

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vaxneuvance Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff (15-valent, adsorbiert)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dosis (0,5 ml) enthält:

Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 1 ^{1,2}	2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 3 ^{1,2}	2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 4 ^{1,2}	2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 5 ^{1,2}	2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 6A ^{1,2}	2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 6B ^{1,2}	4,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 7F ^{1,2}	2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 9V ^{1,2}	2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 14 ^{1,2}	2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 18C ^{1,2}	2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 19A ^{1,2}	2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 19F ^{1,2}	2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 22F ^{1,2}	2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 23F ^{1,2}	2,0 Mikrogramm
Pneumokokken-Polysaccharid, Serotyp 33F ^{1,2}	2,0 Mikrogramm

¹Konjugiert an CRM₁₉₇-Trägerprotein. CRM₁₉₇ ist eine nicht-toxische Mutante des Diphtherie-Toxins (aus *Corynebacterium diphtheriae* C7) und wurde rekombinant exprimiert in *Pseudomonas fluorescens*.

²Adsorbiert an Aluminiumphosphat-Adjuvans.

1 Dosis (0,5 ml) enthält 125 Mikrogramm Aluminium (Al³⁺) und etwa 30 Mikrogramm CRM₁₉₇-Trägerprotein.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension (Injektion).
Der Impfstoff ist eine opaleszierende Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Vaxneuvance wird bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 Wochen bis < 18 Jahren für die aktive Immunisierung zur Prävention von invasiven Erkrankungen, Pneumonien und akuter Otitis media angewendet, die durch *Streptococcus pneumoniae* verursacht werden.

Vaxneuvance wird bei Personen ab 18 Jahren für die aktive Immunisierung zur Prävention von invasiven Erkrankungen und Pneumonien angewendet, die durch *Streptococcus pneumoniae* verursacht werden.

Für Informationen zum Schutz vor bestimmten Pneumokokken-Serotypen, siehe Abschnitte 4.4 und 5.1.

Vaxneuvance sollte entsprechend den offiziellen Impfempfehlungen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Standardimpfschema bei Kleinkindern und Kinder im Alter von 6 Wochen bis < 2 Jahren	
<i>Grundimmunisierung mit 2 Dosen, gefolgt von einer Boosterdosis</i>	Das empfohlene Immunisierungsschema besteht aus 3 Dosen Vaxneuvance zu je 0,5 ml. Die erste Dosis wird bereits im Alter von 6 bis 12 Wochen verabreicht, gefolgt von einer zweiten Dosis 8 Wochen später. Die dritte (Booster-)Dosis wird im Alter zwischen 11 und 15 Monaten empfohlen.
<i>Grundimmunisierung mit 3 Dosen, gefolgt von einer Boosterdosis</i>	Es kann ein Immunisierungsschema mit 4 Dosen Vaxneuvance zu je 0,5 ml verabreicht werden. Diese Grundimmunisierung besteht aus 3 Dosen, wobei die erste Dosis bereits im Alter von 6 bis 12 Wochen gegeben wird. Der Abstand zwischen den Dosen der Grundimmunisierung beträgt dabei 4 bis 8 Wochen. Die vierte (Booster-)Dosis wird im Alter zwischen 11 und 15 Monaten und einem Mindestabstand von 2 Monaten nach der dritten Dosis empfohlen.
<i>Frühgeborene (< 37 Schwangerschaftswochen bei der Geburt)</i>	Das empfohlene Immunisierungsschema besteht aus einer Grundimmunisierung mit 3 Dosen Vaxneuvance, gefolgt von einer vierten (Booster-)Dosis, zu je 0,5 ml, entsprechend der Dosierung für eine Grundimmunisierung mit 3 Dosen, gefolgt von einer Boosterdosis (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).
<i>Vorangegangene Impfung mit einem anderen Pneumokokken-Konjugatimpfstoff</i>	Kleinkinder und Kinder, bei welchen die Immunisierung mit einem anderen Pneumokokken-Konjugatimpfstoff begonnen wurde, können zu jedem Zeitpunkt des Impfschemas zu Vaxneuvance wechseln (siehe Abschnitt 5.1).
Nachhol-Impfschema für Kinder im Alter von 7 Monaten bis < 18 Jahren	
<i>Ungeimpfte Kleinkinder im Alter von 7 bis < 12 Monaten</i>	3 Dosen zu je 0,5 ml, wobei die ersten beiden Dosen im Abstand von mindestens 4 Wochen gegeben werden. Eine dritte (Booster-)Dosis wird ab einem Alter von 12 Monaten und einem Mindestabstand von 2 Monaten nach der zweiten Dosis empfohlen.
<i>Ungeimpfte Kinder im Alter von 12 Monaten bis < 2 Jahren</i>	2 Dosen zu je 0,5 ml, mit einem Mindestabstand von 2 Monaten zwischen den Dosen.
<i>Ungeimpfte oder nicht vollständig geimpfte Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis < 18 Jahren</i>	1 Dosis (0,5 ml). Bei bereits erfolgter Anwendung eines anderen Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs sollten mindestens 2 Monate verstreichen, bevor Vaxneuvance gegeben wird.

Impfschema bei Personen ab 18 Jahren	
<i>Personen ab 18 Jahren</i>	1 Dosis (0,5 ml). Die Notwendigkeit einer Auffrischimpfung mit einer weiteren Dosis Vaxneuvance ist nicht erwiesen.

Besondere Personengruppen

Eine Dosis Vaxneuvance kann Personen mit einer oder mehreren Vorerkrankungen, die sie für ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Pneumokokken-Erkrankungen prädisponieren (z. B. Personen mit Sichelzellerkrankung oder einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV) oder immunkompetente Personen im Alter von 18 bis 49 Jahren mit Risikofaktoren für Pneumokokken-Erkrankungen; siehe Abschnitt 5.1), verabreicht werden.

Art der Anwendung

Der Impfstoff sollte durch eine intramuskuläre Injektion verabreicht werden. Die bevorzugte Stelle ist bei Kleinkindern der anterolaterale Bereich des Oberschenkels oder bei Kindern und Erwachsenen der Deltamuskel des Oberarms.

Es liegen keine Daten zur subkutanen oder intradermalen Anwendung vor.

Hinweise zur Handhabung des Impfstoffs vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile oder gegen andere Diphtherie-Toxoid-enthaltende Impfstoffe.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen bezüglich der Art der Anwendung

Vaxneuvance darf nicht intravaskulär verabreicht werden.

Anaphylaxie

Wie bei allen injizierbaren Impfstoffen sollten für den Fall eines seltenen, anaphylaktischen Ereignisses nach Anwendung des Impfstoffs immer eine angemessene, medizinische Behandlungsmöglichkeit und Überwachung zur Verfügung stehen.

Zeitgleiche Erkrankungen

Die Impfung sollte bei Personen verschoben werden, die an einer akuten schweren febrilen Erkrankung oder einer akuten Infektion leiden. Das Vorliegen einer leichten Infektion und/oder leichtem Fieber sollte die Impfung nicht verzögern.

Thrombozytopenie und Blutgerinnungsstörungen

Wie bei anderen intramuskulären Injektionen sollte der Impfstoff mit Vorsicht an Personen verabreicht werden, die Antikoagulanzen erhalten oder an Personen mit Thrombozytopenie oder mit einer

anderen Gerinnungsstörung, wie Hämophilie. Bei diesen Personen können nach intramuskulärer Anwendung Blutungen oder Blutergüsse auftreten.

Apnoe bei Frühgeborenen

Das mögliche Risiko einer Apnoe und die Notwendigkeit einer Überwachung der Atmung für 48-72 Stunden sollte bei einer Grundimmunisierung von sehr unreifen Frühgeborenen (≤ 28 Schwangerschaftswoche bei Geburt), und insbesondere bei jenen mit respiratorischer Unreife in der Vorgeschichte, in Betracht gezogen werden. Aufgrund des hohen Nutzens einer Impfung in dieser Gruppe von Säuglingen sollte weder generell auf Impfungen verzichtet noch diese verzögert werden.

Immungeschwächte Personen

Personen, die aufgrund einer immunsuppressiven Therapie, eines genetischen Defektes, einer HIV-Infektion oder aus anderen Gründen immungeschwächt sind, können nach aktiver Immunisierung eine verminderte Antikörper-Antwort aufweisen.

Daten zur Sicherheit und Immunogenität von Vaxneuvance liegen für Personen mit Sichelzellerkrankung oder HIV-Infektion vor (siehe Abschnitt 5.1). Für Personen aus anderen spezifischen immungeschwächten Gruppen (z. B. hämatopoetische Stammzelltransplantation) liegen keine Daten zur Sicherheit und Immunogenität von Vaxneuvance vor; daher ist in diesen Fällen auf individueller Basis über eine Impfung zu entscheiden.

Schutzwirkung

Wie bei jedem Impfstoff schützt eine Impfung mit Vaxneuvance möglicherweise nicht alle geimpften Personen. Vaxneuvance schützt nur gegen die im Impfstoff enthaltenen *Streptococcus-pneumoniae*-Serotypen (siehe Abschnitte 2 und 5.1).

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Verschiedene injizierbare Impfstoffe sollten immer an verschiedenen Injektionsstellen verabreicht werden.

Immunsuppressive Therapien können die Immunantwort auf Impfstoffe verringern.

Kleinkinder und Kinder im Alter von 6 Wochen bis < 2 Jahren

Vaxneuvance kann zeitgleich mit jedem der folgenden Impfstoffe (entweder als monovalenter oder Kombinationsimpfstoff) verabreicht werden: Diphtherie-, Tetanus-, Pertussis-, Poliomyelitis- (Serotypen 1, 2 und 3), Hepatitis-A-, Hepatitis-B-, *Haemophilus-influenzae-Typ-B*-, Masern-, Mumps-, Röteln-, Varizellen- und Rotavirus-Impfstoffe.

Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis < 18 Jahren

Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Vaxneuvance mit anderen Impfstoffen vor.

Daten aus einer klinischen Studie nach Marktzulassung, in der die Auswirkung einer prophylaktischen Anwendung von Antipyretika (Ibuprofen und Paracetamol) auf die Immunantwort auf andere Pneumokokken-Impfstoffe untersucht wurde, legen nahe, dass die Anwendung von Antipyretika zeitgleich mit oder am Tag der Impfung die Immunantwort nach der Grundimmunisierung vermindert. Die Antwort auf die Boosterdosis in Monat 12 war nicht betroffen. Die klinische Signifikanz dieser Beobachtung ist nicht bekannt.

