

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Vaxneuvance[®], suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: pneumokokna polisaharidna konjugovana vakcina, adsorbovana
15-ovalentna

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna doza (0,5 mL) sadrži:

Pneumokokni polisaharid serotip 1 ^{1,2}	2,0 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotip 3 ^{1,2}	2,0 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotip 4 ^{1,2}	2,0 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotip 5 ^{1,2}	2,0 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotip 6A ^{1,2}	2,0 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotip 6B ^{1,2}	4,0 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotip 7F ^{1,2}	2,0 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotip 9V ^{1,2}	2,0 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotip 14 ^{1,2}	2,0 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotip 18C ^{1,2}	2,0 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotip 19A ^{1,2}	2,0 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotip 19F ^{1,2}	2,0 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotip 22F ^{1,2}	2,0 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotip 23F ^{1,2}	2,0 mikrograma
Pneumokokni polisaharid serotip 33F ^{1,2}	2,0 mikrograma

¹Konjugovan na proteinski nosač CRM₁₉₇. CRM₁₉₇ je netoksičan mutirani oblik toksina difterije (dobijen iz soja C7 bakterije *Corynebacterium diphtheriae*), koji se rekombinantno eksprimira u bakterijama *Pseudomonas fluorescens*.

²Adsorbovan na adjuvans, aluminijum-fosfat.

Jedna doza (0,5 mL) sadrži 125 mikrograma aluminijuma (Al³⁺) i približno 30 mikrograma proteinskog nosača CRM₁₉₇.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Vakcina je opalescentna suspenzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Vakcina Vaxneuvance je indikovana za aktivnu imunizaciju odojčadi, dece i adolescenata uzrasta od 6 nedelja do manje od 18 godina radi prevencije invazivne bolesti, pneumonije i akutnog zapaljenja srednjeg uha uzrokovanih bakterijom *Streptococcus pneumoniae*.

Vakcina Vaxneuvance je indikovana za aktivnu imunizaciju osoba uzrasta od 18 godina i starijih radi prevencije invazivne bolesti i pneumonije uzrokovane bakterijom *Streptococcus pneumoniae*.

Videti odeljke 4.4 i 5.1, za informacije o zaštiti od specifičnih serotipova pneumokoka.

Primena vakcine Vaxneuvance treba da bude u skladu sa zvaničnim preporukama.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Rutinski raspored vakcinacije za odojčad i decu uzrasta od 6 nedelja do manje od 2 godine	
<i>Primarna vakcinacija sa dve doze nakon kojih se primenjuje booster doza</i>	Preporučeni režim imunizacije sastoji se od 3 doze vakcine Vaxneuvance, od kojih svaka iznosi 0,5 mL. Prva doza se može primeniti već u uzrastu od 6 do 12 nedelja, a druga doza 8 nedelja nakon toga. Treću (<i>booster</i>) dozu preporučeno je primeniti između 11 i 15 meseci starosti.
<i>Primarna vakcinacija sa tri doze nakon kojih se primenjuje booster doza</i>	Može se primeniti režim imunizacije koji se sastoji od 4 doze vakcine Vaxneuvance, od kojih svaka iznosi 0,5 mL. Primarna vakcinacija se sastoji od 3 doze, pri čemu se prva doza može primeniti već u uzrastu od 6 do 12 nedelja, a razmak između preostalih doza u okviru primarne vakcinacije mora biti 4 do 8 nedelja. Četvrtu (<i>booster</i>) dozu preporučeno je primeniti između 11 i 15 meseci starosti, najmanje 2 meseca nakon treće doze.
<i>Prevremeno rođena odojčad (gestacijska starost < 37 nedelja po rođenju)</i>	Preporučeni režim imunizacije sastoji se od primarne vakcinacije sa tri doze vakcine Vaxneuvance, nakon čega sledi četvrta (<i>booster</i>) doza, a svaka iznosi 0,5 mL, kao i kod primarne vakcinacije sa tri doze nakon kojih se primenjuje <i>booster</i> doza (videti odeljke 4.4 i 5.1).
<i>Prethodna vakcinacija drugom pneumokoknom konjugovanom vakcinom</i>	Odojčad i deca koja su započela imunizaciju drugom pneumokoknom konjugovanom vakcinom mogu da pređu na vakcinu Vaxneuvance u bilo kojoj fazi imunizacije (videti odeljak 5.1).
Raspored dopunske (engl. <i>catch-up</i>) vakcinacije za decu uzrasta od 7 meseci do manje od 18 godina	
<i>Nevakcinisana odojčad uzrasta od 7 do manje od 12 meseci</i>	3 doze, od kojih svaka iznosi 0,5 mL, pri čemu prve dve doze treba davati u razmaku od najmanje 4 nedelje. Treću (<i>booster</i>) dozu preporučeno je primeniti nakon 12 meseci starosti, najmanje 2 meseca nakon primene druge doze.
<i>Nevakcinisana deca uzrasta od 12 meseci do manje od 2 godine</i>	2 doze, od kojih svaka iznosi 0,5 mL, primenjene u razmaku od 2 meseca.

<i>Nevakcinisana ili nepotpuno vakcinisana deca i adolescenti uzrasta od 2 do manje od 18 godina</i>	1 doza (0,5 mL). Ako je osoba već primila pneumokoknu konjugovanu vakcinu, mora da prođe najmanje 2 meseca pre primene vakcine Vaxneuvance.
Raspored vakcinacije za osobe starosti od 18 ili više godina	
<i>Osobe starosti od 18 godina i stariji</i>	1 doza (0,5 mL). Nije utvrđena potreba za revakcinacijom dodatnom dozom vakcine Vaxneuvance.

Posebne populacije

Jedna doza vakcine Vaxneuvance se može dati osobama koje imaju jedno ili više osnovnih stanja koja predstavljaju predispoziciju za povećan rizik od pneumokokne bolesti (kao što su osobe sa bolešću srpastih ćelija, osobe koje žive sa infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV) ili imunokompetentne osobe uzrasta od 18 do 49 godina sa faktorima rizika za razvoj pneumokokne bolesti; videti odeljak 5.1).

Način primene

Vakcinu treba primeniti intramuskularnom injekcijom. Najpogodniji deo tela je anterolateralni deo butine kod odojčadi ili deltoidna regija nadlaktice kod dece i odraslih.

Nema dostupnih podataka o primeni supkutanim ili intradermalnim putem.

Za uputstvo o rukovanju vakcinom pre primene videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivne supstance ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1, ili na neku drugu vakcinu koja sadrži toksoid difterije.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

U cilju poboljšanja sledljivosti bioloških lekova, naziv i broj serije primenjenog leka treba da budu jasno zabeleženi.

Mera opreza povezana sa putem primene

Vakcina Vaxneuvance se ne sme primeniti intravaskularno.

Anafilaksa

Kao i kod svih injekcionih vakcina, uvek treba osigurati dostupnost odgovarajućeg medicinskog tretmana i nadzora u slučaju retkih anafilaktičkih događaja nakon primene ove vakcine.

Istovremena oboljenja

Vakcinaciju treba odložiti kod osoba koje boluju od teške akutne febrilne bolesti ili akutne infekcije. Prisustvo manje infekcije i/ili manjeg porasta telesne temperature ne bi trebao biti razlog za odlaganje vakcinacije.

Trombocitopenija i poremećaji koagulacije

Kao i druge vakcine za intramuskularnu primenu, ovu vakcinu treba primeniti uz oprez kod osoba koje primaju antikoagulantnu terapiju ili kod osoba sa trombocitopenijom ili bilo kojim poremećajem koagulacije, kao što je hemofilija. Kod tih osoba može doći do krvarenja ili nastanka modrica nakon intramuskularne primene.

Apneja kod prevremeno rođene odojčadi

Kod primarne vakcinacije veoma prevremeno rođene odojčadi (gestaciona starost ≤ 28 nedelja po rođenju), a posebno one sa nezrelošću respiratornog sistema u anamnezi, potrebno je razmotriti mogući rizik od apneje i potrebu praćenja respiratorne funkcije tokom 48 - 72 sata. S obzirom na veliku korist od vakcinacije kod ove grupe odojčadi, vakcinaciju generalno ne treba uskratiti ili odlagati.

Imunokompromitovane osobe

Osobe koje su imunokompromitovane, bilo zbog primene immunosupresivne terapije, genetskog poremećaja, HIV infekcije ili drugih uzroka, mogu imati slabiji odgovor stvaranja antitela na aktivnu imunizaciju.

