PC-EMEA/H/C/005477/II/001-102022

Información para Prescribir

VAXNEUVANCE®

Vacuna Neumocócica Conjugada 15-valente
Suspensión Inyectable

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional. Esto permitirá una rápida identificación de nueva información de seguridad. Se solicita a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa. Consulte la sección 4.8 para saber cómo notificar las reacciones adversas.

1. Nombre de la Vacuna

VAXNEUVANCE®

Vacuna Neumocócica Conjugada 15-valente

2. Composición Cualitativa y Cuantitativa

Cada dosis de 0.5 mL contiene:

Polisacáridos del serotipo neumocócico [1,2]:

1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F	2.0 mcg de cada uno
6B	4.0 mcg
Proteína transportadora CRM_{197}	30.0 mcg

[1]Conjugados con la proteína transportadora CRM_{197}. CRM_{197} es un mutante no tóxico de la toxina diftérica (procedente de *Corynebacterium diphtheriae* C7) expresada de forma recombinante en *Pseudomonas fluorescens*.
[2]Adsorbidos en adyuvante de fosfato de aluminio.

Cada dosis de 0.5 mL contiene 125 microgramos de aluminio (Al^{3+}) y aproximadamente 30 microgramos de proteína transportadora CRM_{197}.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. Forma Farmacéutica

Suspensión inyectable.
La vacuna es una suspensión opalescente.

4. Datos Clínicos

4.1 Indicaciones terapéuticas

Vaxneuvance está indicada para la inmunización activa para la prevención de enfermedades invasivas, neumonías y otitis media aguda causadas por *Streptococcus pneumoniae* en lactantes, niños y adolescentes desde las 6 semanas hasta los 18 años de edad.

Vaxneuvance está indicada para inmunización activa para la prevención de enfermedades invasivas y neumonías causadas por *Streptococcus pneumoniae* en individuos a partir de 18 años de edad.
Ver secciones 4.4 y 5.1 para información sobre la protección frente a serotipos neumocócicos específicos. El uso de Vaxneuvance se debe determinar en función de las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Pauta de vacunación en lactantes y niños de 6 semanas a 2 años de edad	
Serie primaria de dos dosis seguida de una dosis de refuerzo	La pauta de inmunización recomendada consiste en 3 dosis de Vaxneuvance, de 0.5 mL cada una. La primera dosis se administra entre las 6 y las 12 semanas de edad, con una segunda dosis administrada, 8 semanas después. La tercera dosis (de refuerzo) se recomienda entre los 11 y los 15 meses de edad.
Serie primaria de tres dosis seguida de una dosis de refuerzo	Se puede administrar una pauta de inmunización consistente en 4 dosis de Vaxneuvance, de 0.5 mL cada una. Esta serie primaria consiste en 3 dosis, con la primera dosis administrada entre las 6 y las 12 semanas de edad, con un intervalo de 4 a 8 semanas entre las dosis de la serie primaria. La cuarta dosis (de refuerzo) se recomienda entre los 11 y los 15 meses de edad y al menos 2 meses después de la tercera dosis.
Lactantes prematuros (<37 semanas de gestación al nacer)	La pauta de inmunización recomendada consiste en una serie primaria de tres dosis de Vaxneuvance seguida de una cuarta dosis (de refuerzo), de 0.5 mL cada una, según la pauta de vacunación de la serie primaria de tres dosis seguidas de una dosis de refuerzo (ver secciones 4.4 y 5.1).
Vacunación previa otra vacuna antinuemocócica conjugda	Los lactantes y niños que hayan comenzado la inmunización con otra vacuna antineumocócica conjugada pueden cambiar a Vaxneuvance en cualquier momento de la pauta de vacunación (ver sección 5.1).
Pauta de vacunación de rescate para niños de 7 meses a 18 años de edad	
Lactantes de 7 a 12 no vacunados	3 dosis, de 0.5 mL cada una, con las dos primeras dosis administradas con un intervalo mínimo de 4 semanas. Se recomienda una tercera dosis (de refuerzo) a partir de los 12 meses de edad, separada de la segunda dosis por al menos 2 meses.
Niños de 12 meses a 2 años de edad no vacunados	2 dosis, de 0.5 mL cada una, con un intervalo de 2 meses entre ellas.
Niños y adolescentes de 2 a menos de 18 años de edad no vacunados o no completamente vacunados	1 dosis (0.5 mL). Si se ha administrado una vacuna antineumocócica conjugada anteriormente, deben transcurrir al menos 2 meses antes de administrar Vaxneuvance.
Pauta de vacunación para individuos a partir de 18 años de edad	
Individuos a partir de 18 años de edad	1 dosis (0.5 mL). No se ha establecido la necesidad de revacunación con una dosis posterior de Vaxneuvance.

Poblaciones especiales

Se puede administrar una dosis de Vaxneuvance a las personas que tengan una o más enfermedades subyacentes que las predisponen a un mayor riesgo de enfermedad neumocócica (como los individuos con anemia falciforme, con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o individuos inmunocompetentes de 18 a 49 años de edad con factores de riesgo de enfermedad neumocócica; ver sección 5.1).

Forma de administración

La vacuna se debe administrar por inyección intramuscular. La zona preferida es la cara anterolateral del muslo en lactantes o el músculo deltoides en la parte superior del brazo en niños y adultos.

No hay datos disponibles sobre la administración subcutánea o intradérmica Para consultar las instrucciones de manipulación de la vacuna antes de la administración, ver la sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 o a cualquier vacuna que contenga toxoide diftérico.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Precauciones relacionadas con la vía de administración

Vaxneuvance no se debe administrar por vía intravascular. Anafilaxia

Al igual que con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico y la supervisión adecuados siempre deben estar disponibles en caso de que se presente un evento anafiláctico poco frecuente después de la administración de la vacuna.

Enfermedad concurrente

La vacunación se debe posponer en personas que padecen enfermedad febril grave aguda o infección aguda. La presencia de una infección leve y/o fiebre de bajo grado no debe retrasar la vacunación.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación.

Al igual que otras vacunas administradas intramuscularmente, la vacuna se debe administrar con precaución a individuos que reciben tratamiento anticoagulante o padecen trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación como hemofilia. En estos pacientes, se pueden producir hemorragias o hematomas después de una administración intramuscular.

Apnea en lactantes prematuros

Se debe considerar el posible riesgo de apnea y la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 horas al administrar la serie primaria de la vacunación a lactantes muy prematuros (nacidos con ≤ 28 semanas de gestación) y especialmente en aquellos con antecedentes de inmadurez respiratoria. Dado que el beneficio de la vacunación en este grupo de lactantes es elevado, por lo general no se debe retener o retrasar la vacunación.

Individuos inmunocomprometidos

Los individuos inmunocomprometidos, ya sea debido al uso de tratamiento inmunosupresor, a un defecto genético, a una infección por VIH o a otras causas, pueden presentar una respuesta reducida de anticuerpos a la inmunización activa.

