekte. In dit onderzoek hadden deelnemers mogelijk standaard pneumokokkenvaccins gekregen tijdens de eerste twee jaar van hun leven, maar ze hadden geen pneumokokkenvaccin gekregen in de drie jaar vóór het onderzoek. In totaal werden 104 deelnemers in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar behandeling met een enkele dosis Vaxneuvance of het 13-valente PCV. Vaxneuvance was immunogeen. Dit werd 30 dagen na vaccinatie bepaald aan de hand van serotype-specifieke IgG-GMC's en OPA-GMT's voor alle 15 serotypes die Vaxneuvance bevat. De serotype-specifieke IgG-GMC's en OPA-GMT's waren in het algemeen vergelijkbaar bij de twee vaccinatiegroepen voor de 13 gemeenschappelijke serotypes en hoger in de Vaxneuvance-groep voor de twee extra serotypes 22F en 33F.

Kinderen en volwassenen die een hematopoëtische stamceltransplantatie hebben gekregen

In een dubbelblind beschrijvend onderzoek (Protocol 022) werd Vaxneuvance beoordeeld bij volwassenen en kinderen ≥ 3 jaar die 3 tot 6 maanden vóór deelname een allogene hematopoëtische stamceltransplantatie (allo-HSCT) hadden gekregen. In dit onderzoek werden 277 deelnemers gerandomiseerd naar 3 doses Vaxneuvance of het 13-valente PCV. Deze doses werden toegediend met tussenpozen van een maand. Twaalf maanden na allo-HSCT kregen deelnemers zonder chronische graft-versus-host-ziekte (cGvHD) een enkele dosis PPV23. Degenen met cGvHD kregen een vierde dosis Vaxneuvance of het 13-valente PCV. Vaxneuvance was immunogeen bij ontvangers van allo-HSCT. Dit werd 30 dagen na de derde dosis Vaxneuvance bepaald aan de hand van IgG-GMC's en OPA-GMT's voor alle 15 serotypes in het vaccin. Serotype-specifieke IgG-GMC's en OPA-GMT's waren over het algemeen vergelijkbaar tussen de twee vaccinatiegroepen voor de 13 gedeelde serotypes en hoger bij Vaxneuvance voor de twee extra serotypes (22F en 33F). Ook waren bij deelnemers die twaalf maanden na allo-HSCT Vaxneuvance of het 13-valente PCV kregen, IgG-GMC's en OPA-GMT's 30 dagen na vaccinatie over het algemeen vergelijkbaar tussen de twee vaccinatiegroepen voor de 13 gedeelde serotypes en ze waren hoger bij Vaxneuvance voor de twee extra serotypes (22F en 33F). Bij deelnemers die twaalf maanden na allo-HSCT PPV23 kregen, waren IgG-GMC's en OPA-GMT's 30 dagen na vaccinatie over het algemeen vergelijkbaar tussen de twee vaccinatiegroepen voor alle 15 serotypes in Vaxneuvance.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Niet van toepassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Bij vrouwtjesratten had Vaxneuvance geen effect op de paringsprestaties, de vruchtbaarheid, de embryonale/foetale ontwikkeling of op de ontwikkeling van de nakomelingen.

Bij drachtige vrouwtjesratten gaf Vaxneuvance bij de nakomelingen detecteerbare antilichamen tegen alle 15 serotypes. Dit is toe te schrijven aan verwerving van maternale antilichamen via placentaire overdracht tijdens de dracht en mogelijk via het zogen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride (NaCl)
L-histidine
Polysorbaat 20
Water voor injecties

Voor adjuvans, zie rubriek 2.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit vaccin niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar in de koelkast (2 °C - 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bescherm het vaccin tegen licht, bewaar de voorgevulde spuit in de buitenverpakking.

Wanneer Vaxneuvance uit de koelkast is gehaald, moet het zo snel mogelijk worden toegediend.

Stabiliteitsgegevens tonen aan dat bij tijdelijke temperatuurschommelingen Vaxneuvance 48 uur stabiel is bij temperaturen tot 25 °C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml suspensie in een voorgevulde spuit (type I-glas) met een plunjerstop (latexvrij broombutylrubber) en een dopje (latexvrij styreen-butadieen- of latexvrij isopreen-broombutylrubber).

