

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Vaxneuvance injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce  
pneumokoková polysaccharidová konjugovaná vakcína (15valentní, adsorbovaná)

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 dávka (0,5 ml) obsahuje:

Streptococci pneumoniae serotypi 1 <sup>1,2</sup> polysaccharidum	2,0 mikrogramů
Streptococci pneumoniae serotypi 3 <sup>1,2</sup> polysaccharidum	2,0 mikrogramů
Streptococci pneumoniae serotypi 4 <sup>1,2</sup> polysaccharidum	2,0 mikrogramů
Streptococci pneumoniae serotypi 5 <sup>1,2</sup> polysaccharidum	2,0 mikrogramů
Streptococci pneumoniae serotypi 6A <sup>1,2</sup> polysaccharidum	2,0 mikrogramů
Streptococci pneumoniae serotypi 6B <sup>1,2</sup> polysaccharidum	4,0 mikrogramů
Streptococci pneumoniae serotypi 7F <sup>1,2</sup> polysaccharidum	2,0 mikrogramů
Streptococci pneumoniae serotypi 9V <sup>1,2</sup> polysaccharidum	2,0 mikrogramů
Streptococci pneumoniae serotypi 14 <sup>1,2</sup> polysaccharidum	2,0 mikrogramů
Streptococci pneumoniae serotypi 18C <sup>1,2</sup> polysaccharidum	2,0 mikrogramů
Streptococci pneumoniae serotypi 19A <sup>1,2</sup> polysaccharidum	2,0 mikrogramů
Streptococci pneumoniae serotypi 19F <sup>1,2</sup> polysaccharidum	2,0 mikrogramů
Streptococci pneumoniae serotypi 22F <sup>1,2</sup> polysaccharidum	2,0 mikrogramů
Streptococci pneumoniae serotypi 23F <sup>1,2</sup> polysaccharidum	2,0 mikrogramů
Streptococci pneumoniae serotypi 33F <sup>1,2</sup> polysaccharidum	2,0 mikrogramů

<sup>1</sup>Konjugován s proteinovým nosičem CRM<sub>197</sub>. CRM<sub>197</sub> je netoxická mutace difterického toxinu (pocházejícího z *Corynebacterium diphtheriae* C7) rekombinantně exprimovaného v *Pseudomonas fluorescens*.

<sup>2</sup>Adsorbován na adjuvans fosforečnan hlinitý.

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje 125 mikrogramů hliníku (Al<sup>3+</sup>) a přibližně 30 mikrogramů proteinového nosiče CRM<sub>197</sub>.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze (injekce).

Vakcína je opalescentní suspenze.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Vakcína Vaxneuvance je indikována k aktivní imunizaci za účelem prevence invazivního onemocnění, pneumonie a akutního zánětu středního ucha způsobených bakterií *Streptococcus pneumoniae* u kojenců, dětí a dospívajících ve věku od 6 týdnů do méně než 18 let.

Vakcína Vaxneuvance je indikována k aktivní imunizaci za účelem prevence invazivního onemocnění a pneumonie způsobené bakterií *Streptococcus pneumoniae* u jedinců ve věku 18 let a starších.

Informace o ochraně proti specifickým pneumokokovým sérotypům viz body 4.4 a 5.1.

Použití vakcíny Vaxneuvance má být v souladu s oficiálními doporučeními.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

<b>Rutinní vakcinační schéma pro kojence a děti ve věku od 6 týdnů do méně než 2 let</b>	
<i>2dávková primární série následovaná posilovací dávkou</i>	Doporučený imunizační režim se skládá ze 3 dávek vakcíny Vaxneuvance, každá po 0,5 ml. První dávka se podává nejdříve v 6. týdnu věku, přičemž druhá se podává o 8 týdnů později. Podání třetí (posilovací) dávky se doporučuje mezi 11. a 15. měsícem věku.
<i>3dávková primární série následovaná posilovací dávkou</i>	Alternativně lze podat imunizační režim složený ze 4 dávek vakcíny Vaxneuvance, každá po 0,5 ml. Tato primární série se skládá ze 3 dávek, přičemž první dávka se podává nejdříve v 6. týdnu věku, s intervalem 4 až 8 týdnů mezi dávkami primární série. Podání čtvrté (posilovací) dávky se doporučuje mezi 11. a 15. měsícem věku a nejméně 2 měsíce po třetí dávce.
<i>Předčasně narození kojenci (&lt;37 gestačních týdnů při narození)</i>	Doporučený imunizační režim se skládá ze 3dávkové primární série vakcíny Vaxneuvance, následované čtvrtou (posilovací) dávkou, každá po 0,5 ml, stejné podání jako pro 3dávkovou primární sérii následovanou posilovací dávkou (viz body 4.4 a 5.1).
<i>Předchozí vakcinace jinou pneumokokovou konjugovanou vakcínou</i>	Kojenci a děti, kteří zahájili imunizaci jinou pneumokokovou konjugovanou vakcínou mohou na vakcínu Vaxneuvance přejít kdykoli během schématu (viz bod 5.1).
<b>Doočkovací (catch-up) schéma pro děti ve věku od 7 měsíců do méně než 18 let</b>	
<i>Neočkovaní kojenci ve věku od 7 měsíců do méně než 12 měsíců</i>	3 dávky, každá po 0,5 ml, přičemž první dvě se podávají s odstupem nejméně 4 týdnů. Třetí (posilovací) dávka se doporučuje po dosažení věku 12 měsíců, přičemž odstup od druhé dávky je nejméně 2 měsíce.
<i>Neočkované děti ve věku od 12 měsíců do méně než 2 let</i>	2 dávky, každá po 0,5 ml, s intervalem mezi dávkami 2 měsíce.
<i>Neočkovaní nebo nedoočkovaní děti a dospívající ve věku od 2 do méně než 18 let</i>	1 dávka (0,5 ml).  Pokud byla podána předchozí pneumokoková konjugovaná vakcína, musí před podání vakcíny Vaxneuvance uplynout nejméně 2 měsíce.
<b>Očkovací schéma pro jedince ve věku 18 let a starší</b>	
<i>Jedinci ve věku 18 let a starší</i>	1 dávka (0,5 ml).  Nebyla stanovena potřeba opakované vakcinace následnou dávkou přípravku Vaxneuvance.

### Zvláštní skupiny pacientů

Jedincům, kteří mají jedno nebo více základních onemocnění, které/ktará je predisponuje/predisponují ke zvýšenému riziku pneumokokového onemocnění (jako jsou jedinci se srpkovitou anémií nebo s infekcí virem lidské imunodeficiency (HIV) nebo jedinci po transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) nebo imunokompetentní jedinci ve věku 18 až 49 let s rizikovými faktory pro pneumokokové onemocnění; viz bod 5.1), může být podána jedna nebo více dávek vakcíny Vaxneuvance.

### Způsob podání

Vakcínu je nutno aplikovat intramuskulární injekcí. Přednostním místem podání je anterolaterální část stehna u kojenců nebo *m. deltoideus* v oblasti horní části paže u dětí a dospělých.

Ohledně podání intradermální cestou nejsou k dispozici žádné údaje.

Pro instrukce k zacházení s vakcínou před jejím podáním viz bod 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 nebo na kteroukoli vakcínu obsahující difterický toxin.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

#### Opatření ohledně způsobu podání

Vakcína Vaxneuvance nesmí být aplikována intravaskulárně.

#### Anafylaxe

Stejně jako je tomu u všech injekčních vakcín, má být i po podání této vakcíny vždy k dispozici odpovídající lékařská péče a dohled pro případ vzácné anafylaktické příhody.

#### Souběžné onemocnění

Vakcinace má být odložena u jedinců trpících akutním závažným horečnatým onemocněním nebo akutní infekcí. Přítomnost méně závažné infekce a/nebo malé zvýšení tělesné teploty není důvodem k odložení vakcinace.

#### Trombocytopenie a poruchy koagulace

Jako je tomu u jiných intramuskulárních injekcí, jedincům na antikoagulační léčbě nebo jedincům s trombocytopenií nebo jakoukoli poruchou koagulace, jako je hemofilie, je nutno tuto vakcínu podávat s opatrností. Po intramuskulárním podání těmto jedincům se může objevit krvácení nebo modřiny. Vakcínu Vaxneuvance lze podat subkutánně, pokud potenciální přínos jasně převažuje rizika (viz bod 5.1).

## Apnoe u předčasně narozených kojenců

Při podávání primární imunizační série velmi předčasně narozeným kojencům (narozeným  $\leq 28$ . gestačním týdnem) a zvláště těm, kteří měli respirační nezralost, je nutno brát v potaz potenciální riziko apnoe a je potřeba monitorovat dech po dobu 48-72 hodin. Jelikož jsou přínosy vakcinace v této věkové skupině kojenců velké, nemá být vakcinace obecně odpírána ani odkládána.

## Imunokompromitovaní jedinci

Imunokompromitovaní jedinci, ať již v důsledku imunosupresivní léčby, genetického defektu, infekce virem HIV nebo v důsledku jiných příčin, mohou mít sníženou protilátkovou odpověď na aktivní imunizaci.

Ohledně jedinců se srpkovitou anémií nebo infikovaných virem HIV nebo po transplantaci hematopoetických kmenových buněk jsou k dispozici údaje o bezpečnosti a imunogenitě vakcíny Vaxneuvance (viz bod 5.1). Údaje o bezpečnosti a imunogenitě vakcíny Vaxneuvance nejsou k dispozici od jedinců z jiných specifických imunokompromitovaných skupin a vakcinaci je nutno individuálně zvážit.

## Ochrana

Stejně jako u jakékoliv vakcíny, nemusí vakcinace vakcínou Vaxneuvance zajistit ochranu všem očkováním. Vakcína Vaxneuvance bude chránit pouze proti sérotypům bakterie *Streptococcus pneumoniae*, které jsou ve vakcíně obsaženy (viz body 2 a 5.1).

## Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 miligramů) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Různé injekční vakcíny je vždy nutno aplikovat do různých injekčních míst.

Imunosupresivní terapie mohou imunitní odpovědi na vakcíny snižovat.

### Kojenci a děti ve věku od 6 týdnů až do méně než 2 let

Vakcínu Vaxneuvance lze podávat současně s kterýmkoli z následujících vakcinačních antigenů, buď ve formě monovalentních nebo kombinovaných vakcín: záškrť, tetanus, černý kašel, poliomyelitida (sérotypy 1, 2 a 3), hepatitida A, hepatitida B, *Haemophilus influenzae* typu b, spalničky, příušnice, zarděnky, plané neštovice a rotavirová vakcína.

### Děti a dospívající ve věku od 2 do méně než 18 let

Pro podávání vakcíny Vaxneuvance současně s jinými vakcínami nejsou k dispozici žádné údaje.

Data z postmarketingové klinické studie hodnotící vliv profylaktického použití antipyretik (ibuprofen a paracetamol) na imunitní odpověď na jiné pneumokokové vakcíny naznačují, že podávání antipyretik současně nebo ve stejný den vakcinace může snížit imunitní odpověď po sérii pro kojence. Odpovědi na posilovací dávku podanou ve 12 měsících nebyly ovlivněny. Klinický význam tohoto pozorování není znám.

## Dospělí

Vakcínu Vaxneuvance lze podávat současně se sezónní kvadrivalentní vakcínou proti chřipce (štěpený virion, inaktivovaná). Pro souběžné podání vakcíny Vaxneuvance s jinými vakcínami nejsou k dispozici žádné údaje.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Těhotenství

Zkušenosti s podáváním vakcíny Vaxneuvance těhotným ženám jsou omezené.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, embryofetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).

Podání vakcíny Vaxneuvance v těhotenství má být zvažováno pouze v případě, pokud možné přínosy převáží jakákoli potenciální rizika pro matku a plod.

### Kojení

Není známo, zda se vakcína Vaxneuvance vylučuje do mateřského mléka.

### Fertilita

Nejsou k dispozici žádná data o vlivu vakcíny Vaxneuvance na fertilitu u lidí. Studie na samicích potkanů nenaznačují škodlivé účinky (viz bod 5.3).