Se dispone de datos de seguridad e inmunogenicidad de Vaxneuvance para individuos con anemia falciforme o con infección por VIH (ver sección 5.1). No se dispone de datos de seguridad e inmunogenicidad de Vaxneuvance para individuos inmunocomprometidos de otros grupos específicos (por ejemplo, con trasplante de células madre hematopoyéticas), por lo que la vacunación se debe considerar de forma individualizada.

Protección

Como cualquier vacuna, la vacunación con Vaxneuvance podría no proteger a todas las personas que reciban la vacuna. Vaxneuvance solo protegerá frente a los serotipos de *Streptococcus pneumoniae* incluidos en la vacuna (ver secciones 2 y 5.1).

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "libre de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Las diferentes vacunas inyectables siempre se deben administrar en distintos lugares de inyección. Los tratamientos inmunosupresores pueden reducir las respuestas inmunitarias a las vacunas.

Lactantes y niños de 6 semanas a 2 años de edad

Vaxneuvance se puede administrar de forma concomitante con cualquiera de los siguientes antígenos vacunales, ya sea como vacunas monovalentes o combinadas: difteria, tétanos, tos ferina, poliomielitis (serotipos 1, 2 y 3), hepatitis A, hepatitis B, *Haemophilus influenzae* tipo b, sarampión, paperas, rubeola, varicela y vacuna anti-rotavirus.

Niños y adolescentes de 2 años a 18 años de edad

No hay datos de la administración concomitante de Vaxneuvance con otras vacunas.

Los datos de un estudio clínico de poscomercialización evaluando el efecto del uso profiláctico de antipiréticos (ibuprofeno y paracetamol) sobre la respuesta inmune a otras vacunas antineumocócicas sugieren que la administración de antipiréticos concomitantemente o en el mismo día de la vacunación puede reducir la respuesta inmune tras la serie primaria de vacunación. Las respuestas tras la dosis de refuerzo administrada a los 12 meses no se modificaron. Se desconoce el significado clínico de esta observación.

Adultos
Vaxneuvance se puede administrar de forma concomitante con la vacuna tetravalente frente a la influenza estacional (virus fraccionados, inactivados). No se ha estudiado la administración concomitante de Vaxneuvance con otras vacunas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La experiencia con el uso de Vaxneuvance en mujeres embarazadas es limitada.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos o indirectos en términos de embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

La administración de Vaxneuvance durante el embarazo solo se debe considerar cuando los beneficios potenciales superan cualquier riesgo potencial para la madre y el feto.

Lactancia

Se desconoce si Vaxneuvance se excreta en la leche humana. Fertilidad

No se dispone de datos en humanos relativos al efecto de Vaxneuvance sobre la fertilidad. Los estudios animales en ratas hembra no sugieren efectos perjudiciales (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Vaxneuvance sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, algunos de los efectos adversos mencionados en la sección 4.8 "Reacciones adversas" pueden afectar temporalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Población pediátrica

Lactantes y niños de 6 semanas a 2 años de edad

La seguridad de Vaxneuvance en lactantes sanos, incluidos los prematuros (a partir de 6 semanas de edad en el momento de la primera vacunación) y niños (de 11 a 15 meses de edad) se evaluó como pauta de vacunación de 3 dosis o de 4 dosis en 5 estudios clínicos con un total de 7.229 participantes.

Los 5 ensayos evaluaron la seguridad de Vaxneuvance cuando se administró de forma concomitante con otras vacunas pediátricas de rutina. En estos estudios, 4.286 participantes recibieron una pauta completa de Vaxneuvance, 2.405 participantes recibieron una pauta completa de la vacuna antineumocócica polisacárida conjugada (VNC) 13-valente y 538 participantes recibieron Vaxneuvance para completar una pauta iniciada con la VNC 13-valente (pauta mixta).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron pirexia ≥38 °C (75.2%), irritabilidad (74.5%), somnolencia (55.0%), dolor en el lugar de la inyección (44.4%), eritema en el lugar de la inyección (41.7%), pérdida de apetito (38.2%), induración en el lugar de la inyección (28.3%) e inflamación en el lugar de la inyección (28.2%) según los resultados en 3.589 participantes (Tabla 1), excluyendo a los participantes que recibieron una pauta mixta. La mayoría de las reacciones adversas notificadas fueron de leves a moderadas (según su intensidad o tamaño) y de corta duración (≤3 días). Se produjeron reacciones graves (definidas como estar sumamente afectado o ser incapaz de realizar las actividades habituales o tener un tamaño >7.6 cm) en ≤3.5% de los lactantes y niños después de cualquier dosis, con la excepción de la irritabilidad que se produjo en el 11.4% de los participantes.

Niños y adolescentes de 2 años a 18 años de edad

Se evaluó la seguridad de Vaxneuvance en niños y adolescentes sanos en un estudio que incluyó a 352 participantes de 2 años a 18 años de edad, de los que 177 recibieron una sola dosis de Vaxneuvance. En este grupo de edad, el 42.9% de todos los participantes tenía antecedentes de vacunación previa con una vacuna antineumocócica conjugada de menor valencia.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron dolor en el lugar de la inyección (54.8%), mialgia (23.7%), inflamación en el lugar de la inyección (20.9%), eritema en el lugar de la inyección (19.2%), fatiga (15.8%), cefalea (11.9%), induración en el lugar de la inyección (6.8%) y pirexia ≥38 °C (5.6%) (Tabla 1). La mayoría de las reacciones adversas notificadas fueron de leves a moderadas (según la intensidad o tamaño) y de corta duración (≤3 días); se produjeron reacciones adversas graves (definidas como estar sumamente afectado o no ser capaz de hacer las actividades habituales o un tamaño >7.6 cm) en ≤4.5% de los niños y adolescentes.

Adultos mayores de 18 años de edad

La seguridad de Vaxneuvance en adultos sanos e inmunocompetentes fue evaluada en 6 estudios clínicos en 7.136 adultos ≥ 18 años de edad. Un ensayo clínico adicional evaluó a 302 adultos ≥ 18 años de edad con VIH. Vaxneuvance se administró a 5.630 adultos; 1.241 tenían entre 18 y 49 años de edad, 1.911 tenían entre 50 y 64 años de edad, y 2.478 tenían 65 años de edad o más. De los que recibieron Vaxneuvance, 1.134 fueron adultos inmunocompetentes de 18 a 49 años de edad que no tenían (n=285), 1 (n=620) o ≥ 2 (n=229) factores de riesgo de enfermedad neumocócica y 152 fueron adultos ≥ 18 años de edad con VIH. Además, 5.253 adultos no habían recibido previamente una vacuna antineumocócica y 377 adultos habían sido previamente vacunados con vacuna antineumocócica polisacárida 23 - valente (VPP23) al menos 1 año antes del reclutamiento.

