

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Vaxneuvance injektioneste, suspensio, esitäytetty ruisku

Pneumokokkipolysakkaridirokote, konjugoitu (15-valenttinen, adsorboitu)

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annos (0,5 ml) sisältää:

Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 1 ^{1,2}	2,0 mikrogrammaa
Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 3 ^{1,2}	2,0 mikrogrammaa
Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 4 ^{1,2}	2,0 mikrogrammaa
Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 5 ^{1,2}	2,0 mikrogrammaa
Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 6A ^{1,2}	2,0 mikrogrammaa
Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 6B ^{1,2}	4,0 mikrogrammaa
Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 7F ^{1,2}	2,0 mikrogrammaa
Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 9V ^{1,2}	2,0 mikrogrammaa
Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 14 ^{1,2}	2,0 mikrogrammaa
Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 18C ^{1,2}	2,0 mikrogrammaa
Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 19A ^{1,2}	2,0 mikrogrammaa
Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 19F ^{1,2}	2,0 mikrogrammaa
Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 22F ^{1,2}	2,0 mikrogrammaa
Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 23F ^{1,2}	2,0 mikrogrammaa
Pneumokokkipolysakkaridi, serotyyppi 33F ^{1,2}	2,0 mikrogrammaa

¹Konjugoitu CRM₁₉₇-kantajaproteiiniin. CRM₁₉₇ on kurkkumätätoksiinin myrkytön mutanttimuoto (peräisin *Corynebacterium diphtheriae* -bakteerin C7-kannasta), jota ilmennetään yhdistelmä-DNA-tekniikalla *Pseudomonas fluorescens* -bakteerissa.

²Adsorboitu alumiinifosfaattidjuvanttiin.

Yksi annos (0,5 ml) sisältää 125 mikrogrammaa alumiinia (Al³⁺) ja noin 30 mikrogrammaa CRM₁₉₇-kantajaproteiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

1 annos (0,5 ml) sisältää 1 mg polysorbaatti 20:tä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio (injektioneste)

Rokote on opaalinhohtoinen suspensio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vaxneuvance on tarkoitettu aktiiviseen immunisaatioon *Streptococcus pneumoniae* -bakteerin aiheuttamaa invasiivista tautia, keuhkokuumetta ja äkillistä välikorvatulehdusta vastaan vähintään 6 viikon ikäisille imeväisille ja alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Vaxneuvance on tarkoitettu aktiiviseen immunisaatioon *Streptococcus pneumoniae* -bakteerin aiheuttamaa invasiivista tautia ja keuhkokuumetta vastaan vähintään 18-vuotiaille henkilöille.

Ks. kohdista 4.4 ja 5.1 tietoa suojasta spesifisiä pneumokokkiserotyyppejä vastaan.

Vaxneuvance-rokotteen käytössä on noudatettava virallisia suosituksia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tavanomainen rokotusohjelma 6 viikon – alle 2 vuoden ikäisillä imeväisillä ja lapsilla	
<i>Kahden annoksen perusrokotussarja ja tehosteannos sen jälkeen</i>	Suositteltu immunisaatiosarja koostuu kolmesta 0,5 ml:n Vaxneuvance-annoksesta. Ensimmäinen annos annetaan 6 viikon iästä alkaen ja toinen annos 8 viikkoa myöhemmin. Kolmas annos (tehosteannos) suositellaan annettavaksi 11–15 kuukauden iässä.
<i>Kolmen annoksen perusrokotussarja ja tehosteannos sen jälkeen</i>	On mahdollista käyttää immunisaatiosarjaa, joka koostuu neljästä 0,5 ml:n Vaxneuvance-annoksesta. Tämä perusrokotussarja koostuu 3 annoksesta, joista ensimmäinen annetaan 6 viikon iästä alkaen ja perusrokotussarjan loput annokset 4–8 viikon välein. Neljäs annos (tehosteannos) suositellaan annettavaksi 11–15 kuukauden iässä ja vähintään 2 kuukauden kuluttua kolmannen annoksen antamisesta.
<i>Keskokset (ennen 37. raskausviikkoa syntyneet)</i>	Suositteltu immunisaatiosarja koostuu kolmen annoksen Vaxneuvance-perusrokotussarjasta ja sen jälkeen neljänneestä annoksesta (tehosteannoksesta). Kaikki neljä annosta ovat 0,5 ml:n suuruisia. Tässä sarjassa noudatetaan samaa annostusta kuin annettaessa kolmen annoksen perusrokotussarja ja tehosteannos sen jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).
<i>Aiempi rokotus toisella konjugoidulla pneumokokkrokotteella</i>	Imeväisillä ja lapsilla, joilla immunisaatio on aloitettu toisella konjugoidulla pneumokokkrokotteella, voidaan siirtyä käyttämään Vaxneuvance-valmistetta rokotusohjelman missä tahansa vaiheessa (ks. kohta 5.1).
Täydennysrokotusohjelma (catch-up) 7 kuukauden – alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla	
<i>Rokottamattomat, vähintään 7 kuukauden ja alle 12 kuukauden ikäiset imeväiset</i>	Kolme 0,5 ml:n annosta, joista toinen annetaan vähintään 4 viikkoa ensimmäisen jälkeen. Kolmas annos (tehosteannos) suositellaan annettavaksi yli 12 kuukauden iässä ja vähintään 2 kuukauden kuluttua toisen annoksen antamisesta.
<i>Rokottamattomat, 12 kuukauden – alle 2 vuoden ikäiset lapset</i>	Kaksi 0,5 ml:n annosta, joista toinen annetaan 2 kuukautta ensimmäisen jälkeen.
<i>Rokottamattomat tai ei täysin rokotetut, vähintään 2- ja alle 18-vuotiaat lapset ja nuoret</i>	Yksi annos (0,5 ml). Henkilöille, jotka ovat aiemmin saaneet konjugoidun pneumokokkrokotteen, saa antaa Vaxneuvance-rokotteen aikaisintaan 2 kuukauden kuluttua.
Rokotusohjelma vähintään 18-vuotiailla henkilöillä	
<i>Vähintään 18-vuotiaat henkilöt</i>	Yksi annos (0,5 ml). Uusintarokotuksen tarvetta toisella Vaxneuvance-annoksella ei ole määritetty.

Erityisryhmät

Henkilöille, joilla on vähintään yksi pneumokokkitaudin riskiä suurentava perussairaus (esimerkiksi henkilöille, joilla on sirppisolutauti tai immuunikatoviruksen [HIV] aiheuttama infektio, hematopoieettisen kantasolusiirteen saaneille henkilöille tai immunokompetenteille 18–49-vuotiaille henkilöille, joilla on pneumokokkitaudin riskitekijöitä; ks. kohta 5.1), voidaan antaa yksi tai useampia Vaxneuvance-annoksia.

Pediatriset potilaat (alle 6 viikon ikäiset imeväiset)

Vaxneuvance-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 6 viikon ikäisten imeväisten hoidossa ei ole varmistettu.

Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Rokote annetaan injektiona lihakseen. Suositeltava antopaikka on imeväisillä reiden anterolateraalinen osa ja lapsilla ja aikuisilla olkavarren hartialihäs.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet rokotteen käsittelystä ennen sen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai jollekin difteriatoksoidia sisältävälle rokotteelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Antoreittiin liittyvä varoimi

Vaxneuvance-rokotetta ei saa antaa verisuoneen.

Anafylaksia

Kuten aina injektoitavia rokotteita annettaessa, asianmukaisen hoidon ja valvonnan on aina oltava helposti saatavilla siltä varalta, että rokotuksen jälkeen ilmenee harvinainen anafylaktinen tapahtuma.

Samanaikainen sairaus

Rokotusta on lykättävä, jos henkilöllä on akuutti vaikea kuumetauti tai akuutti infektio. Vähäinen infektio ja/tai matala kuume ei edellytä rokotuksen lykkäämistä.

Trombosytopenia ja hyytymishäiriöt

Kuten muidenkin lihakseen annettavien injektoiden kohdalla, rokotteen antamisessa on noudatettava varovaisuutta henkilöillä, jotka saavat antikoagulanttihoitoa tai joilla on trombosytopenia tai jokin hyytymishäiriö, kuten hemofilia. Tällaisilla henkilöillä saattaa ilmetä verenvuotoa tai mustelmia, kun valmistetta on annettu lihakseen. Vaxneuvance voidaan antaa ihon alle, jos mahdolliset hyödyt ovat selvästi suuremmat kuin riskit (ks. kohta 5.1).

Apnea keskosilla

Apnean mahdollinen riski ja tarve seurata hengitystoimintaa 48–72 tunnin ajan on otettava huomioon, kun perusrokotussarja annetaan hyvin ennenaikaisesti (raskausviikolla 28 tai sitä aiemmin) syntyneille

imeväisille, etenkin jos heillä on esiintynyt hengitystoiminnan kypsymättömyyttä. Rokotuksen hyöty on tällaisilla imeväisillä suuri, joten rokotusta ei yleensä pitäisi jättää antamatta tai lykätä.

Immuunipuutteiset henkilöt

Immuunipuutteisilla henkilöillä vasta-ainevaste aktiiviselle immunisaatiolle saattaa olla heikentynyt riippumatta siitä, johtuuko immuunipuutos immunosuppressiivisesta hoidosta, geenivirheestä, HIV-infektiosta tai muista syistä.

Saatavilla on turvallisuutta ja immunogeenisuutta koskevaa tietoa Vaxneuvance-rokotteen käytöstä henkilöillä, joilla on sirppisolutauti tai HIV-infektio tai jotka ovat saaneet hematopoieettisen kantasolusiirteen (ks. kohta 5.1). Saatavilla ei ole tietoa Vaxneuvance-rokotteen turvallisuudesta ja immunogeenisuudesta henkilöillä, jotka kuuluvat muihin immuunipuutosryhmiin, ja rokottamista on harkittava tapauskohtaisesti.

Suoja

Muiden rokotteiden tavoin Vaxneuvance-rokotteenkaan antaminen ei välttämättä anna suojaa kaikille rokotetuille. Vaxneuvance antaa suojaa vain rokotteessa mukana olevia *Streptococcus pneumoniae* -serotyyppejä vastaan (ks. kohdat 2 ja 5.1).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Polysorbaatti 20

Tämä lääkevalmiste sisältää 1 mg polysorbaatti 20:tä per 0,5 ml:n annos. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Injektoitavat rokotteet on aina annettava eri pistoskohtiin.