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vakcína Vaxneuvance nemá žádný nebo jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Některé účinky uvedené v bodě 4.8 „Nežádoucí účinky“ však mohou dočasně ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

#### Pediatrická populace

#### Kojenci a děti ve věku od 6 týdnů do méně než 2 let

Bezpečnost vakcíny Vaxneuvance u zdravých kojenců, včetně předčasně narozených (od věku 6 týdnů při první dávce) a dětí (ve věku 11 až 15 měsíců) byla hodnocena jako 3 dávková nebo 4 dávková série v 5 klinických studiích u celkem 7 229 účastníků.

Všech 5 studií hodnotilo bezpečnost vakcíny Vaxneuvance při současném podávání s jinými rutinními pediatrickými vakcínami. V těchto studiích dostalo 4 286 účastníků úplný dávkovací režim vakcíny Vaxneuvance, 2 405 účastníků dostalo úplný dávkovací režim 13valentní pneumokokovou konjugovanou vakcínou (PCV) a 538 účastníků dostalo Vaxneuvance k dokončení očkovacího režimu, který začal 13valentní pneumokokovou konjugovanou vakcínou (smíšený dávkovací režim).

Na základě výsledků u 3 589 účastníků (tabulka 1), s vyloučením účastníků, kteří dostali smíšené dávkovací režimy, byly nejčastějšími nežádoucími účinky pyrexie  $\geq 38$  °C (75,2 %), podrážděnost (74,5 %), somnolence (55,0 %), bolest v místě injekce (44,4 %), erytém v místě injekce (41,7 %), snížení chuti k jídlu (38,2 %), indurace v místě injekce (28,3 %) a otok v místě injekce (28,2 %). Většina zaznamenaných uvedených nežádoucích účinků byla mírná až středně závažná (na základě intenzity nebo velikosti) a byla krátkého trvání ( $\leq 3$  dny). Závažné reakce (definované jako extrémní sklíčenost nebo neschopnost obvyklých aktivit nebo reakce v místě injekce o velikosti  $> 7,6$  cm) se po kterékoliv dávce vyskytly u  $\leq 3,5$  % kojenců a dětí, kromě podrážděnosti, která se vyskytla u 11,4 % účastníků.

## Děti a dospívající ve věku od 2 do méně než 18 let

Bezpečnost vakcíny Vaxneuvance u zdravých dětí a dospívajících byla hodnocena ve studii, která zahrnovala 352 účastníků ve věku od 2 do méně než 18 let, z nichž 177 dostalo jednu dávku vakcíny Vaxneuvance. V této věkové kohortě mělo 42,9 % všech účastníků v anamnéze předchozí vakcinaci pneumokokovou konjugovanou vakcínou s nižší valencí.

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly bolest v místě injekce (54,8 %), myalgie (23,7 %), otok v místě injekce (20,9 %), erytém v místě injekce (19,2 %), únava (15,8 %), bolest hlavy (11,9 %), indurace v místě injekce (6,8 %) a pyrexie  $\geq 38$  °C (5,6 %) (tabulka 1). Většina zaznamenaných uvedených nežádoucích účinků byla mírná až středně závažná (na základě intenzity nebo velikosti) a krátkého trvání ( $\leq 3$  dny); závažné reakce (definované jako extrémní sklíčenost nebo neschopnost obvyklých aktivit nebo reakce v místě injekce o velikosti  $> 7,6$  cm) se vyskytly u  $\leq 4,5$  % dětí a dospívajících.

## Dospělí ve věku 18 let a starší

Bezpečnost vakcíny Vaxneuvance u zdravých dospělých a u imunokompetentních dospělých byla hodnocena v 6 klinických studiích u 7 136 dospělých ve věku  $\geq 18$  let. Další klinická studie hodnotila 302 dospělých ve věku  $\geq 18$  let s virem HIV. Vakcína Vaxneuvance byla podána 5 630 dospělým; 1 241 bylo ve věku 18 až 49 let, 1 911 bylo ve věku 50 až 64 let a 2 478 bylo ve věku 65 let a více. Z těch, kteří dostali vakcínu Vaxneuvance, bylo 1 134 imunokompetentních dospělých ve věku 18 až 49 let, kteří neměli žádný (n=285), měli 1 (n=620) nebo  $\geq 2$  (n=229) rizikové faktory pro pneumokokové onemocnění, a 152 bylo dospělých ve věku  $\geq 18$  let s virem HIV. Navíc bylo 5 253 dospělých, kteří dosud žádnou pneumokokovou vakcínu nedostali, a 377 dospělých bylo nejméně 1 rok před zařazením vakcinováno 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínou (PPV23).

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky po vakcinaci vakcínou Vaxneuvance byly zaznamenány. V souhrnné analýze 7 studií byly nejčastějšími nežádoucími účinky bolest v místě injekce (64,6 %), únava (23,4 %), myalgie (20,7 %), bolest hlavy (17,3 %), otok v místě injekce (16,1 %), erytém v místě injekce (11,3 %) a artralgie (7,9 %) (tabulka 1). Většina zaznamenaných nežádoucích účinků byla v celém klinickém programu mírná (na základě intenzity nebo velikosti) a krátkého trvání ( $\leq 3$  dny); závažné reakce (definované jako příhoda, která brání normálním denním aktivitám nebo reakce v místě injekce o velikosti  $> 10$  cm) se vyskytly u  $\leq 1,5$  % dospělých.

Starší dospělí hlásili méně nežádoucích účinků než mladší dospělí.

## Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V klinických studiích u dospělých byly aktivně vyhledávány lokální a systémové nežádoucí účinky 5, resp. 14 dní po vakcinaci a u kojenců, dětí a dospívajících byly aktivně vyhledávány až 14 dní po vakcinaci. U všech populací byly nevyhledávané nežádoucí účinky hlášeny po dobu 14 dní po vakcinaci.

Nežádoucí účinky hlášené u všech věkových skupin jsou uvedeny v této části podle třídy orgánových systémů, podle klesající frekvence a závažnosti. Frekvence jsou definovány následovně:

- velmi časté ( $\geq 1/10$ )
- časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )
- méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )
- vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )
- velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )
- není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 1: Tabulkový seznam nežádoucích účinků**

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky	Frekvence		
		Kojenci/děti/dospívající		Dospělí
		6 týdnů do <2 roky	2 roky do <18 let <sup>§</sup>	
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu	Velmi časté	Časté	-
Psychiatrické poruchy	Podrážděnost	Velmi časté	Časté	-
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivní reakce včetně edému jazyka, zarudnutí a sevření hrdla	-	-	Vzácné
Poruchy nervového systému	Somnolence	Velmi časté	Časté	-
	Bolest hlavy	-	Velmi časté	Velmi časté
	Závrať	-	-	Méně časté <sup>†</sup>
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Kopřivka	Časté	Časté	Vzácné
	Vyrážka	Časté	Není známo <sup>‡</sup>	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	-	Časté	Méně časté <sup>†</sup>
	Zvracení	Časté	Méně časté	Méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Myalgie	-	Velmi časté	Velmi časté
	Artralgie	-	-	Časté*
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie <sup>‡</sup>	Velmi časté	Časté	Méně časté <sup>†</sup>
	≥39 °C	Velmi časté	-	-
	≥40 °C	Časté	-	-
	Bolest v místě injekce	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
	Erytém v místě injekce	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
	Otok v místě injekce	Velmi časté	Velmi časté	Velmi časté
	Indurace v místě injekce	Velmi časté	Časté	-
	Kopřivka v místě injekce	Méně časté	-	-
	Únava	-	Velmi časté	Velmi časté
	Pruritus v místě injekce	-	-	Časté
	Teplo v místě injekce	-	-	Méně časté
	Modřina/hematom v místě injekce	Časté	Časté	Méně časté
	Zimnice	-	-	Méně časté <sup>†</sup>

<sup>§</sup>Pro účastníky ve věku 2 až <3 roky byly zaznamenány jiné systémové nežádoucí účinky než pro účastníky ve věku ≥3 až méně než 18 let. U účastníků ve věku < 3 roky (Vaxneuvance N=32, 13valentní pneumokoková konjugovaná vakcína N=28) byla od 1. do 14. dne po očkování pozorována snížená chuť k jídlu, podrážděnost, somnolence a kopřivka. U účastníků ve věku ≥ 3 až méně než 18 let byla od 1. do 14. dne po očkování pozorována únava, bolest hlavy, myalgie a kopřivka.

<sup>†</sup>časté u dospělých ve věku 18 až 49 let

<sup>‡</sup>U zdravých dětí a dospívajících nebyly v klinických studiích pozorovány žádné příhody a 2 příhody byly pozorovány ve zvláštních populacích (srpkovitá anémie a virus HIV).

\*velmi časté u dospělých ve věku 18 až 49 let

<sup>‡</sup>definováno jako teplota ≥38 °C

### Další informace pro jiné dávkovací režimy, vakcinační schémata a zvláštní populace

#### *Smíšený dávkovací režim jiných pneumokokových konjugovaných vakcín*

Pro zdravé kojence a děti byly bezpečnostní profily smíšených 4dávkových režimů vakcíny Vaxneuvance a 13valentní pneumokokové konjugované vakcíny obecně porovnatelné s úplným 4dávkovým režimem vakcíny Vaxneuvance nebo s úplným režimem 13valentní konjugované pneumokokové vakcíny (viz bod 5.1).

#### *Doočkovací (catch-up) schéma*

Bezpečnost byla rovněž hodnocena u doočkovacího schématu u 126 zdravých kojenců a dětí od 7 měsíců do méně než 2 let věku, kteří podle věku při zařazení dostali 2 nebo 3 dávky vakcíny Vaxneuvance. Bezpečnostní profil doočkovacího schématu byl obecně konzistentní s bezpečnostním profilem rutinního vakcinačního schématu zahajovaného od 6 týdnů věku (viz bod 5.1).



#### Děti a dospívající se srpkovitou anémií nebo virem HIV

Bezpečnost byla rovněž hodnocena u 69 dětí a dospívajících ve věku 5 až méně než 18 let se srpkovitou anémií a u 203 dětí a dospívajících ve věku 6 až méně než 18 let žijících s infekcí virem HIV, které dostaly jednu dávku vakcíny Vaxneuvance. Bezpečnostní profil vakcíny Vaxneuvance u dětí s těmito nemocemi byl obecně konzistentní s bezpečnostním profilem u zdravých dětí (viz bod 5.1).

#### Děti a dospělí, kterým byly transplantovány hematopoetické kmenové buňky

Bezpečnost byla také hodnocena u 131 dospělých a 8 dětí ve věku  $\geq 3$  let, kteří podstoupili alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (allo-HSCT) 3 až 6 měsíců před zařazením, přičemž všichni obdrželi mezi 1 až 4 dávkami vakcíny Vaxneuvance. Bezpečnostní profil vakcíny Vaxneuvance u příjemců allo-HSCT byl obecně konzistentní s bezpečnostním profilem u zdravé populace.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

### **4.9 Předávkování**

Nejsou žádné údaje o předávkování.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: vakcíny, pneumokokové vakcíny, ATC kód: J07AL02

#### Mechanismus účinku

Vakcína Vaxneuvance obsahuje 15 purifikovaných pneumokokových kapsulárních polysacharidů z bakterie *Streptococcus pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, s dodatečnými sérotypy 22F a 33F), každý konjugovaný s proteinovým nosičem (CRM<sub>197</sub>). Vakcína Vaxneuvance vyvolává na T-lymfocytech závislou imunitní odpověď indukující protilátky, které usnadňují opsonizaci, fagocytózu a usmrcování pneumokoků, čímž chrání proti pneumokokovému onemocnění.

Imunitní odpovědi po přirozené expozici bakterii *Streptococcus pneumoniae* nebo po podání pneumokokové vakcíny lze stanovit měřením odpovědi v podobě opsonofagocytární aktivity (OPA) a imunoglobulinu G (IgG). OPA reprezentuje funkční protilátky a je považována za důležitý imunologický zástupný parametr při měření ochrany proti pneumokokovému onemocnění u dospělých. U dětí byla jako prahová hodnota při klinickém hodnocení pneumokokových konjugovaných vakcín použita sérotypově specifická hodnota IgG protilátek odpovídající  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$  využívající metodu enzymového imunisorbčního stanovení (ELISA) Světové zdravotnické organizace.