Dostupni su podaci o bezbednosti i imunogenosti vakcine Vaxneuvance kod osoba sa bolešću srpastih ćelija ili osoba koje žive sa HIV infekcijom (videti odeljak 5.1). Nisu dostupni podaci o bezbednosti i imunogenosti vakcine Vaxneuvance kod osoba iz drugih specifičnih imunokompromitovanih grupa (npr. primalaca transplantata hematopoetskih matičnih ćelija) i odluku o vakcinaciji treba doneti na individualnoj osnovi.

Zaštita

Kao i kod svih vakcina, vakcinacija vakcinom Vaxneuvance možda neće zaštititi sve vakcinisane osobe. Vakcina Vaxneuvance će pružiti zaštitu samo protiv serotipova bakterije *Streptococcus pneumoniae* koji se nalaze u vakcini (videti odeljke 2. i 5.1).

Natrijum

Ova vakcina sadrži manje od 1 mmol (23 miligrama) natrijuma po dozi, odnosno suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Različite injekcione vakcine uvek treba primeniti na različitim mestima.

Imunosupresivne terapije mogu oslabiti imunske odgovore na vakcine.

Odojčad i deca uzrasta od 6 nedelja do manje od 2 godine

Vakcina Vaxneuvance se može primeniti istovremeno sa bilo kojim od sledećih antigena sadržanih u monovalentnim ili kombinovanim vakcinama: antigenima sadržanim u vakcinama protiv difterije, tetanusa, pertusisa, poliomijelitisa (serotipovi 1, 2 i 3), hepatitisa A, hepatitisa B, *Haemophilus influenzae* tipa b, morbila, zauški, rubele, varičele i rotavirusa.

Deca i adolescenti uzrasta od 2 do manje od 18 godina

Nema podataka o istovremenoj primeni vakcine Vaxneuvance sa drugim vakcinama.

Podaci iz kliničke studije sprovedene nakon stavljanja vakcine u promet, u kojem je procenjivan uticaj profilaktičke upotrebe antipiretika (ibuprofena i paracetamola) na imunski odgovor na druge pneumokokne vakcine, ukazuju da primena antipiretika istovremeno sa vakcinom ili tokom istog dana kao i vakcine može da smanji imunski odgovor nakon primarne vakcinacije odojčadi. Nije uočen uticaj na odgovore na *booster* dozu primenjenju u 12. mesecu života. Klinički značaj navedenog nalaza nije poznat.

Odrasli

Vakcina Vaxneuvance se može istovremeno primeniti sa sezonskom četvorovalentnom vakcinom protiv gripa (fragmentirani virion, inaktivirani).

Nema podataka o istovremenoj primeni vakcine Vaxneuvance sa drugim vakcinama.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Postoji ograničeno iskustvo sa primenom vakcine Vaxneuvance kod trudnica.

Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3).

Primenu vakcine Vaxneuvance tokom trudnoće treba razmotriti samo ako potencijalne koristi prevazilaze bilo kakve potencijalne rizike za majku i plod.

Dojenje

Nije poznato da li se vakcina Vaxneuvance izlučuje u majčino mleko.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o uticaju vakcine Vaxneuvance na plodnost kod ljudi. Studije na ženama pacova ne ukazuju na štetan uticaj (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Vakcina Vaxneuvance nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, neka neželjena dejstva navedena u odeljku 4.8 „Neželjena dejstva” mogu privremeno uticati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Pedijatrijska populacija

Odojčad i deca uzrasta od 6 nedelja do manje od 2 godine

Bezbednost vakcine Vaxneuvance kod zdrave odojčadi, uključujući prevremeno rođenu odojčad (od navršanih 6 nedelja pri prvoj vakcinaciji) i dece (uzrasta od 11 do 15 meseci) procenjena je u 5 kliničkih studija sa ukupno 7229 učesnika, koji su primili vakcinu u režimu 3 ili 4 doze.

U svih 5 studija procenjivala se bezbednost vakcine Vaxneuvance primenjene istovremeno sa drugim rutinskim pedijatrijskim vakcinama. U ovim ispitivanjima, 4286 učesnika primilo je potpuni režim vakcinacije vakcinom Vaxneuvance, 2405 učesnika je primilo potpuni režim vakcinacije 13-valentnom pneumokoknom konjugovanom vakcinom, dok je 538 učesnika primilo vakcinu Vaxneuvance da bi završili režim vakcinacije započet sa 13-valentnom pneumokoknom konjugovanom vakcinom (mešoviti režim vakcinacije).

Na osnovu rezultata uočenih kod 3589 učesnika (Tabela 1), isključujući učesnike koji su primili mešoviti režim vakcinacije, najčešće neželjene reakcije su bile pireksija $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (75,2%), iritabilnost (74,5%), somnolencija (55,0%), bol na mestu primene (44,4%), eritem na mestu primene (41,7%), smanjen apetit

(38,2%), induracija na mestu primene (28,3%) i otok na mestu primene (28,2%). Većina neželjenih reakcija bile su blage do umerene (na osnovu intenziteta ili veličine) i kratkotrajne (≤ 3 dana). Teške reakcije (koje su se definisale kao reakcije koje izazivaju ekstremni stres ili nemogućnost obavljanja uobičajenih aktivnosti, tj. one koje obuhvataju površinu $> 7,6$ cm) zabeležene su kod $\leq 3,5\%$ odojčadi i dece nakon bilo koje doze, sa izuzetkom iritabilnosti, koja je zabeležena kod 11,4% učesnika.

Deca i adolescenti uzrasta od 2 do manje od 18 godina

Bezbednost vakcine Vaxneuvance kod zdrave dece i adolescenata procenjena je u studiji koja je uključivala 352 učesnika uzrasta od 2 do manje od 18 godina, od kojih je njih 177 primilo samo jednu dozu vakcine Vaxneuvance. U toj starosnoj kohorti 42,9% svih učesnika bilo je prethodno vakcinisano nekom manjevalentnom pneumokoknom konjugovanom vakcinom.

Najčešće neželjene reakcije bile su bol na mestu primene (54,8%), mialgija (23,7%), oticanje na mestu primene (20,9%), eritem na mestu primene (19,2%), umor (15,8%), glavobolja (11,9%), induracija na mestu primene (6,8%) i pireksija $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (5,6%) (Tabela 1). Većina neželjenih reakcija bila su blage do umerene (na osnovu intenziteta ili veličine) i kratkotrajne (≤ 3 dana); teške reakcije (koje su se definisale kao reakcije koje izazivaju ekstremni stres ili nemogućnost obavljanja uobičajenih aktivnosti, tj. one koje obuhvataju površinu $> 7,6$ cm) zabeležene su kod $\leq 4,5\%$ dece i adolescenata.

Odrasli uzrasta od 18 godina i stariji

Bezbednost vakcine Vaxneuvance kod zdravih i imunokompetentnih odraslih osoba procenjena je u 6 kliničkih studija u kojima je uključeno 7136 odraslih osoba uzrasta ≥ 18 godina. U dodatnoj kliničkoj studiji procenjena je bezbednost primene kod 302 odrasle osobe uzrasta ≥ 18 godina sa HIV-om. Vakcinu Vaxneuvance je primilo 5630 odraslih osoba, od kojih je 1241 osoba bilo uzrasta od 18 do 49 godina, njih 1911 bilo je uzrasta od 50 do 64 godine, a njih 2478 uzrasta od 65 i više godina. Među onima koji su primili vakcinu Vaxneuvance, njih 1134 bile su imunokompetentne odrasle osobe uzrasta od 18 do 49 godina bez faktora rizika ($n=285$), sa 1 ($n=620$) ili ≥ 2 ($n=229$) faktora rizika za razvoj pneumokokne bolesti, a njih 152 bile su odrasle osobe uzrasta ≥ 18 godina sa HIV-om. Osim toga, 5253 odrasle osobe nisu prethodno bile vakcinisane vakcinom protiv pneumokoka, dok je njih 377 prethodno primilo 23-ovalentnu polisaharidnu vakcinu protiv pneumokoka (PPV23) najmanje godinu dana pre uključivanja u studiju.

Najčešće prijavljene neželjene reakcije nakon vakcinisanja vakcinom Vaxneuvance bile su iz organizovanog prikupljanja prijava. U analizi objedinjenih podataka iz 7 studija najučestalije neželjene reakcije bile su bol na mestu primene (64,6%), umor (23,4%), mialgija (20,7%), glavobolja (17,3%), oticanje na mestu primene (16,1%), eritem na mestu primene (11,3%) i artralgijska (7,9%) (Tabela 1). Većina neželjenih reakcija bile su blage (na osnovu intenziteta ili veličine) i kratkotrajne (≤ 3 dana); teške reakcije (koje su se definisale kao događaji koji onemogućuju obavljanje uobičajenih svakodnevnih aktivnosti ili su veličine > 10 cm) zabeležene su kod $\leq 1,5\%$ odraslih osoba u celokupnom programu kliničkih studija.