Immunosuppressiiviset hoidot saattavat heikentää rokotteiden immuunivasteita.

6 viikon – alle 2 vuoden ikäiset imeväiset ja lapset

Vaxneuvance voidaan antaa samanaikaisesti minkä tahansa seuraavien rokoteantigeenien kanssa: kurkkumätä, jäykkäkouristus, hinkuyskä, polio (serotyypit 1, 2 ja 3), hepatiitti A, hepatiitti B, *Haemophilus influenzae* tyyppi b, tuhkarokko, sikotauti, vihurirokko, vesirokko ja rotavirus, joko monovalentteina rokotteina tai yhdistelmärokotteina.

Vähintään 2- ja alle 18-vuotiaat lapset ja nuoret

Vaxneuvance-rokotteen annosta samanaikaisesti muiden rokotteiden kanssa ei ole tietoja.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin kuumelääkkeiden (ibuprofeenin ja parasetamolin) profylaktisen käytön vaikutusta muiden pneumokokkrokotteiden aikaansaamaan immuunivasteeseen. Tutkimuksesta saatujen tietojen perusteella kuumelääkkeiden antaminen samanaikaisesti tai samana päivänä rokotteen kanssa saattaa heikentää imeväisille annetun rokotussarjan aikaansaamaa immuunivastetta. Kuumelääkkeiden anto ei vaikuttanut 12 kuukauden iässä annetun tehosteannoksen aikaansaamaan vasteeseen. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Aikuiset

Vaxneuvance voidaan antaa samanaikaisesti tetraivalentin kausi-influenssarokotteen (virusfragmentit, inaktivoitu) kanssa. Vaxneuvance-rokotteen annosta samanaikaisesti muiden rokotteiden kanssa ei ole tietoja.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän kokemusta Vaxneuvance-rokotteen käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Vaxneuvance-rokotteen antoa raskauden aikana voidaan harkita vain, jos mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin äidille ja sikiölle koituvat mahdolliset riskit.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Vaxneuvance ihmisen rintamaitoon. Ihmisistä ei ole saatavilla tietoja, joiden perusteella voitaisiin arvioida Vaxneuvance-rokotteen vaikutusta maidoneritykseen, rokotteen erittymistä äidinmaitoon tai rokotteen vaikutuksia imetettävään lapseen. On otettava huomioon imetyksen hyödyt lapsen kehitykselle ja terveydelle, äidin kliininen tarve rokotukselle ja rokotteen tai äidin perussairauden mahdolliset haitalliset vaikutukset imetettävään lapseen. Ennaltaehkäisevien rokotteiden kohdalla perussairaudella tarkoitetaan tilaa, joka altistaa rokotteella ehkäistävälle taudille.

Hedelmällisyys

Saatavilla ei ole tietoa Vaxneuvance-rokotteen vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen. Naarasrotilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Vaxneuvance-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jotkin kohdassa 4.8 mainitut haittavaikutukset saattavat kuitenkin tilapäisesti vaikuttaa kykyyn ajaa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

6 viikon – alle 2 vuoden ikäiset imeväiset ja lapset

Vaxneuvance-rokotteen turvallisuutta terveillä imeväisillä, mukaan lukien ennenaikaisesti syntyneillä imeväisillä (ensimmäisen rokotuksen hetkellä vähintään 6 viikon ikäisillä) ja lapsilla (11–15 kuukauden ikäisillä), arvioitiin kolmen tai neljän annoksen rokotussarjana viidessä kliinisessä tutkimuksessa, joissa oli yhteensä 7 229 osallistujaa.

Kaikissa viidessä tutkimuksessa arvioitiin Vaxneuvance-rokotteen turvallisuutta, kun se annettiin samanaikaisesti muiden tavanomaisten lapsuusiässä annettavien rokotteiden kanssa.

Yleisimmät haittavaikutukset ovat $\geq 38^{\circ}\text{C}$:n kuume (75 %), ärtyneisyys (75 %), uneliaisuus (55 %), pistoskohdan kipu (44 %), pistoskohdan punoitus (42 %), ruokahalun väheneminen (38 %), pistoskohdan kovettuma (28 %) ja pistoskohdan turvotus (28 %). Suurin osa haittavaikutuksista oli lieviä tai keskivaikeita (voimakkuuden tai koon perusteella arvioituna) ja lyhytkestoisia (≤ 3 vuorokautta). Vaikeita reaktioita (määritelmän mukaan reaktioita, jotka aiheuttivat erityisen suurta tuskaisuutta tai kyvyttömyyttä suoriutua tavallisista toimista, tai pistoskohdan reaktio, jonka

koko oli > 8 cm) ilmeni ≤ 4 %:lla imeväisistä ja lapsista minkä tahansa annoksen saamisen jälkeen, lukuun ottamatta ärtymisyyttä, jota ilmeni 11 %:lla tutkittavista.

Vähintään 2- ja alle 18-vuotiaat lapset ja nuoret

Vaxneuvance-rokotteen turvallisuutta terveillä lapsilla ja nuorilla arvioitiin tutkimuksessa, johon osallistui 352 tutkittavaa. Tutkittavat olivat vähintään 2- ja alle 18-vuotiaita, ja heistä 177 sai yhden Vaxneuvance-annoksen. Tässä ikäkohortissa 43 % kaikista tutkittavista oli aiemmin saanut vähemmän serotyyppisiä sisältävän konjugoidun pneumokokkikrokottein.

Yleisimmät haittavaikutukset ovat pistoskohdan kipu (55 %), lihaskipu (24 %), pistoskohdan turvotus (21 %), pistoskohdan punoitus (19 %), väsymys (16 %), päänsärky (12 %), pistoskohdan kovettuma (7 %) ja ≥ 38 °C:n kuume (6 %). Suurin osa haittavaikutuksista oli lieviä tai keskivaikeita (voimakkuuden tai koon perusteella arvioituna) ja lyhytkestoisia (≤ 3 vuorokautta). Vaikeita reaktioita (määritelmän mukaan reaktioita, jotka aiheuttivat erityisen suurta tuskaisuutta tai kyvyttömyyttä suoriutua tavallisista toimista, tai pistoskohdan reaktio, jonka koko oli > 8 cm) ilmeni ≤ 5 %:lla lapsista ja nuorista.

Vähintään 18-vuotiaat aikuiset

Vaxneuvance-rokotteen turvallisuutta terveillä, immunokompetenteilla aikuisilla arvioitiin kuudessa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui 7 136 aikuista, vähintään 18-vuotiaista tutkittavaa. Lisäksi yhteen kliiniseen tutkimukseen osallistui 302 aikuista, vähintään 18-vuotiaista HIV-positiivista tutkittavaa. Vaxneuvance-rokotetta annettiin 5 630 aikuiselle, joista 1 241 oli 18–49-vuotiaita, 1 911 oli 50–64-vuotiaita ja 2 478 vähintään 65-vuotiaita. Vaxneuvance-rokotetta saaneista tutkittavista 1 134 aikuista oli immunokompetentteja 18–49-vuotiaita, joilla pneumokokkitaudin riskitekijöiden määrä oli nolla ($n = 285$), yksi ($n = 620$) tai vähintään kaksi ($n = 229$), ja 152 tutkittavaa oli vähintään 18-vuotiaita, HIV-positiivisia aikuisia.

Yleisimmät haittavaikutukset ovat pistoskohdan kipu (65 %), väsymys (23 %), lihaskipu (21 %), päänsärky (17 %), pistoskohdan turvotus (16 %), pistoskohdan punoitus (11 %) ja nivelkipu (8 %). Suurin osa haittavaikutuksista oli lieviä (voimakkuuden tai koon perusteella arvioituna) ja lyhytkestoisia (≤ 3 vuorokautta). Vaikeita reaktioita (eli määritelmän mukaan tapahtumia, jotka estivät normaaleja päivittäisiä toimia, tai pistoskohdan reaktio, jonka koko oli > 10 cm) ilmeni ≤ 2 %:lla aikuisista koko kliinisessä tutkimusohjelmassa.

Haittavaikutustaulukko

Vaxneuvance-rokotteeseen liittyvät haittavaikutukset, joita koskevat tiedot on saatu kliinisistä tutkimuksista (mukaan otettujen tutkittavien ikä vähintään 6 viikkoa, $N = 10\,996$) ja myyntiluvan myöntämisen jälkeisestä seurannasta, on esitetty alla olevassa taulukossa.

Kaikilla ikäryhmillä raportoidut haittavaikutukset on lueteltu tässä kohdassa elinjärjestelmittäin esiintymistiheyden ja vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä. Esiintymistiheys on määriteltä seuraavasti:

- hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
- yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- melko harvinainen ($\geq 1 / 1\,000$, $< 1/100$)
- harvinainen ($\geq 1 / 10\,000$, $< 1 / 1\,000$)
- hyvin harvinainen ($< 1 / 10\,000$)
- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1: Haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Esiintymistiheys		
		Imeväiset/lapset/nuoret ^o		Aikuiset [†]
		6 viikkoa – < 2 vuotta [†]	2 vuotta – < 18 vuotta [§]	
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet, mukaan lukien kielen turvotus, ohimenevä kasvojen punoitus ja kuristava tunne kurkussa	-	-	Harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahalun väheneminen	Hyvin yleinen	Yleinen	-
Psyykkiset häiriöt	Ärtynäisyys	Hyvin yleinen	Yleinen	-
Hermosto	Uneliaisuus	Hyvin yleinen	Yleinen	-
	Päänsärky	-	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Heitehuimaus	-	-	Melko harvinainen [†]
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	-	Yleinen	Melko harvinainen [†]
	Oksentelu	Yleinen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudokset	Nokkosihottuma	Yleinen	Yleinen	Harvinainen
	Ihottuma	Yleinen	Tuntematon [‡]	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskipu	-	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Nivelkipu	-	-	Yleinen*
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume [‡]	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen [†]
	≥ 39 °C	Hyvin yleinen	-	-
	≥ 40 °C	Yleinen	-	-
	Pistoskohdan kipu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Pistoskohdan punoitus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Pistoskohdan turvotus	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Pistoskohdan kovettuma	Hyvin yleinen	Yleinen	-
	Pistoskohdan nokkosihottuma	Melko harvinainen	-	-
	Väsytys	-	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
	Pistoskohdan kutina	-	-	Yleinen
	Pistoskohdan kuumotus	-	-	Melko harvinainen
	Pistoskohdan mustelma/verenpurkauma	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
	Vilunväristykset	-	-	Melko harvinainen [†]

^oAikuisilta kysyttiin rokotuksen jälkeen päivittäin, oliko heillä ilmennyt paikallisia tai systeemisiä haittavaikutuksia. Paikallisista haittavaikutuksista kysyttiin 5 päivän ajan ja systeemisistä 14 päivän ajan rokotuksen jälkeen.