#### Klinická imunogenita u zdravých kojenců, dětí a dospívajících

Imunogenita byla hodnocena pomocí sérotypově specifických odpovědí IgG (podíl účastníků, kteří dosáhli sérotypově specifické prahové hodnoty IgG  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/ml}$ ) a geometrické střední hodnoty koncentrací IgG (GMC) 30 dní po primární sérii a/nebo po (posilovací) dávce pro batolata. V podsouboru účastníků byly rovněž 30 dní po primární sérii a/nebo po dávce pro batolata měřeny geometrické střední hodnoty titrů (GMT) OPA.

### Kojenci a děti, kterým bylo podáno rutinní vakcinační schéma

#### *3dávkový režim (2 dávky primární série + 1 dávka pro batolata)*

Ve dvojité zaslepené, aktivním komparátorem kontrolované studii (Protokol 025) bylo randomizováno 1 184 účastníků do skupiny, kterým se ve 3dávkovém režimu podávala vakcína Vaxneuvance nebo 13valentní pneumokoková konjugovaná vakcína. První dvě dávky byly podány kojencům ve věku 2 až 4 měsíce (primární série) a třetí dávka se podávala dětem ve věku 11 až 15 měsíců (dávka pro batole). Účastníci rovněž současně dostávali další pediatrické vakcíny, včetně rotavirové vakcíny (živé) s kojeneckou primární sérií, a konjugované (adsorbované) vakcíny proti záškrtu, tetanu, černému kašli (acelulární), hepatitidě B (rDNA), poliomyelitidě (inaktivovaná) a *Haemophilus influenzae* typu b se všemi 3 dávkami v úplném dávkovacím režimu.

Vakcína Vaxneuvance vyvolává imunitní odpovědi hodnocené pomocí míry odpovědi IgG, geometrické střední hodnoty koncentrací IgG a geometrické střední hodnoty koncentrací OPA, a to pro všech 15 ve vakcíně obsažených sérotypů. Třicet dní po 2dávkových primárních sériích byly míry odpovědi u příjemců vakcíny Vaxneuvance v porovnání s příjemci 13valentní pneumokokové konjugované vakcíny sérotypově specifické pro 13 společných sérotypů obecně srovnatelné a pro dva dodatečné sérotypy (22F a 33F) vyšší. Třicet dní po dávce pro batolata byla pro 13 společných sérotypů vakcína Vaxneuvance noninferiorní v porovnání s 13valentní pneumokokovou konjugovanou vakcínou a byla superiorní pro 2 dodatečné sérotypy, hodnoceno pomocí IgG (míra odpovědi) a sérotypově specifické střední hodnoty koncentrací IgG (tabulka 2).

**Tabulka 2: Sérotypově specifické míry odpovědi IgG a sérotypově specifické střední hodnoty koncentrací (GMC) IgG ze 30. dne po 2dávkové primární sérii (3dávkový režim, Protokol 025)**

Pneumokokový sérotyp	Míry odpovědi IgG $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$			IgG GMC		
	Vaxneuvance (n=497)	13valentní PCV (n=468-469)	Rozdíl v procentních bodech *	Vaxneuvance (n=497)	13valentní PCV (n=468-469)	Poměr GMC** (Vaxneuvance/13valentní PCV) (95% CI)**
	Pozorované procento odpovědi	Pozorované procento odpovědi	(Vaxneuvance – 13valentní PCV) (95% CI)*	GMC	GMC	
13 společných sérotypů <sup>†</sup>						
1	95,6	97,4	-1,9 (-4,3; 0,5)	1,30	1,60	0,81 (0,74; 0,89)
3	93,2	66,1	27,1 (22,3; 31,9)	0,87	0,45	1,91 (1,75; 2,08)
4	93,8	96,8	-3,0 (-5,9; -0,4)	1,40	1,25	1,12 (1,01; 1,24)
5	84,1	88,1	-4,0 (-8,3; 0,4)	0,88	1,03	0,86 (0,76; 0,97)
6A	72,6	92,3	-19,7 (-24,3; -15,1)	0,64	1,39	0,46 (0,40; 0,53)
6B	57,7	50,2	7,5 (1,2; 13,8)	0,43	0,33	1,31 (1,11; 1,56)
7F	97,8	98,9	-1,1 (-3,0; 0,5)	2,03	2,42	0,84 (0,76; 0,92)
9V	88,3	95,3	-7,0 (-10,5; -3,6)	1,23	1,39	0,88 (0,78; 0,99)
14	96,8	97,2	-0,4 (-2,7; 1,8)	3,81	4,88	0,78 (0,68; 0,90)
18C	92,2	92,5	-0,4 (-3,8; 3,0)	1,16	1,30	0,89 (0,80; 0,99)
19A	96,2	97,2	-1,1 (-3,4; 1,3)	1,68	2,09	0,81 (0,72; 0,90)
19F	98,8	99,4	-0,6 (-2,0; 0,8)	2,63	3,35	0,79 (0,71; 0,87)
23F	77,9	70,1	7,8 (2,3; 13,3)	0,75	0,58	1,30 (1,14; 1,50)
2 dodatečné sérotypy ve vakcíně Vaxneuvance <sup>‡</sup>						
22F	95,6	5,3	90,2 (87,1; 92,6)	2,74	0,05	57,67 (50,95; 65,28)
33F	48,1	3,0	45,1 (40,4; 49,7)	0,30	0,05	6,11 (5,32; 7,02)

\* Odhadovaný rozdíl a CI pro rozdíl v procentních bodech jsou založeny na Miettinenově a Nurminenově metodě.

\*\* Poměr GMC a CI jsou vypočítány pomocí t-distribuce s odhadem rozptylu ze sérotypově specifického lineárního modelu využívajícího přirozeného logaritmu koncentrací transformovaných protilátek jako odpovědi a jediného termínu pro vakcinační skupinu.

<sup>†</sup> Závěr o noninferioritě pro 13 společných sérotypů je založen na spodní hranici 95% CI dosahující  $> -10$  procentních bodů pro rozdíly v mírách odpovědi IgG (Vaxneuvance – 13valentní pneumokoková konjugovaná vakcína) nebo dosahující  $> 0,5$  pro poměr GMC IgG (Vaxneuvance/13valentní pneumokoková konjugovaná vakcína).

<sup>‡</sup> Závěr o superioritě pro 2 dodatečné sérotypy je založen na spodní hranici 95% CI dosahující  $>10$  procentních bodů pro rozdíly v mírách odpovědi IgG (Vaxneuvance – 13valentní pneumokoková konjugovaná vakcína) nebo dosahující  $> 2,0$  pro poměr GMC IgG (Vaxneuvance/13valentní pneumokoková konjugovaná vakcína).

n=počet randomizovaných, vakcinovaných účastníků, kteří byli zahrnuti v analýze.

CI=interval spolehlivosti; GMC= střední hodnoty koncentrací ( $\mu\text{g/ml}$ ); IgG=imunoglobulin G.

**Tabulka 3: Sérotypově specifické míry odpovědi IgG a střední hodnoty koncentrací (GMC) IgG ze 30. dne po dávce pro batolata (3dávkový režim, Protokol 025)**

Pneumokokový sérotyp	Míry odpovědi IgG $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$			IgG GMC		
	Vaxneuvance (n=510-511)	13valentní PCV (n=504-510)	Rozdíl v procentních bodech *	Vaxneuvance (n=510-511)	13valentní PCV (n=504-510)	Poměr GMC** (Vaxneuvance/13valentní PCV) (95% CI)**
	Pozorované procento odpovědi	Pozorované procento odpovědi	(Vaxneuvance – 13valentní PCV) (95% CI)*	GMC	GMC	
13 společných sérotypů <sup>†</sup>						
1	96,5	99,4	-2,9 (-5,0; -1,3)	1,28	2,05	0,62 (0,57; 0,68)
3	91,8	83,7	8,1 (4,1; 12,1)	0,84	0,66	1,29 (1,18; 1,41)
4	95,7	97,8	-2,1 (-4,5; 0,0)	1,29	1,74	0,74 (0,67; 0,82)
5	99,0	100,0	-1,0 (-2,3; -0,2)	1,98	3,01	0,66 (0,60; 0,72)
6A	98,4	98,8	-0,4 (-2,0; 1,2)	3,09	4,53	0,68 (0,61; 0,76)
6B	97,3	99,0	-1,8 (-3,7; -0,1)	4,15	4,33	0,96 (0,85; 1,08)
7F	99,8	99,8	0,0 (-0,9; 0,9)	3,08	3,89	0,79 (0,73; 0,86)
9V	98,8	100,0	-1,2 (-2,5; -0,4)	2,14	2,97	0,72 (0,66; 0,78)
14	99,8	100,0	-0,2 (-1,1; 0,6)	5,22	6,90	0,76 (0,68; 0,84)
18C	98,8	99,2	-0,4 (-1,8; 1,0)	1,93	2,18	0,89 (0,81; 0,97)
19A	99,0	100,0	-1,0 (-2,3; -0,2)	4,65	5,61	0,83 (0,75; 0,92)
19F	99,6	100,0	-0,4 (-1,4; 0,4)	4,06	4,59	0,89 (0,81; 0,97)
23F	96,9	97,2	-0,4 (-2,6; 1,8)	1,52	1,69	0,90 (0,81; 1,00)
2 dodatečné sérotypy ve vakcině Vaxneuvance <sup>‡</sup>						
22F	99,6	5,9	93,7 (91,2; 95,5)	5,97	0,08	71,76 (64,88; 79,38)
33F	99,0	4,4	94,7 (92,3; 96,3)	3,38	0,07	46,38 (41,85; 51,40)

\* Odhadovaný rozdíl a CI pro rozdíl v procentních bodech jsou založeny na Miettinenově a Nurminenově metodě.

\*\* Poměr GMC a CI jsou vypočítány pomocí t-distribuce s odhadem rozptylu ze sérotypově specifického lineárního modelu využívajícího přirozeného logaritmu koncentrací transformovaných protilátek jako odpovědi a jediného termínu pro vakcinační skupinu.

<sup>†</sup> Závěr o noninferioritě pro 13 společných sérotypů je založen na spodní hranici 95% CI dosahující > -10 procentních bodů pro rozdíly v mírách odpovědi IgG (Vaxneuvance – 13valentní pneumokoková konjugovaná vakcína) nebo dosahující > 0,5 pro poměr GMC IgG (Vaxneuvance/13valentní pneumokoková konjugovaná vakcína).

<sup>‡</sup> Závěr o superioritě pro 2 dodatečné sérotypy je založen na spodní hranici 95% CI dosahující >10 procentních bodů pro rozdíly v mírách odpovědi IgG (Vaxneuvance – 13valentní pneumokoková konjugovaná vakcína) nebo dosahující > 2,0 pro poměr GMC IgG (Vaxneuvance/13valentní pneumokoková konjugovaná vakcína).

n=počet randomizovaných, vakcinovaných účastníků, kteří byli zahrnuti v analýze.

CI=interval spolehlivosti; GMC= střední hodnoty koncentrací ( $\mu\text{g/ml}$ ); IgG=imunoglobulin G.

Vakcína Vaxneuvance navíc vyvolává funkční protilátky, hodnoceno pomocí sérotypově specifických geometrických středních hodnot titrů OPA 30 dní po podání dávky pro batolata, jež jsou pro 13 sérotypů společných s 13valentní pneumokokovou konjugovanou vakcínou obecně srovnatelné, ale mírně nižší. Klinický význam této mírně nižší odpovědi není znám. Geometrické střední hodnoty titrů OPA jak pro 22F, tak pro 33F byly vyšší u příjemců vakcíny Vaxneuvance v porovnání s příjemci 13valentní pneumokokové konjugované vakcíny.

V jiné dvojité zaslepené, aktivním komparátorem kontrolované studii (Protokol 026) bylo randomizováno 1 191 účastníků, kteří obdrželi buď vakcínu Vaxneuvance nebo 13valentní pneumokokovou konjugovanou vakcínu v 3dávkovém režimu podávané současně s jinými pediatrickými vakcínami včetně vakcíny Vaxelis se všemi třemi dávkami a vakcín M-M-RvaxPro

a Varivax s dávkou pro batolata. Primární série byla podána kojencům ve věku od 3 do 5 měsíců následovaná dávkou pro batolata ve 12. měsíci věku.