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas tras la vacunación con Vaxneuvance fueron reportadas. En el análisis agrupado de los 7 estudios, las reacciones adversas más frecuentes fueron dolor en el lugar de la inyección (64,6%), fatiga (23,4%), mialgia (20.7%), cefalea (17,3%), hinchazón en el lugar de inyección (16,1%), eritema en el lugar de inyección (11,3%) y artralgia (7,9%) (Tabla 1). La mayoría de las reacciones adversas notificadas fueron leves (según la intensidad o tamaño) y de corta duración (≤ 3 días); las reacciones graves (definidas como un acontecimiento que impide la actividad diaria normal o de tamaño > 10 cm) se produjeron en ≤ 1,5% de los adultos a lo largo del programa clínico.

Los adultos de mayor edad notificaron menos reacciones adversas que los adultos más jóvenes. Tabla de

reacciones adversas

En los estudios clínicos de adultos, se solicitó la notificación de reacciones adversas locales y sistémicas diariamente después de la vacunación durante 5 y 14 días, respectivamente y en lactantes, niños y adolescentes, hasta 14 días después de la vacunación. En todas las poblaciones, se notificaron las reacciones adversas no

solicitadas durante los 14 días después de la vacunación.

Las reacciones adversas notificadas para todos los grupos de edad se enumeran en esta sección según la clasificación por órganos y sistemas, en orden decreciente de frecuencia y gravedad. La frecuencia se define de la siguiente forma:

- Muy frecuentes (≥ 1/10)
- Frecuentes (de ≥ 1/100 a < 1/10)
- Poco frecuentes (de ≥ 1/1.000 a < 1/100)
- Raras (de ≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
- Muy raras (< 1/10.000)
- Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Lista tabulada de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	**Reacciones adversas**	**Frecuencia**		
		Lactantes/Niños/Adolescentes		**Adultos**
		6 semanas a <2 años de edad	**2 a <18 años de edad§**	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Pérdida de apetito	Muy frecuentes	Frecuentes	-
Trastornos psiquiátricos	Irritabilidad	Muy frecuentes	Frecuentes	-
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción de hipersensibilidad que incluye edema de la lengua, rubefacción y sensación de opresión de la garganta.	-	-	Raras
Trastornos del sistema nervioso	Somnolencia	Muy frecuentes	Frecuentes	-
	Cefalea	-	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Mareo	-	-	Poco frecuentes†
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria	Frecuentes	Frecuentes	Raras
	Erupción	Frecuentes	Frecuencia no conocida‡	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	-	Frecuentes	Poco frecuentes†
	Vómitos	Frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Mialgia	-	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Artralgia	-	-	Frecuentes*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de inyección	PirexiaD	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes†
	≥39 °C	Muy frecuentes	-	-
	≥40 °C[M1]	Frecuentes	-	-
	Dolor en el lugar de inyección	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Eritema en el lugar de inyección	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Hinchazón en el lugar de inyección	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Induración en el lugar de inyección	Muy frecuentes	Frecuentes	-

	Urticaria en el lugar de inyección	Poco frecuentes	-	-
	Fatiga	-	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Prurito en el lugar de inyección	-	-	Frecuentes
	Calor en el lugar de inyección	-	-	Poco frecuentes
	Moretones/hematomas en el lugar de inyección	Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
	Escalofríos	-	-	Poco frecuentes†

§ Se notificaron diferentes eventos adversos sistémicos en los participantes de 2 a < 3 años de edad, que en los participantes de ≥ 3 a 18 años de edad. En los participantes < 3 años de edad (Vaxneuvance N = 32, VNC 13-valente N = 28) se notificó pérdida de apetito, irritabilidad, somnolencia y urticaria desde el día 1 hasta el día 14 posterior a la vacunación. En los participantes de entre 3 y 18 años de edad, se notificó fatiga, cefalea, mialgia y urticaria desde el día 1 hasta el día 14 posterior a la vacunación.
†Frecuentes en adultos de 18 a 49 años de edad
‡En los ensayos clínicos, no se observaron eventos después de administrar Vaxneuvance a niños y adolescentes sanos, pero se observaron 2 eventos en poblaciones especiales (anemia falciforme y VIH).
*Muy frecuentes en adultos de 18 a 49 años de edad
D Definida como temperatura ≥38 °C

Información adicional para otras pautas de vacunación, calendarios de vacunación y poblaciones especiales

Pauta de vacunación mixta de diferentes vacunas antineumocócicas conjugadas
Los perfiles de seguridad de las pautas posológicas mixtas de 4 dosis de Vaxneuvance y VNC 13-valente en lactantes y niños sanos fueron en general comparables a los de las pautas posológicas completas de 4 dosis de Vaxneuvance o de VNC 13-valente (ver sección 5.1).

Pauta de vacunación de rescate
También se evaluó la seguridad de la pauta de vacunación de rescate en 126 lactantes y niños sanos de 7 meses a 2 años de edad que recibieron 2 o 3 dosis de Vaxneuvance según su edad en el momento de la incorporación al ensayo. El perfil de seguridad de la pauta de vacunación de rescate fue en general coherente con el perfil de seguridad del calendario de vacunación rutinario iniciado de las 6 a las 12 semanas de edad (ver sección 5.1).

Niños y adolescentes con anemia falciforme o con VIH
También se evaluó la seguridad en 69 niños y adolescentes de 5 a 18 años de edad con anemia falciforme y en 203 niños y adolescentes de 6 a 18 años de edad con VIH que recibieron una sola dosis de Vaxneuvance. El perfil de seguridad de Vaxneuvance en niños con estas enfermedades fue en general coherente con el perfil de seguridad en niños sanos (ver sección 5.1).

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

4.9 Sobredosis

No existen datos sobre una sobredosis.

5. Propiedades Farmacológicas

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas, vacunas antineumocócicas, código ATC: J07AL02 Mecanismo de acción
Vaxneuvance contiene 15 polisacáridos capsulares neumocócicos purificados de *Streptococcus pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, con los serotipos adicionales 22F y 33F), cada uno de ellos conjugado con una proteína transportadora (CRM_{197}). Vaxneuvance provoca una respuesta inmunitaria dependiente de linfocitos T que inducen anticuerpos que promueven la opsonización, fagocitosis y destrucción de los neumococos para proteger frente a la enfermedad neumocócica.

Las respuestas inmunitarias tras la exposición natural a *Streptococcus pneumoniae* o tras la vacunación antineumocócica se pueden determinar midiendo la actividad opsonofagocítica (OPA, por sus siglas en inglés) y las respuestas de inmunoglobulina G (IgG). La OPA representa anticuerpos funcionales y se considera como una medida inmunológica de protección indirecta importante frente a la enfermedad neumocócica en adultos. En niños, se ha utilizado un nivel de anticuerpos IgG específicos del serotipo correspondiente a ≥0.35 µg/mL utilizando el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) de la OMS como valor umbral para la evaluación clínica de las vacunas conjugadas antineumocócicas.

Inmunogenicidad clínica en lactantes, niños y adolescentes sanos

La inmunogenicidad se evaluó mediante las tasas de respuesta de IgG específica del serotipo (la proporción de participantes que cumplían el valor umbral de IgG específica del serotipo de ≥0.35 µg/mL) y las concentraciones medias geométricas (GMCs, por sus siglas en inglés) de IgG a los 30 días de la serie primaria y/o después de la dosis del niño (dosis de refuerzo). En un subgrupo de participantes, también se midieron los títulos medios geométricos (GMTs, por sus siglas en inglés) de la OPA a los 30 días de la serie primaria y/o tras la dosis de refuerzo.