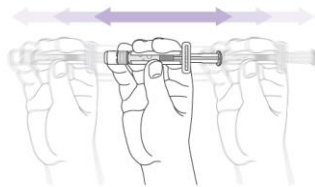
Verpakkingsgrootten van 1 of 10 voorgevulde spuiten, zonder naald, met 1 losse naald of met 2 losse naalden.

Multiverpakkingen met 50 voorgevulde spuiten zonder naald (5 doosjes van 10).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

- Het vaccin moet worden gebruikt zoals het geleverd wordt.
- Voordat het wordt geschud, kan Vaxneuvance er uitzien als een heldere vloeistof met bezinksel.
- Vlak voor gebruik en voor het bevestigen van de naald en het verwijderen van lucht uit de spuit: houd de voorgevulde spuit horizontaal en schud krachtig om een melkachtige, bijna doorzichtige suspensie te krijgen. Het kan nodig zijn om meerdere keren te schudden om de vloeistof volledig te resuspenderen. Gebruik het vaccin niet als het niet geresuspendeerd kan worden.



- Controleer de suspensie voor toediening op zichtbare deeltjes en verkleuring. Gebruik het vaccin niet als er deeltjes aanwezig zijn na krachtig schudden en/of als vaccin verkleurd is.
- Bevestig een naald met een luer-lock-koppeling op de spuit: draai de naald met de klok mee totdat de naald goed vastzit op de spuit.
- Injecteer onmiddellijk intramusculair (IM), bij voorkeur in het anterolaterale deel van het bovenbeen bij baby's of in de deltaspiër in de bovenarm bij kinderen en volwassenen.
- Werk voorzichtig om een prikaccident te voorkomen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 december 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

<MM/JJJJ>

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

MSD International GmbH
Brinny, Innishannon
County Cork
Ierland

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een rijkslaboratorium of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de

bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Onderzoek V114-032: ter beoordeling van de werkzaamheid van V114 bij het voorkomen van acute otitis media (AOM) door pneumokokken van het vaccin-type (VT) bij kinderen.	Eindrapport uiterlijk 2Q2027

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING – Voorgevulde spuit****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vaxneuvance suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit
Pneumokokkenpolysacharide-conjugaatvaccin (15-valent, geadsorbeerd)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén dosis (0,5 ml) bevat 2 microgram pneumokokkenpolysacharide van serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F en 4 microgram van serotype 6B geconjugeerd aan CRM₁₉₇-dragereiwit, geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat-adjuvans. Eén dosis bevat 125 microgram Al³⁺.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: NaCl, L-histidine, polysorbaat 20, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**Suspensie voor injectie**

1 voorgevulde spuit (0,5 ml) zonder naald
10 voorgevulde spuiten (0,5 ml) zonder naald
1 voorgevulde spuit (0,5 ml) + 1 losse naald
10 voorgevulde spuiten (0,5 ml) + 10 losse naalden
1 voorgevulde spuit (0,5 ml) + 2 losse naalden
10 voorgevulde spuiten (0,5 ml) + 20 losse naalden

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Krachtig schudden vlak voor gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intramusculair gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

In de koelkast bewaren. Niet in de vriezer bewaren.
De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1591/001 - verpakking van 1 zonder naald
EU/1/21/1591/002 - verpakking van 10 zonder naald
EU/1/21/1591/003 - verpakking van 1 + 1 losse naald
EU/1/21/1591/004 - verpakking van 10 + 10 losse naalden
EU/1/21/1591/005 - verpakking van 1 + 2 losse naalden
EU/1/21/1591/006 - verpakking van 10 + 20 losse naalden

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN

NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOSJE ZONDER BLUE BOX - Multiverpakking****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vaxneuvance suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit
Pneumokokkenpolysacharide-conjugaatvaccin (15-valent, geadsorbeerd)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén dosis (0,5 ml) bevat 2 microgram pneumokokkenpolysacharide van serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F en 4 microgram van serotype 6B geconjugeerd aan CRM₁₉₇-dragereiwit, geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat-adjuvans. Eén dosis bevat 125 microgram Al³⁺.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: NaCl, L-histidine, polysorbaat 20, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**Suspensie voor injectie**