◊Imeväisten, lasten ja nuorten kohdalla paikallisten ja systeemisten haittavaikutusten ilmenemisestä kysyttiin 14 päivän ajan rokotuksen jälkeen.

[§]Vähintään 2- ja alle 3-vuotiailla kysyttäessä ilmoitetut systeemiset haittavaikutukset erosivat vähintään 3- ja alle 18-vuotiailla tutkittavilla ilmoitetuista. Alle 3-vuotiailla tutkittavilla (Vaxneuvance: N = 32, 13-valenttinen PCV-rokote: N = 28) päivinä 1–14 rokotuksen jälkeen kysyttäessä ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat ruokahalun väheneminen, ärtyneisyys, uneliaisuus ja nokkosihottuma. Vähintään 3- ja alle 18-vuotiailla tutkittavilla päivinä 1–14 rokotuksen jälkeen kysyttäessä ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat väsymys, päänsärky, lihaskipu ja nokkosihottuma.

[†]yleinen 18–49-vuotiailla aikuisilla

[‡]Kliinisissä tutkimuksissa ei todettu haittavaikutuksia, kun Vaxneuvance-rokotetta annettiin terveille lapsille ja nuorille. Erityisryhmissä (sirppisolutauti ja HIV) todettiin kaksi haittavaikutusta.

*hyvin yleinen 18–49-vuotiailla aikuisilla

[‡]määriteltiin > 38 °C:n ruumiinlämmöksi

[†]Perustuu tuloksiin, jotka saatiin 3 589 tutkittavalta ja joista jätettiin pois eri konjugoitujen pneumokokkrokotteiden annoksilla toteutetun yhdistelmäohjelman saaneiden tutkittavien tulokset.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Kliinisissä tutkimuksissa vanhemmat aikuiset (≥ 50 -vuotiaat) ilmoittivat kysyttäessä harvemmin paikallisia ja systeemisiä haittavaikutuksia nuorempiin aikuisiin (18–49-vuotiaat) verrattuna. Tämä ero havaittiin pääasiassa reaktogeenisten haittavaikutusten kohdalla, mukaan lukien pistoskohdan reaktiot (kipu, punoitus ja turvotus), sekä systeemisten reaktioiden, kuten väsymyksen, päänsäryn, lihaskivun, nivelkivun ja kuumeen, kohdalla.

Lisätietoa muista annostus- ja rokotusohjelmista ja erityisryhmistä

Eri konjugoitujen pneumokokkrokotteiden annoksilla toteutettu yhdistelmäohjelma

Vaxneuvance-rokotteen ja 13-valenttisen PCV-rokotteen neljän annoksen yhdistelmäohjelmien turvallisuusprofiilit terveillä imeväisillä ja lapsilla olivat yleisesti vastaavanlaiset kuin neljän annoksen ohjelmilla, jotka toteutettiin joko kokonaan Vaxneuvance-rokotteella tai kokonaan 13-valenttisella PCV-rokotteella (ks. kohta 5.1).

Täydennysrokotusohjelma

Turvallisuutta arvioitiin myös täydennysrokotusohjelmassa 126 terveellä imeväisellä ja lapsella, joiden ikä oli 7 kuukautta – alle 2 vuotta ja jotka saivat kaksi tai kolme Vaxneuvance-annosta sen mukaan, missä iässä heidät otettiin tutkimukseen. Turvallisuusprofiili täydennysrokotusohjelmassa oli yleisesti vastaavanlainen kuin turvallisuusprofiili tavanomaisessa rokotusohjelmassa, joka oli aloitettu 6 viikon iästä alkaen (ks. kohta 5.1).

Lapset ja nuoret, joilla on sirppisolutauti tai HIV-infektio

Turvallisuutta arvioitiin myös 69 lapsella tai nuorella, jotka olivat vähintään 5- ja alle 18-vuotiaita ja joilla oli sirppisolutauti, sekä 203 HIV-positiivisella lapsella tai nuorella, jotka olivat vähintään 6- ja alle 18-vuotiaita; kaikki heistä saivat yhden Vaxneuvance-annoksen. Vaxneuvance-valmisteen turvallisuusprofiili lapsilla, joilla oli kyseisiä sairauksia, oli yleisesti vastaavanlainen kuin terveillä lapsilla (ks. kohta 5.1).

Lapset ja aikuiset, jotka ovat saaneet hematopoieettisen kantasolusiirteen

Turvallisuutta arvioitiin myös 131 aikuisella ja 8 lapsella, jotka olivat vähintään 3-vuotiaita ja jotka olivat saaneet allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirteen 3–6 kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista. Kaikki tutkittavat saivat 1–4 Vaxneuvance-annosta. Vaxneuvance-valmisteen turvallisuusprofiili allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirteen saaneilla oli yleisesti vastaavanlainen kuin terveellä populaatiolla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostuksista ei ole tietoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: rokotteet, pneumokokkrokotteet, ATC-koodi: J07AL02

Vaikutusmekanismi

Vaxneuvance sisältää 15:tä puhdistettua *Streptococcus pneumoniae* -pneumokokkibakteerin kapselipolysakkaridia (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F ja 23F sekä lisäserotyypit 22F ja 33F), joista kukin on konjugoitu kantajaproteiiniin (CRM₁₉₇). Vaxneuvance aikaansaa T-soluista riippuvaisen immuunivasteen ja saa elimistön tuottamaan vasta-aineita, jotka tehostavat pneumokokkien opsonisaatiota, fagosytoosia ja tuhoamista ja suojaavat siten pneumokokkitaudilta.

Luonnollisen *Streptococcus pneumoniae* -altistuksen tai pneumokokkrokotuksen jälkeen kehittyvät immuunivasteet voidaan määrittää mittaamalla opsonofagosyyttistä aktiivisuutta (OPA) ja immunoglobuliini G (IgG) -vasteita. OPA kuvaa toiminnallisia vasta-aineita, ja OPA-arvoa pidetään pneumokokkitautia vastaan kehittyneen suojan tärkeänä immunologisena korvikemittarina aikuisilla. Lapsilla serotyyppispesifistä IgG-vasta-ainepitoisuutta, joka vastaa tasoa $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ WHO:n ELISA-määrittäyksessä (enzyme-linked immunosorbent assay), on käytetty raja-arvona konjugoitujen pneumokokkrokotteiden kliinisessä arvioinnissa.

Kliininen immunogeenisuus terveillä imeväisillä, lapsilla ja nuorilla

Immunogeenisuutta arvioitiin serotyyppispesifisten IgG-vasteosuuksien (niiden tutkittavien osuus, jotka saavuttavat serotyyppispesifisen IgG-pitoisuuden raja-arvon $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$) ja IgG-pitoisuuksien geometrinen keskiarvojen (geometric mean concentration, GMC) perusteella 30 päivän kuluttua perusrokotussarjan saamisesta ja/tai pikkulapsille annettavan (tehoste)annoksen saamisesta. Eräässä tutkittavien alaryhmässä OPA-titterien geometrinen keskiarvo (geometric mean titre, GMT) mitattiin myös 30 päivän kuluttua perusrokotussarjan saamisesta ja/tai pikkulapsille annettavan annoksen saamisesta.

Imeväiset ja lapset, jotka rokotetaan tavanomaisen rokotusohjelman mukaisesti

Kolmen annoksen ohjelma (kahden annoksen perusrokotussarja ja yksi pikkulasten annos)

Kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, jossa käytettiin aktiivista vertailuvalmistetta (tutkimussuunnitelma 025), 1 184 tutkittavaa satunnaistettiin saamaan Vaxneuvance-rokotetta tai 13-valentista PCV-rokotetta kolmen annoksen ohjelmana. Ensimmäiset kaksi annosta annettiin imeväisille 2 kuukauden ja 4 kuukauden iässä (perusrokotussarja), ja kolmas annos annettiin lapsille 11–15 kuukauden iässä (pikkulasten annos). Tutkittavat saivat samanaikaisesti myös muita lapsuusiässä annettavia rokotteita, joihin kuuluivat rotavirusrokote (elävä) imeväisille annettavan perusrokotussarjan yhteydessä ja kurkkumätä-, jäykkäkouristus-, hinkuyskä- (soluton), hepatiitti B- (rDNA), polio- (inaktivoitu), konjugoitu (adsorboitu) *Haemophilus influenzae* tyyppi b -rokote koko rokotusohjelman kaikkien 3 annoksen yhteydessä.

Vaxneuvance saa aikaan immuunivasteita rokotteen kaikille 15 serotyypille IgG-vasteosuuksien, IgG-pitoisuuksien geometrinen keskiarvojen ja OPA-titterien geometrinen keskiarvojen perusteella arvioituna. 30 päivän kuluttua kahden annoksen perusrokotussarjan saamisesta serotyyppispesifisiin

IgG-pitoisuuksiin liittyvät vasteosuudet ja serotyyppispesifisten IgG-pitoisuuksien geometriset keskiarvot olivat Vaxneuvance-rokotetta saaneilla yleisesti vastaavanlaiset kuin 13-valenttista PCV-rokotetta saaneilla rokotteiden 13 yhteisen serotyypin suhteen ja suuremmat kahden lisäserotyypin (22F ja 33F) suhteen (taulukko 2). 30 päivän kuluttua pikkulasten annoksen antamisesta Vaxneuvance on vähintään samanveroinen kuin 13-valenttinen PCV-rokote näiden rokotteiden 13 yhteisen serotyypin suhteen ja parempi kahden lisäserotyypin suhteen, kun arviointi perustuu IgG-vasteosuuteen ja IgG-pitoisuuksien geometrisiin keskiarvoihin (taulukko 3).