Lactantes y niños que reciben la pauta del calendario de vacunación

Pauta de vacunación de 3 dosis (serie primaria de 2 dosis + 1 dosis de refuerzo)
En el estudio doble ciego, controlado con comparador activo (Protocolo 025), 1.184 participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir Vaxneuvance o VNC 13-valente en una pauta de vacunación de 3 dosis. Las primeras dos dosis se administraron a los lactantes a los 2 y 4 meses de edad (serie primaria) y la tercera dosis se administró a los niños desde los 11 a los 15 meses de edad (dosis de refuerzo). Los participantes también recibieron de forma concomitante otras vacunas pediátricas, incluidas una vacuna antirrotavirus (viva) con la serie primaria en lactantes, una vacuna frente a difteria, tétanos, tos ferina (acelular), hepatitis B (ADNr), poliomielitis (inactivada) y una vacuna conjugada (adsorbida) frente a *Haemophilus influenzae* tipo b con las 3 dosis en la pauta completa.

Vaxneuvance provoca respuestas inmunitarias, evaluadas por las tasas de respuesta de IgG, GMCs de IgG y GMTs de OPA, para los 15 serotipos contenidos en la vacuna. A los 30 días de la serie primaria de dos dosis, las tasas de respuestas de IgG específicas de cada serotipo y las GMCs fueron en general comparables para los 13 serotipos compartidos y superiores para los 2 serotipos adicionales (22F y 33F) en quienes recibieron Vaxneuvance, en comparación con los que recibieron la VNC 13-valente. A los 30 días de la dosis de refuerzo, Vaxneuvance es no inferior a la VNC 13-valente para los 13 serotipos compartidos y es superior para los 2 serotipos adicionales, según la tasa de respuesta de IgG y las GMCs de IgG (Tabla 2).

Tabla 2: Tasas de respuesta de IgG específica de serotipo y GMCs de IgG 30 días después de las 2 dosis de la serie primaria (pauta de vacunación de 3 dosis, Protocolo 025)

Serotipo neumocócico	Tasas de respuesta de IgG ≥0.35 µg/mL			GMCs de IgG		
	Vaxneuvance (n=497)	VNC 13-valente (n=468-469)	Diferencia de puntos porcentuales [M2]* (Vaxneuvance - VNC 13 - valente) (IC del 95%)*	Vaxneuvance (n=497)	VNC 13-valente (n=468-469)	Cociente GMC** (Vaxneuvanc e/ VNC 13-valente) (IC del 95%)**
	Porcentaje de Respuesta Observada	Porcentaje de Respuesta Observada		GMC	GMC	
13 Serotipos compartidos†						
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, 1.1)	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 Serotipos adicionales en 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)

* La diferencia estimada y el IC para la diferencia de puntos porcentuales se basan en el método de Miettinen y Nurminen.
** El cociente de GMC y los IC se calculan utilizando la distribución t con la estimación de la varianza a partir de un modelo lineal específico de serotipo utilizando las concentraciones de anticuerpos transformadas por logaritmos naturales como respuesta y un término único por grupo de vacunación.
† La conclusión de no inferioridad para los 13 serotipos compartidos se basa en que el límite inferior del IC del 95% sea >10 puntos porcentuales para la diferencia en las tasas de respuesta de IgG (Vaxneuvance – VNC 13-valente) o >0.5 para el cociente de GMC de IgG (Vaxneuvance/VNC 13-valente).
‡ La conclusión de superioridad para los 2 serotipos adicionales se basa en que el límite inferior del IC del 95% sea > 10 puntos porcentuales para la diferencia de tasas de respuesta de IgG (Vaxneuvance – VNC 13-valente) o >2.0 para el cociente de GMC de IgG

(Vaxneuvance/VNC 13-valente).
n=Número de participantes asignados aleatoriamente, vacunados y que contribuyen al análisis. IC=intervalo de confianza; GMC=concentración media geométrica (µg/mL); IgG=inmunoglobulina G.

Tabla 3: Tasas de respuesta de IgG específica de serotipo y GMCs de IgG 30 días después de la dosis de refuerzo (pauta de 3 dosis, Protocolo 025)

Serotipo neumocócico	Tasas de respuesta de IgG ≥0.35 µg/mL			GMCs de IgG		
	Vaxneuvance (n=510-511)	VNC 13-valente (n=504-510)	Diferencia de puntos porcentuales* (Vaxneuvance – VNC 13-valente) (IC del 95%)*	Vaxneuvance (n=510-511)	VNC 13-valente (n=504-510)	Cociente GMC** (Vaxneuvance/ VNC 13-valente) (IC del 95%)**
	Porcentaje de Respuesta Observada	Porcentaje de Respuesta Observada		GMC	GMC	
13 Serotipos compartidos†						
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 Serotipos adicionales en Vaxneuvance‡						
22F	99.6	5.9	93.79 (91.2, 95.5)	5.97	0.08	71.76 (64.88, 79.38)
33F	99.0	4.4	94.79 (92.3, 96.3)	3.38	0.07	46.38 (41.85, 51.40)

* La diferencia estimada y el IC para la diferencia de puntos porcentuales se basan en el método de Miettinen y Nurminen.
** El cociente de GMC y los IC se calculan utilizando la distribución t con la estimación de la varianza a partir de un modelo lineal específico de serotipo utilizando las concentraciones de anticuerpos transformadas por logaritmos naturales como respuesta y un término único por grupo de vacunación.
† La conclusión de no inferioridad para los 13 serotipos compartidos se basa en que el límite inferior del IC del 95% sea > -10 puntos porcentuales para la diferencia en las tasas de respuesta de IgG (Vaxneuvance – VNC 13-valente) o >0.5 para el cociente de GMC de IgG (Vaxneuvance/VNC 13-valente).
‡ La conclusión de superioridad de los 2 serotipos adicionales se basa en que el límite inferior del IC del 95% sea > 10 puntos porcentuales para la diferencia en las tasas de respuesta de IgG (Vaxneuvance – VNC 13-valente) o >2.0 para el cociente de GMC de IgG (Vaxneuvance/VNC 13-valente).
n=Número de participantes aleatorizados, vacunados y que contribuyen al análisis.
IC=intervalo de confianza; GMC=concentración media geométrica (µg/mL); IgG=inmunoglobulina G.

Además, Vaxneuvance produce anticuerpos funcionales, evaluados por las GMTs de OPA específicos de serotipo a los 30 días de la dosis de refuerzo, que son generalmente comparables, pero ligeramente inferiores a las de la VNC 13-valente para los 13 serotipos compartidos. Se desconoce la relevancia clínica de esta respuesta ligeramente inferior. Las GMTs de OPA tanto para el 22F como el 33F fueron mayores en quienes recibieron Vaxneuvance que en los que recibieron la VNC 13-valente.