10 voorgevulde spuiten (0,5 ml) zonder naald. Onderdeel van een multiverpakking. Niet los verkopen.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Krachtig schudden vlak voor gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intramusculair gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

In de koelkast bewaren. Niet in de vriezer bewaren.
De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1591/007

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING MET BLUE BOX – Multiverpakking****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Vaxneuvance suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit
Pneumokokkenpolysacharide-conjugaatvaccin (15-valent, geadsorbeerd)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén dosis (0,5 ml) bevat 2 microgram pneumokokkenpolysacharide van serotypes 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F en 4 microgram van serotype 6B geconjugeerd aan CRM₁₉₇-dragereiwit, geadsorbeerd aan aluminiumfosfaat-adjuvans. Eén dosis bevat 125 microgram Al³⁺.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: NaCl, L-histidine, polysorbaat 20, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Suspensie voor injectie

Multiverpakking: 50 voorgevulde spuiten (0,5 ml) zonder naald (5 doosjes van 10).

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Krachtig schudden vlak voor gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intramusculair gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

In de koelkast bewaren. Niet in de vriezer bewaren.
De spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1591/007 50 voorgevulde spuit en naald (5 doosjes van 10)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET – Vorgevulde spuit

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Vaxneuvance

Pneumokokkenpolysacharide-conjugaatvaccin (15-valent, geadsorbeerd)

IM injectie

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Krachtig schudden voor gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 dosis (0,5 ml)

6. OVERIGE

MSD

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Vaxneuvance suspensie voor injectie in een voorgevulde spuit Pneumokokkenpolysacharide-conjugaatvaccin (15-valent, geadsorbeerd)

▼ Dit vaccin is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u of uw kind eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u of uw kind ingeënt wordt, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw dokter, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit vaccin niet door aan anderen, want het is alleen aan u of uw kind voorgeschreven.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw dokter, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Vaxneuvance en waarvoor wordt dit vaccin gebruikt?
2. Wanneer mag u of uw kind dit vaccin niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u of uw kind dit vaccin?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit vaccin bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Vaxneuvance en waarvoor wordt dit vaccin gebruikt?

Vaxneuvance is een vaccin. U krijgt deze prik als bescherming tegen pneumokokkenziekte. Het wordt gegeven aan:

- **kinderen van 6 weken tot 18 jaar.** Het vaccin helpt beschermen tegen ziektes zoals longontsteking, ontsteking van het vlies rond de hersenen (hersenvliesontsteking), bloedvergiftiging door bacteriën in het bloed en oorontstekingen (acute otitis media).
- **personen van 18 jaar en ouder.** Het vaccin helpt beschermen tegen ziektes zoals longontsteking, ontsteking van het vlies rond de hersenen (hersenvliesontsteking) en bloedvergiftiging door bacteriën in het bloed. Een pneumokok is een bacterie. Dit vaccin beschermt tegen 15 verschillende soorten van deze bacterie.

2. Wanneer mag u of uw kind dit vaccin niet krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit vaccin niet krijgen?

- U bent of uw kind is allergisch voor een van de stoffen in dit vaccin. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent of uw kind is allergisch voor een vaccin met een difterie-toxoïd. Dit toxoïd wordt gemaakt van het gif van de difterie-bacterie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit vaccin?

Vertel het aan uw dokter, apotheker of verpleegkundige voordat u of uw kind dit vaccin krijgt:

- als u of uw kind een zwakke afweer heeft. Dit betekent dat het lichaam niet zo goed kan beschermen tegen ziektes.
- als u of uw kind medicijnen gebruikt die ervoor zorgen dat de afweer van uw lichaam minder goed werkt (bijvoorbeeld immunosuppressiva of steroïden).

- als u of uw kind hoge koorts heeft of een ernstige infectie. Dan kunt u de prik beter uitstellen tot het beter gaat. Heeft u of uw kind lichte verhoging of een lichte infectie? Bijvoorbeeld een verkoudheid? Dan kunt u of kan uw kind de prik gewoon krijgen.
- als wondjes lang blijven bloeden, als u of uw kind snel blauwe plekken krijgt, of als u of uw kind bloedverdunners gebruikt.

Is uw kind nog een baby? Vertel dan aan uw dokter als uw baby te vroeg geboren is.