Erwachsene

Vaxneuvance kann gleichzeitig mit saisonalem, quadrivalentem Influenza-Impfstoff (Spaltimpfstoff, inaktiviert) verabreicht werden.

Es liegen keine Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Vaxneuvance mit anderen Impfstoffen vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Vaxneuvance bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburtsvorgang oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3).

Während der Schwangerschaft sollte die Anwendung von Vaxneuvance nur in Betracht gezogen werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter und den Fetus das mögliche Risiko übersteigt.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Vaxneuvance in die Muttermilch übergeht.

Fertilität

Es liegen keine Daten am Menschen zur Wirkung von Vaxneuvance auf die Fruchtbarkeit vor. Tierversuche an weiblichen Ratten weisen nicht auf schädliche Wirkungen hin (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vaxneuvance hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige der unter Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ erwähnten unerwünschten Arzneimittelreaktionen könnten jedoch vorübergehend die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Kinder und Jugendliche

Kleinkinder und Kinder im Alter von 6 Wochen bis < 2 Jahren

Die Sicherheit von Vaxneuvance bei gesunden Kleinkindern einschließlich Frühgeborener (erste Impfung ab einem Alter von 6 Wochen) und Kindern (Alter von 11 bis 15 Monaten) in Dosierschemata zu 3 oder 4 Dosen wurde in 5 klinischen Studien mit insgesamt 7 229 Probanden untersucht.

Alle 5 Studien untersuchten die Sicherheit von Vaxneuvance bei zeitgleicher Anwendung mit anderen pädiatrischen Standardimpfstoffen. Über alle Studien hinweg erhielten 4 286 Probanden ein komplettes Impfschema mit Vaxneuvance, 2 405 Probanden erhielten ein komplettes Impfschema des 13-valenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs (PCV) und 538 Probanden erhielten Vaxneuvance zur Komplettierung eines Impfschemas, das mit dem 13-valenten PCV begonnen wurde (gemischtes Impfschema).

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Fieber $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($\leq 75,2\%$), Reizbarkeit (74,5 %), Somnolenz (55,0 %), Schmerzen an der Injektionsstelle (44,4 %), Erythem an der Injektionsstelle (41,7 %), verminderter Appetit (38,2 %), Verhärtung an der Injektionsstelle (28,3 %) und Schwellung an der Injektionsstelle (28,2 %). Dies basiert auf den Ergebnissen von 3 589 Probanden (Tabelle 1), wobei Probanden, die ein gemischtes Impfschema erhielten, nicht berücksichtigt sind. Die Mehrzahl der strukturiert erfassten Nebenwirkungen waren leichtgradig bis mäßig (hinsichtlich Intensität oder Größe) und von kurzer Dauer (≤ 3 Tage). Im Rahmen der klinischen Entwicklung traten bei $\leq 3,5\%$ der Kleinkinder und Kinder schwerwiegende Nebenwirkungen nach jeder beliebigen Dosis auf (definiert als extrem leidend oder unfähig, normale Aktivitäten auszuführen oder eine Größe $> 7,6\text{ cm}$), mit Ausnahme von Reizbarkeit, die bei 11,4 % der Probanden auftrat.

Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis < 18 Jahren

Die Sicherheit von Vaxneuvance bei gesunden Kindern und Jugendlichen wurde in einer Studie untersucht, die 352 Probanden im Alter von 2 bis < 18 Jahren einschloss, von denen 177 Probanden eine Einzeldosis Vaxneuvance erhielten. In dieser Alterskohorte waren bereits 42,9 % der Probanden mit einem Pneumokokken-Konjugatimpfstoff niedrigerer Valenz geimpft.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schmerzen an der Injektionsstelle (54,8 %), Myalgie (23,7 %), Schwellung an der Injektionsstelle (20,9 %), Erythem an der Injektionsstelle (19,2 %), Ermüdung (15,8 %), Kopfschmerzen (11,9 %), Verhärtung an der Injektionsstelle (6,8 %) und Fieber $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ (5,6 %) (Tabelle 1). Die Mehrzahl der strukturiert erfassten Nebenwirkungen war leichtgradig bis mäßig (hinsichtlich Intensität oder Größe) und von kurzer Dauer (≤ 3 Tage). Schwerwiegende Reaktionen (definiert als extrem leidend oder unfähig, normale Aktivitäten auszuführen oder eine Größe $> 7,6\text{ cm}$) traten bei $\leq 4,5\%$ der Kinder und Jugendlichen auf.

Erwachsene im Alter ab 18 Jahren

Die Sicherheit von Vaxneuvance bei gesunden und immunkompetenten Erwachsenen wurde in 6 klinischen Studien an 7 136 Erwachsenen ≥ 18 Jahre untersucht. Eine zusätzliche klinische Studie untersuchte 302 HIV-infizierte Erwachsene ≥ 18 Jahre. Vaxneuvance wurde 5 630 Erwachsenen verabreicht; 1 241 waren 18 bis 49 Jahre alt, 1 911 waren 50 bis 64 Jahre alt und 2 478 waren 65 Jahre alt und älter. Von denjenigen, die Vaxneuvance erhielten, waren 1 134 immunkompetente Erwachsene im Alter von 18 bis 49 Jahren, die keine ($n = 285$), 1 ($n = 620$) oder ≥ 2 ($n = 229$) Risikofaktoren für Pneumokokken-Erkrankungen aufwiesen, und 152 waren HIV-infizierte Erwachsene ≥ 18 Jahre. Darüber hinaus waren 5 253 Erwachsene bezüglich Pneumokokken-Impfstoff naiv und 377 Erwachsene waren mindestens 1 Jahr vor der Studienteilnahme mit dem 23-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoff (PPV23) geimpft worden.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen nach der Impfung mit Vaxneuvance wurden strukturiert erfasst. In der gepoolten Analyse von 7 Studien waren die häufigsten Nebenwirkungen Schmerzen an der Injektionsstelle (64,6 %), Ermüdung (23,4 %), Myalgie (20,7 %), Kopfschmerzen (17,3 %), Schwellung an der Injektionsstelle (16,1 %), Erythem an der Injektionsstelle (11,3 %) und Arthralgie (7,9 %) (Tabelle 1). Die Mehrzahl der strukturiert erfassten Nebenwirkungen war leichtgradig (basierend auf Intensität oder Größe) und von kurzer Dauer (≤ 3 Tage); im Rahmen der klinischen Entwicklung traten bei $\leq 1,5\%$ der Erwachsenen schwerwiegende Reaktionen auf (definiert als ein Ereignis, das eine normale tägliche Aktivität verhindert oder eine Größe $> 10\text{ cm}$ hat).

Ältere Erwachsene berichteten über weniger Nebenwirkungen als jüngere Erwachsene.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In den klinischen Studien bei Erwachsenen wurden lokale und systemische Nebenwirkungen nach der Impfung über 5 bzw. 14 Tage hinweg täglich strukturiert erfasst, und bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen über 14 Tage nach der Impfung. Für alle Populationen wurden nicht-strukturiert erfasste Nebenwirkungen über 14 Tage nach der Impfung gemeldet.

In diesem Abschnitt werden die für alle Altersgruppen gemeldete Nebenwirkungen nach Systemorganklasse mit absteigender Häufigkeit und Schweregrad aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$)
- Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
- Sehr selten ($< 1/10\ 000$)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit		
		Kleinkinder/Kinder/Jugendliche		Erwachsene
		6 Wochen bis < 2 Jahre	2 bis < 18 Jahre [§]	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Verminderter Appetit	Sehr häufig	Häufig	-
Psychiatrische Erkrankungen	Reizbarkeit	Sehr häufig	Häufig	-
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktion einschließlich Zungenödem, Flush und Engegefühl des Halses	-	-	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz	Sehr häufig	Häufig	-
	Kopfschmerzen	-	Sehr häufig	Sehr häufig
	Schwindelgefühl	-	-	Gelegentlich [†]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Urtikaria	Häufig	Häufig	Selten
	Ausschlag	Häufig	Nicht bekannt [‡]	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	-	Häufig	Gelegentlich [†]
	Erbrechen	Häufig	Gelegentlich	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Myalgie	-	Sehr häufig	Sehr häufig
	Arthralgie	-	-	Häufig*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber [□]	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich [†]
	$\geq 39\text{ °C}$	Sehr häufig	-	-
	$\geq 40\text{ °C}$	Häufig	-	-
	Schmerzen an der Injektionsstelle	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
	Erythem an der Injektionsstelle	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
	Schwellung an der Injektionsstelle	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
	Verhärtung an der Injektionsstelle	Sehr häufig	Häufig	-
	Urtikaria an der Injektionsstelle	Gelegentlich	-	-
	Ermüdung	-	Sehr häufig	Sehr häufig
	Jucken an der Injektionsstelle	-	-	Häufig
	Wärme an der Injektionsstelle	-	-	Gelegentlich
	Blauer Fleck/Hämatom an der Injektionsstelle	Häufig	Häufig	Gelegentlich
	Schüttelfrost	-	-	Gelegentlich [†]

[§] für Probanden im Alter von 2 bis < 3 Jahren und von ≥ 3 bis < 18 Jahren wurden unterschiedliche systemische Nebenwirkungen strukturiert erfasst. Für Probanden im Alter < 3 Jahren (Vaxneuvance N = 32, 13-valenter PCV N = 28) wurden verminderter Appetit, Reizbarkeit, Somnolenz und Urtikaria von Tag 1 bis Tag 14 nach Impfung strukturiert erfasst. Für Probanden im Alter ≥ 3 bis < 18 Jahren wurde Ermüdung, Kopfschmerzen, Myalgie und Urtikaria von Tag 1 bis Tag 14 nach Impfung strukturiert erfasst.

[†] häufig bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 49 Jahren

‡ In klinischen Studien wurden nach Anwendung von Vaxneuvance bei gesunden Kindern und Jugendlichen keine Ereignisse beobachtet, bei besonderen Personengruppen (Sichelzellerkrankheit und HIV-Infektion) wurden zwei Ereignisse beobachtet.

* sehr häufig bei Erwachsenen im Alter von 18 bis 49 Jahren

‡ Definiert als Temperatur ≥ 38 °C

Zusätzliche Information zu anderen Dosierungs-/Impfschemata und besonderen Personengruppen

Gemischtes Impfschema mit verschiedenen Pneumokokken-Konjugatimpfstoffen

Das Sicherheitsprofil gemischter Impfschemata mit 4 Dosen Vaxneuvance und des 13-valenten PCV war bei gesunden Kleinkindern und Kindern im Allgemeinen vergleichbar zum Sicherheitsprofil des vollständigen Impfschemas mit 4 Dosen von entweder Vaxneuvance oder des 13-valenten PCV.