Vakcína Vaxneuvance vyvolává imunitní odpovědi pro všech 15 ve vakcíně obsažených sérotypů, hodnoceno pomocí míry odpovědi IgG, geometrických středních hodnot koncentrací IgG a geometrických středních hodnot titrů OPA. Třicet dní po dávce pro batolata je vakcína Vaxneuvance noninferiorní vůči 13valentní pneumokokové konjugované vakcíně pro 13 společných sérotypů a superiorní pro 2 dodatečné sérotypy, 22F a 33F, hodnoceno pomocí míry odpovědi IgG. Podobně je vakcína Vaxneuvance noninferiorní vůči 13valentní pneumokokové konjugované vakcíně pro 13 společných sérotypů a superiorní vůči 13valentní pneumokokové konjugované vakcíně pro 2 dodatečné sérotypy, hodnoceno pomocí geometrických středních hodnot koncentrací IgG. Následně po dávce pro batolata vyvolává vakcína Vaxneuvance vznik funkčních protilátek (dle geometrických středních hodnot titrů OPA) pro všech 15 sérotypů, který je obecně srovnatelný s 13valentní pneumokokovou konjugovanou vakcínou.

#### *4dávkový režim (3 dávky primární série + 1 dávka pro batolata)*

Čtyřdávkový režim byl hodnocen u zdravých kojenců v jedné studii fáze 2 a ve třech studiích fáze 3. Primární série byly podány kojencům ve 2., 4. a 6. měsíci věku a dávka pro batolata byla podána dětem ve věku 12 až 15 měsíců.

Ve dvojité zaslepené, aktivním komparátorem kontrolované studii (Protokol 029) bylo 1 720 účastníků randomizováno do skupin, kterým se podávala vakcína Vaxneuvance nebo 13valentní pneumokoková konjugovaná vakcína. Účastníci rovněž současně dostávali jiné pediatrické vakcíny, včetně vakcíny HBVaxPro (vakcína proti hepatitidě B [rekombinantní]), RotaTeq (rotavirová vakcína, živá, perorální, pentavalentní) a vakcíny obsahující toxoidy záškrtu, tetanu, adsorbovaný acelulární černý kašel, poliomyelitidu (inaktivovanou), konjugát proti *Haemophilus b* (konjugát tetanového toxoidu) v sérii pro kojence. Současně s dávkou pro batolata vakcíny Vaxneuvance byly podávány vakcíny: konjugovaná vakcína (konjugát tetanového toxoidu) proti *Haemophilus b*, M-M-RvaxPro (vakcína proti spalničkám, příušnicím a zarděnkám obsahující živý virus), Varivax (vakcína proti planým neštovicím obsahující živý virus) a Vaqta (vakcína proti hepatitidě A, inaktivovaná).

Vakcína Vaxneuvance vyvolává imunitní odpovědi, hodnoceno pomocí míry odpovědi IgG, geometrických středních hodnot koncentrací IgG a geometrických středních hodnot titrů OPA, pro všech 15 ve vakcíně obsažených sérotypů. Třicet dní po primární sérii je vakcína Vaxneuvance noninferiorní vůči 13valentní pneumokokové konjugované vakcíně pro 13 společných sérotypů, hodnoceno pomocí míry odpovědi IgG (tabulka 4). Vakcína Vaxneuvance je noninferiorní pro 2 dodatečné sérotypy, hodnoceno pomocí míry odpovědi IgG pro sérotypy 22F a 33F u příjemců vakcíny Vaxneuvance v porovnání s mírou odpovědi pro sérotyp 23F u příjemců 13valentní pneumokokové konjugované vakcíny (nejnižší míra odpovědi na kterýkoli ze společných sérotypů, kromě sérotypu 3), s rozdíly v procentních bodech 6,7 % (95% CI: 4,6; 9,2) a -4,5 % (95% CI: -7,8; -1,3), v uvedeném pořadí.

Třicet dní po primární sérii jsou sérotypově specifické geometrické střední hodnoty koncentrací IgG noninferiorní vůči 13valentní pneumokokové konjugované vakcíně pro 12 ze 13 společných sérotypů. Odpověď IgG na sérotyp 6A těsně nedosáhla předem specifikovaného kritéria noninferiority (0,48 versus >0,5) (tabulka 4). Vakcína Vaxneuvance je noninferiorní vůči 13valentní pneumokokové konjugované vakcíně pro 2 dodatečné sérotypy, hodnoceno sérotypově specifickými geometrickými středními hodnotami koncentrací IgG pro sérotypy 22F a 33F u příjemců vakcíny Vaxneuvance v porovnání se sérotypově specifickými geometrickými středními hodnotami koncentrací IgG pro sérotyp 4 u příjemců 13valentní pneumokokové konjugované vakcíny (nejnižší geometrická střední hodnota koncentrací IgG pro kterýkoli společný sérotyp, kromě sérotypu 3) s poměrem geometrických středních hodnot koncentrací 3,64 a 1,24 v uvedeném pořadí.

Vakcína Vaxneuvance navíc vyvolává imunitní odpovědi pro společný sérotyp 3 a pro 2 dodatečné sérotypy, které byly značně vyšší v porovnání s imunitními odpověďmi vykázané 13valentní pneumokokovou konjugovanou vakcínou, hodnoceno mírou odpovědi IgG a pomocí geometrických středních hodnot koncentrací IgG 30 dní po primární sérii (tabulka 4).

**Tabulka 4: Sérotypově specifické míry odpovědi IgG a střední hodnoty koncentrací (GMC) IgG ze 30. dne po 3dávkové primární sérii (4dávkový režim, Protokol 029)**

Pneumokokový sérotyp	Míry odpovědi IgG $\geq$ 0,35 $\mu$ g/ml			IgG GMC		
	Vaxneuvance (n=698-702)	13valentní PCV (n=660-665)	Rozdíl v procentních bodech* (Vaxneuvance – 13valentní PCV) (95% CI)*	Vaxneuvance (n=698-702)	13valentní PCV (n=660-665)	Poměr GMC** (Vaxneuvance/13valentní PCV (95% CI)**
	Pozorované procento odpovědi	Pozorované procento odpovědi	GMC	GMC		
13 společných sérotypů <sup>†</sup>						
1	95,7	99,1	-3,4 (-5,2; -1,8)	1,21	1,89	0,64 (0,59; 0,69)
3	94,7	79,2	15,6 (12,1; 19,2)	1,08	0,62	1,73 (1,61; 1,87)
4	96,4	98,6	-2,2 (-4,0; -0,6)	1,29	1,35	0,95 (0,88; 1,03)
5	95,3	97,4	-2,1 (-4,2; -0,2)	1,63	2,25	0,72 (0,66; 0,80)
6A	93,7	98,6	-4,9 (-7,1; -3,0)	1,55	2,95	0,52 (0,48; 0,58)
6B	88,6	92,0	-3,4 (-6,6; -0,3)	1,60	1,97	0,81 (0,71; 0,93)
7F	99,0	99,8	-0,8 (-1,9; -0,1)	2,48	3,23	0,77 (0,71; 0,83)
9V	97,1	98,2	-1,0 (-2,8; 0,6)	1,73	1,89	0,91 (0,84; 1,00)
14	97,9	97,9	-0,0 (-1,6; 1,6)	4,78	6,80	0,70 (0,63; 0,78)
18C	97,4	98,3	-0,9 (-2,6; 0,7)	1,53	2,00	0,76 (0,70; 0,83)
19A	97,9	99,7	-1,8 (-3,2; -0,8)	1,63	2,29	0,71 (0,65; 0,77)
19F	99,0	100,0	-1,0 (-2,1; -0,4)	2,01	2,72	0,74 (0,69; 0,79)
23F	91,5	91,8	-0,3 (-3,2; 2,7)	1,31	1,47	0,89 (0,80; 0,99)
2 dodatečné sérotypy ve vakcíně 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)

\* Odhadovaný rozdíl a CI pro rozdíl v procentních bodech jsou založeny na Miettinenově a Nurminenově metodě.

\*\* Poměr GMC a CI jsou vypočítány pomocí t-distribuce s odhadem rozptylu ze sérotypově specifického lineárního modelu využívajícího přirozeného logaritmu koncentrací transformovaných protilátek jako odpovědi a jediného termínu pro vakcinační skupinu.

<sup>†</sup> Závěr o noninferioritě pro 13 společných sérotypů je založen na spodní hranici 95% CI dosahující > -10 procentních bodů pro rozdíly v mírách odpovědi IgG (Vaxneuvance – 13valentní pneumokoková konjugovaná vakcína) nebo dosahující > 0,5 pro poměr GMC IgG (Vaxneuvance/13valentní pneumokoková konjugovaná vakcína).

n=počet randomizovaných, vakcinovaných účastníků, kteří byli zahrnuti v analýze.

CI=interval spolehlivosti; GMC= střední hodnoty koncentrací ( $\mu$ g/ml); IgG=imunoglobulin G.

Třicet dní po dávce pro batolata jsou sérotypově specifické geometrické střední hodnoty koncentrací IgG u vakcíny Vaxneuvance noninferiorní vůči 13valentní pneumokokové konjugované vakcíně pro 13 společných sérotypů a pro 2 dodatečné sérotypy, hodnoceno pomocí geometrické střední hodnoty koncentrací IgG u sérotypů 22F a 33F u příjemců vakcíny Vaxneuvance v porovnání s geometrickými středními hodnotami koncentrací IgG u sérotypu 4 u příjemců 13valentní pneumokokové konjugované vakcíny (nejnižší geometrické střední hodnoty koncentrací IgG pro každý společný sérotyp, kromě sérotypu 3) s poměrem geometrických středních hodnot koncentrací 4,69 a 2,59, v uvedeném pořadí (tabulka 5).

Vakcína Vaxneuvance vyvolává imunitní odpovědi pro společný sérotyp 3 a pro 2 dodatečné sérotypy, které byly značně vyšší v porovnání s imunitními odpověďmi vykázané 13valentní pneumokokovou konjugovanou vakcínou, hodnoceno mírou odpovědi IgG a pomocí geometrických středních hodnot koncentrací IgG 30 dní po dávce pro batolata (tabulka 5).

**Tabulka 5: Sérotypově specifické míry odpovědi IgG a střední hodnoty koncentrací (GMC) IgG ze 30. dne po dávce pro batolata (4dávkový režim, Protokol 029)**

Pneumokokový sérotyp	Míry odpovědi IgG $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$			IgG GMC		
	Vaxneuvance (n=712-716)	13valentní PCV (n=677-686)	Rozdíl v procentních bodech* (Vaxneuvance – 13valentní PCV) (95% CI)*	Vaxneuvance (n=712-716)	13valentní PCV (n=677-686)	Poměr GMC** (Vaxneuvance/13valentní PCV) (95% CI)**
	Pozorované procento odpovědi	Pozorované procento odpovědi	GMC	GMC		
13 společných sérotypů <sup>†</sup>						
1	96,6	99,4	-2,8 (-4,4; -1,4)	1,35	2,03	0,66 (0,62; 0,72)
3	94,0	86,9	7,1 (4,0; 10,2)	0,96	0,71	1,35 (1,25; 1,46)
4	95,1	97,5	-2,4 (-4,5; -0,4)	1,23	1,60	0,77 (0,71; 0,84)
5	99,2	99,9	-0,7 (-1,7; 0,1)	2,49	3,95	0,63 (0,58; 0,69)
6A	98,7	99,3	-0,5 (-1,7; 0,6)	3,70	6,21	0,60 (0,54; 0,65)
6B	98,7	99,3	-0,5 (-1,7; 0,6)	4,76	6,43	0,74 (0,67; 0,81)
7F	99,6	99,9	-0,3 (-1,1; 0,4)	3,42	4,85	0,70 (0,65; 0,77)
9V	99,4	99,7	-0,3 (-1,2; 0,6)	2,40	3,29	0,73 (0,67; 0,80)
14	99,3	99,6	-0,3 (-1,2; 0,7)	5,61	6,95	0,81 (0,73; 0,89)
18C	99,7	99,6	0,2 (-0,6; 1,0)	2,62	3,08	0,85 (0,78; 0,93)
19A	99,9	99,9	0,0 (-0,7; 0,7)	4,10	5,53	0,74 (0,68; 0,80)
19F	99,7	99,7	0,0 (-0,8; 0,8)	3,55	4,47	0,79 (0,74; 0,86)
23F	98,6	99,0	-0,4 (-1,7; 0,9)	2,04	3,32	0,61 (0,56; 0,68)
2 dodatečné sérotypy ve vakcíně 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)

\* Odhadovaný rozdíl a CI pro rozdíl v procentních bodech jsou založeny na Miettinenově a Nurminenově metodě.