Het kan zijn dat Vaxneuvance u of uw kind niet helemaal beschermt. Dit geldt voor elk vaccin.

Gebruikt u of uw kind nog andere medicijnen? Of krijgt u of uw kind andere vaccins?

Uw kind kan Vaxneuvance tegelijk krijgen met andere standaard prikken op kinderleeftijd.

Volwassenen kunnen Vaxneuvance tegelijk met de griep prik krijgen.

Vertel het aan uw dokter, apotheker of verpleegkundige, als:

- u of uw kind naast Vaxneuvance nog andere medicijnen gebruikt, dat kortgeleden heeft gedaan of als de mogelijkheid bestaat dat u of uw kind binnenkort andere medicijnen gaat gebruiken. Bijvoorbeeld immunosuppressiva (afweeronderdrukkende medicijnen) of steroïden. Deze medicijnen zorgen ervoor dat de afweer van het lichaam minder goed werkt.
- u of uw kind medicijnen gebruikt die u zonder recept heeft gekocht.
- u of uw kind kortgeleden bent ingeënt met een ander vaccin. Of als dit binnenkort nog gaat gebeuren.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw dokter, apotheker of verpleegkundige voordat u dit vaccin krijgt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

De meeste mensen kunnen na inenting met Vaxneuvance gewoon autorijden en machines gebruiken. Maar door sommige bijwerkingen die in rubriek 4 staan, kunt u dit misschien tijdelijk minder goed.

Vaxneuvance bevat natrium en polysorbaat 20

Dit vaccin bevat minder dan 1 mmol natrium (23 milligram) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Dit vaccin bevat 1 mg polysorbaat 20 per dosis van 0,5 ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u of uw kind bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

3. Hoe krijgt u of uw kind dit vaccin?

Vertel het aan uw dokter, apotheker of verpleegkundige als u of uw kind al eens eerder een pneumokokkenprik heeft gehad.

Uw dokter of verpleegkundige geeft u de prik in uw arm. Uw kind krijgt de prik in de arm of in het bovenbeen.

Baby's en kinderen van 6 weken tot 2 jaar

Uw kind krijgt eerst 2 prikken. Daarna krijgt uw kind nog een boosterprik. De boosterprik is een extra prik die later gegeven wordt. De boosterprik zorgt ervoor dat het vaccin beter werkt.

- Uw kind kan de eerste prik al krijgen als het 6 weken oud is.
- Uw kind krijgt de tweede prik 2 maanden daarna.
- Uw kind krijgt de derde prik op een leeftijd van 11 tot en met 15 maanden. Dit is de boosterprik. U krijgt een uitnodiging voor elke prik.

Het kan zijn dat het officiële advies in uw land anders is. Uw kind volgt dan een ander schema dan hierboven staat. Dit schema bestaat uit 3 prikken met later nog een boosterprik. Dan krijgt uw kind dus 4 prikken in totaal. Praat met uw dokter of verpleegkundige voor meer informatie.

Te vroeg geboren baby's (geboren voor 37 weken zwangerschap)

Uw kind krijgt eerst 3 prikken. Daarna krijgt uw kind een boosterprik.

- Uw kind kan de eerste prik al krijgen als het 6 weken oud is.
- Uw kind krijgt de tweede prik 4 tot 8 weken daarna.
- Uw kind krijgt de derde prik 4 tot 8 weken na de tweede prik.
- Uw kind krijgt de vierde prik op een leeftijd van 11 tot en met 15 maanden. Dit is de boosterprik.

Baby's, kinderen en jongeren tot 18 jaar die hun eerste prik krijgen op een leeftijd van 7 maanden of ouder

Baby's van 7 tot 12 maanden krijgen in totaal 3 prikken. Uw kind krijgt de tweede prik minstens 1 maand na de eerste prik. Uw kind krijgt de derde prik (booster) na de leeftijd van 12 maanden én minstens 2 maanden na de tweede prik.

Kinderen van 12 maanden tot 2 jaar krijgen in totaal 2 prikken. Uw kind krijgt de tweede prik minstens 2 maanden na de eerste prik.

Kinderen en jongeren van 2 tot 18 jaar krijgen 1 prik.

Volwassenen

Volwassenen krijgen 1 prik.