Nachhol-Impfschema

Die Sicherheit wurde ebenfalls für ein Nachhol-Impfschema bei 126 gesunden Kleinkindern und Kindern im Alter von 7 Monaten bis < 2 Jahren untersucht, die, abhängig von ihrem Alter bei Studieneinschluss, 2 oder 3 Dosen Vaxneuvance erhielten. Das Sicherheitsprofil des Nachhol-Impfschemas war im Allgemeinen vergleichbar zum Sicherheitsprofil des Standardimpfschemas, das im Alter von 6 bis 12 Wochen begonnen wird (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche mit Sichelzellerkrankheit oder HIV-Infektion

Die Sicherheit wurde ebenfalls bei 69 Kindern und Jugendlichen mit Sichelzellerkrankheit im Alter von 5 bis < 18 Jahren sowie bei 203 HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren untersucht, die alle eine Einzeldosis Vaxneuvance erhielten. Das Sicherheitsprofil von Vaxneuvance bei Kindern mit diesen Erkrankungen war im Allgemeinen vergleichbar zum Sicherheitsprofil bei gesunden Kindern (siehe Abschnitt 5.1).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten zur Überdosierung vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Impfstoffe, Pneumokokken-Impfstoffe, ATC-Code: J07AL02

Wirkmechanismus

Vaxneuvance enthält 15 gereinigte Pneumokokken-Kapselpolysaccharide von *Streptococcus pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, mit den zusätzlichen Serotypen 22F und 33F), die jeweils an ein Trägerprotein (CRM₁₉₇) konjugiert sind. Vaxneuvance löst eine T-Zell-abhängige Immunantwort aus, um Antikörper zu induzieren, die die Opsonisierung, Phagozytose und Abtötung von Pneumokokken zum Schutz vor Pneumokokken-Erkrankungen verbessern.

Immunantworten nach natürlicher Exposition gegenüber *Streptococcus pneumoniae* oder nach Pneumokokken-Impfung können durch die Messung der opsonophagozytischen Aktivität (OPA) und der Immunglobulin-G(IgG)-Titer bestimmt werden. OPA repräsentiert funktionelle Antikörper und gilt als wichtiger immunologischer Surrogatparameter für den Schutz gegen Pneumokokken-Erkrankungen bei Erwachsenen. Bei Kindern wurde eine serotypspezifische IgG-Antikörperkonzentration entsprechend $\geq 0,35$ µg/ml unter Verwendung des WHO-ELISA (Enzyme Linked

Immunsorbent Assay) als Schwellenwert für die klinische Bewertung von Pneumokokken-Konjugatimpfstoffen verwendet.

Klinische Immunogenität bei gesunden Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen

Die Immunogenität wurde durch die serotypspezifischen IgG-Ansprechraten (dem Anteil der Probanden, die den serotypspezifischen IgG-Schwellenwert von $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ erreichten) und die geometrischen mittleren IgG-Konzentrationen (Geometric Mean Concentrations, GMCs) an Tag 30 nach Grundimmunisierung und/oder nach der Boosterdosis ermittelt. In einer Untergruppe der Probanden wurden ebenfalls die geometrischen mittleren OPA-Titer (Geometric Mean Titres, GMTs) 30 Tage nach Grundimmunisierung und/oder nach der Boosterdosis gemessen.

Standardimpfschema bei Kleinkindern und Kindern

Impfschema mit 3 Dosen (Grundimmunisierung mit 2 Dosen + 1 Boosterdosis)

In der doppelblinden, aktiv kontrollierten Studie (Protokoll 025) wurden 1 184 Probanden randomisiert, um entweder Vaxneuvance oder den 13-valenten PCV in einem Immunisierungsschema mit 3 Dosen zu erhalten. Die ersten beiden Dosen wurden bei Kleinkindern im Alter von 2 und 4 Monaten verabreicht (Grundimmunisierung), und die dritte Dosis wurde den Kindern im Alter von 11 bis 15 Monaten verabreicht (Boosterdosis). Die Probanden erhielten zeitgleich andere pädiatrische Impfstoffe, einschließlich Rotavirus-Lebendimpfstoff mit der Grundimmunisierung für Kleinkinder und Impfstoff mit Diphtherie, Tetanus, Pertussis (azellulär), Hepatitis B (rDNS), Poliomyelitis (inaktiviert) und *Haemophilus-influenzae*-Typ-B-Konjugat (adsorbiert) mit allen 3 Dosen während des gesamten Impfschemas.

Vaxneuvance löst Immunantworten aus, wie für alle 15 im Impfstoff enthaltenen Serotypen durch die IgG-Ansprechraten, IgG-GMCs und OPA-GMTs ermittelt wurde. 30 Tage nach den beiden Dosen der Grundimmunisierung waren die serotypspezifischen IgG-Ansprechraten und GMCs für die 13 gemeinsamen Serotypen im Allgemeinen vergleichbar und höher für die 2 zusätzlichen Serotypen (22F und 33F) bei Probanden, die Vaxneuvance erhalten hatten, im Vergleich zu den Probanden, die den 13-valenten PCV erhalten hatten. 30 Tage nach der Boosterdosis ist Vaxneuvance dem 13-valenten PCV für die 13 gemeinsamen Serotypen nicht unterlegen und für die 2 zusätzlichen Serotypen überlegen, wie über die IgG-Ansprechraten IgG-GMCs ermittelt wurde (Tabelle 2).

Tabelle 2: Serotypspezifische IgG-Ansprechraten und IgG-GMCs 30 Tage nach Grundimmunisierung mit 2 Dosen (Impfschema mit 3 Dosen, Protokoll 025)

Pneumokokken-Serotyp	IgG-Ansprechraten $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$			IgG-GMCs		
	Vaxneuvance (n = 497)	13-valenter PCV (n = 468- 469)	Differenz in Prozentpunkten* (Vaxneuvance – 13-valenter PCV) (95%-KI)*	Vaxneuvance (n = 497)	13-valenter PCV (n = 468-469)	GMC- Verhältnis** (Vaxneuvance/ 13-valenter PCV) (95%-KI)**
	Beobachtetes Ansprechen Prozentsatz	Beobachtetes Ansprechen Prozentsatz		GMC	GMC	

13 gemeinsame Serotypen [†]						
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 zusätzliche Serotypen in Vaxneuvance [‡]						
22F	95,6	5,3	90,2 (87,1; 92,6)	2,74	0,05	57,67 (50,95; 65,28)
33F	48,1	3,0	45,1 (40,4; 49,7)	0,30	0,05	6,11 (5,32; 7,02)

* Geschätzte Differenz und KI für die Differenz in Prozentpunkten basieren auf der Miettinen&Nurminen-Methode.

** GMC-Verhältnis und KI werden unter Verwendung der t-Distribution berechnet, mit der Schätzung der Varianz aus einem serotypspezifischen, linearen Modell, das die natürlichen log-transformierten Antikörperkonzentrationen als Antwort verwendet, und einem einzelnen Term für die Impfgruppe.

† Die Schlussfolgerung für eine Nicht-Unterlegenheit für die 13 gemeinsamen Serotypen basiert darauf, dass die untere Grenze des 95%-KI für den Unterschied der IgG-Ansprechraten (Vaxneuvance – 13-valenter PCV) > -10 Prozentpunkte beträgt oder > 0,5 für das IgG-GMC-Verhältnis (Vaxneuvance/13-valenter PCV).

‡ Die Schlussfolgerung für eine Überlegenheit der 2 zusätzlichen Serotypen basiert darauf, dass die untere Grenze des 95%-KI für den Unterschied der IgG-Ansprechraten (Vaxneuvance – 13-valenter PCV) > 10 Prozentpunkte beträgt oder > 2,0 für das IgG-GMC-Verhältnis (Vaxneuvance/13-valenter PCV).

n = Anzahl der randomisierten und geimpften Probanden, die in die Auswertung eingeschlossen wurden

KI = Konfidenzintervall; GMC = geometrisch mittlere Konzentrationen (µg/ml); IgG = Immunoglobulin G.

Tabelle 3: Serotypspezifische IgG-Ansprechraten und IgG-GMCs 30 Tage nach Boosterdosis (Impfschema mit 3 Dosen, Protokoll 025)

Pneumokokken-Serotyp	IgG-Ansprechraten $\geq 0,35$ µg/ml			IgG-GMCs		
	Vaxneuvance (n = 510-511)	13-valenter PCV (n = 504- 510)	Differenz in Prozentpunkten* (Vaxneuvance – 13-valenter PCV) (95%-KI)*	Vaxneuvance (n = 510-511)	13-valenter PCV (n = 504-510)	GMC- Verhältnis** (Vaxneuvance/ 13-valenter PCV) (95%-KI)**
	Beobachtetes Ansprechen Prozentsatz	Beobachtetes Ansprechen Prozentsatz		GMC	GMC	

13 gemeinsame Serotypen [†]						
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 zusätzliche Serotypen in Vaxneuvance [‡]						
22F	99,6	5,9	93,7 (91,2; 95,5)	5,97	0,08	71,76 (64,88; 79,38)
33F	99,0	4,4	94,7 (92,3; 96,3)	3,38	0,07	46,38 (41,85; 51,40)

* Geschätzte Differenz und KI für die Differenz in Prozentpunkten basieren auf der Miettinen&Nurminen-Methode.

** GMC-Verhältnis und KI werden unter Verwendung der t-Distribution berechnet, mit der Schätzung der Varianz aus einem serotypspezifischen, linearen Modell, das die natürlichen log-transformierten Antikörperkonzentrationen als Antwort verwendet, und einem einzelnen Term für die Impfgruppe.

† Die Schlussfolgerung für eine Nicht-Unterlegenheit für die 13 gemeinsamen Serotypen basiert darauf, dass die untere Grenze des 95%-KI für den Unterschied der IgG-Ansprechraten (Vaxneuvance – 13-valenter PCV) > -10 Prozentpunkte beträgt oder > 0,5 für das IgG-GMC-Verhältnis (Vaxneuvance/13-valenter PCV).

‡ Die Schlussfolgerung für eine Überlegenheit der 2 zusätzlichen Serotypen basiert darauf, dass die untere Grenze des 95%-KI für den Unterschied der IgG-Ansprechraten (Vaxneuvance – 13-valenter PCV) > 10 Prozentpunkte beträgt oder > 2,0 für das IgG-GMC-Verhältnis (Vaxneuvance/13-valenter PCV).

n = Anzahl der randomisierten und geimpften Probanden, die in die Auswertung eingeschlossen wurden

KI = Konfidenzintervall; GMC = geometrisch mittlere Konzentrationen (µg/ml); IgG = Immunoglobulin G.