Taulukko 2: Serotyyppispesifiset IgG-vasteosuudet ja serotyyppispesifisten IgG-pitoisuuksien geometriset keskiarvot 30 päivän kuluttua kahden annoksen perusrokotussarjan antamisesta (kolmen annoksen ohjelma, tutkimussuunnitelma 025)

Pneumo- kokin serotyyppi	Niiden tutkittavien osuus, joilla IgG-vaste oli ≥ 0,35 µg/ml			IgG-pitoisuuksien GMC-arvot		
	Vaxneuvance (n = 497)	13- valenttinen PCV-rokote (n = 468– 469)	Erotus prosentti- yksikköinä* (Vaxneuvance - 13- valenttinen PCV-rokote) (95 %-n luottamus- väli)*	Vaxneuvance (n = 497)	13- valenttinen PCV- rokote (n = 468– 469)	GMC-arvojen suhde** (Vaxneu- vance / 13- valenttinen PCV-rokote) (95 %-n luottamus- väli)**
	Havaittujen vasteiden prosenttiosuus	Havaittujen vasteiden prosentti- osuus		GMC	GMC	
13 yhteistä serotyyppiä†						
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 lisäserotyyppiä, jotka sisältyvät Vaxneuvance-rokotteeseen						
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)
-----	------	-----	----------------------	------	------	----------------------

* Estimoitu ero ja luottamusväli erotukselle prosenttiyksikköinä perustuvat Miettisen ja Nurmisen menetelmään.

** GMC-arvojen suhde ja luottamusväli laskettiin t-jakauman perusteella käyttäen varianssiestimaattia, joka perustui serotyyppispesifiseen lineaariseen malliin, jossa luonnolliseksi logaritmeiksi muunnetut vasta-ainepitoisuudet toimivat vasteena ja rokotusryhmä yksittäisenä selittäjänä.

† Johtopäätös, että valmiste on vähintään samanveroinen 13 yhteisen serotyypin osalta, perustuu siihen, että 95 %:n luottamusvälin alaraja on IgG-vasteosuusien erotukselle (Vaxneuvance - 13-valenttinen PCV-rokote) > -10 prosenttiyksikköä tai IgG-pitoisuusien GMC-arvojen suhteelle (Vaxneuvance / 13-valenttinen PCV-rokote) > 0,5.

‡ Johtopäätös paremmuudesta kahden lisäserotyypin osalta perustuu siihen, että 95 %:n luottamusvälin alaraja on IgG-vasteosuusien erotukselle (Vaxneuvance - 13-valenttinen PCV-rokote) > 10 prosenttiyksikköä tai IgG-pitoisuusien GMC-arvojen suhteelle (Vaxneuvance / 13-valenttinen PCV-rokote) > 2,0.

n = satunnaistettujen, rokotettujen ja analyysiin otettujen tutkittavien määrä

GMC = pitoisuusien geometrinen keskiarvo (µg/ml); IgG = immunoglobuliini G.

Taulukko 3: Serotyyppispesifiset IgG-vasteosuudet ja serotyyppispesifisten IgG-pitoisuusien geometriset keskiarvot 30 päivän kuluttua pikkulasten annoksen antamisesta (kolmen annoksen ohjelma, tutkimussuunnitelma 025)

Pneumo- kokin serotyyppi	Niiden tutkittavien osuus, joilla IgG vaste oli ≥ 0,35 µg/ml			IgG-pitoisuusien GMC-arvot		
	Vaxneuvance (n = 510–511)	13-valenttinen PCV-rokote (n = 504–510)	Erotus prosentti- yksikköinä* (Vaxneuvance - 13-valenttinen PCV-rokote) (95 %:n luottamus- väli)*	Vaxneuvance (n = 510– 511)	13- valenttinen PCV- rokote (n = 504–510)	GMC-arvojen suhde** (Vaxneuvance / 13-valenttinen PCV-rokote) (95 %:n luottamusväli)**
	Havaittujen vasteiden prosenttiosuus	Havaittujen vasteiden prosenttiosuus		GMC	GMC	
13 yhteistä serotyyppiä†						
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 lisäserotyyppiä, jotka sisältyvät Vaxneuvance-rokotteeseen‡						
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)

* Estimoitu ero ja luottamusväli erotukselle prosenttiyksikköinä perustuvat Miettisen ja Nurmisen menetelmään.

** GMC-arvojen suhde ja luottamusväli laskettiin t-jakauman perusteella käyttäen varianssiestimaattia, joka perustui serotyyppispesifiseen lineaariseen malliin, jossa luonnolliseksi logaritmeiksi muunnetut vasta-ainepitoisuudet toimivat vasteena ja rokotusryhmä yksittäisenä selittäjänä.

† Johtopäätös, että valmiste on vähintään samanveroinen 13 yhteisen serotyypin osalta, perustuu siihen, että 95 %:n luottamusvälin alaraja on IgG-vasteosuusien erotukselle (Vaxneuvance - 13-valenttinen PCV-rokote) > -10 prosenttiyksikköä tai IgG-pitoisuusien GMC-arvojen suhteelle (Vaxneuvance / 13-valenttinen PCV-rokote) > 0,5.

‡ Johtopäätös paremmuudesta kahden lisäserotyypin osalta perustuu siihen, että 95 %:n luottamusvälin alaraja on IgG-vasteosuusien erotukselle (Vaxneuvance - 13-valenttinen PCV-rokote) > 10 prosenttiyksikköä tai IgG-pitoisuusien GMC-arvojen suhteelle (Vaxneuvance / 13-valenttinen PCV-rokote) > 2,0.

n = satunnaistettujen, rokotettujen ja analyysiin otettujen tutkittavien määrä.

GMC = pitoisuusien geometrinen keskiarvo (µg/ml); IgG = immunoglobuliini G.

Lisäksi Vaxneuvance saa aikaan toiminnallisia vasta-aineita yleisesti vastaavalla tavalla mutta hieman pienempinä pitoisuuksina niille 13 serotypille, jotka ovat mukana sekä Vaxneuvance-rokotteessa että 13-valenttissa PCV-rokotteessa, kun arviointiperusteena ovat serotyyppispesifisten OPA-titterien geometriset keskiarvot 30 päivän kuluttua pikkulasten annoksen saamisesta. Tämän hieman pienemmän vasteen kliinistä merkitystä ei tiedetä. OPA-titterien geometriset keskiarvot olivat Vaxneuvance-rokotetta saaneilla suuremmat sekä serotypille 22F että serotypille 33F verrattuna 13-valenttista PCV-rokotetta saaneisiin.

Toisessa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, jossa käytettiin aktiivista vertailuvalmistetta (tutkimussuunnitelma 026), 1 191 tutkittavaa satunnaistettiin saamaan Vaxneuvance-rokotetta tai 13-valenttista PCV-rokotetta kolmen annoksen ohjelmana samanaikaisesti muiden lapsuusiässä annettavien rokotteiden kanssa. Näihin kuuluivat Vaxelis kaikilla kolmella annoksella ja M-M-RvaxPro ja Varivax pikkulasten annoksella. Perusrokotussarja annettiin imeväisille 3 ja 5 kuukauden iässä, jota seurasi pikkulasten annos 12 kuukauden iässä.

Vaxneuvance saa aikaan immuunivasteita rokotteen kaikille 15 serotypille IgG-vasteosuuksien, IgG-pitoisuuksien geometristen keskiarvojen ja OPA-titterien geometristen keskiarvojen perusteella arvioituna. 30 päivän kuluttua pikkulasten annoksen antamisesta Vaxneuvance on vähintään samanveroinen kuin 13-valenttinen PCV-rokote näiden rokotteiden 13 yhteisen serotyypin suhteen ja parempi kahden lisäserotyypin (22F ja 33F) suhteen, kun arviointi perustuu IgG-vasteosuuksiin. Vaxneuvance on myös vähintään samanveroinen kuin 13-valenttinen PCV-rokote näiden rokotteiden 13 yhteisen serotyypin suhteen ja parempi kuin 13-valenttinen PCV-rokote kahden lisäserotyypin suhteen, kun arviointi perustuu IgG-pitoisuuksien geometrisiin keskiarvoihin. Pikkulasten annoksen antamisen jälkeen Vaxneuvance saa aikaan toiminnallisia vasta-aineita (OPA-titterien geometriset keskiarvot) kaikille 15 serotypille yleisesti vastaavalla tavalla kuin 13-valenttinen PCV-rokote.

Neljän annoksen ohjelma (kolmen annoksen perusrokotussarja ja yksi pikkulasten annos)

Neljän annoksen ohjelmaa arvioitiin terveillä imeväisillä yhdessä vaiheen 2 tutkimuksessa ja kolmessa vaiheen 3 tutkimuksessa. Perusrokotussarjan rokotteet annettiin imeväisille 2, 4 ja 6 kuukauden iässä, ja pikkulasten annos annettiin lapsille 12–15 kuukauden iässä.

Kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, jossa käytettiin aktiivista vertailuvalmistetta (tutkimussuunnitelma 029), 1 720 tutkittavaa satunnaistettiin saamaan Vaxneuvance-rokotetta tai 13-valenttista PCV-rokotetta. Tutkittavat saivat samanaikaisesti myös muita lapsuusiässä annettavia rokotteita, joita olivat imeväisten rokotusohjelman aikana HBVaxPro (hepatiitti B -rokote [rekombinantti]), RotaTeq (rotavirusrokote, elävä, suun kautta annettava, pentavalenttinen) ja difteria-, tetanustoksoidi-, hinkuyskä- (soluton, adsorboitu), poliomyeliitti- (inaktivoitu), konjugoitu *Haemophilus b* -rokote (konjugoituna tetanustoksoidiin). Vaxneuvance-rokotteen pikkulasten annoksen kanssa samanaikaisesti annettiin konjugoitua *Haemophilus b* -rokotetta (konjugoituna tetanustoksoidiin), M-M-RvaxPro-rokotetta (eläviä tuhkarokko-, sikotauti- ja vihurirokkovirusia sisältävä rokote), Varivax-rokotetta (eläviä vesirokkovirusia sisältävä rokote) ja Vaqta-rokotetta (inaktivoitu hepatiitti A -rokote).