Speciale groepen

U heeft meer kans om ziek te worden van pneumokokken als u bepaalde andere aandoeningen of een ziekte heeft (zoals mensen met sikkcelziekte, mensen die leven met hiv of mensen die een stamceltransplantatie hebben gehad). U kunt dan 1 of meer prikken met Vaxneuvance krijgen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit vaccin? Neem dan contact op met uw dokter, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals alle vaccins kan ook dit vaccin bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

U moet meteen uw dokter of de spoedeisende hulp bellen als u of uw kind last krijgt van onderstaande klachten. Deze klachten horen bij een allergische reactie:

- piepende ademhaling of moeilijk ademen
- uw gezicht, lippen of tong worden dik
- uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos of galbulten)
- andere vormen van huiduitslag.

Andere bijwerkingen waar uw kind last van kan krijgen, zijn meestal niet zo ernstig. Ze gaan ook snel weer over. De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen bij baby's, kinderen en jongeren tot 18 jaar:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 kinderen):

- koorts (38 graden of hoger bij baby's en kinderen van 6 weken tot 2 jaar)
- gevoelig zijn, snel boos worden (bij baby's en kinderen van 6 weken tot 2 jaar)
- sufheid (bij baby's en kinderen van 6 weken tot 2 jaar)
- pijn op de plaats van de prik, de plaats van de prik wordt dik of rood
- minder zin om te eten (bij baby's en kinderen van 6 weken tot 2 jaar)
- harde plek op de plaats van de prik (bij baby's en kinderen van 6 weken tot 2 jaar)
- spierpijn (bij kinderen en jongeren van 2 tot 18 jaar)
- moe zijn (bij kinderen en jongeren van 2 tot 18 jaar)

- hoofdpijn (bij kinderen en jongeren van 2 tot 18 jaar)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 kinderen):

- harde plek op de plaats van de prik (bij kinderen en jongeren van 2 tot 18 jaar)
- uitslag op de huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos of galbulten)
- koorts (38 graden of hoger bij kinderen en jongeren van 2 tot 18 jaar)
- overgeven (bij baby's en kinderen van 6 weken tot 2 jaar)
- huiduitslag (bij baby's en kinderen van 6 weken tot 2 jaar)
- gevoelig zijn, snel boos worden (bij kinderen en jongeren van 2 tot 18 jaar)
- sufheid (bij kinderen en jongeren van 2 tot 18 jaar)
- minder zin om te eten (bij kinderen en jongeren van 2 tot 18 jaar)
- blauwe plek op de plaats van de prik
- misselijk zijn (bij kinderen en jongeren van 2 tot 18 jaar)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- overgeven (bij kinderen en jongeren van 2 tot 18 jaar)

Niet bekend (kan met de gegevens die er zijn niet worden bepaald):

- huiduitslag (bij kinderen en jongeren van 2 tot 18 jaar)

De volgende bijwerkingen komen voor bij volwassenen. Deze bijwerkingen zijn meestal niet zo ernstig. Ze gaan ook snel weer over.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- pijn op de plaats van de prik, de plaats van de prik wordt dik of rood
- moe zijn
- spierpijn
- hoofdpijn
- pijn in de gewrichten (bij mensen van 18 t/m 49 jaar)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- pijn in de gewrichten (bij mensen van 50 jaar of ouder)
- misselijk zijn (bij mensen van 18 t/m 49 jaar)
- koorts (bij mensen van 18 t/m 49 jaar)
- jeuk op de plaats van de prik
- duizelig zijn (bij mensen van 18 t/m 49 jaar)
- koude rillingen (bij mensen van 18 t/m 49 jaar)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- koorts (bij mensen van 50 jaar of ouder)
- de plaats van de prik wordt warm
- blauwe plek op de plaats van de prik
- duizelig zijn (bij mensen van 50 jaar of ouder)
- misselijk zijn (bij mensen van 50 jaar of ouder)
- overgeven
- koude rillingen (bij mensen van 50 jaar of ouder)
- huiduitslag

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- allergische reacties. U kunt last hebben van uitslag op uw huid met roze bulten en erge jeuk (netelroos of galbulten), dik worden van uw tong, veel blozen en een dikke keel.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u of uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw dokter, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt

bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit vaccin.