Darüber hinaus ruft Vaxneuvance die Bildung funktionaler Antikörper hervor, wie 30 Tage nach der Boosterdosis durch serotypspezifische OPA-GMTs festgestellt wurde, die im Allgemeinen für die 13 mit dem 13-valenten PCV gemeinsamen Serotypen vergleichbar, jedoch geringfügig niedriger sind. Die klinische Relevanz dieser geringfügig niedrigeren Antwort ist nicht bekannt. Die OPA-GMTs für 22F und 33F waren bei Probanden, die Vaxneuvance erhalten hatten, höher als bei Probanden, die den 13-valenten PCV erhalten hatten.

Impfschema mit 4 Dosen (Grundimmunisierung mit 3 Dosen + 1 Boosterdosis)

Ein Immunisierungsschema mit 4 Dosen wurde bei gesunden Kleinkindern in einer Phase-2- und drei Phase-3-Studien untersucht. Die Grundimmunisierung wurde den Kleinkindern im Alter von 2, 4 und 6 Monaten verabreicht, die Boosterdosis wurde den Kindern im Alter von 12 bis 15 Monaten gegeben.

In einer doppelblinden, aktiv kontrollierten Studie (Protokoll 029) wurden 1 720 Probanden randomisiert, um Vaxneuvance oder den 13-valenten PCV zu erhalten. Die Probanden erhielten

zeitgleich andere pädiatrische Impfstoffe, einschließlich HBVaxPro (Hepatitis-B-Impfstoff [rekombinant]), RotaTeq (Rotavirus-Lebendimpfstoff, oral, pentavalent) und Impfstoff mit Diphtherie, Tetanus-Toxoiden, azellulärer Pertussis, adsorbiert, inaktiviertem Poliovirus und *Haemophilus*-b-Konjugat (Tetanus-Toxoid-Konjugat) während der Grundimmunisierung für Kleinkinder. *Haemophilus*-B-Konjugat (Tetanus-Toxoid-Konjugat), M-M-RvaxPro (Masern-Mumps-Röteln-Lebendimpfstoff), Varivax (Varizellen-Lebendimpfstoff) und Vaqta (Hepatitis-A-Impfstoff, inaktiviert) wurden gleichzeitig mit der Boosterdosis von Vaxneuvance verabreicht.

Vaxneuvance löst Immunantworten gegen alle 15 im Impfstoff enthaltenen Serotypen aus, was anhand der IgG-Ansprechraten, IgG-GMCs und OPA-GMTs ermittelt wurde. 30 Tage nach Grundimmunisierung ist Vaxneuvance für die 13 gemeinsamen Serotypen gegenüber dem 13-valenten PCV nicht unterlegen, was anhand der IgG-Ansprechraten ermittelt wurde (Tabelle 4). Vaxneuvance ist nicht unterlegen für die 2 zusätzlichen Serotypen, was anhand der IgG-Ansprechraten für die Serotypen 22F und 33F bei Probanden, die Vaxneuvance erhalten hatten, im Vergleich zur Ansprechrate für Serotyp 23F bei Probanden, denen der 13-valente PCV verabreicht wurde (der niedrigsten Ansprechrate der gemeinsamen Serotypen, unter Ausschluss von Serotyp 3) untersucht wurde, mit einer Differenz in Prozentpunkten von 6,7 % (95%-KI: 4,6; 9,2) bzw. -4,5 % (95%-KI: -7,8; -1,3).

30 Tage nach der Grundimmunisierung sind serotypspezifische IgG-GMCs für 12 der 13 gemeinsamen Serotypen nicht unterlegen im Vergleich zum 13-valenten PCV. Die IgG-Antwort auf Serotyp 6A verfehlte knapp das vorab festgelegte Kriterium für Nicht-Unterlegenheit (0,48 gegenüber > 0,5) (Tabelle 4). Vaxneuvance ist für die 2 zusätzlichen Serotypen dem 13-valenten PCV nicht unterlegen, was anhand der serotypspezifischen IgG-GMCs für die Serotypen 22F und 33F bei Probanden, die Vaxneuvance erhalten hatten, im Vergleich zu den IgG-GMCs für Serotyp 4 bei Probanden, die den 13-valenten PCV erhalten hatten (des niedrigsten IgG-GMC der gemeinsamen Serotypen, unter Ausschluss von Serotyp 3), ermittelt wurde, mit einem GMC-Verhältnis von 3,64 bzw. 1,24.

Darüber hinaus löst Vaxneuvance Immunantworten gegen den gemeinsamen Serotyp 3 und die 2 zusätzlichen Serotypen aus, die bedeutend höher waren als jene, die durch den 13-valenten PCV ausgelöst wurden, was anhand der IgG-Ansprechraten und IgG-GMCs 30 Tage nach Grundimmunisierung ermittelt wurde (Tabelle 4).

Tabelle 4: Serotypspezifische IgG-Ansprechraten und IgG-GMCs 30 Tage nach der Grundimmunisierung mit 3 Dosen (Impfschema mit 4 Dosen, Protokoll 029)

Pneumokokken-Serotyp	IgG-Ansprechraten $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$			IgG-GMCs		
	Vaxneuvance (n = 698-702)	13-valenter PCV (n = 660- 665)	Differenz in Prozentpunkten* (Vaxneuvance – 13 valenter PCV) (95%-KI)*	Vaxneuvance (n = 698-702)	13-valenter PCV (n = 660- 665)	GMC- Verhältnis** (Vaxneuvance/ 13-valenter PCV) (95%-KI)**
	Beobachtetes Ansprechen Prozentsatz	Beobachtetes Ansprechen Prozentsatz		GMC	GMC	
13 gemeinsame Serotypen [†]						
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 zusätzliche Serotypen in Vaxneuvance						
22F	98,6	3,5	95,1 (93,1; 96,5)	4,91	0,05	92,03 (83,47; 101,47)
33F	87,3	2,1	85,2 (82,3; 87,7)	1,67	0,06	29,50 (26,16; 33,26)

* Geschätzte Differenz und KI für die Differenz in Prozentpunkten basieren auf der Miettinen&Nurminen-Methode.

** GMC-Verhältnis und KI werden unter Verwendung der t-Distribution berechnet, mit der Schätzung der Varianz aus einem serotypspezifischen, linearen Modell, das die natürlichen log-transformierten Antikörperkonzentrationen als Antwort verwendet, und einem einzelnen Term für die Impfgruppe.

† Die Schlussfolgerung für eine Nicht-Unterlegenheit für die 13 gemeinsamen Serotypen basiert darauf, dass die untere Grenze des 95%-KI für den Unterschied der IgG-Ansprechraten (Vaxneuvance – 13-valenter PCV) > -10 Prozentpunkte beträgt oder > 0,5 für das IgG-GMC-Verhältnis (Vaxneuvance/13-valenter PCV).

n = Anzahl der randomisierten und geimpften Probanden, die in die Auswertung eingeschlossen wurden

KI = Konfidenzintervall; GMC = geometrisch mittlere Konzentrationen (µg/ml); IgG = Immunoglobulin G.

Die serotypspezifischen IgG-GMCs für Vaxneuvance sind 30 Tage nach der Boosterdosis für alle 13 gemeinsamen Serotypen und für die 2 zusätzlichen Serotypen gegenüber dem 13-valenten PCV nicht unterlegen, bewertet anhand der IgG-GMCs für die Serotypen 22F und 33F bei Probanden, die Vaxneuvance erhalten hatten, im Vergleich zu den IgG-GMCs für Serotyp 4 bei Probanden, die den 13-valenten PCV erhalten hatten (niedrigster IgG-GMC der gemeinsamen Serotypen, unter Ausschluss von Serotyp 3), mit einem GMC-Verhältnis von 4,69 bzw. 2,59, (Tabelle 5).

Vaxneuvance löst Immunantworten gegen den gemeinsamen Serotyp 3 und die 2 zusätzlichen Serotypen aus, die bedeutend höher waren als jene, die durch den 13-valenten PCV ausgelöst wurden, was anhand der IgG-Ansprechraten und IgG-GMCs 30 Tage nach der Boosterdosis ermittelt wurde (Tabelle 5).

Tabelle 5: Serotypspezifische IgG-Ansprechraten und IgG-GMCs 30 Tage nach Boosterdosis (Impfschema mit 4 Dosen, Protokoll 029)

Pneumokokken-Serotyp	IgG-Ansprechraten $\geq 0,35$ µg/ml			IgG-GMCs		
	Vaxneuvance (n = 712-716)	13-valenter PCV (n = 677-686)	Differenz in Prozentpunkten* (Vaxneuvance – 13-valenter PCV) (95%-KI)*	Vaxneuvance (n = 712-716)	13-valenter PCV (n = 677-686)	GMC- Verhältnis** (Vaxneuvance/ 13-valenter PCV) (95%-KI)**
	Beobachtetes Ansprechen Prozentsatz	Beobachtetes Ansprechen Prozentsatz		GMC	GMC	

13 gemeinsame Serotypen [†]						
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 zusätzliche Serotypen in Vaxneuvance						
22F	99,6	7,2	92,4 (90,1; 94,2)	7,52	0,11	68,80 (63,10; 75,02)
33F	98,9	6,2	92,7 (90,4; 94,4)	4,15	0,09	44,91 (41,04; 49,14)

* Geschätzte Differenz und KI für die Differenz in Prozentpunkten basieren auf der Miettinen&Nurminen-Methode.

** GMC-Verhältnis und KI werden unter Verwendung der t-Distribution berechnet, mit der Schätzung der Varianz aus einem serotypspezifischen, linearen Modell, das die natürlichen log-transformierten Antikörperkonzentrationen als Antwort verwendet, und einem einzelnen Term für die Impfgruppe.

† Die Schlussfolgerung für eine Nicht-Unterlegenheit für die 13 gemeinsamen Serotypen basiert darauf, dass die untere Grenze des 95%-KI für den Unterschied der IgG-Ansprechraten (Vaxneuvance – 13-valenter PCV) > -10 Prozentpunkte beträgt oder > 0,5 für das IgG-GMC-Verhältnis (Vaxneuvance/13-valenter PCV).

n = Anzahl der randomisierten und geimpften Probanden, die in die Auswertung eingeschlossen wurden

KI = Konfidenzintervall; GMC = geometrisch mittlere Konzentrationen (µg/ml); IgG = Immunoglobulin G.