\*\* Poměr GMC a CI jsou vypočítány pomocí t-distribuce s odhadem rozptylu ze sérotypově specifického lineárního modelu využívajícího přirozeného logaritmu koncentrací transformovaných protilátek jako odpovědi a jediného termínu pro vakcinační skupinu.

<sup>†</sup> Závěr o noninferioritě pro 13 společných sérotypů je založen na spodní hranici 95% CI dosahující > -10 procentních bodů pro rozdíly v mírách odpovědi IgG (Vaxneuvance – 13valentní pneumokoková konjugovaná vakcína) nebo dosahující > 0,5 pro poměr GMC IgG (Vaxneuvance/13valentní pneumokoková konjugovaná vakcína).

n=počet randomizovaných, vakcinovaných účastníků, kteří byli zahrnuti v analýze.

CI=interval spolehlivosti; GMC= střední hodnoty koncentrací ( $\mu\text{g/ml}$ ); IgG=imunoglobulin G.

Vakcína Vaxneuvance vyvolává funkční protilátky, hodnoceno pomocí sérotypově specifických geometrických středních hodnot titrů OPA 30 dní po primární sérii a po podání dávky pro batolata, jež jsou pro 13 sérotypů společných s 13valentní pneumokokovou konjugovanou vakcínou obecně srovnatelné, ale mírně nižší. Klinický význam této mírně nižší odpovědi není znám. Geometrické střední hodnoty titrů OPA jak pro 22F, tak pro 33F byly vyšší u příjemců vakcíny Vaxneuvance v porovnání s příjemci 13valentní pneumokokové konjugované vakcíny.

#### *Kojenci a děti, kterým se podal smíšený dávkovací režim různých pneumokokových konjugovaných vakcín*

Ve dvojitě zaslepené, aktivním komparátorem kontrolované popisné studii (Protokol 027) bylo randomizováno 900 účastníků v poměru 1:1:1:1:1 do jedné z pěti vakcinačních skupin, jimž se podával úplný nebo smíšený dávkovací režim pneumokokových konjugovaných vakcín. Ve dvou vakcinačních skupinách dostávali účastníci 4dávkový režim buď vakcíny Vaxneuvance nebo 13valentní pneumokokové konjugované vakcíny. Ve třech zbývajících vakcinačních skupinách se vakcinační série zahajovaly 13valentní pneumokokovou konjugovanou vakcínou a při 2., 3. nebo 4. dávce se přešlo na vakcínu Vaxneuvance. Účastníci rovněž současně dostávali další pediatrické vakcíny, včetně vakcíny HBVaxPro (vakcína proti hepatitidě B [rekombinantní]) a vakcíny RotaTeq (rotavirová vakcína, živá, perorální, pentavalentní). Sérotypově specifické geometrické střední

hodnoty koncentrací IgG 30 dní po dávce pro batolata byly pro 13 společných sérotypů, hodnoceno pomocí poměrů geometrických středních hodnot koncentrací IgG, obecně srovnatelné u účastníků, jimž se podávaly smíšené režimy vakcíny Vaxneuvance a 13valentní pneumokokové konjugované vakcíny, a u účastníků, kteří dostali úplný dávkovací režim 13valentní pneumokokové konjugované vakcíny. Pokud byla podána alespoň jedna dávka vakcíny Vaxneuvance během primárních kojeneckých sérií a v batolecím věku, byly pozorovány vyšší hodnoty protilátek jen proti sérotypům 22F a 33F.

#### *Imunogenita u předčasně narozených kojenců*

Imunitní odpovědi (sérotypově specifické IgG a OPA) u předčasně narozených kojenců, kterým se podaly 4 dávky pneumokokové konjugované vakcíny ve 4 dvojitě zaslepených, aktivním komparátorem kontrolovaných studií (Protokol 025, Protokol 027, Protokol 029 a Protokol 031), byly obecně konzistentní s imunitními odpověďmi pozorovanými u celkové populace zdravých kojenců v těchto studiích (včetně předčasně narozených a donošených kojenců).

#### *Kojenci, děti a dospívající, kterým se podalo doočkovací (catch-up) schéma*

Ve dvojitě zaslepené, aktivním komparátorem kontrolované popisné studii (Protokol 024) bylo randomizováno 606 dětí, které buď dosud žádnou pneumokokovou vakcínu nedostaly nebo nebyly plně očkované nebo dokončily dávkovací režim pneumokokovou konjugovanou vakcínou o nižší valenci, byly randomizovány do tří různých věkových kohort (7 až 11 měsíců, 12 až 23 měsíců a 24 měsíců až méně než 18 let věku) a dostaly 1 až 3 dávky vakcíny Vaxneuvance nebo 13valentní pneumokokové konjugované vakcíny podle věkově příslušného schématu. Doočkování vakcínou Vaxneuvance vykazovalo imunitní odpovědi u dětí ve věku 7 měsíců až méně než 18 let, jež jsou srovnatelné s 13valentní pneumokokovou konjugovanou vakcínou pro společné sérotypy a vyšší než u 13valentní pneumokokové konjugované vakcíny pro dodatečné sérotypy 22F a 33F. V každé věkové kohortě byly geometrické střední hodnoty koncentrací IgG 30 dní po poslední dávce vakcíny mezi vakcinačními skupinami pro 13 společných sérotypů obecně srovnatelné a pro 2 dodatečné sérotypy vyšší u vakcíny Vaxneuvance.

#### *Imunitní odpovědi u kojenců a dětí po podání subkutánní cestou*

Ve dvojitě zaslepené, aktivním komparátorem kontrolované popisné studii (Protokol 033), bylo randomizováno 694 zdravých, japonských kojenců ve věku od 2 do 6 měsíců, kteří dostali buď vakcínu Vaxneuvance nebo 13valentní pneumokokovou konjugovanou vakcínu ve 4dávkovém režimu subkutánní cestou. První dávka byla podána mezi 2. a 6. měsícem věku a druhá a třetí dávka byla podána v intervalu  $\geq 27$  dní od předchozí dávky. Čtvrtá dávka byla podána mezi 12. a 15. měsícem věku. Vakcína Vaxneuvance vyvolávala u zdravých kojenců a batolat sérotypově specifické imunitní odpovědi (IgG a OPA), které byly v porovnání s 13valentní pneumokokovou konjugovanou vakcínou obecně srovnatelné pro 13 společných sérotypů a vyšší u vakcíny Vaxneuvance pro 2 dodatečné sérotypy.

#### *Klinická imunogenita u imunokompetentních dospělých ve věku $\geq 18$ let*

Pět klinických studií (Protokol 007, Protokol 016, Protokol 017, Protokol 019 a Protokol 021) provedených v zemích Severní a Jižní Ameriky, v Evropě a v tichomořské Asii hodnotilo imunogenitu vakcíny Vaxneuvance u zdravých a imunokompetentních dospělých v různých věkových skupinách, včetně jedinců, kteří předtím byli nebo nebyli očkovaní proti pneumokokům. Každá klinická studie zahrnovala dospělé se stabilizovanými chronickými onemocněními (např. diabetem mellitem, poruchami ledvin, chronickým onemocněním srdce, chronickým onemocněním jater, chronickým onemocněním plic včetně astmatu) a/nebo behaviorálními rizikovými faktory (např. stávajícím kuřáctvím, zvýšenou konzumací alkoholu), o nichž je známo, že riziko pneumokokového onemocnění zvyšují.

V každé studii byla imunogenita hodnocena pomocí sérotypově specifických odpovědí OPA a IgG 30 dní po vakcinaci. Kritéria hodnocení aplikovaná ve studiích zahrnovala geometrické průměrné hodnoty titrů OPA a geometrické průměrné hodnoty koncentrací IgG. Pivotní studie (Protokol 019) se zaměřila na prokázání noninferiority geometrických průměrných hodnot titrů OPA u 12 ze 13 sérotypů, které má vakcína Vaxneuvance společně se 13valentní pneumokokovou polysacharidovou



konjugovanou vakcínou, dále na noninferioritu a superioritu pro společný sérotyp 3 a superioritu pro sérotypy 22F a 33F, jež jsou ve vakcíně Vaxneuvance dodatečné. Hodnocení superiority vakcíny Vaxneuvance v porovnání se 13valentní pneumokokovou polysacharidovou konjugovanou vakcínou bylo založeno na meziskupinovém srovnání geometrických průměrných hodnot OPA a podílů účastníků s  $\geq 4$ násobným zvýšením sérotypově specifických titrů OPA mezi obdobími před vakcinací a 30. dnem po vakcinaci.

#### Pneumokokovou vakcínou dosud nevakcinovaní dospělí

V pivotní, dvojitě zaslepené, aktivním komparátorem kontrolované studii (Protokol 019) bylo 1 205 imunokompetentních, pneumokokovou vakcínou dosud nevakcinovaných subjektů ve věku  $\geq 50$  let randomizováno do skupiny ošetřené vakcínou Vaxneuvance nebo skupiny ošetřené 13valentní pneumokokovou polysacharidovou konjugovanou vakcínou. Medián věku účastníků byl 66 let (rozmezí: 50 až 92 let), přičemž přibližně 69 % bylo ve věku starších 65 let a přibližně 12 % ve věku starších 75 let. 57,3 % byly ženy a 87 % v anamnéze uvádělo nejméně jednu základní chorobu.

Tato studie prokázala noninferioritu vakcíny Vaxneuvance v porovnání s 13valentní pneumokokovou polysacharidovou konjugovanou vakcínou pro společných 13 sérotypů a superioritu pro 2 dodatečné sérotypy a pro společný sérotyp 3. Tabulka 6 shrnuje geometrické průměrné hodnoty titrů OPA 30 dní po vakcinaci. Geometrické průměrné hodnoty koncentrací IgG byly obecně konzistentní s výsledky pozorovanými ohledně geometrických průměrných hodnot titrů OPA.

**Tabulka 6: Sérotypově specifické geometrické průměrné hodnoty titrů OPA 30 dní po vakcinaci pneumokokovou vakcínou dosud nevakcinovaných dospělých ve věku  $\geq 50$  let (Protokol 019)**

Pneumokokový sérotyp	Vaxneuvance (N = 602)		13valentní PCV (N = 600)		Poměr GMT* (Vaxneuvance/13valentní PCV) (95% CI)*
	n	GMT*	n	GMT*	
13 společných sérotypů <sup>†</sup>					
1	598	256,3	598	322,6	0,79 (0,66; 0,96)
3 <sup>‡</sup>	598	216,2	598	135,1	1,60 (1,38; 1,85)
4	598	1125,6	598	1661,6	0,68 (0,57; 0,80)
5	598	447,3	598	563,5	0,79 (0,64; 0,98)
6A	596	5407,2	598	5424,5	1,00 (0,84; 1,19)
6B	598	4011,7	598	3258,2	1,23 (1,02; 1,48)
7F	597	4617,3	598	5880,6	0,79 (0,68; 0,90)
9V	598	1817,3	597	2232,9	0,81 (0,70; 0,94)
14	598	1999,3	598	2656,7	0,75 (0,64; 0,89)
18C	598	2757,7	598	2583,7	1,07 (0,91; 1,26)
19A	598	3194,3	598	3979,8	0,80 (0,70; 0,93)
19F	598	1695,1	598	1917,8	0,88 (0,76; 1,02)
23F	598	2045,4	598	1740,4	1,18 (0,96; 1,44)
2 dodatečné sérotypy ve vakcíně Vaxneuvance <sup>§</sup>					
22F	594	2375,2	586	74,6	31,83 (25,35; 39,97)
33F	598	7994,7	597	1124,9	7,11 (6,07; 8,32)

\*Geometrické průměrné hodnoty titrů, poměr geometrických průměrných hodnot titrů a 95% CI jsou odhadnuty z modelu cLDA.