Starije odrasle osobe prijavile su manje neželjenih reakcija nego mlađe odrasle osobe.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

U kliničkim studijama kod odraslih neželjene reakcije prikupljane su svakodnevno tokom 5 dana nakon vakcinacije za lokalne, odnosno 14 dana nakon vakcinacije za sistemske neželjene reakcije, dok su kod odojčadi, dece i adolescenata prikupljane do 14 dana nakon vakcinacije.

Spontane prijave neželjenih reakcija su se u svim populacijama prikupljale tokom 14 dana nakon vakcinacije.

U ovom odeljku su neželjene reakcije prijavljene u svim starosnim grupama navedene prema klasi sistema organa i u opadajućem redosledu prema učestalosti i ozbiljnosti. Učestalost je definisana na sledeći način:

- veoma često ($\geq 1/10$)
- često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

- retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)
- veoma retko ($< 1/10000$)
- nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Tabela 1: Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Klasa sistema organa	Neželjene reakcije	Učestalost		
		Odojčad/deca/adolescenti		Odrasli
		6 n. do < 2 god.	2 do < 18 god. [§]	
Poremećaji metabolizma i ishrane	Smanjen apetit	Veoma često	Često	-
Psihijatrijski poremećaji	Iritabilnost	Veoma često	Često	-
Poremećaji imunskog sistema	Reakcija preosetljivosti uključujući edem jezika, crvenilo i stezanje u grlu	-	-	Retko
Poremećaji nervnog sistema	Somnolencija	Veoma često	Često	-
	Glavobolja	-	Veoma često	Veoma često
	Vrtoglavica	-	-	Povremeno [†]
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Urtikarija	Često	Često	Retko
	Osip	Često	Nepoznata učestalost [‡]	Povremeno
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina	-	Često	Povremeno [†]
	Povraćanje	Često	Povremeno	Povremeno
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Mialgija	-	Veoma često	Veoma često
	Artralgija	-	-	Često*
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Pireksija [□]	Veoma često	Često	Povremeno [†]
	$\geq 39^{\circ}\text{C}$	Veoma često	-	-
	$\geq 40^{\circ}\text{C}$	Često	-	-
	Bol na mestu primene	Veoma često	Veoma često	Veoma često
	Eritem na mestu primene	Veoma često	Veoma često	Veoma često
	Oticanje na mestu primene	Veoma često	Veoma često	Veoma često
	Induracija na mestu primene	Veoma često	Često	-
	Urtikarija na mestu primene	Povremeno	-	-
	Umor	-	Veoma često	Veoma često
	Pruritus na mestu primene	-	-	Često
	Toplina na mestu primene	-	-	Povremeno
	Stvaranje modrica/hematoma na mestu primene	Često	Često	Povremeno
	Jeza	-	-	Povremeno [†]

[§] Kod učesnika uzrasta od 2 do < 3 godine, prikupljene su prijave različitih sistemskih neželjenih događaja u odnosu na učesnike starosti ≥ 3 do manje od 18 godina. Kod učesnika starosti < 3 godine (Vaxneuvance N=32; 13-valentna pneumokokna konjugovana vakcina N=28), smanjen apetit, razdražljivost, somnolencija i urtikarija su prijavljeni od 1. do 14. dana nakon vakcinacije. Kod učesnika starosti ≥ 3 do manje od 18 godina, prikupljene su prijave umora, glavobolje, mialgije i urtikarije od 1. do 14. dana nakon vakcinacije

[†] često kod odraslih osoba uzrasta od 18 do 49 godina

[‡] U kliničkim studijama nije zabeležen nijedan događaj nakon što je vakcina Vaxneuvance primenjena zdravoj deci i adolescentima, a dva događaja su zabeležena u posebnim populacijama (bolest srpastih ćelija i HIV).

*veoma često kod odraslih osoba uzrasta od 18 do 49 godina

[□] Definiše se kao temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$.

Dodatne informacije o drugim režimima primene, rasporedu vakcinacije i posebnim populacijama

Mešoviti režim vakcinacije sa različitim pneumokoknim konjugovanim vakcinama

Bezbednosni profili mešovitih 4-doznih režima vakcinacije vakcinom Vaxneuvance i 13-valentnom pneumokoknom konjugovanim vakcinom kod zdrave odojčadi i dece bili su generalno uporedivi sa onima koji su primećeni kod primene 4-doznog režima vakcinacije samo vakcinom Vaxneuvance ili samo 13-valentnom pneumokoknom konjugovanim vakcinom (videti odeljak 5.1).

Raspored dopunske vakcinacije

Bezbednost je takođe procenjena kada je vakcina primenjena prema rasporedu dopunske vakcinacije kod 126 zdravih odojčadi i dece uzrasta od 7 meseci do manje od 2 godine koja su primila 2 ili 3 doze vakcine Vaxneuvance, u zavisnosti od uzrasta pri uključivanju u ispitivanje. Bezbednosni profil vakcine primenjene u skladu sa rasporedom dopunske vakcinacije generalno je odgovarao bezbednosnom profilu kod primene vakcine prema rasporedu za rutinsku vakcinaciju započetu u uzrastu od 6 do 12 nedelja (videti odeljak 5.1).

Deca i adolescenti sa bolešću srpastih ćelija ili oni koji žive sa HIV infekcijom

Bezbednost vakcine je takođe procenjena kod 69 dece i adolescenata uzrasta od 5 do manje od 18 godina koji su imali bolest srpastih ćelija i kod 203 dece i adolescenata uzrasta od 6 do manje od 18 godina koji žive sa HIV infekcijom i koji su svi primili samo jednu dozu vakcine Vaxneuvance. Bezbednosni profil vakcine Vaxneuvance kod dece sa navedenim medicinskim stanjima generalno je odgovarao bezbednosnom profilu kod zdrave dece (videti odeljak 5.1).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema podataka o predoziranju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: vakcine, pneumokokna vakcina

ATC šifra: J07AL02

Mehanizam dejstva

Vakcina Vaxneuvance sadrži 15 prečišćenih pneumokoknih kapsularnih polisaharida bakterije *Streptococcus pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, sa dodatnim serotipovima 22F i 33F), od kojih je svaki konjugovan na proteinski nosač (CRM₁₉₇). Vakcina Vaxneuvance izaziva T-ćelijski zavistan imunski odgovor koji indukuje stvaranje antitela koja pospešuju opsonizaciju, fagocitozu i uništavanje pneumokoka i tako štite od pneumokokne bolesti.

Imunski odgovori nakon prirodnog izlaganja bakteriji *Streptococcus pneumoniae* ili vakcinisanja vakcinom protiv pneumokoka mogu se utvrditi merenjem opsonofagocitne aktivnosti (engl. *opsonophagocytic activity*, OPA) i odgovora imunoglobulina G (IgG). OPA se odnosi na aktivnost funkcionalnih antitela, a smatra se važnom zamenskom imunskom merom zaštite protiv pneumokokne bolesti kod odraslih. Kod dece se kao granična vrednost za kliničku procenu pneumokoknih konjugovanih vakcina koristio nivo IgG specifičnog za pojedini serotip koji je odgovarao vrednosti od $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ u referentnom imunoenzimskom testu (engl. *enzyme linked immunosorbent assay*, ELISA) Svetske zdravstvene organizacije (SZO).

Klinička imunogenost kod zdrave odojčadi, dece i adolescenata

Imunogenost se procenjivala na osnovu stopa odgovora IgG-a specifičnih za pojedini serotip (udeo učesnika koji su dostigli graničnu vrednost IgG-a specifičnog za pojedini serotip od $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$) i geometrijske srednje vrednosti koncentracije IgG-a (engl. *IgG geometric mean concentration*, IgG GMC) 30 dana nakon završetka primarne vakcinacije i/ili primene *booster* doze. U jednoj podgrupi učesnika su se merile i geometrijske srednje vrednosti titra OPA (engl. *OPA geometric mean titre*, OPA GMT) 30. dana nakon završetka primarne vakcinacije i/ili primene *booster* doze.