Vaxneuvance führt zur Bildung funktioneller Antikörper, wie anhand serotypspezifischer OPA-GMTs 30 Tage nach Grundimmunisierung sowie nach erfolgter Boosterdosis ermittelt wurde, die im Allgemeinen für die 13 mit dem 13-valenten PCV gemeinsamen Serotypen vergleichbar, jedoch geringfügig niedriger sind. Die klinische Relevanz dieser geringfügig niedrigeren Antwort ist nicht bekannt. Die OPA-GMTs für 22F und 33F waren höher bei Probanden, die Vaxneuvance erhielten, im Vergleich zu Probanden, die den 13-valenten PCV erhielten.

Kleinkinder und Kinder, die ein gemischtes Impfschema aus verschiedenen Pneumokokken-Konjugatimpfstoffen erhielten

In einer doppelblinden, aktiv kontrollierten, deskriptiven Studie (Protokoll 027) wurden 900 Probanden in einem 1:1:1:1:1-Verhältnis randomisiert einer von fünf verschiedenen Impfgruppen zugewiesen, um ein einheitliches oder gemischtes Impfschema mit Pneumokokken-Konjugatimpfstoffen zu erhalten. In zwei Impfgruppen erhielten die Probanden ein Impfschema mit 4 Dosen von entweder Vaxneuvance oder dem 13-valenten PCV. In den anderen drei Impfgruppen wurde die Impfserie mit dem 13-valenten PCV begonnen und bei Dosis 2, Dosis 3 oder Dosis 4 auf Vaxneuvance umgestellt. Die Probanden erhielten zudem gleichzeitig andere pädiatrische Impfstoffe,

einschließlich HBVaxPro (Hepatitis B-Impfstoff [rekombinant]) und RotaTeq (Rotavirus-Lebendimpfstoff, oral, pentavalent). Die serotypspezifischen IgG-GMCs waren 30 Tage nach der Boosterdosis für die gemeinsamen 13 Serotypen im Allgemeinen vergleichbar (ermittelt auf Basis der IgG-GMC-Verhältnisse) bei Probanden, die ein gemischtes Impfschema aus Vaxneuvance und dem 13-valenten PCV und jenen, die ein vollständiges Impfschema aus dem 13-valenten PCV erhalten hatten.

Höhere Titer der Antikörper gegen Serotypen 22F und 33F wurden nur beobachtet, wenn mindestens eine Dosis Vaxneuvance während der Grundimmunisierung von Kleinkindern bzw. als Boosterdosis gegeben wurde.

Immunogenität bei Frühgeborenen

Die Immunantworten (serotypspezifische IgG und OPA) bei Frühgeborenen, die 4 Dosen eines Pneumokokken-Konjugatimpfstoffs im Rahmen von 4 doppelblinden, aktiv kontrollierten Studien (P025, P027, P029 und P031) erhielten, stimmten im Allgemeinen mit jenen der Gesamtpopulation gesunder Kleinkinder überein (umfasst frühgeborene und termingerecht geborene Kleinkinder), die in diesen Studien beobachtet wurden.

Nachhol-Impfschema bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen

In einer doppelblinden, aktiv kontrollierten, deskriptiven Studie (Protokoll 024) wurden 606 Kinder, die bisher noch nicht gegen Pneumokokken geimpft worden waren, nicht vollständig geimpft waren oder ein Impfschema mit einem niedrigervalenten Pneumokokken-Konjugatimpfstoff abgeschlossen hatten, in 3 unterschiedliche Alterskohorten (7 bis 11 Monate, 12 bis 23 Monate und 24 Monate bis < 18 Jahre) randomisiert, um nach dem altersgemäßen Impfschema 1 bis 3 Dosen Vaxneuvance oder des 13-valenten PCV zu erhalten. Die Nachhol-Impfung mit Vaxneuvance löste bei Kindern im Alter von 7 Monaten bis < 18 Jahren Immunantworten aus, die für die mit dem 13-valenten PCV gemeinsamen Serotypen vergleichbar und für die zusätzlichen Serotypen 22F und 33F höher waren. Innerhalb jeder Alterskohorte waren die serotypspezifischen IgG-GMCs 30 Tage nach der letzten Impfstoff-Dosis im Allgemeinen vergleichbar zwischen den Impfgruppen für die 13 gemeinsamen Serotypen und höher in der Vaxneuvance-Gruppe für die 2 zusätzlichen Serotypen.

Klinische Immunogenität bei immunkompetenten Erwachsenen \geq 18 Jahre

Fünf klinische Studien (Protokoll 007, Protokoll 016, Protokoll 017, Protokoll 019 und Protokoll 021), die in Nord- und Südamerika, Europa und im asiatisch-pazifischen Raum durchgeführt wurden, untersuchten die Immunogenität von Vaxneuvance bei gesunden und immunkompetenten Erwachsenen verschiedener Altersgruppen, einschließlich Personen mit oder ohne vorheriger Pneumokokken-Impfung. Jede klinische Studie schloss Erwachsene mit stabilen Grunderkrankungen (z. B. Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen, chronische Herzerkrankungen, chronische Lebererkrankungen, chronische Lungenerkrankungen einschließlich Asthma) und/oder verhaltensbedingten Risikofaktoren (z. B. aktueller Tabakkonsum, erhöhter Alkoholkonsum), von denen bekannt ist, dass sie das Risiko einer Pneumokokken-Erkrankung erhöhen, ein.

In jeder Studie wurde die Immunogenität durch serotypspezifische OPA- und IgG-Immunantworten 30 Tage nach der Impfung untersucht. Zu den Studienendpunkten gehörten geometrische mittlere OPA-Titer (Geometric Mean Titres, GMTs) und geometrische mittlere IgG-Konzentrationen (Geometric Mean Concentrations, GMCs). Die Pivotalstudie (Protokoll 019) zielte darauf ab, die Nicht-Unterlegenheit der OPA-GMTs für 12 von 13 Serotypen, die Vaxneuvance mit dem 13-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff gemeinsam hat, zu zeigen, sowie die Nicht-Unterlegenheit und Überlegenheit für den gemeinsamen Serotyp 3 als auch die Überlegenheit für die zusätzlichen in Vaxneuvance enthaltenen Serotypen 22F und 33F. Die Bewertung der Überlegenheit von Vaxneuvance gegenüber dem 13-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff basierte auf den Vergleichen der OPA-GMTs zwischen den verschiedenen Gruppen und dem Anteil der Probanden mit einem \geq 4-fachen Anstieg der serotypspezifischen OPA-Titer von vor der Impfung bis 30 Tage nach der Impfung.

Pneumokokken-Impfstoff-naive Erwachsene

In der doppelblinden, aktiv kontrollierten Pivotalstudie (Protokoll 019) wurden 1 205 immunkompetente, Pneumokokken-Impfstoff-naive Probanden ≥ 50 Jahre randomisiert, um Vaxneuvance oder den 13-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff zu erhalten. Das mediane Alter der Probanden betrug 66 Jahre (Spannbreite: 50 bis 92 Jahre), mit etwa 69 % über 65 Jahren und etwa 12 % über 75 Jahren. 57,3 % waren weiblich und 87 % hatten mindestens eine Vorerkrankung.

Die Studie zeigte, dass Vaxneuvance dem 13-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff für die 13 gemeinsamen Serotypen nicht unterlegen ist und für die 2 zusätzlichen Serotypen sowie für den gemeinsamen Serotyp 3 überlegen ist. Tabelle 6 fasst die OPA-GMTs 30 Tage nach der Impfung zusammen. Die IgG-GMCs stimmten im Allgemeinen mit den Ergebnissen überein, die für die OPA-GMTs beobachtet wurden.

Tabelle 6: Serotypspezifische OPA-GMTs 30 Tage nach Impfung bei Pneumokokken-Impfstoff-naiven Erwachsenen ≥ 50 Jahre (Protokoll 019)

Pneumokokken-Serotyp	Vaxneuvance (N = 602)		13-valenter PCV (N = 600)		GMT-Verhältnis* (Vaxneuvance/13-valenter PCV) (95 %-KI)*
	n	GMT*	n	GMT*	
13 gemeinsame Serotypen [†]					
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 zusätzliche Serotypen in Vaxneuvance [§]					
22F	594	2 375,2	586	74,6	31,83 (25,35; 39,97)
33F	598	7 994,7	597	1 124,9	7,11 (6,07; 8,32)

*GMTs, GMT-Verhältnis und 95%-KI werden anhand eines cLDA-Modells geschätzt.

[†]Die Schlussfolgerung für eine Nicht-Unterlegenheit für die 13 gemeinsamen Serotypen basiert darauf, dass die untere Grenze des 95%-KI für das geschätzte GMT-Verhältnis (Vaxneuvance/13-valenter PCV) $> 0,5$ beträgt.

[‡]Die Schlussfolgerung für eine Überlegenheit für Serotyp 3 basiert darauf, dass die untere Grenze des 95%-KI für das geschätzte GMT-Verhältnis (Vaxneuvance/13-valenter PCV) $> 1,2$ beträgt.

[§]Die Schlussfolgerung für eine Überlegenheit für die 2 zusätzlichen Serotypen basiert darauf, dass die untere Grenze des 95%-KI für das geschätzte GMT-Verhältnis (Vaxneuvance/13-valenter PCV) $> 2,0$ beträgt.

N = Anzahl der randomisierten und geimpften Probanden; n = Anzahl der Probanden, die in die Auswertung eingeschlossen wurden.

KI = Konfidenzintervall; cLDA = constrained longitudinal data analysis; GMT = geometrischer mittlerer Titer (1/dil);

OPA = opsonophagozytische Aktivität; PCV = Pneumokokken-Konjugatimpfstoff.

In einer doppelblinden, deskriptiven Studie (Protokoll 017) wurden 1 515 immunkompetente Probanden im Alter von 18 bis 49 Jahren mit oder ohne Risikofaktoren für Pneumokokken-Erkrankungen im Verhältnis 3:1 randomisiert und erhielten Vaxneuvance oder den 13-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff, gefolgt von PPV23 6 Monate später. Risikofaktoren für Pneumokokken-Erkrankungen beinhalteten: Diabetes mellitus, chronische Herzerkrankungen einschließlich Herzinsuffizienz, chronische Lebererkrankungen mit kompensierter Zirrhose, chronische Lungenerkrankungen einschließlich persistierendem Asthma und chronisch

obstruktive Lungenerkrankung (COPD), aktueller Tabakkonsum und erhöhter Alkoholkonsum. Insgesamt hatten von jenen, die Vaxneuvance erhielten, 285 (25,2 %) keinen Risikofaktor, 620 (54,7 %) hatten 1 Risikofaktor, und 228 (20,1 %) hatten 2 oder mehr Risikofaktoren.