<sup>†</sup>Závěr o noninferioritě pro 13 společných sérotypů je založen na spodní hranici 95% CI odhadovaného poměru GMT (Vaxneuvance/13valentní PCV), která je  $> 0,5$ .

<sup>‡</sup>Závěr o superioritě pro sérotyp 3 je založen na spodní hranici 95% CI odhadovaného poměru GMT (Vaxneuvance /13valentní PCV), která je  $> 1,2$ .

<sup>§</sup>Závěr o superioritě pro 2 dodatečné sérotypy je založen na spodní hranici 95% CI odhadovaného poměru GMT (Vaxneuvance /13valentní PCV), která je  $> 2,0$ .

N=počet randomizovaných a vakcinovaných účastníků; n=počet účastníků přispívajících k analýze.

CI= interval spolehlivosti; cLDA=omezená analýza longitudinálních dat; GMT= geometrické průměrné hodnoty titrů (1/ředění);

OPA=opsonofagocytární aktivita; PCV=pneumokoková konjugovaná vakcína.

Ve dvojitě zaslepené popisné studii (Protokol 017) bylo 1 515 imunokompetentních subjektů ve věku 18 až 49 let s rizikovými faktory pneumokokového onemocnění nebo bez nich randomizováno v poměru 3:1 a dostali vakcínu Vaxneuvance nebo 13valentní pneumokokovou polysacharidovou konjugovanou vakcínu, následně o 6 měsíců později PPV23. Rizikové faktory pro pneumokokové onemocnění zahrnovaly následující: diabetes mellitus, chronické onemocnění srdce včetně srdečního selhání, chronické onemocnění jater včetně kompenzované cirhózy, chronické onemocnění plic včetně perzistentního astma a chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN), stávající užívání tabáku a zvýšenou konzumaci alkoholu. Celkově z těch, kteří dostali vakcínu Vaxneuvance, žádný rizikový faktor nemělo 285 (25,2 %), 620 (54,7 %) mělo 1 rizikový faktor a 228 (20,1 %) mělo 2 nebo více rizikových faktorů.

Vakcína Vaxneuvance vykazovala při hodnocení pomocí geometrických průměrných hodnot titrů OPA (tabulka 7) a geometrických průměrných hodnot koncentrací IgG imunitní odpovědi na všech 15 sérotypů obsažených ve vakcíně. Geometrické průměrné hodnoty titrů OPA a geometrické průměrné hodnoty koncentrací IgG byly mezi těmito dvěma vakcinačními skupinami pro 13 společných sérotypů obecně srovnatelné a ve skupině očkované vakcínou Vaxneuvance pro 2 dodatečné sérotypy byly tyto hodnoty vyšší. Po vakcinaci PPV23 byly geometrické průměrné hodnoty titrů OPA a geometrické průměrné hodnoty koncentrací IgG mezi těmito dvěma vakcinačními skupinami pro všech 15 sérotypů obecně srovnatelné.

V analýze podskupin, založené na počtu hlášených rizikových faktorů, vykazovala 30 dní po vakcinaci u dospělých s žádným, 1 nebo 2 nebo více rizikovými faktory vakcína Vaxneuvance imunitní odpovědi na všech 15 sérotypů zahrnutých ve vakcíně, hodnoceno pomocí geometrických průměrných hodnot titrů OPA a geometrických průměrných hodnot koncentrací IgG. Tyto výsledky v každé podskupině byly obecně konzistentní s výsledky pozorovanými u celkové hodnocené populace. Sekvenční podávání vakcíny Vaxneuvance následované za 6 měsíců vakcínou PPV23 bylo pro všech 15 sérotypů obsažených ve vakcíně Vaxneuvance rovněž imunogenní.

**Tabulka 7: Sérotypově specifické geometrické průměrné hodnoty titrů OPA (OPA GMT) 30 dní po vakcinaci u dospělých pneumokokovou vakcínou dosud nevakcinovaných ve věku 18 až 49 let s rizikovými faktory pneumokokového onemocnění nebo bez nich (Protokol 017)**

Pneumokokový sérotyp	Vaxneuvance (N = 1 133)			13valentní PCV (N = 379)		
	n	Pozorované GMT	95% CI*	n	Pozorované GMT	95% CI*
13 společných sérotypů						
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 dodatečné sérotypy ve vakcíně Vaxneuvance						
22F	1005	3926,5	(3645,9; 4228,7)	320	291,6	(221,8; 383,6)
33F	1014	11627,8	(10824,6; 12490,7)	338	2180,6	(1828,7; 2600,2)

\*Vnitroskupinové 95% CI se získaly exponenciací CI průměrné hodnoty hodnot přirozeného logaritmu založených na t-distribuci.

N=počet randomizovaných a vakcinovaných účastníků; n=počet účastníků přispívajících k analýze.

CI= interval spolehlivosti; cLDA=omezená analýza longitudinálních dat; GMT= geometrické průměrné hodnoty titrů (1/ředění);

OPA=opsonofagocytární aktivita; PCV=pneumokoková konjugovaná vakcína.

### Sekvenční podání pneumokokových vakcín u dospělých

Sekvenční podávání vakcíny Vaxneuvance následované vakcínou PPV23 bylo hodnoceno v Protokolu 016, Protokolu 017 (viz bod 5.1, Pneumokokovou vakcínou dosud nevakcinovaní dospělí) a Protokolu 018 (viz bod 5.1, Dospělí s virem HIV).

Ve dvojité zaslepené, aktivním komparátorem kontrolované studii (Protokol 016) bylo 652 pneumokokovou vakcínou dosud nevakcinovaných subjektů ve věku  $\geq 50$  let randomizováno do skupiny, již se podala vakcína Vaxneuvance, nebo do skupiny, již se podala 13valentní pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína a následně o rok později PPV23.

Po vakcinaci PPV23 byly geometrické průměrné hodnoty titrů OPA a geometrické průměrné hodnoty koncentrací IgG mezi těmito dvěma vakcinačními skupinami pro všech 15 sérotypů přítomných ve vakcíně Vaxneuvance srovnatelné.

Imunitní odpovědi vyvolané vakcínou Vaxneuvance přetrvávaly až 12 měsíců po vakcinaci, hodnoceno pomocí geometrické průměrné hodnoty titrů OPA a geometrické průměrné hodnoty koncentrací IgG. Sérotypově specifické geometrické průměrné hodnoty titrů OPA v čase klesaly, jelikož byly ve 12. měsíci nižší než ve 30. dni, ale u všech sérotypů obsažených ve vakcíně Vaxneuvance nebo ve 13valentní pneumokokové polysacharidové konjugované vakcíně setrvaly nad výchozími hodnotami. Geometrické průměrné hodnoty titrů OPA a geometrické průměrné hodnoty koncentrací IgG byly mezi intervenčními skupinami ve 12. měsíci pro všech 13 společných sérotypů obecně srovnatelné a u příjemců vakcíny Vaxneuvance pro 2 dodatečné sérotypy byly vyšší.

### Dospělí s předchozí vakcinací proti pneumokokům

Ve dvojitě zaslepené, deskriptivní studii (Protokol 007) bylo 253 subjektů ve věku  $\geq 65$  let, kteří byli předtím vakcinováni PPV23 nejméně jeden rok před vstupem do studie, randomizováno do skupiny očkované vakcínou Vaxneuvance nebo do skupiny vakcinované 13valentní pneumokokovou polysacharidovou konjugovanou vakcínou.

Geometrické průměrné hodnoty koncentrací IgG a geometrické průměrné hodnoty titrů OPA byly mezi těmito dvěma vakcinačními skupinami pro 13 společných sérotypů srovnatelné a pro 2 dodatečné sérotypy vyšší ve skupině vakcinované vakcínou Vaxneuvance.

V klinické studii, ve které byla podána jiná PCV vakcína  $\leq 1$  rok po podání PPV23, byly u běžných sérotypů pozorovány snížené imunitní reakce ve srovnání s imunitními odpověďmi pozorovanými při podávání PCV vakcíny buď samostatně, nebo před podáním PPV23. Klinický význam tohoto jevu není znám.

### Klinická imunogenita u zvláštních skupin pacientů

#### Děti s virem HIV

Ve dvojitě zaslepené popisné studii (Protokol 030) byla vakcína Vaxneuvance hodnocena u 203 dětí ve věku 6 až méně než 18 let s virem HIV. Z těchto dětí mělo 17 (8,4 %) dětí počty T-lymfocytů CD4+  $< 500$  buněk/ $\mu$ l a hodnotou RNA HIV v plasmě  $< 50\,000$  kopií/ml. V této studii bylo randomizováno 407 účastníků do skupiny, která dostala jednu dávku buď vakcíny Vaxneuvance nebo 13valentní pneumokokové konjugované vakcíny, o 2 měsíce později následovala polyvalentní pneumokoková vakcína 23 (PPV 23). Vakcína Vaxneuvance byla imunogenní při hodnocení pomocí sérotypově specifických geometrických středních hodnot koncentrací IgG a geometrických středních hodnot titrů OPA 30 dní po vakcinaci pro všech 15 sérotypů obsažených ve vakcíně Vaxneuvance. Sérotypově specifické geometrické střední hodnoty koncentrací IgG a geometrické střední hodnoty titrů OPA byly pro 13 společných sérotypů obecně srovnatelné a vyšší pro 2 dodatečné sérotypy (22F a 33F). Po sekvenčním podání s vakcínou PPV 23 byly 30 dní po vakcinaci pro všech 15 sérotypů obsažených ve vakcíně Vaxneuvance mezi oběma vakcinačními skupinami geometrické střední hodnoty koncentrací IgG a geometrické střední hodnoty titrů OPA obecně srovnatelné.

#### Dospělí s virem HIV

Ve dvojitě zaslepené, deskriptivní studii (Protokol 018) bylo 302 pneumokokovou vakcínou dosud neočkovaných subjektů ve věku  $\geq 18$  let s virem HIV s počty T-lymfocytů CD4+  $\geq 50$  buněk/ $\mu$ l a plasmatickou ribonukleovou kyselinou (RNA) HIV  $< 50\,000$  kopií/ml randomizováno do skupiny vakcinované vakcínou Vaxneuvance nebo do skupiny vakcinované 13valentní pneumokokovou polysacharidovou konjugovanou vakcínou, o 2 měsíce později následovala PPV23. Většina účastníků měla počty T-lymfocytů CD4+  $\geq 200$  buněk/ $\mu$ l; 4 (1,3 %) účastníci měli počty T-lymfocytů CD4+  $\geq 50$  až  $< 200$  buněk/ $\mu$ l, 152 (50,3 %) účastníků mělo počty T-lymfocytů CD4+  $\geq 200$  až  $< 500$  buněk/ $\mu$ l a 146 (48,3 %) účastníků mělo počty T-lymfocytů CD4+  $\geq 500$  buněk/ $\mu$ l.

Vakcína Vaxneuvance vykazala imunitní odpovědi pro všech 15 sérotypů obsažených ve vakcíně, hodnoceno 30 dní po vakcinaci pomocí geometrické průměrné hodnoty titrů OPA a geometrické průměrné hodnoty koncentrací IgG. Imunitní odpovědi pozorované u účastníků infikovaných virem HIV byly trvale nižší ve srovnání se zdravými účastníky, ale srovnatelné pro obě vakcinované skupiny, kromě sérotypu 4. Geometrické průměrné hodnoty titrů OPA a geometrické průměrné hodnoty koncentrací IgG pro sérotyp 4 byly nižší pro vakcínu Vaxneuvance. Po sekvenčním podání s PPV23 byly geometrické průměrné hodnoty titrů OPA a geometrické průměrné hodnoty koncentrací IgG mezi těmito dvěma vakcinačními skupinami pro všech 15 sérotypů obecně srovnatelné.