Odojčad i deca vakcinisana prema rasporedu rutinske vakcinacije

Režim od 3 doze (primarna vakcinacija sa dve doze + 1 booster doza)

U dvostruko slepoj, aktivnim komparatorom kontrolisanoj studiji (Protokol 025) 1184 učesnika su bila randomizovana za primanje vakcine Vaxneuvance ili 13-valentne pneumokokne konjugovane vakcine prema režimu koji se sastojao od 3 doze. Prve dve doze primenjene su kod odojčadi u uzrastu od 2 i 4 meseca (primarna vakcinacija), dok se treća doza davala deci uzrasta od 11 do 15 meseci (*booster* doza). Učesnici su istovremeno primali i druge pedijatrijske vakcine, uključujući vakcinu protiv rotavirusa (živu) uz doze u sklopu primarne vakcinacije odojčadi, te vakcine protiv difterije, tetanusa, pertusisa (nećelijska), hepatitisa B (rDNK), poliomijelitisa (inaktivirana), konjugovanu vakcinu protiv *Haemophilus influenzae* tipa b (adsorbovana) uz sve 3 doze tokom celog režima vakcinacije.

Vakcina Vaxneuvance izaziva imunske odgovore na svih 15 serotipova sadržanih u vakcini, što je utvrđeno na osnovu stopa odgovora IgG-a i vrednosti IgG GMC i OPA GMT. Tridesetog (30) dana nakon primarne vakcinacije sa dve doze stope odgovora IgG-a specifičnog za pojedini serotip i vrednosti GMC-ova načelno su bile uporedive između grupe koja je primila vakcinu Vaxneuvance i one koja je primila 13-valentnu pneumokoknu konjugovanu vakcinu za 13 zajedničkih serotipova, dok su za 2 dodatna serotipa (22F i 33F) te vrednosti bile više u grupi koja je primila vakcinu Vaxneuvance. Tridesetog (30) dana nakon primene *booster* doze vakcina Vaxneuvance je bila neinferiorna 13-valentnoj pneumokoknoj konjugovanoj vakcini za 13 zajedničkih serotipova i superiorna za 2 dodatna serotipa, što je utvrđeno na osnovu stope odgovora IgG-a te vrednosti IgG GMC (Tabela 2).

Tabela 2: Stope odgovora IgG-a specifičnog za pojedini serotip i vrednosti IgG GMC tridesetog (30) dana nakon primarne vakcinacije sa dve doze (režim od 3 doze, Protokol 025)

Serotip pneumokoka	Stopa odgovora IgG-a $\geq 0,35$ mikrogram/mL			Vrednosti IgG GMC		
	Vaxneuvance (n=497)	13-valentna pneumokokna konjugovana vakcina (n=468-469)	Razlika u procentnim bodovima* (Vaxneuvance – 13-valentna pneumokokna konjugovana vakcina) (95% CI)*	Vaxneuvance (n=497)	13-valentna pneumokokna konjugovana vakcina (n=468-469)	Odnos GMC-ova** (Vaxneuvance/13-valentna pneumokokna konjugovana vakcina) (95% CI)**
	Opažen procenat odgovora	Opažen procenat odgovora		GMC	GMC	
13 zajedničkih serotipova [†]						
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 dodatna serotipa u vakcini 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)

* Procenjena razlika i CI za razliku u procentnim bodovima zasniva se na *Miettinen*-ovoj i *Nurminen*-ovoj metodi.

** Odnos GMC-ova i CI izračunavali su se pomoću t-raspodele uz procenu varijanse na osnovu linearnog modela specifičnog za pojedini serotip u kojem su logaritmovane koncentracije antitela bile varijabla odgovora, a vakcinisana grupa jedna varijabla.

[†] Zaključak o neinferiornosti za 13 zajedničkih serotipova zasniva se na činjenici da donja granica 95% CI iznosi > -10 procentnih bodova za razliku u stopama odgovora IgG-a (Vaxneuvance – 13-valentna pneumokokna konjugovana vakcina), odnosno $> 0,5$ za odnos IgG GMC-ova (Vaxneuvance/13-valentna pneumokokna konjugovana vakcina).

[‡] Zaključak o superiornosti za 2 dodatna serotipa zasniva se na činjenici da donja granica 95% CI iznosi > 10 procentnih bodova za razliku u stopama odgovora IgG-a (Vaxneuvance – 13-valentna pneumokokna konjugovana vakcina), odnosno $> 2,0$ za odnos IgG GMC-ova (Vaxneuvance/13-valentna pneumokokna konjugovana vakcina).

n = broj učesnika koji su randomizovani, vakcinisani i obuhvaćeni analizom

CI = interval pouzdanosti; GMC = geometrijska srednja vrednost koncentracije ($\mu\text{g/mL}$); IgG = imunoglobulin G.

Tabela 3: Stope odgovora IgG-a specifičnog za pojedini serotip i vrednosti IgG GMC tridesetog (30) dana nakon booster doze (režim od 3 doze, Protokol 025)

Serotip pneumokoka	Stopa odgovora IgG-a $\geq 0,35$ mikrogram/mL			Vrednosti IgG GMC		
	Vaxneuvance (n=510-511)	13-valentna pneumokokna konjugovana vakcina (n=504-510)	Razlika u procentnim bodovima* (Vaxneuvance – 13-valentna pneumokokna konjugovana vakcina) (95% CI)*	Vaxneuvance (n=510-511)	13-valentna pneumokokna konjugovana vakcina (n=504-510)	Odnos GMC-ova** (Vaxneuvance/13-valentna pneumokokna konjugovana vakcina) (95% CI)**
	Opažen procenat odgovora	Opažen procenat odgovora		GMC	GMC	
13 zajedničkih serotipova [†]						
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 dodatna serotipa u vakcini 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)

* Procenjena razlika i CI za razliku u procentnim bodovima zasniva se na *Miettinen*-ovoj i *Nurminen*-ovoj metodi.

** Odnos GMC ova i CI izračunavali su se pomoću t raspodele uz procenu varijanse na osnovu linearnog modela specifičnog za pojedini serotip u kojem su logaritmovane koncentracije antitela bile varijabla odgovora, a vakcinisana grupa jedna varijabla

[†] Zaključak o neinferiornosti za 13 zajedničkih serotipova zasniva se na činjenici da donja granica 95% CI iznosi > -10 procentnih bodova za razliku u stopama odgovora IgG-a (Vaxneuvance – 13-valentna pneumokokna konjugovana vakcina), odnosno > 0,5 za odnos IgG GMC-ova (Vaxneuvance/13-valentna pneumokokna konjugovana vakcina).

[‡] Zaključak o superiornosti za 2 dodatna serotipa temelji se na činjenici da donja granica 95% CI iznosi > 10 procentnih bodova za razliku u stopama odgovora IgG-a (Vaxneuvance – 13-valentna pneumokokna konjugovana vakcina), odnosno > 2,0 za odnos IgG GMC-ova (Vaxneuvance/13-valentna pneumokokna konjugovana vakcina).

n = broj učesnika koji su randomizovani, vakcinisani i obuhvaćeni analizom

CI = interval pouzdanosti; GMC = geometrijska srednja vrednost koncentracije ($\mu\text{g/mL}$); IgG = imunoglobulin G.

Dodatno, vakcina Vaxneuvance podstiče stvaranje funkcionalnih antitela, što je utvrđeno na osnovu vrednosti OPA GMT specifičnih za pojedini serotip tridesetog (30) dana nakon primene *booster* doze, koje su načelno uporedive, ali nešto niže od onih opaženih kod 13-valentne pneumokokne konjugovane vakcine za 13 zajedničkih serotipova. Klinički značaj ovog, nešto slabijeg, odgovora nije poznat. Vrednosti OPA GMT i za 22F i za 33F bile su više kod primalaca vakcine Vaxneuvance nego kod onih koji su primili 13-ovalentnu pneumokoknu konjugovanu vakcinu.

Režim od 4 doze (primarna vakcinacija sa 3 doze + 1 booster doza)

Režim vakcinacije koji se sastojao od 4 doze je procenjen kod zdrave odojčadi u jednoj studiji faze 2 i tri studije faze 3. Primarna vakcinacija je data odojčadi uzrasta od 2, 4 i 6 meseci, dok je *booster* doza data deci uzrasta od 12 do 15 meseci.

U dvostruko slepoj, aktivnim komparatorom kontrolisanoj studiji (Protokol 029) 1720 učesnika bilo je randomizovano za primanje vakcine Vaxneuvance ili 13-ovalentne pneumokokne konjugovane vakcine. Učesnici su uz doze u sklopu primarne vakcinacije odojčadi istovremeno primali i druge pedijatrijske vakcine, uključujući HBVaxPro (vakcina protiv hepatitisa B [rekombinantna]), RotaTeq (vakcina protiv rotavirusa, živa, oralna, petovalentna) i vakcine protiv difterije, tetanusa (toksoidi), pertusisa (nećelijska, adsorbovana), poliovirusa (inaktivirana) i *Haemophilus influenzae* tipa b (konjugovana na toksoid tetanusa). Konjugovana vakcina protiv *Haemophilus influenzae* tipa b (konjugovana na toksoid tetanusa), M-M-RvaxPro (vakcina protiv morbila, parotitisa i rubeole, živa), Varivax (vakcina protiv varičele, živa) i Vaqta (vakcina protiv hepatitisa A, inaktivirana) primenjivale su se istovremeno sa *booster* dozom vakcine Vaxneuvance.