Pauta de vacunación de 4 dosis (serie primaria de 3 dosis + 1 dosis de refuerzo)
Se evaluó una pauta de vacunación de 4 dosis en lactantes sanos en un estudio de fase 2 y en tres estudios de fase 3. Las series primarias se administraron a los lactantes a los 2, 4 y 6 meses de edad y la dosis de refuerzo se administró a niños de 12 a 15 meses de edad.

En un ensayo doble ciego, controlado con comparador activo (Protocolo 029), 1.720 participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir Vaxneuvance o la VNC 13-valentepauta de vacunación. Los participantes también recibieron otras vacunas pediátricas de forma concomitante, incluidas HBVaxPro (vacuna frente a la hepatitis B [recombinante]), RotaTeq (vacuna anti-rotavirus viva oral pentavalente) y vacuna conjugada frente a toxoide diftérico, toxoide tetánico, tos ferina acelular adsorbida, poliovirus inactivado, *Haemophilus* b conjugado (conjugado con el toxoide tetánico) en la serie para lactantes. Una vacuna conjugada frente a *Haemophilus* b (conjugado con el toxoide tetánico), M-M-RvaxPro (vacuna de virus vivos frente al sarampión, la parotiditis y la rubéola), Varivax (vacuna de virus vivos frente a la varicela) y Vaqta (vacuna frente a la hepatitis A, inactivada) se administraron de forma concomitante con la dosis de Vaxneuvance para niños.

Vaxneuvance provoca respuestas inmunitarias, evaluadas por las tasas de respuesta de IgG. GMCs de IgG y GMTs de OPA para los 15 serotipos contenidos en la vacuna. A los 30 días de la serie primaria. Vaxneuvance es no inferior a la VNC 13-valente para los 13 serotipos compartidos, evaluado según las tasas de respuesta de IgG (Tabla 4), Vaxneuvance es no inferior para los 2 serotipos adicionales, según las tasas de respuesta de IgG para

los serotipos 22F y 33F en los receptores de Vaxneuvance comparadas con la tasa de respuesta para el serotipo 23F en los receptores de la VNC 13-valente (tasa de respuesta más baja para cualquiera de los serotipos compartidos, excepto el serotipo 3), con diferencias de puntos porcentuales de 6.7% (IC del 95%: 4.6, 9.2) y - 4.5% (IC del 95%: -7.8, -1.3), respectivamente.

A los 30 días de la serie primaria, las GMCs de IgG específicas de serotipo son no inferiores a VNC 13-valente para 12 de los 13 serotipos compartidos. La respuesta de IgG al serotipo 6A no alcanzó los criterios de no inferioridad preespecificados por un pequeño margen (0.48 frente a >0.5) (Tabla 4). Vaxneuvance es no inferior a la VNC 13-valente para los 2 serotipos adicionales, según las GMCs de las IgG específicas de serotipo para los serotipos 22F y 33F en los receptores de Vaxneuvance en comparación con las GMCs de IgG para el serotipo 4 en los receptores de la VNC 13-valente (la GMC más baja de IgG para cualquiera de los serotipos compartidos, excepto el serotipo 3) con un cociente de GMC de 3.64 y 1.24 respectivamente.

Además, Vaxneuvance induce respuestas inmunitarias al serotipo 3 compartido y a los 2 serotipos adicionales que fueron sustancialmente superiores en comparación con la respuesta inmunitaria inducida por la VNC 13-valente. según las tasas de respuesta IgG y las GMCs de IgG a los 30 días de la serie primaria (Tabla 4).

Tabla 4: Tasas de respuesta de IgG específica de serotipo y GMCs de IgG 30 días después de la serie primaria de 3 dosis (pauta de 4 dosis, Protocolo 029)

Serotipo neumocócico	Tasas de respuesta de IgG ≥0.35 µg/mL			GMCs de IgG		
	Vaxneuvance (n=698-702)	VNC 13-valente (n=660-665)	Diferencia de puntos porcentuales* (Vaxneuvance - PCV 13 valente) (IC del 95 %)*	Vaxneuvance (n=698-702)	VNC 13-valente (n=660-665)	Cociente GMC** (Vaxneuvance/ VNC 13-valente) (IC del 95%)**
	Porcentaje de Respuesta Observada	Porcentaje de Respuesta Observada		GMC	GMC	
13 Serotipos compartidos †						
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 Serotipos adicionales en 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)

* La diferencia estimada y el IC para la diferencia de puntos porcentuales se basan en el método de Miettinen y Nurminen.
** El cociente de GMC y los IC se calculan utilizando la distribución t con la estimación de la varianza a partir de un modelo lineal específico de serotipo utilizando las concentraciones de anticuerpos transformadas por logaritmos naturales como respuesta y un término único por grupo de vacunación.
† La conclusión de no inferioridad para los 13 serotipos compartidos se basa en que el límite inferior del IC del 95% sea > -10 puntos porcentuales para la diferencia en las tasas de respuesta de IgG (Vaxneuvance – VNC 13-valente) o > 0.5 para el cociente de GMC de IgG (Vaxneuvance/VNC 13-valente).
n=Número de participantes asignados aleatoriamente, vacunados y que contribuyen al análisis. IC=intervalo de confianza; GMC=concentración media geométrica (µg/mL); IgG=inmunoglobulina G.

A los 30 días de la dosis de refuerzo, las GMCs de IgG específicas de serotipo para Vaxneuvance son no inferiores a la VNC 13-valente para los 13 serotipos compartidos y para los 2 serotipos adicionales según las GMCs de IgG para los serotipos 22F y 33F en los receptores de Vaxneuvance en comparación con la GMC de IgG para el serotipo 4 en los receptores de la VNC 13-valente (la menor GMC de IgG de todos los serotipos compartidos, excepto el serotipo 3) con un cociente de GMC de 4.69 y 2.59, respectivamente (Tabla 5).

Vaxneuvance induce repuestas inmunitarias al serotipo 3 compartido y a los 2 serotipos adicionales, que fueron sustancialmente superiores en comparación con la respuesta inmunitaria inducida por la VNC 13-valente, según las tasas de respuesta de IgG y las GMCs de IgG a los 30 días de la dosis de refuerzo (Tabla 5).