Vaxneuvance löste Immunantworten gegen alle 15 im Impfstoff enthaltenen Serotypen aus, wie anhand der OPA-GMTs (Tabelle 7) und IgG-GMCs ermittelt wurde. Die OPA-GMTs und IgG-GMCs waren zwischen den beiden Impfgruppen für die 13 gemeinsamen Serotypen im Allgemeinen vergleichbar, und in der Vaxneuvance-Gruppe für die 2 zusätzlichen Serotypen höher. Nach der Impfung mit PPV23 waren die OPA-GMTs und IgG-GMCs für alle 15 Serotypen zwischen den beiden Impfgruppen im Allgemeinen vergleichbar.

In einer Subgruppenanalyse auf Basis der Anzahl der angegebenen Risikofaktoren löste Vaxneuvance Immunantworten gegen alle 15 Serotypen aus, die im Impfstoff enthalten sind, ermittelt über OPA-GMTs und IgG-GMCs 30 Tage nach der Impfung bei Erwachsenen ohne, mit 1, 2 oder mehr Risikofaktoren. Die Ergebnisse in jeder Subgruppe waren im Allgemeinen mit jenen konsistent, die in der gesamten Studienpopulation beobachtet wurden. Die sequentielle Verabreichung von Vaxneuvance, gefolgt von PPV23 6 Monate später, war ebenfalls immunogen für alle 15 Serotypen, die in Vaxneuvance enthalten sind.

Tabelle 7: Serotypspezifische OPA-GMTs 30 Tage nach Impfung bei Pneumokokken-Impfstoff-naiven Erwachsenen im Alter von 18 bis 49 Jahren mit oder ohne Risikofaktoren für Pneumokokken-Erkrankungen (Protokoll 017)

Pneumokokken-Serotyp	Vaxneuvance (N = 1 133)			13-valenter PCV (N = 379)		
	n	Beobachteter GMT	95 %-KI*	n	Beobachteter GMT	95 %-KI*
13 gemeinsame Serotypen						
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 zusätzliche Serotypen in Vaxneuvance						
22F	1 005	3 926,5	(3 645,9; 4 228,7)	320	291,6	(221,8; 383,6)
33F	1 014	11 627,8	(10 824,6; 12 490,7)	338	2 180,6	(1 828,7; 2 600,2)

*Die 95%-KIs innerhalb der Gruppe werden durch die Potenzierung der KIs des Mittelwerts der natürlichen Log-Werte auf Basis der t-Distribution errechnet.

N = Anzahl der randomisierten und geimpften Probanden; n = Anzahl der Probanden, die in die Auswertung eingeschlossen wurden. KI = Konfidenzintervall; GMT = geometrischer mittlerer Titer (1/dil); OPA = opsonophagozytische Aktivität; PCV = Pneumokokken-Konjugatimpfstoff.

Sequentielle Verabreichung von Pneumokokken-Impfstoffen bei Erwachsenen

Die sequentielle Verabreichung von Vaxneuvance gefolgt von PPV23 wurde in Protokoll 016, Protokoll 017 (siehe Abschnitt 5.1, *Pneumokokken-Impfstoff-naive Erwachsene*) und Protokoll 018 (siehe Abschnitt 5.1, *HIV-infizierte Erwachsene*) untersucht.

In einer doppelblinden, aktiv kontrollierten Studie (Protokoll 016) wurden 652 Pneumokokken-Impfstoff-naive Probanden ≥ 50 Jahre randomisiert, um Vaxneuvance oder den 13-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff zu erhalten, gefolgt von PPV23 ein Jahr später.

Nach der Impfung mit PPV23 waren die OPA-GMTs und IgG-GMCs zwischen den beiden Impfgruppen für alle 15 Serotypen in Vaxneuvance vergleichbar.

Die durch Vaxneuvance ausgelösten Immunantworten hielten bis zu 12 Monate nach der Impfung an, wie anhand der OPA-GMTs und IgG-GMCs ermittelt wurde. Die serotypspezifischen OPA-GMTs nahmen über die Zeit ab, da sie in Monat 12 niedriger waren als an Tag 30; sie blieben jedoch über dem Wert bei Studienbeginn für alle in Vaxneuvance oder im 13-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff enthaltenen Serotypen. Die OPA-GMTs und IgG-GMCs waren im Allgemeinen vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen in Monat 12 für die 13 gemeinsamen Serotypen, und höher für die 2 zusätzlichen Serotypen bei Probanden, die Vaxneuvance erhalten hatten.

Erwachsene mit vorheriger Pneumokokken-Impfung

In einer doppelblinden, deskriptiven Studie (Protokoll 007) wurden 253 Probanden ≥ 65 Jahre, die mindestens ein Jahr vor Einschluss in die Studie mit PPV23 geimpft worden waren, randomisiert, um Vaxneuvance oder den 13-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff zu erhalten.

Die IgG-GMCs und OPA-GMTs waren zwischen den beiden Impfgruppen für die 13 gemeinsamen Serotypen im Allgemeinen vergleichbar und für die 2 zusätzlichen Serotypen in der Vaxneuvance-Gruppe höher.

In einer klinischen Studie, in der ein anderer PCV ≤ 1 Jahr nach PPV23 verabreicht wurde, wurden im Vergleich zu den beobachteten Immunantworten, wenn PCV entweder alleine oder vor PPV23 angewandt wurde, verminderte Immunantworten gegenüber den gemeinsamen Serotypen beobachtet. Die klinische Signifikanz hiervon ist nicht bekannt.

Klinische Immunogenität bei besonderen Personengruppen

HIV-infizierte Kinder

In einer doppelblinden, deskriptiven Studie (Protokoll 030) wurde Vaxneuvance bei 203 HIV-infizierten Kindern im Alter von 6 bis < 18 Jahren untersucht. Von diesen Kindern hatten 17 (8,4 %) eine CD4+ T-Zellzahl von < 500 Zellen/ μl und einen HIV-Ribonukleinsäure(RNA)-Wert im Plasma von < 50.000 Kopien/ml. In dieser Studie wurden 407 Probanden randomisiert und erhielten entweder eine Einzeldosis Vaxneuvance oder 13-valenten PCV, gefolgt von PPV23 2 Monate später. Vaxneuvance war immunogen, was anhand von serotypspezifischen IgG-GMCs und OPA-GMTs 30 Tage nach der Impfung für alle 15 in Vaxneuvance enthaltenen Serotypen ermittelt wurde. Die serotypspezifischen IgG-GMCs und OPA-GMTs waren für die 13 gemeinsamen Serotypen im Allgemeinen vergleichbar und für die 2 zusätzlichen Serotypen (22F und 33F) höher. Nach der sequentiellen Gabe von PPV23 waren die IgG-GMCs und OPA-GMTs 30 Tage nach der Impfung für alle 15 in Vaxneuvance enthaltenen Serotypen zwischen den beiden Impfgruppen im Allgemeinen vergleichbar.

HIV-infizierte Erwachsene

In einer doppelblinden, deskriptiven Studie (Protokoll 018) wurden 302 Pneumokokken-Impfstoff-naive Probanden ≥ 18 Jahre mit HIV-Infektion und einer CD4+ T-Zellzahl ≥ 50 Zellen/ μl und HIV-Ribonukleinsäure (RNA) im Plasma < 50.000 Kopien/ml, randomisiert, um Vaxneuvance oder den 13-valenten Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff zu erhalten, gefolgt von PPV23 2 Monate später. Die Mehrheit der Probanden hatte eine CD4+ T-Zellzahl ≥ 200 Zellen/ μl ; 4 (1,3 %) hatten eine CD4+ T-Zellzahl ≥ 50 bis < 200 Zellen/ μl , 152 (50,3 %) hatten eine CD4+ T-Zellzahl ≥ 200 bis < 500 Zellen/ μl , und 146 (48,3 %) hatten eine CD4+ T-Zellzahl ≥ 500 Zellen/ μl .

Vaxneuvance löste auf alle 15 im Impfstoff enthaltenen Serotypen Immunantworten aus, die auf Basis von OPA-GMTs und IgG-GMCs 30 Tage nach der Impfung bestimmt wurden. Bei den HIV-infizierten Probanden waren die beobachteten Immunantworten im Vergleich zu den gesunden Probanden durchgehend geringer, jedoch zwischen den beiden Impfstoff-Gruppen vergleichbar, mit Ausnahme von Serotyp 4. OPA-GMT und IgG-GMC für Serotyp 4 waren bei Vaxneuvance niedriger. Nach der sequentiellen Verabreichung mit PPV23 waren die OPA-GMTs und IgG-GMCs zwischen den beiden Impfgruppen für alle 15 Serotypen im Allgemeinen vergleichbar.

Kinder mit Sichelzellerkrankheit

In einer doppelblinden, deskriptiven Studie (Protokoll 023) wurde Vaxneuvance bei Kindern mit Sichelzellerkrankheit im Alter von 5 bis < 18 Jahre untersucht. Probanden, die in diese Studie eingeschlossen wurden, hatten gegebenenfalls in den ersten zwei Lebensjahren eine Standardimpfung gegen Pneumokokken erhalten, sie hatten jedoch keinen Pneumokokkenimpfstoff in den drei Jahren vor Studieneintritt erhalten. Insgesamt wurden 104 Probanden im Verhältnis 2:1 randomisiert, um entweder eine Einzeldosis Vaxneuvance oder 13-valenten PCV zu erhalten. Vaxneuvance war immunogen, was anhand der serotypspezifischen IgG-GMCs und OPA-GMTs 30 Tage nach der Impfung für alle 15 in Vaxneuvance enthaltenen Serotypen ermittelt wurde. Die serotypspezifischen IgG-GMCs und OPA-GMTs waren zwischen beiden Impfgruppen für die 13 gemeinsamen Serotypen im Allgemeinen vergleichbar und bei Vaxneuvance für die 2 zusätzlichen Serotypen 22F und 33F höher.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nicht zutreffend.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine Gefahren für den Menschen erkennen.

Vaxneuvance zeigte bei Verabreichung an weibliche Ratten keinen Einfluss auf das Paarungsverhalten, die Fertilität oder die embryonale/fetale Entwicklung oder die Entwicklung der Nachkommen.