Vakcina Vaxneuvance izaziva imunske odgovore na svih 15 serotipova sadržanih u vakcini, što je utvrđeno na osnovu stopa odgovora IgG-a i vrednosti IgG GMC i OPA GMT. Tridesetog (30) dana nakon primarne vakcinacije vakcina Vaxneuvance je bila neinferiorana u odnosu na 13-ovalentnu pneumokoknu konjugovanu vakcinu za 13 zajedničkih serotipova, što je utvrđeno na osnovu stopa odgovora IgG-a (Tabela 4). Vaxneuvance je bio neinferioran za 2 dodatna serotipa, što je utvrđeno na osnovu stopa odgovora IgG-a za serotipove 22F i 33F kod primalaca vakcine Vaxneuvance u odnosu na stopu odgovora IgG-a za serotip 23F kod primalaca 13-valentne pneumokokne konjugovane vakcine (najniža stopa odgovora za bilo koji od zajedničkih serotipova, izuzevši serotip 3), pri čemu je razlika u procentnim bodovima iznosila 6,7% (95% CI: 4,6; 9,2) odnosno -4,5% (95% CI: -7,8; -1,3).

Tridesetog (30) dana nakon primarne vakcinacije vrednosti IgG GMC specifičnog za pojedini serotip su bile neinferiorne u odnosu na one opažene kod 13-valentne pneumokokne konjugovane vakcine za 12 od 13 zajedničkih serotipova. Za odgovor IgG-a na serotip 6A vrlo je malo nedostajalo da se ispune unapred određeni kriterijumi neinferiornosti (0,48 naspram > 0,5) (Tabela 4). Vaxneuvance je neinferioran u odnosu na 13-ovalentnu pneumokoknu konjugovanu vakcinu za 2 dodatna serotipa, što je utvrđeno na osnovu vrednosti IgG GMC specifičnog za serotipove 22F i 33F kod primalaca vakcine Vaxneuvance u odnosu na vrednosti IgG GMC za serotip 4 kod primalaca 13-valentne pneumokokne konjugovane vakcine (najniži IgG GMC za bilo koji od zajedničkih serotipova, izuzev serotipa 3), pri čemu je odnos GMC-ova 3,64 odnosno 1,24.

Dodatno, vakcina Vaxneuvance podstiče imunske odgovore na zajednički serotip 3 i na 2 dodatna serotipa, koji su bili bitno viši u poređenju sa imunskim odgovorima podstaknutim 13-ovalentnom pneumokoknom konjugovanom vakcinom, što je utvrđeno na osnovu stopa odgovora IgG-a i vrednosti IgG GMC tridesetog (30) dana nakon primarne vakcinacije (Tabela 4).

Tabela 4: Stope odgovora IgG-a specifičnog za pojedini serotip i vrednosti IgG GMC tridesetog (30) dana nakon primarne vakcinacije sa tri doze (režim od 4 doze, Protokol 029)

Serotip pneumokoka	Stopa odgovora IgG-a $\geq 0,35$ mikrogram/mL			Vrednosti IgG GMC		
	Vaxneuvance (n=698-702)	13-valentna pneumokokna konjugovana vakcina (n=660-665)	Razlika u procentnim bodovima* (Vaxneuvance – 13-valentna pneumokokna konjugovana vakcina) (95% CI)*	Vaxneuvance (n=698-702)	13-valentna pneumokokna konjugovana vakcina (n=660-665)	Odnos GMC-ova** (Vaxneuvance/13-valentna pneumokokna konjugovana vakcina) (95% CI)**
	Opažen procenat odgovora	Opažen procenat odgovora		GMC	GMC	
13 zajedničkih serotipova [†]						
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 dodatna serotipa u vakcini 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)

* Procenjena razlika i CI za razliku u procentnim bodovima zasniva se na *Miettinen*-ovoj i *Nurminen*-ovoj metodi.

** Odnos GMC ova i CI izračunavali su se pomoću t raspodele uz procenu varijanse na osnovu linearnog modela specifičnog za pojedini serotip u kojem su logaritmovane koncentracije antitela bile varijabla odgovora, a vakcinisana grupa jedna varijabla.

[†] Zaključak o neinferiornosti za 13 zajedničkih serotipova zasniva se na činjenici da donja granica 95% CI iznosi > -10 procentnih bodova za razliku u stopama odgovora IgG-a (Vaxneuvance – 13-valentna pneumokokna konjugovana vakcina), odnosno $> 0,5$ za odnos IgG GMC-ova (Vaxneuvance/13-valentna pneumokokna konjugovana vakcina).

n = broj učesnika koji su randomizovani, vakcinisani i obuhvaćeni analizom

CI = interval pouzdanosti; GMC = geometrijska srednja vrednost koncentracije ($\mu\text{g/mL}$); IgG = imunoglobulin G.

Tridesetog (30) dana nakon primene *booster* doze vrednosti IgG GMC specifičnog za pojedini serotip zabeležene uz vakcinu Vaxneuvance neinferiorne su u odnosu na one opažene uz 13-ovalentnu pneumokoknu konjugovanu vakcinu za svih 13 zajedničkih i 2 dodatna serotipa, što je utvrđeno na osnovu vrednosti IgG GMC specifičnih za serotipove 22F i 33F kod primalaca vakcine Vaxneuvance u odnosu na vrednosti IgG GMC za serotip 4 kod primalaca 13-valentne pneumokokne konjugovane vakcine (najniži IgG GMC za bilo koji od zajedničkih serotipova, izuzev serotipa 3), pri čemu odnos GMC-ova iznosi 4,69 odnosno 2,59 (Tabela 5).

Vakcina Vaxneuvance podstiče imunske odgovore na zajednički serotip 3 i na 2 dodatna serotipa, koji su bili znatno viši u poređenju sa imunskim odgovorima podstaknutim 13-valentnom pneumokoknom konjugovanom vakcinom, što je utvrđeno na osnovu stopa odgovora IgG-a i vrednosti IgG GMC tridesetog (30) dana nakon *booster* doze (Tabela 5).

Tabela 5: Stope odgovora IgG-a specifičnog za pojedini serotip i vrednosti IgG GMC tridesetog (30) dana nakon booster doze (režim od 4 doze, Protokol 029)

Serotip pneumokoka	Stopa odgovora IgG-a $\geq 0,35$ mikrogram/mL			Vrednosti IgG GMC		
	Vaxneuvance (n=712-716)	13 valentna pneumokokna konjugovana vakcina (n=677-686)	Razlika u procentnim bodovima* (Vaxneuvance – 13-valentna pneumokokna konjugovana vakcina) (95% CI)*	Vaxneuvance (n=712-716)	13 valentna pneumokokna konjugovana vakcina (n=677-686)	Odnos GMC-ova** (Vaxneuvance/13-valentna pneumokokna konjugovana vakcina) (95% CI)**
	Opažen procenat odgovora	Opažen procenat odgovora		GMC	GMC	
13 zajedničkih serotipova [†]						
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 dodatna serotipa u vakcini 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)

* Procenjena razlika i CI za razliku u procentnim bodovima zasniva se na *Miettinen*-ovoj i *Nurminen*-ovoj metodi.

**Odnos GMC ova i CI izračunavali su se pomoću t raspodele uz procenu varijanse na osnovu linearnog modela specifičnog za pojedini serotip u kojem su logaritmovane koncentracije antitela bile varijabla odgovora, a vakcinisana grupa jedna varijabla.

[†] Zaključak o neinferiornosti za 13 zajedničkih serotipova zasniva se na činjenici da donja granica 95% CI iznosi > 10 procentnih bodova za razliku u stopama odgovora IgG a (Vaxneuvance – 13 valentna pneumokokna konjugovana vakcina), odnosno > 0,5 za odnos IgG GMC ova (Vaxneuvance/13 valentna pneumokokna konjugovana vakcina).

n = broj učesnika koji su randomizovani, vakcinisani i obuhvaćeni analizom

CI = interval puzdanosti; GMC = geometrijska srednja vrednost koncentracije ($\mu\text{g/mL}$); IgG = imunoglobulin G.