Tabla 5: Tasas de respuesta de IgG específica de serotipo y GMCs de IgG 30 días después de la dosis de refuerzo (pauta de 4 dosis, Protocolo 029)

Serotipo neumocócico	**Tasas de respuesta de IgG ≥0.35 µg/mL**			**GMCs de IgG**		
	Vaxneuvance (n=712-716)	**VNC 13-valente (n=677-686)**	**Diferencia de (IC de l 95%)***	**Vaxneuvance (n=712-716)**	**VNC 13-valente (n=677-686)**	**Cociente GMC** (Vaxneuvance / VNC 13-valente) (IC del 95%)****
	Porcentaje de Respuesta Observada	**Porcentaje de Respuesta Observada**		**GMC**	**GMC**	
13 Serotipos compartidos †						
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,	4.76	6.43	0.74 (0.67

			0.6)			, 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 Serotipos adicionales en 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)

* La diferencia estimada y el IC para la diferencia de puntos porcentuales se basan en el método de Miettinen y Nurminen.
** El cociente de GMC y los IC se calculan utilizando la distribución t con la estimación de la varianza a partir de un modelo lineal específico de serotipo utilizando las concentraciones de anticuerpos transformadas por logaritmos naturales como respuesta y un término único por grupo de vacunación.
† La conclusión de no inferioridad para los 13 serotipos compartidos se basa en que el límite inferior del IC del 95% sea > -10 puntos porcentuales para la diferencia en las tasas de respuesta de IgG (Vaxneuvance – VNC 13-valente) o >0.5 para el cociente de GMC de IgG (Vaxneuvance/VNC 13-valente).
n=Número de participantes asignados aleatoriamente, vacunados y que contribuyen al análisis. IC=intervalo de confianza; GMC=concentración media geométrica (µg/mL); IgG=inmunoglobulina G.

Vaxneuvance produce anticuerpos funcionales, según las GMTs de OPA específicas de serotipo a los 30 días de la serie primaria y después de la dosis de refuerzo, que son en general comparables, pero ligeramente inferiores a la VNC 13-valente para los 13 serotipos compartidos. Se desconoce la relevancia clínica de esta respuesta ligeramente inferior. Las GMTs de OPA tanto para 22F como para 33F fueron superiores en los receptores de Vaxneuvance en comparación con los receptores de VNC 13-valente.

Lactantes y niños que reciben una pauta de vacunación mixta de diferentes vacunas antineumocócicas conjugadas
En un ensayo descriptivo doble ciego, controlado con comparador activo (Protocolo 027), 900 participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1:1:1:1 a uno de los 5 grupos de vacunación para recibir una pauta de vacunación completa o mixta de vacunas antineumocócicas conjugadas. En dos grupos de vacunación, los participantes recibieron una pauta de vacunación de 4 dosis de Vaxneuvance o de VNC 13-valente. En los otros tres grupos de vacunación, las series de vacunación se iniciaron con la VNC 13-valente y cambió a Vaxneuvance en la dosis 2, dosis 3 o dosis 4. Los participantes también recibieron otras vacunas pediátricas de forma concomitante, incluida HBVaxPro (vacuna frente a la hepatitis B [recombinante]) y RotaTeq (Vacuna frente a rotavirus, virus vivos, pentavalente oral), Las GMCs de IgG específicas de serotipo a los 30 días de la dosis de refuerzo fueron en general comparables para los participantes a los que se administraron pautas mixtas de Vaxneuvance y de VNC 13-valente y para los participantes a los que se administró una pauta de vacunación completa de VNC 13-valente para los 13 serotipos compartidos, según los cocientes de GMC de IgG.

Solo se observaron niveles superiores de anticuerpos frente a los serotipos 22F y 33F cuando se administró al menos una dosis de Vaxneuvance durante la serie primaria y a la edad de la dosis de refuerzo.

Inmunogenicidad en lactantes prematuros
Las respuestas inmunitarias (IgG específicas de serotipo y OPA) en lactantes prematuros que reciben 4 dosis de la vacuna antineumocócica conjugada en 4 ensayos doble ciego, controlados con comparador activo (P025, P027, P029 y P031) fueron en general coincidentes con las observadas en la población general de lactantes sanos en estos estudios (incluidos lactantes prematuros y a término).

Lactantes, niños y adolescentes que reciben una pauta de vacunación de rescate
En un estudio descriptivo, doble ciego, controlado con comparador activo (Protocolo 024), 606 niños que no habían recibido ninguna vacuna antineumocócica o que no estaban completamente vacunados o que habían completado una pauta de vacunación con vacunas antineumocócicas conjugadas de menor valencia fueron distribuidos aleatoriamente para recibir de 1 a 3 dosis de Vaxneuvance o de VNC 13-valente en tres grupos de edad (de 7 a 11 meses, de 12 a 23 meses y de 24 meses a 18 años de edad), según la pauta adecuada para cada edad. La vacunación de rescate con Vaxneuvance produjo respuestas inmunitarias en niños de 7 meses a 18 años de edad que son comparables a las de VNC 13-valente para los serotipos compartidos y mayor que las de VNC 13-valente para los serotipos adicionales 22F y 33F. Dentro de cada grupo de edad, las GMCs de IgG específicas de serotipo a los 30 días de la última dosis de vacuna fueron en general comparables entre los grupos de vacunación para los 13 serotipos compartidos y mayores en Vaxneuvance para los 2 serotipos adicionales.

Inmunogenicidad clínica en adultos inmunocompetentes ≥ 18 años de edad

Cinco ensayos clínicos (Protocolo 007, Protocolo 016, Protocolo 017, Protocolo 019 y Protocolo 021) realizados en América, Europa y Asia Pacífico evaluaron la inmunogenicidad de Vaxneuvance en adultos sanos e inmunocompetentes de diferentes grupos de edad, que incluyeron individuos con o sin vacunación antineumocócica previa. Cada estudio clínico incluyó adultos con enfermedades subyacentes estables (por ejemplo, diabetes mellitus, trastornos renales, cardiopatía crónica, enfermedad hepática crónica, enfermedad pulmonar crónica incluyendo asma) y/o factores de riesgo conductuales (por ejemplo, consumo actual de tabaco, consumo elevado de alcohol) que se sabe que aumentan el riesgo de enfermedad neumocócica.

En cada estudio, se evaluó la inmunogenicidad mediante las respuestas de OPA específica de cada serotipo y de IgG a los 30 días posvacunación. Las variables del estudio fueron la media geométrica de los títulos de OPA (GMTs, por sus siglas en inglés) y la media geométrica de las concentraciones de IgG (GMCs, por sus siglas en inglés). El estudio pivotal (Protocolo 019) tuvo como objetivo demostrar la no inferioridad de las GMTs de OPA para 12 de los 13 serotipos que Vaxneuvance comparte con la vacuna antineumocócica polisacárida conjugada 13 – Valente, la no inferioridad y la superioridad para el serotipo compartido 3 y la superioridad para los serotipos 22F y 33F, adicionales de Vaxneuvance. La evaluación de la superioridad de Vaxneuvance frente a la vacuna antineumocócica polisacárida conjugada 13–valente se basó en las comparaciones entre grupos de las GMTs de OPA y los porcentajes de participantes con un aumento de ≥4 veces de los títulos de OPA específicos del serotipo desde antes de la vacunación hasta 30 días posvacunación.

Adultos no vacunados previamente con una vacuna antineumocócica

En el estudio pivotal doble ciego, controlado con comparador activo (Protocolo 019), 1.205 individuos inmunocompetentes ≥ 50 años de edad que no habían recibido previamente una vacuna antineumocócica fueron aleatorizados para recibir Vaxneuvance o la vacuna antineumocócica polisacárida conjugada 13-valente. La mediana de edad de los participantes fue de 66 años de edad (rango: 50 a 92 años de edad), con aproximadamente el 69% mayor de 65 años de edad y aproximadamente el 12% mayor de 75 años de edad. El 57.3% eran mujeres y el 87% informó antecedentes de al menos una afección médica subyacente.