Vaxneuvance saa aikaan immuunivasteita rokotteen kaikille 15 serotypille IgG-vasteosuuksien, IgG-pitoisuuksien geometristen keskiarvojen ja OPA-titterien geometristen keskiarvojen perusteella arvioituna. 30 päivän kuluttua perusrokotussarjan saamisesta Vaxneuvance on vähintään samanveroinen kuin 13-valenttinen PCV-rokote näiden rokotteiden 13 yhteisen serotyypin osalta IgG-vasteosuuksien perusteella arvioituna (taulukko 4). Vaxneuvance on vähintään samanveroinen kahden lisäserotyypin suhteen, kun arviointiperusteena ovat IgG-vasteosuudet serotyyppijä 22F ja 33F kohtaan Vaxneuvance-rokotetta saaneilla verrattuna vasteosuuteen serotyyppiä 23F kohtaan 13-valenttista PCV-rokotetta saaneilla (pienin vasteosuus kaikkien yhteisten serotyyppien kohdalla lukuun ottamatta serotyyppiä 3), ja erotukset prosenttiyksikköinä ovat 6,7 % (95 %:n luottamusväli 4,6; 9,2) serotyypin 22F kohdalla ja -4,5 % (95 %:n luottamusväli -7,8; -1,3) serotyypin 33F kohdalla.

30 päivän kuluttua perusrokotussarjan saamisesta serotyyppispesifisten IgG-pitoisuuksien geometriset keskiarvot ovat 13-valenttiseen PCV-rokotteeseen verrattuna vähintään samanveroiset 12:lle rokotteiden 13 yhteisestä serotyypistä. IgG-vaste serotyyppiä 6A kohtaan jäi niukasti ennalta

määritettyjen vähintään samanveroisuuden kriteerien alle (0,48 vrt. > 0,5) (taulukko 4). Vaxneuvance on vähintään samanveroinen kuin 13-valenttinen PCV-rokote kahden lisäserotyypin suhteen. Arviointiperusteena ovat serotyyppispesifisten IgG-pitoisuuksien geometriset keskiarvot serotyypeille 22F ja 33F henkilöillä, jotka ovat saaneet Vaxneuvance-rokotetta, verrattuna IgG-pitoisuuden geometriseen keskiarvoon serotyyppille 4 henkilöillä, jotka ovat saaneet 13-valenttista PCV-rokotetta. (Lukuun ottamatta serotyyppiä 3, serotyyppillä 4 on jaetuista serotyypeistä pienin IgG-pitoisuuksien geometrinen keskiarvo.) GMC-arvojen suhteet ovat 3,64 serotyypin 22F kohdalla ja 1,24 serotyypin 33F kohdalla.

Lisäksi Vaxneuvance saa aikaan immuunivasteita molemmissa rokotteissa mukana olevalle serotyyppille 3 ja kahdelle lisäserotyyppille, ja nämä immuunivasteet ovat huomattavasti suurempia kuin 13-valenttisen PCV-rokotteen aikaansaama immuunivaste, kun arviointiperusteena ovat IgG-vasteosuudet ja IgG-pitoisuuksien geometriset keskiarvot 30 päivän kuluttua perusrokotussarjan saamisesta (taulukko 4).

Taulukko 4: Serotyyppispesifiset IgG-vasteosuudet ja serotyyppispesifisten IgG-pitoisuuksien geometriset keskiarvot 30 päivän kuluttua kolmen annoksen perusrokotussarjan antamisesta (neljän annoksen ohjelma, tutkimussuunnitelma 029)

Pneumo- kokin serotyyppi	Niiden tutkittavien osuus, joilla IgG-vaste oli ≥ 0,35 µg/ml			IgG-pitoisuuksien GMC-arvot		
	Vaxneuvance (n = 698– 702)	13-valenttinen PCV-rokote (n = 660–665)	Erotus prosentti- yksikköinä* (Vaxneu- vance - 13- valenttinen PCV- rokote) (95 %:n luottamusväli)*	Vaxneu- vance (n = 698– 702)	13-valent- tinen PCV- rokote (n = 660– 665)	GMC-arvojen suhde** (Vaxneu- vance / 13- valenttinen PCV-rokote) (95 %:n luottamus- väli)**
	Havaittujen vasteiden prosentti- osuus	Havaittujen vasteiden prosenttiosuus		GMC	GMC	
13 yhteistä serotyyppiä†						
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 lisäserotyyppiä, jotka sisältyvät Vaxneuvance-rokotteeseen						
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)

* Estimoitu ero ja luottamusväli erotukselle prosenttiyksikköinä perustuvat Miettisen ja Nurmisen menetelmään.

** GMC-arvojen suhde ja luottamusväli laskettiin t-jakauman perusteella käyttäen varianssiestimaattia, joka perustui serotyyppispesifiseen lineaariseen malliin, jossa luonnollisiksi logaritmeiksi muunnetut vasta-ainepitoisuudet toimivat vasteena ja rokotusryhmä yksittäisenä selittäjänä.

† Johtopäätös, että valmiste on vähintään samanveroinen 13 yhteisen serotyypin osalta, perustuu siihen, että 95 %:n luottamusvälin alaraja on IgG-vasteosuuksien erotukselle (Vaxneuvance - 13-valenttinen PCV-rokote) > -10 prosenttiyksikköä tai IgG-pitoisuuksien GMC-arvojen suhteelle (Vaxneuvance / 13-valenttinen PCV-rokote) > 0,5.

n = satunnaistettujen, rokotettujen ja analyysiin otettujen tutkittavien määrä.

GMC = pitoisuuksien geometrinen keskiarvo (µg/ml); IgG = immunoglobuliini G.

30 päivän kuluttua pikkulasten annoksen saamisesta serotyyppispesifisten IgG-pitoisuuksien geometriset keskiarvot ovat Vaxneuvance-rokotetta saaneilla vähintään samanveroiset kuin 13-valenttista PCV-rokotetta saaneilla kaikkien 13 yhteisen serotyypin suhteen ja kahden lisäserotyypin suhteen, kun arviointiperusteena ovat IgG-pitoisuuksien geometriset keskiarvot serotypeille 22F ja 33F Vaxneuvance-rokotetta saaneilla verrattuna IgG-pitoisuuden geometriseen keskiarvoon serotyypille 4 niillä, jotka saivat 13-valenttista PCV-rokotetta (pienin IgG-pitoisuuksien geometrinen keskiarvo kaikkien yhteisten serotyyppien kohdalla lukuun ottamatta serotyyppiä 3), ja GMC-arvojen suhteet ovat 4,69 serotyypin 22F kohdalla ja 2,59 serotyypin 33F kohdalla (taulukko 5).

Vaxneuvance saa aikaan immuunivasteita molemmissa rokotteissa mukana olevalle serotyypille 3 ja kahdelle lisäserotyypille, ja nämä immuunivasteet ovat huomattavasti suurempia kuin 13-valenttisen PCV-rokotteen aikaansaama immuunivaste, kun arviointiperusteena ovat IgG-vasteosuudet ja IgG-pitoisuuksien geometriset keskiarvot 30 päivän kuluttua pikkulasten annoksen saamisesta (taulukko 5).

Taulukko 5: Serotyyppispesifiset IgG-vasteosuudet ja serotyyppispesifisten IgG-pitoisuuksien geometriset keskiarvot 30 päivän kuluttua pikkulasten annoksen antamisesta (neljän annoksen ohjelma, tutkimussuunnitelma 029)

Pneumo- kokin serotyyppi	Niiden tutkittavien osuus, joilla IgG vaste oli ≥ 0,35 µg/ml			IgG-pitoisuuksien GMC-arvot		
	Vaxneuvance (n = 712– 716)	13- valenttinen PCV-rokote (n = 677– 686)	Erotus prosentti- yksikköinä* (Vaxneuvance - 13-valenttinen PCV-rokote) (95 %:n luottamusväli)*	Vaxneuvance (n = 712– 716)	13- valenttinen PCV- rokote (n = 677–686)	GMC-arvojen suhde** (Vaxneuvance / 13-valenttinen PCV-rokote) (95 %:n luottamus- väli)**
	Havaittujen vasteiden prosentti- osuus	Havaittujen vasteiden prosentti- osuus		GMC	GMC	
13 yhteistä serotyyppiä†						
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 lisäserotyyppiä, jotka sisältyvät Vaxneuvance-rokotteeseen						
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)

* Estimoitu ero ja luottamusväli erotukselle prosenttiyksikköinä perustuvat Miettisen ja Nurmisen menetelmään.

** GMC-arvojen suhde ja luottamusväli laskettiin t-jakauman perusteella käyttäen varianssiestimaattia, joka perustui serotyyppispesifiseen lineaariseen malliin, jossa luonnollisiksi logaritmeiksi muunnetut vasta-ainepitoisuudet toimivat vasteena ja rokotusryhmä yksittäisenä selittäjänä.

† Johtopäätös, että valmiste on vähintään samanveroinen 13 yhteisen serotyypin osalta, perustuu siihen, että 95 %:n luottamusvälin alaraja on IgG-pitoisuuksien GMC-arvojen suhteelle (Vaxneuvance / 13-valenttinen PCV-rokote) > 0,5.

n = satunnaistettujen, rokotettujen ja analyysiin otettujen tutkittavien määrä.

GMC = pitoisuuksien geometrinen keskiarvo (µg/ml); IgG = immunoglobuliini G.