Vakcina Vaxneuvance podstiče stvaranje funkcionalnih antitela, što je utvrđeno na osnovu vrednosti OPA GMT specifičnog za pojedini serotip tridesetog (30) dana nakon primarne vakcinacije odnosno booster doze, koje su po pravilu uporedive, ali nešto niže od onih opaženih kod 13-ovalentne pneumokokne konjugovane vakcine za 13 zajedničkih serotipova. Klinički značaj ovog nešto slabijeg odgovora nije poznat. Vrednosti OPA GMT i za 22F i za 33F bile su više kod primalaca vakcine Vaxneuvance nego kod onih koji su primili 13-valentnu pneumokoknu konjugovanu vakcinu.

Odojčad i deca vakcinisana različitim pneumokoknim konjugovanim vakcinama u sklopu mešovito režima vakcinacije

U dvostruko slepoj, aktivnim komparatorom kontrolisanoj, deskriptivnoj studiji (Protokol 027) 900 učesnika bilo je randomizovano u odnosu 1:1:1:1 u jednu od 5 grupa i primilo kompletan režim vakcinacije sa istim pneumokoknim konjugovanim vakcinama ili mešoviti režim vakcinacije sa različitim pneumokoknim konjugovanim vakcinama. U dve grupe, učesnici su primili režim od 4 doze vakcine Vaxneuvance ili 13-valentne pneumokokne konjugovane vakcine. U preostale tri grupe vakcinacija je započeta 13-ovalentnom pneumokoknom konjugovanim vakcinom, da bi se zatim za 2., 3. ili 4. dozu koristila vakcina Vaxneuvance. Učesnici su istovremeno primali i druge pedijatrijske vakcine, uključujući HBVaxPro (vakcina protiv hepatitisa B [rekombinantna]) i RotaTaq (vakcina protiv rotavirusa, živa, oralna,

petovalentna). Vrednosti IgG GMC specifičnog za pojedini serotip tridesetog (30) dana nakon primene *booster* doze generalno su bile uporedive kod učesnika koji su primili mešoviti režim koji je uključivao i vakcinu Vaxneuvance i 13-ovalentnu pneumokoknu konjugovanu vakcinu i učesnika koji su primili kompletan režim vakcinacije sa 13-ovalentnom pneumokoknom konjugovanom vakcinom za 13 zajedničkih serotipova, što je utvrđeno na osnovu odnosa vrednosti IgG GMC.

Viši titri antitela na serotipove 22F i 33F opaženi su samo kad je barem jedna doza vakcine Vaxneuvance primenjena tokom primarne vakcinacije kod odojčadi i *booster* doza u dečjem uzrastu.

Imunogenost kod nedonoščadi

Imunski odgovori (vrednosti IgG-a i OPA specifičnog za pojedini serotip) kod nedonoščadi koja su primila 4 doze pneumokokne konjugovane vakcine u 4 dvostruko slepa, aktivnim komparatorom kontrolisana ispitivanja (P025, P027, P029 i P031) načelno su odgovarali onima opaženim u celokupnoj populaciji zdrave odojčadi iz ovih ispitivanja (uključujući nedonoščad i terminsku decu).

Odojčad, deca i adolescenti vakcinisani prema rasporedu dopunske vakcinacije

U dvostruko slepoj, aktivnim komparatorom kontrolisanoj, deskriptivnoj studiji (Protokol 024), 606 dece koja prethodno nisu primila pneumokoknu vakcinu ili nisu dovršila vakcinaciju i dece koja su dovršila vakcinaciju manje valentnim pneumokoknim konjugovanim vakcinama bilo je randomizovano za primanje 1 do 3 doze vakcine Vaxneuvance ili 13-valentne pneumokokne konjugovane vakcine u tri kohorte prema uzrastu (7 – 11 meseci, 12 – 23 meseca i od 24 meseca do manje od 18 godina) prema odgovarajućem rasporedu za pojedinu starosnu grupu. Kod dece uzrasta od 7 meseci do manje od 18 godina dopunska vakcinacija vakcinom Vaxneuvance izazvala je imunske odgovore uporedive sa onima opaženim sa 13-valentnom pneumokoknom konjugovanom vakcinom za zajedničke serotipove i veće od onih opaženih sa 13 valentnom pneumokoknom konjugovanom vakcinom za dodatne serotipove 22F i 33F. Unutar svake starosne kohorte vrednosti IgG GMC specifičnog za pojedini serotip 30 dana nakon poslednje doze vakcine po pravilu su bile uporedive između vakcinisanih grupa za 13 zajedničkih serotipova, dok su za 2 dodatna serotipa bile veće u grupi koja je primila vakcinu Vaxneuvance.

Klinička imunogenost kod imunokompetentnih odraslih osoba uzrasta ≥ 18 godina

Imunogenost vakcine Vaxneuvance procenjivala se u pet kliničkih studija (Protokol 007, Protokol 016, Protokol 017, Protokol 019 i Protokol 021) sprovedenih u Severnoj i Južnoj Americi, Evropi i azijsko-pacifičkoj regiji u kojima su učestvovala zdrave i imunokompetentne odrasle osobe iz različitih starosnih grupa, uključujući osobe koje su prethodno primile vakcinu protiv pneumokoka i one koje nisu primile takvu vakcinu. U svim kliničkim studijama bile su uključene odrasle osobe sa stabilnim osnovnim bolestima (npr. dijabetes melitusom, poremećajima funkcije bubrega, hroničnom bolešću srca, hroničnom bolešću jetre i hroničnom bolešću pluća, uključujući astmu) i/ili bihevioralnim faktorima rizika (npr. aktivnom konzumacijom duvana, povećanom konzumacijom alkohola) za koje je poznato da povećavaju rizik od pneumokokne bolesti.

U svakoj studiji imunogenost se procenjivala na osnovu vrednosti OPA i odgovora IgG-a specifičnih za pojedini serotip 30 dana nakon vakcinacije. Parametri u studijama uključivali su geometrijske srednje vrednosti titra OPA (OPA GMT) i geometrijske srednje vrednosti koncentracije IgG-a (IgG GMC). Cilj pivotalne studije (Protokol 019) bio je da se pokaže neinferiornost OPA GMT vrednosti za 12 od 13 serotipova koji su zajednički vakcini Vaxneuvance i 13-ovalentnoj polisaharidnoj konjugovanoj vakcini protiv pneumokoka, neinferiornost i superiornost za zajednički serotip 3 kao i superiornost za serotipove 22F i 33F, dodatne serotipove u vakcini Vaxneuvance. Procena superiornosti vakcine Vaxneuvance u odnosu na 13-ovalentnu polisaharidnu konjugovanu vakcinu protiv pneumokoka zasnovana je na poredenju ispitivanih OPA GMT grupa i procentom učesnika kod kojih su se 30 dana nakon vakcinacije OPA titri specifični za pojedini serotip povećali za ≥ 4 puta u odnosu na vrednost zabeleženu pre vakcinacije.

Odrasle osobe koje prethodno nisu primile vakcinu protiv pneumokoka

U pivotalnoj, dvostruko slepoj, kontrolisanoj studiji sa aktivnim komparatorom (Protokol 019), 1205 imunokompetentnih ispitanika uzrasta ≥ 50 godina koji prethodno nisu primili vakcinu protiv pneumokoka bilo je randomizovano za primanje vakcine Vaxneuvance ili 13-ovalentne polisaharidne

konjugovane vakcine protiv pneumokoka. Medijana starosti učesnika iznosila je 66 godina (raspon: od 50 do 92 godine), pri čemu je približno 69% njih bilo starije od 65 godina, a približno 12% njih starije od 75 godina. Žena je bilo 57,3%, a 87% učesnika prijavilo je najmanje jednu osnovnu bolest u anamnezi.

Studija je pokazala da je vakcina Vaxneuvance neinferiorana 13-ovalentnoj polisaharidnoj konjugovanoj vakcini protiv pneumokoka za 13 zajedničkih serotipova i superiorna za 2 dodatna serotipa i zajednički serotip 3. U Tabeli 6 sažeto su prikazane vrednosti OPA GMT tridesetog (30) dana nakon vakcinacije. Vrednosti IgG GMC, načelno su odgovarale rezultatima opaženim za OPA GMT.

Tabela 6: Vrednosti OPA GMT specifične za pojedini serotip tridesetog (30) dana nakon vakcinacije kod odraslih osoba uzrasta ≥ 50 godina koje prethodno nisu primile vakcinu protiv pneumokoka (Protokol 019)

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

*GMT-ovi, odnos GMT-ova i 95% CI procenjeni su primenom modela cLDA.