El estudio demostró que Vaxneuvance no es inferior a la vacuna antineumocócica polisacárida conjugada 13-valente para los 13 serotipos compartidos y que es superior para los 2 serotipos adicionales y para el serotipo 3 compartido. La Tabla 6 resume las GMTs de OPA a los 30 días posvacunación. Las GMCs de IgG fueron generalmente coincidentes con los resultados observados para las GMTs de OPA.

Tabla 6: GMTs de OPA específicos del serotipo en adultos ≥ 50 años de edad no vacunados previamente con una vacuna antineumocócica a los 30 días posvacunación (Protocolo 019)

Serotipo Neumocócico	Vaxneuvance (N = 602)		VNC 13-valente (N = 600)		Cociente GMT* (Vaxneuvance/VNC 13-valente) (IC del 95%)*
	n	GMT*	n	GMT*	
13 Serotipos compartidos†					
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 Serotipos adicionales de 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)

*Las GMTs, el cociente de GMT y el IC del 95% se estiman a partir de un modelo cLDA.
†La conclusión de no inferioridad para los 13 serotipos compartidos se basa en el límite inferior del IC del 95% para el cociente GMT (Vaxneuvance/VNC 13-valente) estimado >0.5.
‡La conclusión de superioridad para el serotipo 3 se basa en el límite inferior del IC del 95% para el cociente de GMT (Vaxneuvance/VNC 13-valente) estimado >1.2.
§La conclusión de superioridad para los 2 serotipos adicionales se basa en el límite inferior del IC del 95% para el cociente de GMT (Vaxneuvance/VNC 13-valente) estimado >2.0.
N=Número de participantes aleatorizados y vacunados; n=Número de participantes que contribuyen al análisis.
IC=intervalo de confianza; cLDA=análisis de datos longitudinales restringidos; GMT=media geométrica de los títulos (1/dil); OPA=actividad opsonofagocítica; VNC=vacuna antineumocócica conjugada.

En un estudio doble ciego, descriptivo (Protocolo 017), se aleatorizaron 1.515 individuos inmunocompetentes de 18 a 49 años de edad con o sin factores de riesgo de enfermedad neumocócica en una relación 3:1 y recibieron Vaxneuvance o la vacuna antineumocócica polisacárida conjugada 13-valente, seguido de VPP23 (Vacuna Antineumocócica Polisacárida – 23 valente) 6 meses más tarde. Los factores de riesgo de enfermedad neumocócica fueron los siguientes: diabetes mellitus, enfermedad cardíaca crónica que incluye insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática crónica con cirrosis compensada, enfermedad pulmonar crónica que incluye asma persistente y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), consumo actual de tabaco y consumo de alcohol elevado. En general, de los que recibieron Vaxneuvance, 285 (25.2%) no tenían factores de riesgo, 620 (54.7%) tenían 1 factor de riesgo y 228 (20.1%) tenían 2 o más factores de riesgo.

Vaxneuvance provocó respuestas inmunitarias a los 15 serotipos contenidos en la vacuna medidas por las GMTs de OPA (Tabla 7) y las GMCs de IgG. Las GMTs de OPA y las GMCs de IgG fueron generalmente comparables entre los dos grupos de vacunación para los 13 serotipos compartidos y mayores para el grupo de Vaxneuvance para los 2 serotipos adicionales. Tras la vacunación con VPP23, las GMTs de OPA y las GMCs de IgG fueron generalmente comparables entre los dos grupos de vacunación para los 15 serotipos.

En un análisis de subgrupos basado en el número de factores de riesgo notificados, Vaxneuvance provocó respuestas inmunes a los 15 serotipos contenidos en la vacuna según lo evaluado por las GMTs de OPA y las GMCs de IgG a los 30 días posvacunación en adultos sin 1 o 2 o más factores de riesgo. Los resultados en cada

subgrupo fueron generalmente coincidentes con los observados en la población general del ensayo. La administración secuencial de Vaxneuvance seguida por VPP23 6 meses después también fue inmunogénica para los

15 serotipos contenidos en Vaxneuvance.

Tabla 7: GMTs de OPA específicos del serotipo en adultos de 18-49 años de edad no vacunados previamente con una vacuna antineumocócica con y sin factores de riesgo de enfermedad neumocócica a los 30 días posvacunación (Protocolo 017)

Serotipo neumocócico	Vaxneuvance (N = 1.133)			VNC 13-valente (N = 379)		
	n	GMT observado	IC del 95%*	n	GMT observado	IC del 95%*
13 Serotipos compartidos						
1	1019	268.6	(243.7, 296.0)	341	267.2	(220.4, 323.9)
3	1004	199.3	(184.6, 215.2)	340	150.6	(130.6, 173.8)
4	1016	1416.0	(1308.9, 1531.8)	342	2576.1	(2278.0, 2913.2)
5	1018	564.8	(512.7, 622.2)	343	731.1	(613.6, 871.0)
6A	1006	12928.8	(11923.4, 14019.0)	335	11282.4	(9718.8, 13097.5)
6B	1014	10336.9	(9649.4, 11073.4)	342	6995.7	(6024.7, 8123.2)
7F	1019	5756.4	(5410.4, 6124.6)	342	7588.9	(6775.3, 8500.2)
9V	1015	3355.1	(3135.4, 3590.1)	343	3983.7	(3557.8, 4460.7)
14	1016	5228.9	(4847.6, 5640.2)	343	5889.8	(5218.2, 6647.8)
18C	1014	5709.0	(5331.1, 6113.6)	343	3063.2	(2699.8, 3475.5)
19A	1015	5369.9	(5017.7, 5746.8)	343	5888.0	(5228.2, 6631.0)
19F	1018	3266.3	(3064.4, 3481.4)	343	3272.7	(2948.2, 3632.9)
23F	1016	4853.5	(4469.8, 5270.2)	340	3887.3	(3335.8, 4530.0)
2 Serotipos adicionales de Vaxneuvance						
22F	1005	3926.5	(3645.9, 4228.7)	320	291.6	(221.8, 383.6)
33F	1014	11627.8	(10824.6, 12490.7)	338	2180.6	(1828.7, 2600.2)

*Los IC del 95% dentro del grupo se obtienen mediante exponenciación de los IC de la media de los valores logarítmicos naturales basados en la distribución t.
N=Número de participantes aleatorizados y vacunados; n=Número de participantes que contribuyen al análisis.
IC=intervalo de confianza; GMT=media geométrica de los títulos (1/dil); OPA=actividad opsonofagocítica; VNC=vacuna antineumocócica conjugada.

Administración secuencial de vacunas antineumocócicas en adultos

La administración secuencial de Vaxneuvance seguido de VPP23 se evaluó en el Protocolo 016, Protocolo 017 (ver sección 5.1 *Adultos no vacunados previamente con vacuna antineumocócica*) y Protocolo 018 (ver sección 5.1 *Adultos con VIH*).