Vaxneuvance, das trächtigen weiblichen Ratten verabreicht wurde, führte bei den Nachkommen zu nachweisbaren Antikörpern gegen alle 15 Serotypen, die auf einen diaplazentaren Erwerb von mütterlichen Antikörpern während der Schwangerschaft und möglicherweise auf eine Übertragung während der Laktation zurückzuführen waren.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid (NaCl)
L-Histidin
Polysorbat 20
Wasser für Injektionszwecke

Zu Adjuvanzen, siehe Abschnitt 2.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieser Impfstoff nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Vaxneuvance sollte nach Entnahme aus dem Kühlschrank so bald wie möglich verabreicht werden.

Im Fall temporärer Temperaturabweichungen zeigen Stabilitätsdaten, dass Vaxneuvance bei Temperaturen bis 25 °C für 48 Stunden stabil ist.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Suspension in einer Fertigspritze (Typ-I-Glas) mit einem Kolbenstopfen (latexfreier Bromobutyl-Gummi) und einer Verschlusskappe (Latexfreier Styrol-Butadien-Gummi).

Packungsgrößen von 1 oder 10 Fertigspritzen, entweder ohne Nadeln, mit jeweils 1 beige packten Nadel oder 2 beige packten Nadeln.

Bündel packungen zu 50 (5 Packungen zu je 10) Fertigspritzen ohne Nadeln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

- Der Impfstoff sollte wie geliefert verwendet werden.
- Die Fertigspritze ist unmittelbar vor dem Gebrauch horizontal zu halten und kräftig zu schütteln, um eine opaleszierende Suspension zu erhalten. Der Impfstoff darf nicht verwendet werden, wenn er nicht resuspendiert werden kann.
- Die Suspension ist vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen zu überprüfen. Der Impfstoff muss entsorgt werden, wenn Partikel vorhanden sind und/oder wenn er verfärbt erscheint.
- Eine Nadel mit Luer-Lock-System wird befestigt, indem sie im Uhrzeigersinn gedreht wird, bis sie sicher auf der Spritze sitzt.
- Der Impfstoff ist sofort auf intramuskulärem Weg (i.m.) zu injizieren, bei Kleinkindern vorzugsweise in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels oder bei Kindern und Erwachsenen in den Deltamuskelbereich des Oberarms.
- Verletzungen durch einen versehentlichen Nadelstich sind durch vorsichtiges Vorgehen zu vermeiden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13. Dezember 2021

10. STAND DER INFORMATION

{MM/JJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER
(DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

MSD International GmbH
Brinny, Innishannon
County Cork
Irland

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

- **Amtliche Chargenfreigabe**

Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG, wird die amtliche Chargenfreigabe von einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem zu diesem Zweck benannten Labor vorgenommen.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
Studie V114-032: Zur Untersuchung der Wirksamkeit von V114 bei Kindern hinsichtlich der Prävention vor akuter Otitis Media (AOM-akute Mittelohrentzündung), die durch Pneumokokken verursacht wird, die über die im Impfstoff enthaltenen Serotypen (VT-vaccine-type) abgedeckt sind.	finaler Studienbericht fällig bis 2Q2027

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE FALTSCHACHTEL - Fertigspritze

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vaxneuvance Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff (15-valent, adsorbiert)

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Dosis (0,5 ml) enthält 2 µg Pneumokokken-Polysaccharid der Serotypen 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F und 4 µg des Serotyps 6B, konjugiert an CRM₁₉₇-Trägerprotein, adsorbiert an Aluminiumphosphat-Adjuvans. Eine Dosis enthält 125 µg Aluminium (Al³⁺).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: NaCl, L-Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionssuspension

1 Fertigspritze (0,5 ml) ohne Nadel
10 Fertigspritzen (0,5 ml) ohne Nadeln
1 Fertigspritze (0,5 ml) + 1 separate Nadel
10 Fertigspritzen (0,5 ml) + 10 separate Nadeln
1 Fertigspritze (0,5 ml) + 2 separate Nadeln
10 Fertigspritzen (0,5 ml) + 20 separate Nadeln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Unmittelbar vor Gebrauch kräftig schütteln.
Packungsbeilage beachten.
Intramuskuläre Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1591/001 - Packung mit 1 Fertigspritze ohne Nadel
EU/1/21/1591/002 - Packung mit 10 Fertigspritzen ohne Nadeln
EU/1/21/1591/003 - Packung mit 1 Fertigspritze + 1 separate Nadel
EU/1/21/1591/004 - Packung mit 10 Fertigspritzen + 10 separate Nadeln
EU/1/21/1591/005 - Packung mit 1 Fertigspritze + 2 separate Nadeln
EU/1/21/1591/006 - Packung mit 10 Fertigspritzen + 20 separate Nadeln

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

INNERE FALTSCHACHEL OHNE BLUE BOX – Bündelpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vaxneuvance Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff (15-valent, adsorbiert)

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Dosis (0,5 ml) enthält 2 µg Pneumokokken-Polysaccharid der Serotypen 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F und 4 µg des Serotyps 6B, konjugiert an CRM₁₉₇-Trägerprotein, adsorbiert an Aluminiumphosphat-Adjuvans. Eine Dosis enthält 125 µg Aluminium (Al³⁺).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: NaCl, L-Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionssuspension

10 Fertigspritzen (0,5 ml) ohne Nadeln. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Unmittelbar vor Gebrauch kräftig schütteln.
Packungsbeilage beachten.
Intramuskuläre Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1591/007

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

Nicht zutreffend.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ÄUSSERE FALTSCHACHTEL MIT BLUE BOX – Bündelpackung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vaxneuvance Injektionssuspension in einer Fertigspritze
Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff (15-valent, adsorbiert)

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Dosis (0,5 ml) enthält 2 µg Pneumokokken-Polysaccharid der Serotypen 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F und 4 µg des Serotyps 6B, konjugiert an CRM₁₉₇-Trägerprotein, adsorbiert an Aluminiumphosphat-Adjuvans. Eine Dosis enthält 125 µg Aluminium (Al³⁺).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: NaCl, L-Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionssuspension

Bündelpackung: 50 (5 Packungen zu 10) Fertigspritzen (0,5 ml) ohne Nadeln

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Unmittelbar vor Gebrauch kräftig schütteln.
Packungsbeilage beachten.
Intramuskuläre Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1591/007 - 50 Fertigspritzen ohne Nadeln (5 Packungen zu 10)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT - Fertigspritze

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Vaxneuvance

Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff (15-valent, adsorbiert)

i.m. Injektion

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Unmittelbar vor Gebrauch kräftig schütteln.

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

verw. bis

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 Dosis (0,5 ml)

6. WEITERE ANGABEN

MSD

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Vaxneuvance Injektionssuspension in einer Fertigspritze Pneumokokken-Polysaccharid-Konjugatimpfstoff (15-valent, adsorbiert)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie oder Ihr Kind geimpft werden, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieser Impfstoff wurde Ihnen oder Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie ihn nicht an Dritte weiter.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Vaxneuvance und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen oder Ihrem Kind Vaxneuvance verabreicht wird?
3. Wie wird Vaxneuvance verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Vaxneuvance aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Vaxneuvance und wofür wird es angewendet?

Vaxneuvance ist ein Pneumokokken-Impfstoff zur Anwendung bei:

- **Kindern im Alter von 6 Wochen bis unter 18 Jahren** und hilft, vor Krankheiten wie Lungenentzündung (Pneumonie), Entzündung der Hirn- und Rückenmarkshäute (Meningitis), schwerwiegende Infektion des Blutes (Bakteriämie) und Ohrentzündungen (akute Otitis media) zu schützen,
- **Personen im Alter ab 18 Jahren** und hilft, vor Krankheiten wie Lungenentzündung (Pneumonie), Entzündung der Hirn- und Rückenmarkshäute (Meningitis), schwerwiegende Infektion des Blutes (Bakteriämie) zu schützen, die durch 15 Arten von Bakterien namens *Streptococcus pneumoniae* oder Pneumokokken verursacht werden.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen oder Ihrem Kind Vaxneuvance verabreicht wird?

Sie oder Ihr Kind dürfen Vaxneuvance nicht erhalten,

- wenn Sie oder Ihr Kind allergisch sind gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Impfstoffs oder gegen einen Impfstoff, der Diphtherie-Toxoid enthält.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie oder Ihr Kind Vaxneuvance erhalten, wenn

- das Immunsystem geschwächt ist (was bedeutet, dass die Fähigkeit des Körpers, Infektionen abzuwehren, eingeschränkt ist) oder wenn Sie oder Ihr Kind bestimmte Arzneimittel

einnehmen, die das Immunsystem schwächen können (zum Beispiel Immunsuppressiva oder Steroide).

- Sie oder Ihr Kind hohes Fieber oder eine schwerwiegende Infektion haben. In diesen Fällen kann es notwendig sein, die Impfung zu verschieben, bis Sie oder Ihr Kind wieder genesen sind. Im Fall eines leichten Fiebers oder einer leichten Infektion (zum Beispiel einer Erkältung) ist dies kein Grund, die Impfung zu verschieben.
- Sie oder Ihr Kind Probleme mit Blutungen haben, leicht Blutergüsse bekommen oder Arzneimittel einnehmen, die die Blutgerinnung hemmen.

Falls Ihr Kind ein Kleinkind ist, teilen Sie Ihrem Arzt auch mit, falls Ihr Kind eine Frühgeburt war (verfrüht auf die Welt kam).

Wie bei jedem Impfstoff schützt Vaxneuvance möglicherweise nicht alle Personen vollständig, die den Impfstoff erhalten.

Anwendung von Vaxneuvance zusammen mit anderen Arzneimitteln/Impfstoffen

Vaxneuvance kann Ihrem Kind gleichzeitig mit anderen Standard-Kinderimpfstoffen verabreicht werden.

Vaxneuvance kann Erwachsenen gleichzeitig mit einem Grippeimpfstoff (inaktivierte Influenza) verabreicht werden.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn:

- Sie oder Ihr Kind andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden (verschreibungspflichtige Arzneimittel wie z. B. Immunsuppressiva oder Steroide, die das Immunsystem schwächen können, oder auch nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel).
- Sie oder Ihr Kind kürzlich einen anderen Impfstoff erhalten haben oder planen, einen solchen zu erhalten.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Impfstoffs Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vaxneuvance hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Einige der unter Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ erwähnten Nebenwirkungen könnten jedoch vorübergehend die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen.

Vaxneuvance enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie wird Vaxneuvance verabreicht?

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie oder Ihr Kind zuvor einen Pneumokokken-Impfstoff erhalten haben.

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird den Impfstoff in Ihren Armmuskel spritzen oder in den Arm- oder Beinmuskel Ihres Kindes.

Kleinkinder und Kinder im Alter von 6 Wochen bis unter 2 Jahre

Ihr Kind sollte zunächst eine Grundimmunisierung bestehend aus 2 Injektionen des Impfstoffs erhalten, gefolgt von einer Auffrischdosis.