[†]Zaključak o neinferiornosti za 13 zajedničkih serotipova zasnovan je na činjenici da donja granica 95% CI za procenjeni odnos GMT-ova (Vaxneuvance/13-ovalentna PCV) iznosi $> 0,5$.

[‡]Zaključak o superiornosti za serotip 3 zasnovan je na činjenici da donja granica 95% CI za procenjeni odnos GMT-ova (Vaxneuvance/13-ovalentna PCV) iznosi $> 1,2$.

[§]Zaključak o superiornosti za 2 dodatna serotipa zasnovan je na činjenici da donja granica 95% CI za procenjeni odnos GMT-ova (Vaxneuvance/13-ovalentna PCV) iznosi $> 2,0$.

N = broj randomizovanih i vakcinisanih učesnika; n = broj učesnika obuhvaćenih analizom.

CI = interval pouzdanosti; cLDA (engl. *constrained longitudinal data analysis*) = analiza ograničenih longitudinalnih podataka;

GMT = geometrijska srednja vrednost titra (1/dil); OPA = opsonofagocitna aktivnost; PCV = konjugovana vakcina protiv pneumokoka (engl. *pneumococcal conjugate vaccine*).

U dvostruko slepoj, deskriptivnoj studiji (Protokol 017), 1515 imunokompetentnih ispitanika uzrasta od 18 do 49 godina sa faktorima rizika za razvoj pneumokokne bolesti ili bez njih bilo je randomizovano u odnosu 3:1 za primanje vakcine Vaxneuvance ili 13-ovalentne polisaharidne konjugovane vakcine protiv pneumokoka, nakon kojih se 6 meseci kasnije primenjivao PPV23. Faktori rizika za razvoj pneumokokne bolesti bili su sledeći: dijabetes melitus, hronična bolest srca, uključujući srčanu insuficijenciju, hronična bolest jetre sa kompenzovanom cirozom, hronična bolest pluća, uključujući perzistentnu astmu i hroničnu opstruktivnu bolest pluća (HOBP), aktivna konzumacija duvana i povećana konzumacija alkohola. Među ispitanicima koji su primili vakcinu Vaxneuvance njih 285 (25,2%) nije imalo nijedan faktor rizika, njih 620 (54,7%) imalo je 1 faktor rizika, a njih 228 (20,1%) imalo je 2 ili više faktora rizika.

Vakcina Vaxneuvance je izazvala imunske odgovore na svih 15 serotipova sadržanih u vakcini, što je utvrđeno na osnovu vrednosti OPA GMT (Tabela 7) i IgG GMC. Vrednosti OPA GMT i IgG GMC su načelno bile uporedive između dve vakcinisane grupe za 13 zajedničkih serotipova, dok su za 2 dodatna serotipa bile više u grupi koja je primila vakcinu Vaxneuvance. Nakon primene vakcine PPV23 vrednosti OPA GMT i IgG GMC u su načelno bile uporedive između dve vakcinisane grupe za svih 15 serotipova.

U analizi podgrupa zasnovanoj na broju prijavljenih faktora rizika, vakcina Vaxneuvance je izazvala imunske odgovore na svih 15 serotipova sadržanih u vakcini, što je utvrđeno na osnovu vrednosti OPA GMT i IgG GMC tridesetog (30) dana nakon vakcinacije odraslih bez faktora rizika i onih sa 1, 2 ili više faktora rizika. Rezultati u svakoj podgrupi su načelno odgovarali onim zapaženim u celokupnoj ispitivanoj populaciji. Sekvencijalna primena vakcine Vaxneuvance, a zatim nakon 6 meseci vakcine PPV23, takođe je dovela do razvoja imunogenosti za svih 15 serotipova sadržanih u vakcini Vaxneuvance.

Tabela 7: Vrednosti OPA GMT specifične za pojedini serotip tridesetog (30) dana nakon vakcinisanja kod odraslih osoba starosti od 18 do 49 godina koje prethodno nisu primile vakcinu protiv pneumokoka, nezavisno od prisutnosti faktora rizika za pneumokoknu bolest (Protokol 017)

Serotip pneumokoka	Vaxneuvance (N = 1133)			13-ovalentna PCV (N = 379)		
	n	Opaženi GMT	95% CI*	n	Opaženi GMT	95% CI*
13 zajedničkih serotipova						
1	1019	268,6	(243,7; 296,0)	341	267,2	(220,4; 323,9)
3	1004	199,3	(184,6; 215,2)	340	150,6	(130,6; 173,8)
4	1016	1416,0	(1308,9; 1531,8)	342	2576,1	(2278,0; 2913,2)
5	1018	564,8	(512,7; 622,2)	343	731,1	(613,6; 871,0)
6A	1006	12 928,8	(11 923,4; 14 019,0)	335	11 282,4	(9718,8; 13 097,5)
6B	1014	10 336,9	(9649,4; 11 073,4)	342	6995,7	(6024,7; 8123,2)
7F	1019	5756,4	(5410,4; 6124,6)	342	7588,9	(6775,3; 8500,2)
9V	1015	3355,1	(3135,4; 3590,1)	343	3983,7	(3557,8; 4460,7)
14	1016	5228,9	(4847,6; 5640,2)	343	5889,8	(5218,2; 6647,8)
18C	1014	5709,0	(5331,1; 6113,6)	343	3063,2	(2699,8; 3475,5)
19A	1015	5369,9	(5017,7; 5746,8)	343	5888,0	(5228,2; 6631,0)
19F	1018	3266,3	(3064,4; 3481,4)	343	3272,7	(2948,2; 3632,9)
23F	1016	4853,5	(4469,8; 5270,2)	340	3887,3	(3335,8; 4530,0)
2 dodatna serotipa u vakcini Vaxneuvance						
22F	1005	3926,5	(3645,9; 4228,7)	320	291,6	(221,8; 383,6)
33F	1014	11 627,8	(10 824,6; 12 490,7)	338	2180,6	(1828,7; 2600,2)

*Vrednosti 95% CI unutar pojedine grupe dobijene su ekspanenciranjem intervala pouzdanosti za srednju vrednost prirodnih logaritamskih vrednosti zasnovanih na t-raspodeli.

N = broj randomizovanih i vakcinisanih učesnika; n = broj učesnika obuhvaćenih analizom.

CI = interval pouzdanosti; GMT = geometrijska srednja vrednost titra (1/dil); OPA = opsonofagocitna aktivnost; PCV= konjugovana vakcina protiv pneumokoka (engl. *pneumococcal conjugate vaccine*).

Sekvencijalna primena vakcine protiv pneumokoka kod odraslih osoba

Sekvencijalna primena vakcine Vaxneuvance i vakcine PPV23 procenjivala se u Protokolu 016, Protokolu 017 (videti odeljak 5.1 Odrasle osobe koje prethodno nisu primile vakcinu protiv pneumokoka) i Protokolu 018 (videti odeljak 5.1, Odrasle osobe koje žive sa HIV-om).

U dvostruko slepoj, aktivno uporednom vakcinom kontrolisanoj studiji (Protokol 016), 652 ispitanika uzrasta ≥ 50 godina koji prethodno nisu primili vakcinu protiv pneumokoka bili su randomizovani za primanje vakcine Vaxneuvance ili 13-ovalentne polisaharidne konjugovane vakcine protiv pneumokoka, nakon kojih se godinu dana kasnije primenjivao PPV23.

Nakon primene vakcine PPV23 vrednosti OPA GMT i IgG GMC bile su uporedive između dve vakcinisane grupe za svih 15 serotipova sadržanih u vakcini Vaxneuvance.

Imunski odgovori koje je izazvao Vaxneuvance održali su se do 12 meseci nakon vakcinisanja, što je utvrđeno na osnovu vrednosti OPA GMT i IgG GMC. Vrednosti OPA GMT specifične za pojedini serotip smanjivale su se tokom vremena jer su bile manje u 12. mesecu u odnosu na 30. dan, ali zadržale su se iznad početnih vrednosti za sve serotipove sadržane bilo u vakcini Vaxneuvance ili u 13-ovalentnoj polisaharidnoj konjugovanoj vakcini protiv pneumokoka. Vrednosti OPA GMT i IgG GMC načelno su bile uporedive u interventnih grupa u 12. mesecu za 13 zajedničkih serotipova, dok su za 2 dodatna serotipa bile više kod osoba vakcinisanih vakcinom Vaxneuvance.

Odrasle osobe koje su prethodno primile vakcinu protiv pneumokoka

U dvostruko slepoj, deskriptivnoj studiji (Protokol 007), 253 ispitanika uzrasta ≥ 65 godina koji su najmanje godinu dana pre uključivanja u studiju primila PPV23 bila su randomizovana za primanje vakcine Vaxneuvance ili 13-ovalentne polisaharidne konjugovane vakcine protiv pneumokoka.