Vaxneuvance saa aikaan toiminnallisia vasta-aineita yleisesti vastaavanlaisesti mutta hieman pienempinä pitoisuuksina niille 13 serotypille, jotka ovat mukana sekä Vaxneuvance-rokotteessa että 13-valenttisessa PCV-rokotteessa, kun arviointiperusteena ovat serotyyppispesifisten OPA-titterien geometriset keskiarvot 30 päivän kuluttua perusrokotussarjan saamisesta ja pikkulasten annoksen saamisesta. Tämän hieman pienemmän vasteen kliinistä merkitystä ei tiedetä. OPA-titterien geometriset keskiarvot olivat Vaxneuvance-rokotetta saaneilla suuremmat sekä serotypille 22F että serotypille 33F verrattuna 13-valenttista PCV-rokotetta saaneisiin.

Imeväiset ja lapset, joiden rokotusohjelmassa on yhdistetty eri konjugoituja pneumokokkrokotteita
Kaksoissokkoutetussa, kuvailevassa tutkimuksessa, jossa käytettiin aktiivista vertailuvalmistetta (tutkimussuunnitelma 027), 900 tutkittavaa satunnaistettiin suhteessa 1:1:1:1 johonkin viidestä rokotusryhmästä, joissa he saivat konjugoituja pneumokokkrokotteita joko koko annostusohjelman samalla rokotteella tai niin, että rokotusohjelmaan yhdistettiin eri konjugoituja pneumokokkrokotteita. Kahdessa rokotusryhmässä tutkittavat saivat 4 annoksen ohjelman joko Vaxneuvance-rokotetta tai 13-valenttista PCV-rokotetta. Kolmessa muussa rokotusryhmässä rokotussarja aloitettiin 13-valenttisella PCV-rokotteella, josta siirryttiin Vaxneuvance-rokotteeseen annoksen 2, annoksen 3 tai annoksen 4 kohdalla. Tutkittavat saivat samanaikaisesti myös muita lapsuusiässä annettavia rokotteita, joihin kuuluivat HBVaxPro (hepatiitti B -rokote [rekombinantti]) ja RotaTeq (rotavirusrokote, elävä, suun kautta annettava, pentavalenttinen). Serotyyppispesifisten IgG-pitoisuuksien geometriset keskiarvot 30 päivän kuluttua pikkulasten annoksen saamisesta olivat rokotteiden 13 yhteiselle serotypille yleisesti vastaavanlaiset sekä tutkittavilla, joiden rokotusohjelmaan kuului sekä Vaxneuvance-rokotetta että 13-valenttista PCV-rokotetta, että tutkittavilla, jotka saivat koko annostusohjelman 13-valenttisella PCV-rokotteella, kun arviointiperusteena oli IgG-pitoisuuksien geometristen keskiarvojen suhde. Serotyyppinä 22F ja 33F kohtaan todettiin kehittyneen enemmän vasta-aineita vain silloin, kun vähintään yksi annos Vaxneuvance-rokotetta annettiin imeväisille annetun perusrokotussarjan osana ja pikkulapsi-iässä.

Immunogeenisuus keskosilla

Immuunivasteet (serotyyppispesifiset IgG-pitoisuudet ja OPA-titterit) imeväisikäisillä keskosilla, jotka saivat 4 annosta konjugoitua pneumokokkrokotetta neljässä kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, joissa käytettiin aktiivista vertailuvalmistetta (tutkimussuunnitelmat 025, 027, 029 ja 031), vastasivat yleisesti immuunivasteita, jotka todettiin koko terveiden imeväisten ryhmässä näissä tutkimuksissa (joihin osallistui sekä keskosia että täysiaikaisina syntyneitä imeväisiä).

Täydennysrokotusohjelma imeväisillä, lapsilla ja nuorilla

Kaksoissokkoutetussa, kuvailevassa tutkimuksessa, jossa käytettiin aktiivista vertailuvalmistetta (tutkimussuunnitelma 024), 606 lasta, jotka joko eivät olleet saaneet aiemmin pneumokokkrokotetta tai eivät olleet täysin rokotettuja tai olivat saaneet koko annostusohjelman vähemmän serotyyppinä sisältävällä konjugoidulla pneumokokkrokotteella, satunnaistettiin saamaan 1–3 annosta Vaxneuvance-rokotetta tai 13-valenttista PCV-rokotetta kolmessa eri ikäkohortissa (ikä 7–11 kuukautta, 12–23 kuukautta tai 24 kuukautta – alle 18 vuotta) iänmukaista ohjelmaa noudattaen. Täydennysrokotus Vaxneuvance-rokotteella sai aikaan 7 kuukauden – alle 18 vuoden ikäisillä lapsilla immuunivasteita, jotka olivat vastaavanlaiset kuin 13-valenttisella PCV-rokotteella rokotteiden yhteisten serotyyppien osalta ja suuremmat kuin 13-valenttisella PCV-rokotteella lisäserotyyppien 22F ja 33F osalta. Kussakin ikäkohortissa serotyyppispesifisten IgG-pitoisuuksien geometriset keskiarvot 30 päivän kuluttua viimeisen rokoteannoksen saamisesta olivat yleisesti vastaavanlaiset eri rokotusryhmissä rokotteiden 13 yhteiselle serotypille ja Vaxneuvance-rokotteella suuremmat kahdelle Vaxneuvance-rokotteessa mukana olevalle lisäserotypille.

Immuunivasteet imeväisillä ja lapsilla, joille rokotetta annettiin ihon alle

Kaksoissokkoutetussa, kuvailevassa tutkimuksessa, jossa käytettiin aktiivista vertailuvalmistetta (tutkimussuunnitelma 033), 694 tervettä japanilaista 2–6 kuukauden ikäistä imeväistä satunnaistettiin saamaan neljän annoksen ohjelma joko Vaxneuvance-rokotetta tai 13-valenttista PCV-rokotetta ihon alle. Ensimmäinen annos annettiin 2–6 kuukauden iässä, ja toinen ja kolmas annos annettiin vähintään 27 päivän kuluttua edellisen annoksen antamisesta. Neljäs annos annettiin 12–15 kuukauden iässä. Vaxneuvance sai terveillä imeväisillä ja pikkulapsilla aikaan serotyyppispesifiset immuunivasteet (IgG

ja OPA), jotka olivat rokotteiden yhteisille serotyypeille yleisesti vastaavanlaiset kuin 13-valenttisella PCV-rokotteella ja kahdelle lisäserotyypille suuremmat kuin 13-valenttisella PCV-rokotteella.

Kliininen immunogeenisuus vähintään 18-vuotiailla immunokompetenteilla aikuisilla

Viidessä kliinisessä tutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 007, tutkimussuunnitelma 016, tutkimussuunnitelma 017, tutkimussuunnitelma 019 ja tutkimussuunnitelma 021), jotka tehtiin Amerikoissa, Euroopassa ja Aasian ja Tyynenmeren alueella, arvioitiin Vaxneuvance-rokotteen immunogeenisuutta terveillä, immunokompetenteilla, eri ikäryhmiin kuuluneilla aikuisilla, joista osa oli saanut aiemmin pneumokokkrokotuksen. Kuhunkin kliiniseen tutkimukseen osallistui aikuisia, joilla oli stabiileja perussairauksia (esim. diabetes, munuaissairaudet, krooninen sydänsairaus, krooninen maksasairaus tai krooninen keuhkosairaus mukaan lukien astma) ja/tai käyttäytymiseen liittyviä riskitekijöitä (esim. senhetkinen tupakointi tai runsas alkoholinkäyttö), joiden tiedetään suurentavan pneumokokkitaudin riskiä.

Kussakin tutkimuksessa immunogeenisuutta arvioitiin serotyyppispesifisten OPA-titterien ja IgG-vasteiden perusteella 30 päivän kuluttua rokotuksesta. Tutkimuksen päätemuuttujiin kuuluivat OPA-titterien geometriset keskiarvot (geometric mean titre, GMT) ja IgG-pitoisuuksien geometriset keskiarvot (geometric mean concentration, GMC). Avaintutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 019) pyrittiin osoittamaan, että OPA-titterien geometriset keskiarvot olivat Vaxneuvance-rokotteessa 13-valenttiseen konjugoituun pneumokokkipolysakkaridirokotteeseen verrattuna vähintään samanveroiset 12:lle rokotteiden 13 yhteisestä serotyypistä, vähintään samanveroiset ja paremmat molemmissa rokotteissa mukana olevalle serotyypille 3 ja paremmat niille kahdelle lisäserotyypille, jotka ovat mukana Vaxneuvance-rokotteessa (22F ja 33F). Vaxneuvance-rokotteiden paremmuuden arviointi verrattuna 13-valenttiseen konjugoituun pneumokokkipolysakkaridirokotteeseen perustui ryhmien välisiin vertailuihin OPA-titterien geometristen keskiarvojen suhteen ja niiden tutkittavien osuuden suhteen, joilla serotyyppispesifiset OPA-titterit suurenevät vähintään 4-kertaisiksi, kun rokotusta edeltävää tilannetta verrattiin tilanteeseen 30 päivän kuluttua rokotuksesta.

Aikuiset, jotka eivät ole aiemmin saaneet pneumokokkrokotetta

Kaksoissokkoutetussa avaintutkimuksessa, jossa käytettiin aktiivista vertailuvalmistetta (tutkimussuunnitelma 019), 1 205 immunokompetenttia, vähintään 50-vuotiaasta tutkittavaa, jotka eivät olleet saaneet aiemmin pneumokokkrokotetta, satunnaistettiin saamaan Vaxneuvance-rokotetta tai 13-valenttista konjugoitua pneumokokkipolysakkaridirokotetta. Tutkittavien mediaani-ikä oli 66 vuotta (vaihteluväli 50–92 vuotta), ja noin 69 % oli yli 65-vuotiaita ja noin 12 % yli 75-vuotiaita. 57,3 % oli naisia ja 87 % ilmoitti vähintään yhdestä perussairaudesta.

Tutkimuksessa osoitettiin, että Vaxneuvance on vähintään samanveroinen kuin 13-valenttinen konjugoitu pneumokokkipolysakkaridirokote rokotteiden 13 yhteisen serotyypin suhteen ja parempi sekä kahden lisäserotyypin suhteen että molemmissa rokotteissa mukana olevan serotyypin 3 suhteen. Taulukossa 6 esitetään yhteenveto OPA-titterien geometrisista keskiarvoista 30 päivän kuluttua rokotuksesta. IgG-pitoisuuksien geometriset keskiarvot vastasivat yleisesti OPA-titterien geometrisille keskiarvoille saatuja tuloksia.