- Die erste Injektion kann bereits im Alter von 6 bis 12 Wochen verabreicht werden.

- Eine zweite Injektion wird 2 Monate später verabreicht.
 - Eine dritte Injektion (Auffrischdosis) wird im Alter von 11 bis 15 Monaten verabreicht.
- Ihnen wird mitgeteilt werden, wann Ihr Kind wieder kommen soll, um die jeweils nächste Injektion zu erhalten.

Gemäß den offiziellen Empfehlungen in Ihrem Land verwendet Ihr Arzt möglicherweise ein abweichendes Impfschema mit 3 Injektionen, gefolgt von einer Auffrischdosis. Bitte sprechen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal an, wenn Sie hierzu weitere Informationen wünschen.

Frühgeborene (Geburt vor der 37. Schwangerschaftswoche)

Ihr Kind sollte zunächst eine Grundimmunisierung aus 3 Injektionen des Impfstoffs erhalten, gefolgt von einer Auffrischdosis.

- Die erste Injektion kann bereits im Alter von 6 bis 12 Wochen verabreicht werden.
- Die zweite und dritte Dosis werden im Anschluss verabreicht, mit einem Abstand von 4 bis 8 Wochen zwischen den Dosen.
- Eine vierte Injektion (Auffrischdosis) wird im Alter von 11 bis 15 Monaten verabreicht.

Kleinkinder, Kinder und Jugendliche, die ab einem Alter von 7 Monaten mit der Impfung beginnen

Kleinkinder im Alter von 7 bis unter 12 Monaten sollten insgesamt 3 Injektionen erhalten. Die ersten beiden Injektionen werden im Abstand von mindestens 1 Monat verabreicht. Die dritte Injektion (Auffrischdosis) wird ab einem Alter von 12 Monaten und einem Abstand von mindestens 2 Monaten zur zweiten Injektion verabreicht.

Kinder im Alter von 12 Monaten bis unter 2 Jahren sollten insgesamt 2 Injektionen erhalten. Die beiden Injektionen werden im Abstand von mindestens zwei Monaten verabreicht.

Kinder und Jugendliche im Alter von 2 Jahren bis unter 18 Jahren sollten 1 Injektion erhalten.

Erwachsene

Erwachsene sollten 1 Injektion erhalten.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Eine Injektion von Vaxneuvance kann Personen verabreicht werden, die eine oder mehrere Grunderkrankungen haben, die ihr Risiko für eine Pneumokokken-Erkrankung erhöhen (z. B. Personen mit Sichelzellerkrankung oder einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus [HIV]).

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung von Vaxneuvance haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Impfstoffe kann auch Vaxneuvance Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie oder Ihr Kind Symptome einer allergischen Reaktion haben, wie z. B.:

- Pfeifende Atmung (Giemen) oder Atembeschwerden
- Anschwellen des Gesichts, der Lippen oder der Zunge
- Quaddeln
- Ausschlag

Bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen können die folgenden Nebenwirkungen nach der Anwendung von Vaxneuvance beobachtet werden:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Geimpften betreffen):

- Fieber (Temperatur von 38 °C oder höher; bei einem Alter von 6 Wochen bis unter 2 Jahren)
- Reizbarkeit (bei einem Alter von 6 Wochen bis unter 2 Jahren)
- Benommenheit (bei einem Alter von 6 Wochen bis unter 2 Jahren)
- Schmerz, Rötung oder Schwellung an der Injektionsstelle
- Verminderter Appetit (bei einem Alter von 6 Wochen bis unter 2 Jahren)
- Verhärtung an der Injektionsstelle (bei einem Alter von 6 Wochen bis unter 2 Jahren)
- Muskelschmerzen (bei einem Alter von 2 bis unter 18 Jahren)
- Müdigkeit (bei einem Alter von 2 bis unter 18 Jahren)
- Kopfschmerzen (bei einem Alter von 2 bis unter 18 Jahren)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Geimpften betreffen):

- Verhärtung an der Injektionsstelle (bei einem Alter von 2 bis unter 18 Jahren)
- Quaddeln
- Fieber (Temperatur von 38 °C oder höher; bei einem Alter von 2 bis unter 18 Jahren)
- Erbrechen (bei einem Alter von 6 Wochen bis unter 2 Jahren)
- Ausschlag (bei einem Alter von 6 Wochen bis unter 2 Jahren)
- Reizbarkeit (bei einem Alter von 2 bis unter 18 Jahren)
- Benommenheit (bei einem Alter von 2 bis unter 18 Jahren)
- Verminderter Appetit (bei einem Alter von 2 bis unter 18 Jahren)
- Blauer Fleck an der Injektionsstelle
- Übelkeit (bei einem Alter von 2 bis unter 18 Jahren)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Geimpften betreffen):

- Erbrechen (bei einem Alter von 2 bis unter 18 Jahren)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Ausschlag (bei einem Alter von 2 bis unter 18 Jahren)

Bei Erwachsenen können die folgenden Nebenwirkungen nach der Anwendung von Vaxneuvance beobachtet werden:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Geimpften betreffen):

- Schmerz, Schwellung oder Rötung an der Injektionsstelle
- Ermüdung
- Muskelschmerzen
- Kopfschmerzen
- Gelenkschmerz (bei Personen im Alter von 18 bis 49 Jahren)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Geimpften betreffen):

- Gelenkschmerz (bei Personen ab 50 Jahren)
- Übelkeit (bei Personen von 18 bis 49 Jahren)
- Fieber (bei Personen von 18 bis 49 Jahren)
- Juckreiz an der Injektionsstelle
- Schwindel (bei Personen von 18 bis 49 Jahren)
- Schüttelfrost (bei Personen von 18 bis 49 Jahren)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Geimpften betreffen):

- Fieber (bei Personen ab 50 Jahren)
- Wärmegefühl an der Injektionsstelle
- Blauer Fleck an der Injektionsstelle

- Schwindel (bei Personen ab 50 Jahren)
- Übelkeit (bei Personen ab 50 Jahren)
- Erbrechen
- Schüttelfrost (bei Personen ab 50 Jahren)
- Ausschlag

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Geimpften betreffen):

- Allergische Reaktion wie zum Beispiel Quaddeln, Anschwellen der Zunge Hautrötung und Engegefühl des Halses

Diese Nebenwirkungen sind im Allgemeinen leicht und dauern nur kurze Zeit an.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie oder Ihr Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Vaxneuvance aufzubewahren?

Bewahren Sie diesen Impfstoff für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen diesen Impfstoff nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Spritze (nach „verwendbar bis“, „verw. bis“ oder „EXP“) angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren. Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Vaxneuvance sollte nach Entnahme aus dem Kühlschrank so bald wie möglich verabreicht werden. In Fällen, in denen Vaxneuvance sich vorübergehend außerhalb der Kühlung befindet, ist der Impfstoff bei Temperaturen bis 25 °C für 48 Stunden stabil.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Vaxneuvance enthält

Die Wirkstoffe sind:

- bakterieller Zucker der Pneumokokken-Typen 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F und 33F (2,0 Mikrogramm von jedem Typ);
- bakterieller Zucker aus Pneumokokken Typ 6B (4,0 Mikrogramm).

Jeder bakterielle Zucker ist an ein Trägerprotein (CRM₁₉₇) gebunden. Die bakteriellen Zucker und das Trägerprotein sind nicht lebendig und verursachen keine Erkrankung.

Eine Dosis (0,5 ml) enthält etwa 30 Mikrogramm Trägerprotein, adsorbiert an Aluminiumphosphat (125 Mikrogramm Aluminium [Al³⁺]). Aluminiumphosphat ist dem Impfstoff als Adjuvans beigefügt. Adjuvantien werden zugesetzt, um die Immunantwort auf Impfstoffe zu verbessern.

Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid (NaCl), L-Histidin, Polysorbat 20 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Vaxneuvance aussieht und Inhalt der Packung

Vaxneuvance ist eine opaleszierende Injektionssuspension, und wird als Einmaldosis-Fertigspritze (0,5 ml) angeboten. Vaxneuvance ist verfügbar in Packungsgrößen von 1 oder 10 Fertigspritzen, entweder ohne Nadeln, mit jeweils 1 beigepackten Nadel oder 2 beigepackten Nadeln.

Vaxneuvance ist ebenfalls erhältlich in Bündelpackungen bestehend aus 5 Faltschachteln zu je 10 Fertigspritzen ohne Nadeln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

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.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36.1.888.5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

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

España

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

Polska

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371.67364.224
msd_lv@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
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Vaxneuvance darf nicht intravaskulär verabreicht werden.

- Die Fertigspritze ist unmittelbar vor dem Gebrauch horizontal zu halten und kräftig zu schütteln, um eine opaleszierende Suspension zu erhalten. Der Impfstoff darf nicht verwendet werden, wenn er nicht resuspendiert werden kann.

- Die Suspension ist vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen zu überprüfen. Der Impfstoff muss entsorgt werden, wenn Partikel vorhanden sind und/oder wenn er verfärbt erscheint.
- Eine Nadel mit Luer-Lock-System wird befestigt, indem sie im Uhrzeigersinn gedreht wird, bis sie sicher auf der Spritze sitzt.
- Der Impfstoff ist sofort auf intramuskulärem Weg (i.m.) zu injizieren, bei Kleinkindern vorzugsweise in den anterolateralen Bereich des Oberschenkels oder bei Kindern und Erwachsenen in den Deltamuskelbereich des Oberarms.
- Verletzungen durch einen versehentlichen Nadelstich sind durch vorsichtiges Vorgehen zu vermeiden.

Es liegen keine Daten zur subkutanen oder intradermalen Anwendung vor.

Vaxneuvance darf nicht mit anderen Impfstoffen in derselben Spritze gemischt werden.

Vaxneuvance kann gleichzeitig mit anderen Standard-Kinderimpfstoffen verabreicht werden. Vaxneuvance kann bei Erwachsenen gleichzeitig mit saisonalem, quadrivalentem Influenza-Impfstoff (Spaltimpfstoff, inaktiviert) verabreicht werden. Verschiedene injizierbare Impfstoffe sollten immer an unterschiedlichen Injektionsstellen verabreicht werden.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.

Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Vaxneuvance sollte nach Entnahme aus dem Kühlschrank so bald wie möglich verabreicht werden.

Im Fall temporärer Temperaturabweichungen zeigen Stabilitätsdaten, dass Vaxneuvance bei Temperaturen bis 25 °C für 48 Stunden stabil ist.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.