#### Děti se srpkovitou anémií

Ve dvojitě zaslepené popisné studii (Protokol 023) byla vakcína Vaxneuvance hodnocena u dětí ve věku 5 až méně než 18 let se srpkovitou anémií. Pacientům randomizovaným do této studie mohla být podána rutinní pneumokoková vakcína během prvních dvou let života, ale nebyla jim podána pneumokoková vakcína během 3 let před vstupem do této studie. Všech 104 účastníků bylo

randomizováno v poměru 2:1 do skupiny, která dostala jednu dávku buď vakcíny Vaxneuvance nebo 13valentní pneumokokové konjugované vakcíny. Vakcína Vaxneuvance byla imunogenní při hodnocení pomocí sérotypově specifických geometrických středních hodnot koncentrací IgG a geometrických středních hodnot titerů OPA 30 dní po vakcinaci pro všech 15 sérotypů obsažených ve vakcíně Vaxneuvance. Sérotypově specifické geometrické střední hodnoty koncentrací IgG a geometrické střední hodnoty titerů OPA byly pro 13 společných sérotypů obecně srovnatelné a pro 2 dodatečné sérotypy (22F a 33F) vyšší.

#### *Děti a dospělí, kterým byly transplantovány hematopoetické kmenové buňky*

Ve dvojité zaslepené, popisné studii (Protokol 022) byla hodnocena vakcína Vaxneuvance u dospělých a dětí ve věku  $\geq 3$  let, kteří podstoupili alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk (allo-HSCT) 3 až 6 měsíců před zařazením. V této studii bylo randomizováno 277 účastníků, kteří dostali 3 dávky buď vakcíny Vaxneuvance nebo 13valentní pneumokokové konjugované vakcíny s měsíčním odstupem mezi dávkami. Dvanáct měsíců po allo-HSCT obdrželi účastníci bez chronické reakce štěpu proti hostiteli (cGvHD) jednu dávku 23valentní pneumokokové polysacharidové vakcíny a účastníci s chronickou reakcí štěpu proti hostiteli obdrželi čtvrtou dávku buď vakcíny Vaxneuvance nebo 13valentní pneumokokové konjugované vakcíny. Vakcína Vaxneuvance byla imunogenní pro všech 15 ve vakcíně obsažených sérotypů u příjemců allo-HSCT, hodnoceno pomocí geometrických středních hodnot koncentrací IgG a geometrických středních hodnot titerů OPA 30 dní po třetí dávce vakcíny Vaxneuvance. Sérotypově specifické geometrické střední hodnoty koncentrací IgG a geometrické střední hodnoty titerů OPA byly obecně srovnatelné mezi dvěma vakcinačními skupinami pro 13 společných sérotypů a vyšší u vakcíny Vaxneuvance pro dva dodatečné sérotypy (22F a 33F). Podobně u účastníků, kteří obdrželi po 12 měsících od allo-HSCT buď vakcínu Vaxneuvance nebo 13valentní pneumokokovou konjugovanou vakcínu, byly 30 dní po vakcinaci geometrické střední hodnoty koncentrací IgG a geometrické střední hodnoty titerů OPA mezi dvěma vakcinačními skupinami obecně srovnatelné pro 13 společných sérotypů a vyšší u vakcíny Vaxneuvance pro dva dodatečné sérotypy (22F a 33F). U účastníků, kteří obdrželi po 12 měsících od allo-HSCT 23valentní pneumokokovou polysacharidovou vakcínu, byly 30 dní po vakcinaci geometrické střední hodnoty koncentrací IgG a geometrické střední hodnoty titerů OPA mezi dvěma vakcinačními skupinami obecně srovnatelné pro všech 15 sérotypů obsažených ve vakcíně Vaxneuvance.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Neuplatňuje se.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Údaje z neklinické studie žádné riziko pro lidi na základě konvenčních studií toxicity opakovaných dávek a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily.

Vakcína Vaxneuvance podaná potkaním samicím neměla žádný vliv na páření, fertilitu, embryo/fetální vývoj ani na vývoj potomstva.

Vakcína Vaxneuvance podaná potkaním březím samicím vedla k detekovatelným protilátkám proti všem 15 sérotypům u potomstva, což se dá přisoudit získání mateřských protilátek přenosem přes placentu během březosti a případně laktací.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Chlorid sodný (NaCl)

L-histidin

Polysorbát 20

Voda pro injekci

Adjuvans viz bod 2.

## **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tato vakcína mísená s jinými léčivými přípravky.

## **6.3 Doba použitelnosti**

30 měsíců

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Vakcína Vaxneuvance má být po vyjmutí z chladničky podána co nejdříve.

V případě, že dojde k dočasným teplotním výkyvům, údaje o stabilitě ukazují, že vakcína Vaxneuvance je stabilní při teplotách do 25 °C po dobu 48 hodin.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

0,5 ml suspenze v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s pístovou zátkou (bezlatexová brombutylová pryž) a krytem hrotu (bezlatexová styrenbutadienová pryž).

Velikosti balení po 1 nebo 10 předplněných injekčních stříkačkách buď bez jehel, nebo s 1 samostatnou jehlou nebo se 2 samostatnými jehlami.

Vícečetné balení obsahující 50 (5 balení po 10) předplněných injekčních stříkaček bez jehel.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

- Vakcínu je nutno použít tak, jak se dodává.
- Těsně před použitím držte předplněnou injekční stříkačku horizontálně a rázně ji protřepejte, čímž se získá opalescentní suspenze. Pokud ji nelze resuspendovat, vakcínu nepoužívejte.
- Před podáním suspenzi vizuálně zkontrolujte kvůli výskytu částic a změně barvy. Pokud jsou přítomny částice a/nebo se objeví změna barvy, vakcínu zlikvidujte.
- Pomocí Luer lock konektoru připojte jehlu otáčením po směru hodinových ručiček, dokud nebude jehla k injekční stříkačce pevně připojena.
- Okamžitě aplikujte intramuskulární (i.m.) injekci, nejlépe do anterolaterální části stehna u kojenců nebo do deltového svalu v horní části paže u dětí a dospělých.
- Dávejte pozor, aby nedošlo k poranění náhodným píchnutím o jehlu.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

Nizozemsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

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 PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 13. prosince 2021

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

<{MM/RRRR}>

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ  
LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A  
VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA  
PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**



**A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

MSD International GmbH  
Brinny, Innishannon  
County Cork  
Irsko

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

**B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

- **Úřední propouštění šarží**

Podle článku 114 směrnice 2001/83/ES bude úřední propouštění šarží provádět některá státní laboratoř nebo laboratoř k tomuto účelu určená.

**C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

**D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

<b>Popis</b>	<b>Termín splnění</b>
Studie V114-032: Vyhodnocení účinnosti V114 v prevenci pneumokokového akutního zánětu středního ucha (AOM) u dětí způsobeného pneumokokovým sérotypem obsaženým ve vakcíně (VT).	Závěrečná zpráva o studii do Q2 2027

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### TEXT NA KRABÍČCE – Předplněná stříkačka

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vaxneuvance injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce  
pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (15valentní, adsorbovaná)

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje po 2 µg pneumokokových polysacharidů sérotypů 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F a po 4 µg sérotypu 6B konjugovaných s proteinovým nosičem CRM<sub>197</sub>, adsorbovaných na adjuvans fosforečnanu hlinitém. Jedna dávka obsahuje 125 µg Al<sup>3+</sup>.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: NaCl, L-histidin, polysorbát 20, voda pro injekci

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

##### Injekční suspenze

1 předplněná injekční stříkačka (0,5 ml) bez jehly

10 předplněných injekčních stříkaček (0,5 ml) bez jehly

1 předplněná injekční stříkačka (0,5 ml) + 1 samostatná jehla

10 předplněných injekčních stříkaček (0,5 ml) + 10 samostatných jehel

1 předplněná injekční stříkačka (0,5 ml) + 2 samostatné jehly

10 předplněných injekčních stříkaček (0,5 ml) + 20 samostatných jehel

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Těsně před použitím rázně protřepejte.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intramuskulární podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/21/1591/001 - balení po 1 ks bez jehly  
EU/1/21/1591/002 - balení po 10 ks bez jehly  
EU/1/21/1591/003 - balení po 1 ks + 1 samostatná jehla  
EU/1/21/1591/004 - balení po 10 ks + 10 samostatných jehel  
EU/1/21/1591/005 - balení po 1 ks + 2 samostatné jehly  
EU/1/21/1591/006 - balení po 10 ks + 20 samostatných jehel

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

**VNITŘNÍ KRABÍČKA BEZ BLUE BOXU – Vícečetné balení**

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vaxneuvance injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce  
pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (15valentní, adsorbovaná)

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje po 2 µg pneumokokových polysacharidů sérotypů 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F a po 4 µg sérotypu 6B konjugovaných s proteinovým nosičem CRM<sub>197</sub>, adsorbovaných na adjuvans fosforečnanu hlinitém. Jedna dávka obsahuje 125 µg Al<sup>3+</sup>.

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: NaCl, L-histidin, polysorbát 20, voda pro injekci

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

#### **Injekční suspenze**

10 předplněných injekčních stříkaček (0,5 ml) bez jehel. Součást vícečetného balení, nelze prodávat samostatně.

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Těsně před použitím rázně protřepejte.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intramuskulární podání

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.  
Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabíčce, aby byl přípravek chráněn před světlem.



**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/21/1591/007

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

Nevyžaduje se.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

Nevyžaduje se.

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### VNĚJŠÍ KRABÍČKA S BLUE BOXEM – Vícečetné balení

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Vaxneuvance injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce  
pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (15valentní, adsorbovaná)

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje po 2 µg pneumokokových polysacharidů sérotypů 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F a po 4 µg sérotypu 6B konjugovaných s proteinovým nosičem CRM<sub>197</sub>, adsorbovaných na adjuvans fosforečnanu hlinitém. Jedna dávka obsahuje 125 µg Al<sup>3+</sup>.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: NaCl, L-histidin, polysorbát 20, voda pro injekci

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

**Injekční suspenze**

Vícečetné balení: 50 (5 balení po 10) předplněných injekčních stříkaček (0,5 ml) bez jehel.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Těsně před použitím rázně protřepejte.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Intramuskulární podání

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.  
Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabíčce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/21/1591/007 50 předplněných injekčních stříkaček bez jehel (5 balení po 10)

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**TEXT NA ŠTÍTKU – Předplněná stříkačka**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Vaxneuvance

pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (15valentní, adsorbovaná)

i.m. injekce

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím rázně protřepejte.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

1 dávka (0,5 ml)

**6. JINÉ**

MSD

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro pacienta

### Vaxneuvance injekční suspenze v předplněné injekční stříkačce pneumokoková polysacharidová konjugovaná vakcína (15valentní, adsorbovaná)

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás nebo Vašeho dítěte vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám nebo Vašemu dítěti bude tato vakcína podána, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tato vakcína byla předepsána výhradně Vám nebo Vašemu dítěti. Nedávejte ji žádné další osobě.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je vakcína Vaxneuvance a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám nebo Vašemu dítěti bude vakcína Vaxneuvance podána
3. Jak se vakcína Vaxneuvance podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak vakcínu Vaxneuvance uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je vakcína Vaxneuvance a k čemu se používá

Vakcína Vaxneuvance je pneumokoková vakcína podávaná:

- **dětem ve věku od 6 týdnů do méně než 18 let** s cílem pomoci při ochraně proti nemocem jako je infekce plic (pneumonie), zánět mozkomíšních blan (meningitida) a těžké infekce krve (bakteremie) a infekce ucha (akutní zánět středního ucha),
- **jedincům ve věku 18 let a starším** s cílem pomoci při ochraně proti nemocem jako je infekce plic (pneumonie), zánět mozkomíšních blan (meningitida) a těžké infekce krve (bakteremie), vyvolávanými 15 typy bakterie nazývané *Streptococcus pneumoniae* nebo pneumokokem.

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám nebo Vašemu dítěti bude vakcína Vaxneuvance podána

**Vakcína Vaxneuvance nesmí být podána, jestliže:**

- Vy nebo Vaše dítě jste alergičtí na léčivé látky nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6) nebo na kteroukoli vakcínu obsahující difterický toxin.

#### Upozornění a opatření

Před podáním přípravku Vaxneuvance Vám nebo Vašemu dítěti se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže:

- máte slabý imunitní systém (což znamená, že je tělo méně schopné bránit se infekcím) nebo pokud užíváte Vy nebo Vaše dítě určité léky, které mohou imunitní systém oslabovat (například imunosupresiva nebo steroidy).
- Vy nebo Vaše dítě máte vysokou horečku nebo závažnou infekci. V těchto případech může být vakcinace odložena, dokud se Vy nebo Vaše dítě neuzdravíte. Mírně zvýšená tělesná teplota nebo infekce (například rýma) však samy o sobě důvodem k odložení vakcinace nejsou.