Taulukko 6: Serotyypispesifisten OPA-titterien geometriset keskiarvot 30 päivän kuluttua rokotuksesta vähintään 50-vuotiailla aikuisilla, jotka eivät olleet saaneet aiemmin pneumokokkrokotetta (tutkimussuunnitelma 019)

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

*GMT-arvot, GMT-arvojen suhde ja 95 %:n luottamusvälit on estimoitu cLDA-mallilla.

[†]Johtopäätös, että valmiste on vähintään samanveroinen 13 yhteisen serotyypin osalta, perustuu siihen, että estimoitujen GMT-arvojen suhteen (Vaxneuvance / 13-valenttinen PCV-rokote) 95 %:n luottamusvälin alaraja on > 0,5.

[‡]Johtopäätös paremmuudesta serotyypin 3 osalta perustuu siihen, että estimoitujen GMT-arvojen suhteen (Vaxneuvance / 13-valenttinen PCV-rokote) 95 %:n luottamusvälin alaraja on > 1,2.

[§]Johtopäätös paremmuudesta kahden lisäserotyypin osalta perustuu siihen, että estimoitujen GMT-arvojen suhteen (Vaxneuvance / 13-valenttinen PCV-rokote) 95 %:n luottamusvälin alaraja on > 2,0.

N = satunnaistettujen ja rokotettujen tutkittavien määrä; n = analyysiin otettujen tutkittavien määrä.

cLDA = rajattu pitkittäisaineistojen analyysi (constrained longitudinal data analysis); GMT = titterin geometrinen keskiarvo (1/laimennos); OPA = opsonofagosyyttinen aktiivisuus; PCV = konjugoitu pneumokokkrokote.

Kaksoissokkoutetussa, kuvailevassa tutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 017)

1 515 immunokompetenttia 18–49-vuotiaista tutkittavaa, joista osalla oli pneumokokkitaudin riskitekijöitä, satunnaistettiin suhteessa 3:1 saamaan Vaxneuvance-rokotetta tai 13-valenttista konjugoitua pneumokokkipolysakkaridirokotetta ja 6 kuukauden kuluttua PPV23-rokotetta. Pneumokokkitaudin riskitekijöihin kuuluivat diabetes, krooninen sydänsairaus, mukaan lukien sydämen vajaatoiminta, krooninen maksasairaus ja kompensoitunut kirroosi, krooninen keuhkosairaus, mukaan lukien pitkittynyt astma ja keuhkohtaumatauti, senhetkinen tupakointi ja runsas alkoholinkäyttö. Vaxneuvance-rokotetta saaneista henkilöistä yhteensä 285 tutkittavalla (25,2 %) ei ollut yhtään riskitekijää, 620 tutkittavalla (54,7 %) oli yksi riskitekijä ja 228 tutkittavalla (20,1 %) oli vähintään kaksi riskitekijää.

Vaxneuvance sai aikaan immuunivasteita rokotteen kaikille 15 serotyypille OPA-titterien geometrysten keskiarvojen (taulukko 7) ja IgG-pitoisuuksien geometrysten keskiarvojen perusteella arvioituna. OPA-titterien geometriset keskiarvot ja IgG-pitoisuuksien geometriset keskiarvot olivat yleisesti vastaavanlaiset molemmissa rokotusryhmissä 13 yhteiselle serotyypille ja suuremmat Vaxneuvance-ryhmässä kahdelle lisäserotyypille. PPV23-rokotteen antamisen jälkeen OPA-titterien geometriset keskiarvot ja IgG-pitoisuuksien geometriset keskiarvot kaikille 15 serotyypille olivat yleisesti vastaavanlaiset molemmissa rokotusryhmissä.

Alaryhmäanalyysissä, joka perustui ilmoitettujen riskitekijöiden määrään, Vaxneuvance sai aikaan immuunivasteet rokotteen kaikille 15 serotyypille OPA-titterien geometrysten keskiarvojen ja IgG-pitoisuuksien geometrysten keskiarvojen perusteella 30 päivän kuluttua rokotuksesta arvioituna aikuisilla, joilla oli 0, 1 tai vähintään 2 riskitekijää. Kussakin alaryhmässä todetut tulokset olivat yleisesti samankaltaiset kuin tutkimuksen koko populaatiossa todettiin. Myös peräkkäinen anto niin, että Vaxneuvance annettiin ensin ja PPV23-rokote 6 kuukautta myöhemmin, oli immunogeeninen tämän rokotteen kaikkien 15 serotyypin suhteen.

Taulukko 7: Serotyypispesifisten OPA-titterien geometriset keskiarvot 30 päivän kuluttua rokotuksesta 18–49-vuotiailla aikuisilla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet pneumokokkrokotetta ja joista osalla oli pneumokokkitaudin riskitekijöitä (tutkimussuunnitelma 017)

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

*Ryhmien sisäiset 95 %:n luottamusvälit laskettiin eksponentiaalisesti luonnollisen logaritmin arvojen keskiarvojen luottamusväleistä t-jakauman perusteella.

N = satunnaistettujen ja rokotettujen tutkittavien määrä; n = analyysiin otettujen tutkittavien määrä.

GMT = titterin geometrinen keskiarvo (1/laimennos); OPA = opsonofagosyyttinen aktiivisuus; PCV = konjugoitu pneumokokkrokote.

Pneumokokkrokotteiden peräkkäinen anto aikuisille

Vaxneuvance-rokotteeseen ja sen jälkeen PPV23-rokotteeseen peräkkäistä antoa arvioitiin tutkimussuunnitelmassa 016, tutkimussuunnitelmassa 017 (ks. kohta 5.1, Aikuiset, jotka eivät ole aiemmin saaneet pneumokokkrokotetta) ja tutkimussuunnitelmassa 018 (ks. kohta 5.1, HIV-positiiviset aikuiset).

Kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, jossa käytettiin aktiivista vertailuvalmistetta (tutkimussuunnitelma 016), 652 vähintään 50-vuotiaasta tutkittavaa, jotka eivät olleet saaneet aiemmin pneumokokkrokotetta, satunnaistettiin saamaan Vaxneuvance-rokotetta tai 13-valenttista konjugoitua pneumokokkipolysakkaridirokotetta ja vuoden kuluttua tästä PPV23-rokotetta.

PPV23-rokotteeseen antamisen jälkeen OPA-titterien geometriset keskiarvot ja IgG-pitoisuuksien geometriset keskiarvot olivat vastaavanlaiset Vaxneuvance-rokotteeseen kaikille 15 serotyypille molemmissa rokotusryhmissä.

Vaxneuvance-rokotteeseen aikaansaamat immuunivasteet säilyivät 12 kuukautta rokotuksen jälkeen OPA-titterien geometristen keskiarvojen ja IgG-pitoisuuksien geometristen keskiarvojen perusteella arvioituna. Serotyypispesifisten OPA-titterien geometriset keskiarvot pienenivät ajan mittaan ja olivat 12 kuukauden kohdalla pienemmät kuin 30 päivän kohdalla, mutta edelleen lähtötasoa suuremmat kaikkien joko Vaxneuvance-valmisteen tai 13-valenttisen konjugoidun pneumokokkipolysakkaridirokotteeseen sisältämien serotyyppien kohdalla. OPA-titterien geometriset keskiarvot ja IgG-pitoisuuksien geometriset keskiarvot olivat interventoryhmissä yleisesti vastaavanlaiset 12 kuukauden kohdalla 13 yhteiselle serotyypille ja suuremmat Vaxneuvance-rokotteeseen saaneilla kahdella lisäserotyypille.

Aiemmin pneumokokkrokotteeseen saaneet aikuiset

Kaksoissokkoutetussa, kuvailevassa tutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 007) 253 vähintään 65-vuotiaasta tutkittavaa, jotka olivat saaneet aiemmin PPV23-rokotetta ja joilla rokotteen saamisesta oli

kulunut vähintään yksi vuosi ennen tutkimukseen osallistumista, satunnaistettiin saamaan Vaxneuvance-rokotetta tai 13-valenttista konjugoitua pneumokokkipolysakkaridirokotetta.

IgG-pitoisuuksien geometriset keskiarvot ja OPA-titterien geometriset keskiarvot olivat yleisesti vastaavanlaiset molemmissa rokotusryhmissä 13 yhteiselle serotyypille ja suuremmat Vaxneuvance-ryhmässä kahdelle lisäserotyypille.

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa annettiin toista konjugoitua pneumokokkirokotetta viimeistään yhden vuoden kuluttua PPV23-rokotteen antamisesta, havaittiin, että immuunivasteet yhteisille serotyypeille olivat heikompia kuin immuunivasteet, joita todettiin, kun konjugoitu pneumokokkirokote annettiin joko yksinään tai ennen PPV23-rokotetta. Tämän havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Kliininen immunogeenisuus erityisryhmissä

HIV-positiiviset lapset

Kaksoissokkoutetussa, kuvailevassa tutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 030) Vaxneuvance-rokotetta arvioitiin 203:lla vähintään 6- ja alle 18-vuotiaalla HIV-positiivisella lapsella. Näistä lapsista 17:llä (8,4 %) CD4-positiivisten T-solujen määrä oli < 500 solua/ μ l ja HI-viruksen ribonukleiinihapon (RNA) määrä plasmassa $< 50\,000$ kopiota/ml. Tässä tutkimuksessa 407 tutkittavaa satunnaistettiin saamaan yksi annos joko Vaxneuvance- tai 13-valenttista PCV-rokotetta ja 2 kuukauden kuluttua PPV 23 -rokotetta. Vaxneuvance oli immunogeeninen sisältämiensä kaikkien 15 serotyypin suhteen, kun arviointiperusteena olivat serotyyppispesifisten IgG-pitoisuuksien geometriset keskiarvot ja OPA-titterien geometriset keskiarvot 30 päivän kuluttua rokotuksesta. Serotyyppispesifisten IgG-pitoisuuksien geometriset keskiarvot ja OPA-titterien geometriset keskiarvot olivat yleisesti vastaavanlaiset rokotteen 13 yhteiselle serotyypille ja suuremmat kahdelle lisäserotyypille (22F ja 33F). Kun rokotteet annettiin peräkkäin PPV 23 -rokotteen kanssa, IgG-pitoisuuksien geometriset keskiarvot ja OPA-titterien geometriset keskiarvot olivat molemmissa rokotusryhmissä yleisesti vastaavanlaiset 30 päivän kuluttua rokotuksesta Vaxneuvance-rokotteen kaikille 15 serotyypille.