5. Hoe wordt dit vaccin bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit vaccin niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op het etiket op de spuit na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaar in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de voorgevulde spuit in de doos. Zo beschermt u het vaccin tegen licht.

Heeft u Vaxneuvance uit de koelkast gehaald? Dan moet het zo snel mogelijk worden gebruikt. Als het nodig is, kunt u Vaxneuvance even buiten de koelkast bewaren. Dat mag niet langer dan 48 uur en de temperatuur moet dan onder 25 °C blijven.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit vaccin?

De werkzame stoffen in dit vaccin zijn:

- bacteriële suikers uit pneumokok-types 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F en 33F (2,0 microgram van elk type)
- bacteriële suiker uit pneumokok-type 6B (4,0 microgram).

Elke bacteriële suiker zit vast aan een dragereiwit (CRM₁₉₇). De bacteriële suikers en het dragereiwit leven niet en veroorzaken geen ziekte.

Een dosis (0,5 ml) bevat ongeveer 30 microgram dragereiwit. Dit is verbonden met aluminiumfosfaat (125 microgram aluminium [Al³⁺]). Aluminiumfosfaat zit in het vaccin als hulpstof. Deze hulpstof zorgt ervoor dat het vaccin beter werkt.

De andere stoffen in dit vaccin zijn natriumchloride (NaCl), L-histidine, polysorbaat 20 en water voor injecties.

Hoe ziet Vaxneuvance eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Vaxneuvance is een melkachtige, bijna doorzichtige, suspensie voor injectie. Het zit in een voorgevulde spuit (0,5 ml). Hiermee kan 1 dosis worden gegeven. Vaxneuvance zit in een verpakking met 1 of 10 spuiten, zonder losse naalden of met 1 of 2 losse naalden.

Vaxneuvance is er ook in een multiverpakking met 5 doosjes. In elk doosje zitten 10 spuiten zonder naalden.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederland

Neem voor alle informatie over dit vaccin contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

msd.slovenia@msd.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.

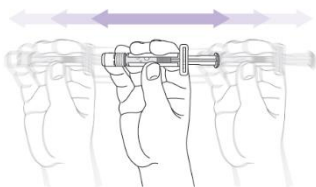
Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit vaccin is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Vaxneuvance mag niet intravasculair geïnjecteerd worden.

- Voordat het wordt geschud, kan Vaxneuvance er uitzien als een heldere vloeistof met bezinksel.
- Vlak voor gebruik en voor het bevestigen van de naald en het verwijderen van lucht uit de spuit: houd de spuit horizontaal en schud krachtig om een melkachtige, bijna doorzichtige, suspensie te krijgen. Het kan nodig zijn om meerdere keren te schudden om de vloeistof volledig te resuspenden. Gebruik het vaccin niet als het niet geresuspendeerd kan worden.



- Controleer de suspensie voor toediening op zichtbare deeltjes en verkleuring. Gebruik het vaccin niet als er deeltjes aanwezig zijn na krachtig schudden en/of als het vaccin verkleurd is.
- Bevestig een naald met een luer-lock-koppeling op de spuit: draai de naald met de klok mee totdat deze goed vastzit op de spuit.
- Injecteer onmiddellijk intramusculair (IM), bij voorkeur in de spier aan de buitenkant van het bovenbeen bij baby's of in de deltaspiers in de bovenarm bij kinderen en volwassenen.
- Werk voorzichtig om een prikaccident te voorkomen.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over intradermale toediening.

Vaxneuvance mag niet in dezelfde injectiespuit worden gemengd met andere vaccins.

Vaxneuvance kan tegelijk met andere standaard prikken op kinderleeftijd worden gegeven.
Vaxneuvance kan tegelijk met een quadrivalent vaccin tegen seizoensgriep (gesplitst virion, geïnactiveerd) worden toegediend bij volwassenen.
Verschillende vaccins moeten altijd op verschillende injectieplaatsen worden toegediend.

Bewaar in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Bescherm het vaccin tegen licht, bewaar de voorgevulde spuit in de buitenverpakking.

Is Vaxneuvance uit de koelkast gehaald? Dan moet het zo snel mogelijk worden gebruikt.

Stabiliteitsgegevens tonen aan dat bij tijdelijke temperatuurschommelingen Vaxneuvance 48 uur stabiel is bij temperaturen tot 25 °C.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.