- Vy nebo Vaše dítě máte problémy s krvácením, snadno se Vám nebo Vašemu dítěti dělají modřiny nebo užíváte léky bránící vzniku krevních sraženin.

Informujte svého lékaře, pokud je Vaše dítě kojeneček a narodilo se předčasně (příliš brzy).

Jako je tomu u každé vakcíny, vakcína Vaxneuvance nemusí všechny očkované plně chránit.

### **Další léčivé přípravky/vakcíny a vakcína Vaxneuvance**

Vakcínu Vaxneuvance lze Vašemu dítěti podat současně s jinými rutinními dětskými vakcínami.

U dospělých lze vakcínu Vaxneuvance podat současně s vakcínou proti chřipce (inaktivovanou).

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud:

- Vy nebo Vaše dítě užíváte, v nedávné době jste užívali nebo byste mohli užívat léky na předpis (například imunosupresiva nebo steroidy, které mohou oslabit imunitní systém) nebo jakékoli léky dostupné bez lékařského předpisu.
- Vy nebo Vaše dítě jste v nedávné době dostali nebo máte dostat jinou vakcínu.

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než je Vám tento přípravek podán.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Vakcína Vaxneuvance nemá na schopnost řídit a obsluhovat stroje žádný nebo má jen zanedbatelný vliv. Nicméně některé účinky uvedené v bodě 4.8 „Nežádoucí účinky“ mohou dočasně ovlivnit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **Vakcína Vaxneuvance obsahuje sodík**

Tato vakcína obsahuje méně než 1 mmol (23 miligramů) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **3. Jak se vakcína Vaxneuvance podává**

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud Vám nebo Vašemu dítěti v minulosti již byla pneumokoková vakcína podána.

Vakcínu Vaxneuvance Vám podá Váš lékař nebo zdravotní sestra do svalu paže nebo do svalu paže či stehna vašeho dítěte.

### **Kojenci a děti ve věku od 6 týdnů do méně než 2 let**

Vašemu dítěti má být podán počáteční cyklus 2 injekcí vakcíny, následovaný posilovací dávkou.

- První injekci lze podat již ve věku 6 týdnů.
  - Druhá injekce se podává o 2 měsíce později.
  - Třetí (posilovací) injekce se podává mezi 11. a 15. měsícem věku.
- Bude Vám sděleno, kdy se máte s dítětem dostavit k podání každé injekce.

Podle oficiálních doporučení platných ve Vaší zemi může Váš poskytovatel zdravotní péče použít alternativní cyklus 3 injekcí následovaných posilovací dávkou. K získání dalších informací se prosím obraťte na svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru.

### **Předčasně narození kojenci (narození před 37. týdnem těhotenství)**

Vašemu dítěti má být podán počáteční cyklus 3 injekcí vakcíny, následovaný posilovací dávkou.

- První injekci lze podat již ve věku 6 týdnů.
- Druhá a třetí injekce se podává po první injekci s intervalem 4 až 8 týdnů mezi dávkami.
- Čtvrtá (posilovací) injekce se podává mezi 11. a 15. měsícem věku.

### **Kojenci, děti a dospívající zahajující vakcinaci ve věku 7 měsíců nebo později**

**Kojenci ve věku od 7 do méně než 12 měsíců** by měli dostat celkem 3 injekce. První dvě injekce se podávají s odstupem nejméně jednoho měsíce. Třetí (posilovací) injekce se podává po dosažení 12 měsíců věku a nejméně 2 měsíce po druhé injekci.

**Děti ve věku od 12 měsíců do méně než 2 let** by měly dostat celkem 2 injekce. Tyto dvě injekce se podávají s odstupem nejméně 2 měsíců.

**Děti a dospívající ve věku od 2 do méně než 18 let** by měli dostat 1 injekci.

### **Dospělí**

Dospělí by měli dostat 1 injekci.

### **Zvláštní skupiny pacientů**

Jedincům, kteří mají jedno nebo více základních onemocnění, která u nich zvyšují riziko pneumokokového onemocnění (jako jsou lidé se srpkovitou anémií nebo s virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV) nebo po transplantaci kmenových buněk), může být podána jedna nebo více injekcí vakcíny Vaxneuvance.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání vakcíny Vaxneuvance, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny vakcíny může mít i tato vakcína Vaxneuvance nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud Vy nebo Vaše dítě máte příznaky alergické reakce, ihned vyhledejte lékařskou péči; takové příznaky mohou zahrnovat:

- sípání nebo dýchací obtíže
- otok obličeje, rtů nebo jazyka
- kopřivku
- vyrážku.

Po použití vakcíny Vaxneuvance u kojenců, dětí a dospívajících lze pozorovat následující nežádoucí účinky:

**Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- horečka (teplota 38 °C nebo vyšší u jedinců ve věku 6 týdnů až méně než 2 roky)
- podrážděnost (u jedinců ve věku 6 týdnů až méně než 2 roky)
- malátnost (u jedinců ve věku 6 týdnů až méně než 2 roky)
- bolest, zarudnutí nebo otok v místě aplikace injekce
- snížení chuti k jídlu (u jedinců ve věku 6 týdnů až méně než 2 roky)
- zduření v místě aplikace injekce (u jedinců ve věku 6 týdnů až méně než 2 roky)
- bolesti svalů (u jedinců ve věku 2 roky až méně než 18 let)
- pocit únavy (u jedinců ve věku 2 roky až méně než 18 let)
- bolest hlavy (u jedinců ve věku 2 roky až méně než 18 let)

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- zduření v místě aplikace injekce (u jedinců ve věku 2 roky až méně než 18 let)
- kopřivka
- horečka (teplota 38 °C nebo vyšší u jedinců ve věku 2 roky až méně než 18 let)
- zvracení (u jedinců ve věku 6 týdnů až méně než 2 roky)
- vyrážka (u jedinců ve věku 6 týdnů až méně než 2 roky)
- podrážděnost (u jedinců ve věku 2 roky až méně než 18 let)
- malátnost (u jedinců ve věku 2 roky až méně než 18 let)



- snížení chuti k jídlu (u jedinců ve věku 2 roky až méně než 18 let)
- modřina v místě aplikace injekce
- pocit na zvracení (u jedinců ve věku 2 roky až méně než 18 let)

**Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- zvracení (u jedinců ve věku 2 roky až méně než 18 let)

**Není známo** (z dostupných údajů nelze určit):

- vyrážka (u jedinců ve věku 2 roky až méně než 18 let)

Po podání vakcíny Vaxneuvance lze u dospělých pozorovat následující nežádoucí účinky:

**Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- bolest, otok nebo zarudnutí v místě aplikace injekce
- pocit únavy
- bolest svalů
- bolest hlavy
- bolest kloubů (u osob ve věku 18 až 49 let).

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- bolest kloubů (u osob ve věku 50 let a starších)
- pocit na zvracení (u osob ve věku 18 až 49 let)
- horečka (u osob ve věku 18 až 49 let)
- svědění v místě aplikace injekce
- závrať (u osob ve věku 18 až 49 let)
- zimnice (u osob ve věku 18 až 49 let).

**Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- horečka (u osob ve věku 50 let a starších)
- teplo v místě aplikace injekce
- modřina v místě aplikace injekce
- závrať (u osob ve věku 50 let a starších)
- pocit na zvracení (u osob ve věku 50 let a starších)
- zvracení
- zimnice (u osob ve věku 50 let a starších)
- vyrážka.

**Vzácné** (mohou postihnout až 1 z 1000 osob):

- alergické reakce jako kopřivka, otok jazyka, zarudnutí a sevření hrdla.

Tyto nežádoucí účinky jsou obvykle mírné a krátkodobé.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás nebo Vašeho dítěte vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak vakcínu Vaxneuvance uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tuto vakcínu po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a na štítku injekční stříkačky za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Vakcínu Vaxneuvance je nutno podat co nejdříve po vyjmutí z chladničky. Nicméně v případech, kdy je vakcína Vaxneuvance dočasně uchovávána mimo chladničku, je stabilní po dobu 48 hodin při teplotách do 25 °C.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co vakcína Vaxneuvance obsahuje

Léčivými látkami jsou:

- bakteriální pneumokokové polysacharidy typu 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F a 33F (2,0 mikrogramy od každého typu);
- bakteriální pneumokokový polysacharid typu 6B (4,0 mikrogramy).

Každý bakteriální polysacharid je spojen s proteinovým nosičem (CRM<sub>197</sub>). Tyto bakteriální polysacharidy a proteinový nosič nejsou živé a nevyvolávají chorobu.

Jedna dávka (0,5 ml) obsahuje přibližně 30 mikrogramů proteinového nosiče adsorbovaného na fosforečnan hlinitý (125 mikrogramů hliníku [Al<sup>3+</sup>]). Fosforečnan hlinitý je ve vakcíně obsažen jako adjuvans. Adjuvans se přidává s cílem zlepšit imunitní odpověď na vakcíny.

Pomocnými látkami jsou chlorid sodný (NaCl), L-histidin, polysorbát 20 a voda pro injekci.

### Jak vakcína Vaxneuvance vypadá a co obsahuje toto balení

Vakcína Vaxneuvance je opalescentní injekční suspenze, dodávaná v jednodávkové předplněné injekční stříkačce (0,5 ml). Vakcína Vaxneuvance je k dispozici ve velikostech balení po 1 ks nebo 10 ks, buď bez jehel, s 1 samostatnou jehlou, nebo se 2 samostatnými jehlami.

Vakcína Vaxneuvance je také k dispozici ve vícečetném balení skládajícího se z 5 balení, každé balení obsahuje 10 předplněných injekčních stříkaček bez jehel.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370.5.2780.247  
msd\_lietuva@merck.com

#### България

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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### **Danmark**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **España**

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

#### **France**

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

#### **Hrvatska**

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

#### **Ireland**

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

#### **Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

#### **Italia**

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

#### **Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)

Tel.: + 36.1.888.5300  
hungary\_msd@merck.com

#### **Malta**

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

#### **Nederland**

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

#### **Norge**

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

#### **Österreich**

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

#### **Polska**

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

#### **Portugal**

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

#### **România**

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

#### **Slovenija**

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

#### **Slovenská republika**

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

#### **Suomi/Finland**

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

#### **Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488

cyprus\_info@merck.com

medicinskinfo@merck.com

### **Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371.67364.224  
msd\_lv@merck.com

### **United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována v MM/RRRR.**

### **Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

### **Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:**

Vakcína Vaxneuvance nesmí být aplikována intravaskulárně.

- Těsně před použitím držte předplněnou injekční stříkačku horizontálně a rázně ji protřepejte, čímž se získá opalescentní suspenze. Pokud ji nelze resuspendovat, vakcínu nepoužívejte.
- Před podáním suspenzi vizuálně zkontrolujte kvůli výskytu částic a změně barvy. Pokud jsou přítomny částice a/nebo se objeví změna barvy, vakcínu zlikvidujte.
- Pomocí Luer lock konektoru připojte jehlu otáčením po směru hodinových ručiček, dokud nebude jehla k injekční stříkačce pevně připojena.
- Okamžitě aplikujte intramuskulární (i.m.) injekci, nejlépe do anterolaterální části stehna u kojenců nebo do deltového svalu v horní části paže u dětí a dospělých.
- Dávejte pozor, aby nedošlo k poranění náhodným píchnutím o jehlu.

Ohledně podání intradermální cestou nejsou k dispozici žádné údaje.

Vakcína Vaxneuvance se nesmí mísit s jinými vakcínami ve stejné injekční stříkačce.

Vakcínu Vaxneuvance lze podat současně s jinými rutinními dětskými vakcínami.

Vakcínu Vaxneuvance lze u dospělých podat současně se sezónní kvadrivalentní vakcínou proti chřipce (štěpený virion, inaktivovaná).

Různé injekční vakcíny je vždy nutno podávat do různých injekčních míst.

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Vakcína Vaxneuvance musí být po vyjmutí z chladničky podána co nejdříve.

V případě, že dojde k dočasným teplotním výkyvům, údaje o stabilitě ukazují, že vakcína Vaxneuvance je stabilní při teplotách do 25 °C po dobu 48 hodin.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.