HIV-positiiviset aikuiset

Kaksoissokkoutetussa, kuvailevassa tutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 018) 302 vähintään 18-vuotiasta HIV-positiivista tutkittavaa, jotka eivät olleet aiemmin saaneet pneumokokkirokotetta ja joilla CD4-positiivisten T-solujen määrä oli ≥ 50 solua/ μ l ja HI-viruksen ribonukleiinihapon (RNA) määrä plasmassa $< 50\,000$ kopiota/ml, satunnaistettiin saamaan Vaxneuvance-rokotetta tai 13-valenttista konjugoitua pneumokokkipolysakkaridirokotetta ja 2 kuukauden kuluttua tästä PPV23-rokotetta. Useimmilla tutkittavilla CD4-positiivisten T-solujen määrä oli ≥ 200 solua/ μ l; neljällä tutkittavalla (1,3 %) CD4-positiivisten T-solujen määrä oli $\geq 50 - < 200$ solua/ μ l, 152 tutkittavalla (50,3 %) CD4-positiivisten T-solujen määrä oli $\geq 200 - < 500$ solua/ μ l ja 146 tutkittavalla (48,3 %) CD4-positiivisten T-solujen määrä oli ≥ 500 solua/ μ l.

Vaxneuvance sai aikaan immuunivasteet rokotteen kaikille 15 serotyypille OPA-titterien geometristen keskiarvojen ja IgG-pitoisuuksien geometristen keskiarvojen perusteella 30 päivän kuluttua rokotuksesta arvioituna. HIV-positiivisilla tutkittavilla todetut immuunivasteet olivat johdonmukaisesti heikompia kuin terveillä tutkittavilla todetut, mutta vastaavanlaisia molemmissa rokotusryhmissä serotyyppiä 4 lukuun ottamatta. OPA-titterien geometrinen keskiarvo ja IgG-pitoisuuksien geometrinen keskiarvo serotyypille 4 olivat pienempiä Vaxneuvance-rokotteen saaneilla. Vaxneuvance-rokotteen ja PPV23-rokotteen peräkkäisen annon jälkeen OPA-titterien geometriset keskiarvot ja IgG-pitoisuuksien geometriset keskiarvot kaikille 15 serotyypille olivat yleisesti vastaavanlaiset molemmissa rokotusryhmissä.

Lapset, joilla on sirppisolautauti

Kaksoissokkoutetussa, kuvailevassa tutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 023) arvioitiin Vaxneuvance-rokotetta vähintään 5- ja alle 18-vuotiaalla ikäisillä lapsilla, joilla oli sirppisolautauti. Tähän tutkimukseen otetut tutkittavat olivat mahdollisesti saaneet tavanomaisia pneumokokkirokotteita kahden ensimmäisen elinvuotensa aikana, mutta he eivät olleet saaneet pneumokokkirokotteita 3 vuoden aikana ennen tutkimukseen osallistumista. Yhteensä 104 tutkittavaa

satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan yksi annos joko Vaxneuvance- tai 13-valenttista PCV-rokotetta. Vaxneuvance oli immunogeeninen sisältämiensä kaikkien 15 serotyypin suhteen, kun arviointiperusteena olivat serotyyppispesifisten IgG-pitoisuuksien geometriset keskiarvot ja OPA-titterien geometriset keskiarvot 30 päivän kuluttua rokotuksesta. Serotyyppispesifisten IgG-pitoisuuksien geometriset keskiarvot ja OPA-titterien geometriset keskiarvot olivat molemmissa rokotusryhmissä yleisesti vastaavanlaiset rokotteiden 13 yhteiselle serotyyppille ja Vaxneuvance-ryhmässä suuremmat kahdelle lisäserotyyppille eli serotyypeille 22F ja 33F.

Lapset ja aikuiset, jotka ovat saaneet hematopoieettisen kantasolusiirteen

Kaksoissokkoutetussa, kuvailevassa tutkimuksessa (tutkimussuunnitelma 022) arvioitiin Vaxneuvance-rokotetta aikuisilla ja vähintään 3-vuotiailla lapsilla, jotka olivat saaneet allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirteen 3–6 kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista. Tässä tutkimuksessa 277 tutkittavaa satunnaistettiin saamaan 3 annosta Vaxneuvance-rokotetta tai 13-valenttista PCV-rokotetta niin, että annosten antamisen välillä oli yksi kuukausi. 12 kuukauden kuluttua allogeenisesta hematopoieettisesta kantasolusiirrosta tutkittavat, joilla ei ilmennyt kroonista käänteishyljintää, saivat yhden annoksen PPV23-rokotetta, ja tutkittavat, joilla ilmeni krooninen käänteishyljintä, saivat neljännen annoksen joko Vaxneuvance-rokotetta tai 13-valenttista PCV-rokotetta. Vaxneuvance oli immunogeeninen allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirteen saaneilla henkilöillä kaikkien 15 serotyypin suhteen, kun arviointiperusteena olivat IgG-pitoisuuksien geometriset keskiarvot ja OPA-titterien geometriset keskiarvot 30 päivän kuluttua kolmannen Vaxneuvance-annoksen saamisesta. Serotyyppispesifisten IgG-pitoisuuksien geometriset keskiarvot ja OPA-titterien geometriset keskiarvot olivat molemmissa rokotusryhmissä yleisesti vastaavanlaiset rokotteiden 13 yhteiselle serotyyppille ja Vaxneuvance-ryhmässä suuremmat kahdelle lisäserotyyppille (22F ja 33F). Samoin tutkittavilla, jotka saivat joko Vaxneuvance-rokotetta tai 13-valenttista PCV-rokotetta 12 kuukauden kuluttua allogeenisesta hematopoieettisesta kantasolusiirrosta, IgG-pitoisuuksien geometriset keskiarvot ja OPA-titterien geometriset keskiarvot olivat 30 päivän kuluttua rokotuksesta molemmissa rokotusryhmissä yleisesti vastaavanlaiset rokotteiden 13 yhteiselle serotyyppille ja Vaxneuvance-ryhmässä suuremmat kahdelle lisäserotyyppille (22F ja 33F). Tutkittavilla, jotka saivat PPV23-rokotetta 12 kuukauden kuluttua allogeenisesta hematopoieettisesta kantasolusiirrosta, IgG-pitoisuuksien geometriset keskiarvot ja OPA-titterien geometriset keskiarvot olivat 30 päivän kuluttua rokotuksesta molemmissa rokotusryhmissä yleisesti vastaavanlaiset Vaxneuvance-rokotteen kaikille 15 serotyyppille.

5.2 Farmakokinetiikka

Ei oleellinen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Vaxneuvance-rokotteen anto naarasrotille ei vaikuttanut parittelukykyyn, hedelmällisyyteen, alkion- tai sikiönkehitykseen eikä poikasten kehitykseen.

Kun Vaxneuvance-rokotetta annettiin tiineille naarasrotille, poikasilla oli todettavissa vasta-aineita kaikille 15 serotyyppille. Tämä johtuu emon vasta-aineiden siirtymisestä poikaseen istukan kautta tiineyden aikana ja mahdollisesti imetyksen yhteydessä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi (NaCl)
L-histidiini
Polysorbaatti 20

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Adjuvantti, ks. kohta 2.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä rokotetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Vaxneuvance on annettava mahdollisimman pian jääkaapista ottamisen jälkeen.

Jos ohjeen mukaisesta säilytyslämpötilasta poiketaan tilapäisesti, Vaxneuvance säilyy korkeintaan 25 °C:n lämpötilassa enintään 48 tunnin ajan. Jos tämä aika ylitetään, rokote on hävitettävä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

0,5 ml suspensiota esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia), jossa on mäntätulppa (bromibutylikumia) ja karkisuojaus (styreeni-butadieenikumia tai isopreeni-bromibutylikumia).

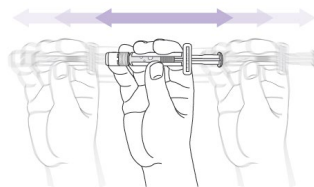
Pakkauksissa on 1 tai 10 esitäytettyä ruiskua joko ilman neuloja tai niin, että jokaisen ruiskun mukana on 1 neula tai 2 neulaa.

Kerrannaispakkaukset sisältävät 50 (5 pakkausta, joissa on 10) esitäytettyä ruiskua ilman neuloja.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

- Rokote on käytettävä sellaisena kuin se toimitetaan.
- Vaxneuvance saattaa ennen ravistamista näyttää kirkkaalta nesteeltä, jossa on sakkaa.
- Juuri ennen käyttöä (ja ennen neulan kiinnittämistä ja ilman poistamista ruiskusta) pidä esitäytettyä ruiskua vaakatasossa ja ravista sitä voimakkaasti, jotta muodostuu opaalinhohtoinen suspensio. Saatetaan tarvita useita yrityksiä, ennen kuin rokote on täysin suspendoitunut uudelleen. Älä käytä rokotetta, jos se ei suspendoidu uudelleen.



- Tarkasta suspensio silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen antoa. Hävitä rokote, jos siinä näkyy hiukkasia voimakkaan ravistamisen jälkeen tai siinä on värimuutoksia.
- Kiinnitä ruiskuun neula, jossa on Luer-Lok-liitin, kiertämällä neulaa myötäpäivään, kunnes se on tiukasti kiinni ruiskussa.
- Anna pistos välittömästi lihakseen, mieluiten imeväisillä reiden anterolateraaliseen osaan ja lapsilla ja aikuisilla hartialihaksen alueelle olkavarteen.
- Toimi huolellisesti, jotta välttyä neulanpistotapaturmilta ja niiden aiheuttamilta haitoilta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.12.2021
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.7.2026

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.