Vrednosti IgG GMC i OPA GMT su načelno bile uporedive između dve vakcinisane grupe za 13 zajedničkih serotipova, dok su za 2 dodatna serotipa bile više u grupi koja je primila vakcinu Vaxneuvance.

U kliničkoj studiji u kojoj je druga konjugovana vakcina protiv pneumokoka primenjena ≤ 1 godinu nakon vakcine PPV23 opaženi su smanjeni imunski odgovori na zajedničke serotipove u odnosu na imunske odgovore opažene kad je konjugovana vakcina protiv pneumokoka primenjena ili samostalno ili pre vakcine PPV23. Klinički značaj ovog opažanja nije poznat.

Klinička imunogenost u posebnim populacijama

Deca koja žive s HIV-om

U dvostruko slepoj, deskriptivnoj studiji (Protokol 030) Vaxneuvance se procenjivao kod 203 dece uzrasta od 6 do manje od 18 godina koja žive sa HIV-om. Među tom decom njih 17 (8,4%) imalo je broj CD4+ T-ćelija < 500 ćelija/mikrolitar i $< 50\,000$ kopija/mL ribonukleinske kiseline (RNA) HIV-a u plazmi. U toj studiji je 407 učesnika bilo randomizovano za primanje jedne doze vakcine Vaxneuvance ili 13-ovalentne pneumokokne konjugovane vakcine, nakon koje se 2 meseca kasnije primenjivao PPV23. Vaxneuvance je bio imunogen, što je utvrđeno na osnovu vrednosti IgG GMC i OPA GMT specifičnog za pojedini serotip 30 dana nakon vakcinacije za svih 15 serotipova sadržanih u vakcini Vaxneuvance. Vrednosti IgG GMC i OPA GMT specifičnog za pojedini serotip u načelu su bile uporedive za 13 zajedničkih serotipova i više za 2 dodatna serotipa (22F i 33F). Nakon sekvencijske primene vakcine PPV23, vrednosti IgG GMC i OPA GMT tridesetog (30) dana nakon vakcinacije su načelno bile uporedive između dve vakcinisane grupe za svih 15 serotipova sadržanih u vakcini Vaxneuvance.

Odrasle osobe koje žive sa HIV-om

U dvostruko slepoj, deskriptivnoj studiji (Protokol 018), 302 ispitanika starosti ≥ 18 godina koji prethodno nisu primili vakcinu protiv pneumokoka i koji su živeli sa HIV-ov, uz broj CD4+ T-ćelija ≥ 50 ćelija/mikrolitar i $< 50\,000$ kopija/mL ribonukleinske kiseline (RNA) HIV-a u plazmi, bila su randomizovana za primanje vakcine Vaxneuvance ili 13-ovalentne polisaharidne konjugovane vakcine protiv pneumokoka, nakon kojih se 2 meseca kasnije primenjivao PPV23. Većina ispitanika imala je broj CD4+ T-ćelija ≥ 200 ćelija/mikrolitar; njih 4 (1,3%) broj CD4+ T-ćelija ≥ 50 i < 200 ćelija/mikrolitar, njih 152 (50,3%) broj CD4+ T-ćelija ≥ 200 i < 500 ćelija/mikrolitar, a njih 146 (48,3%) broj CD4+ T-ćelija ≥ 500 ćelija/mikrolitar.

Vakcina Vaxneuvance je izazvala imunske odgovore na svih 15 serotipova sadržanih u vakcini, što je utvrđeno na osnovu vrednosti OPA GMT i IgG GMC 30 dana nakon vakcinisanja. Imunski odgovori opaženi kod ispitanika sa HIV-om bili su dosledno slabiji u poređenju sa zdravim ispitanicima, ali uporedivi u obe vakcinisane grupe, osim za serotip 4. Vrednosti OPA GMT i IgG GMC za serotip 4 bile su niže u grupi koja

je primila vakcinu Vaxneuvance. Nakon sekvencijske primene vakcine PPV23 vrednosti OPA GMT i IgG GMC su načelno bile uporedive između dve vakcinisane grupe za svih 15 serotipova.

Deca sa bolešću srpastih ćelija

U dvostruko slepoj, deskriptivnoj studiji (Protokol 023) Vaxneuvance je procenjen kod dece uzrasta od 5 do manje od 18 godina koja su imala bolest srpastih ćelija. U toj studiji, uključeni učesnici su mogli da prime rutinske pneumokokne vakcine u prve dve godine života, ali nisu primili pneumokokne vakcine tokom 3 godine pre uključivanja u studiju. Ukupno su 104 učesnika bila randomizovana u odnosu 2:1 za primanje jedne doze vakcine Vaxneuvance ili 13-valentne pneumokokne konjugovane vakcine. Vaxneuvance je bio imunogen, što je utvrđeno na osnovu vrednosti IgG GMC i OPA GMT specifičnih za pojedini serotip tridesetog (30) dana nakon vakcinacije za svih 15 serotipova sadržanih u vakcini Vaxneuvance. Vrednosti IgG GMC i OPA GMT specifičnog za pojedini serotip načelno su bile uporedive između dve vakcinisane grupe za 13 zajedničkih serotipova, dok su za 2 dodatna serotipa 22F i 33F bile više kod Vaxneuvance.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nije primenjivo.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne ukazuju na rizik za ljude na osnovu konvencionalnih studija toksičnosti ponovljenih doza reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Vakcina Vaxneuvance primenjena kod ženki pacova nije imala uticaj na sposobnost parenja, plodnost, embriofetalni razvoj i razvoj mladunčadi.

Primena vakcine Vaxneuvance kod skotnih ženki pacova dovela je do pojave merljivih vrednosti antitela na svih 15 serotipova kod mladunčadi, što se pripisuje sticanju majčinih antitela prenosom kroz placentu tokom gestacije, a moguće i prenosom putem laktacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hlorid
L-histidin
Polisorbat 20
Voda za injekcije

Za adjuvans, videti odeljak 2.

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu studija kompatibilnosti, ova vakcina se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Vakcina Vaxneuvance se mora primeniti što je pre moguće nakon što se izvadi iz frižidera.

U slučaju privremenih temperaturnih odstupanja podaci o stabilnosti pokazuju da je vakcina Vaxneuvance stabilna na temperaturi do 25°C tokom 48 sati.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Vaxneuvance, suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu 1 x 0,5:

Unutrašnje pakovanje je napunjeni injekcioni špric (staklo tip I) sa klipom (bromobutilna guma koja ne sadrži lateks) i poklopcem na vrhu (stiren butadienska guma koja ne sadrži lateks) u kome se nalazi 0,5 mL suspenzije.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 napunjeni injekcioni špric, sa 2 zasebne igle i Uputstvo za lek.

Vaxneuvance, suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu 10 x 0,5:

Unutrašnje pakovanje je napunjeni injekcioni špric (staklo tip I) sa klipom (bromobutilna guma koja ne sadrži lateks) i poklopcem na vrhu (stiren butadienska guma koja ne sadrži lateks) u kome se nalazi 0,5 mL suspenzije.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 napunjenih injekcionih špriceva, sa 20 zasebnih igala i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

- Vakcinu treba primeniti u dostavljenom obliku.
- Neposredno pre primene napunjeni injekcioni špric držite u horizontalnom položaju i snažno protresite kako biste dobili opalescentnu suspenziju. Ako resuspenzija nije moguća, nemojte primeniti vakcinu.
- Pre primene vizualno pregledajte suspenziju na sadržaj čestica i promenu boje. Ako su prisutne čestice i/ili ako je vakcina promenila boju, odbacite vakcinu.
- Pričvrstite iglu sa navojnim spojem *Luer lock* okretanjem u smeru kazaljke na satu sve dok igla ne bude čvrsto pričvršćena za špric.
- Odmah ubrizgajte intramuskularnim (i.m.) putem, po mogućnosti u anterolateralni deo butine kod odojčadi ili u deltoidnu regiju nadlaktice kod dece i odraslih.
- Budite oprezni kako biste izbegli povredu od slučajnog uboda iglom.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

MERCK SHARP & DOHME D.O.O.,
Omladinskih brigada 90a/1400, Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Vaxneuvance, suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu 1 x 0,5: 515-01-01718-22-001

Vaxneuvance, suspenzija za injekciju u napunjenom injekcionom špricu 10 x 0,5: 515-01-01719-22-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

07.02.2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2023.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 515-14-00046-2023-8-003 od 06.04.2023.