En un estudio doble ciego, controlado con comparador activo (Protocolo 016), 652 individuos ≥ 50 años de edad no vacunados previamente con una vacuna antineumocócica se aleatorizaron para recibir Vaxneuvance o la vacuna antineumocócica polisacárida conjugada 13 – valente, seguido de VPP23 un año después.

Tras la vacunación con VPP23. las GMTs de OPA y las GMCs de IgG fueron generalmente comparables entre los dos grupos de vacunación para los 15 serotipos de Vaxneuvance.

Las respuestas inmunitarias provocadas por Vaxneuvance persistieron hasta 12 meses posvacunación medidas por las GMTs de OPA y las GMCs de IgG. Las GMTs de OPA específicos del serotipo disminuyeron con el tiempo. ya

que fueron más bajos en el mes 12 que en el día 30, pero permanecieron por encima de los niveles iniciales para todos los serotipos contenidos en Vaxneuvance o en la vacuna antineumocócica polisacárida conjugada 13 – valente. Las GMTs de OPA y las GMCs de IgG fueron generalmente comparables entre los grupos de intervención en el mes 12 para los 13 serotipos compartidos y mayores para los 2 serotipos adicionales entre los receptores de Vaxneuvance.

Adultos vacunados previamente con una vacuna antineumocócica

En un estudio descriptivo, doble ciego (Protocolo 007), 253 individuos ≥ 65 años de edad que habían sido vacunados previamente con VPP23 al menos un año antes de la entrada en el ensayo, fueron aleatorizados a recibir Vaxneuvance o la vacuna antineumocócica polisacárida conjugada 13-valente.

Las GMCs de IgG y las GMTs de OPA fueron generalmente comparables entre los dos grupos de vacunación para los 13 serotipos compartidos y mayores para el grupo de Vaxneuvance para los 2 serotipos adicionales.

En un estudio clínico, en el que se administró otra VPC ≤ 1 año después de la VPP23, se observaron respuestas inmunitarias reducidas para los serotipos comunes en comparación con las respuestas inmunitarias observadas cuando se administró la VPC sola o antes de VPP23. Se desconoce la importancia clínica de esto.

Inmunogenicidad clínica en poblaciones especiales

Niños con VIH
En un estudio descriptivo, doble ciego (Protocolo 030), se evaluó Vaxneuvance en 203 niños de 6 a 18 años de edad con VIH. De estos niños, 17 (8.4%) tuvieron un recuento de linfocitos T CD4+ <500 células/µL y un valor de ARN del VIH en plasma <50.000 copias/mL. En este ensayo, 407 participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir una sola dosis de Vaxneuvance o la VNC 13-valente, seguida de VPP 23 2 meses después. Vaxneuvance fue inmunogénica según las GMCs de IgG específicas de serotipo y las GMTs de OPA a los 30 días tras la vacunación para los 15 serotipos contenidos en Vaxneuvance. Las GMCs de IgG específicas de serotipo y las GMTs de OPA fueron en general comparables para los 13 serotipos compartidos y superiores para los 2 serotipos adicionales (22F y 33F). Después de la administración secuencial con VPP 23, las GMCs de IgG y las GMTs de OPA fueron en general comparables a los 30 días tras la vacunación entre los dos grupos de vacunación para los 15 serotipos contenidos en Vaxneuvance.

Adultos con infección por el VIH
En un estudio descriptivo, doble ciego (Protocolo 018), 302 individuos ≥ 18 años de edad con infección por el VIH con un recuento de linfocitos T CD4+ ≥ 50 células/µL, ácido ribonucleico (ARN) del VIH en plasma < 50.000 copias/mL y no vacunados previamente con una vacuna antineumocócica, se aleatorizaron a recibir Vaxneuvance o la vacuna antineumocócica polisacárida conjugada 13-valente, seguido de VPP23 2 meses más tarde. La mayoría de los participantes tenían un recuento de células T CD4+ ≥ 200 células/µL; 4 (1.3%) tenían un recuento de células T CD4+ ≥ 50 a < 200 células/µL, 152 (50.3%) tenían un recuento de células T CD4+ ≥ 200 a < 500 células/µL y 146 (48.3%) tenían un recuento de células T CD4+ ≥ 500 células/µL.

Vaxneuvance provocó respuestas inmunitarias a los 15 serotipos contenidos en la vacuna medidas por las GMTs de OPA y las GMCs de IgG a los 30 días posvacunación. Las respuestas inmunitarias observadas en los participantes con VIH fueron consistentemente más bajas en comparación con los participantes sanos. pero comparables para ambos grupos de vacunación. excepto para el serotipo 4. La GMT de OPA y GMC de IgG para el serotipo 4 fueron más bajas para Vaxneuvance. Tras la administración secuencial con VPP23, las GMTs de OPA y las GMCs de IgG fueron generalmente comparables entre los dos grupos de vacunación para los 15 serotipos.

Niños con anemia falciforme
En un estudio descriptivo doble ciego (Protocolo 023), se evaluó Vaxneuvance en niños de 5 a 18 años de edad con anemia falciforme, En este estudio, los participantes incluidos podían haber recibido vacunas antineumocócicas de rutina durante los primeros dos años de vida, pero no podían haber recibido vacunas antineumocócicas en los 3 años previos a la incorporación al estudio. Un total de 104 participantes fueron asignados aleatoriamente en proporción 2:1 para recibir una sola dosis de Vaxneuvance o de VNC 13-valente. Vaxneuvance fue inmunogénica según se determinó mediante las GMCs de IgG específicas de serotipo y las GMTs de OPA a los 30 días tras la vacunación para los 15 serotipos contenidos en Vaxneuvance. Las GMCs de IgG específicas de serotipo y las GMTs de OPA fueron en general comparables entre los dos grupos de vacunación para los 13 serotipos compartidos y superiores para Vaxneuvance para los dos serotipos adicionales 22F y 33F.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas y toxicidad sobre la reproducción y el desarrollo.

Vaxneuvance administrada a ratas hembra no tuvo ningún efecto sobre el rendimiento del apareamiento, fertilidad, desarrollo embrionario/fetal o el desarrollo de la descendencia.

Vaxneuvance administrada a ratas hembra preñadas dio como resultado anticuerpos detectables frente a los 15 serotipos en la descendencia. Esto fue atribuible a la adquisición de anticuerpos maternos a través de la transferencia placentaria durante la gestación y posiblemente a través de la lactancia.

6 Datos Farmacéuticos

6.1 Lista de excipientes

Cloruro sódico

(NaCl) L-Histidina

Polisorbato 20

Agua inyectable

Para el adyuvante, ver sección 2.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, esta vacuna no se debe mezclar con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

36 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Almacenar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C. No congelar.
Mantener la jeringa prellenada en el empaque exterior para protegerla de la luz. Vaxneuvance se debe administrar lo antes posible una vez que esté fuera de refrigeración.
En caso de desviaciones temporales de temperatura, los datos de estabilidad indican que Vaxneuvance es estable a temperaturas de hasta 25 °C durante 48 horas.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0.5 mL de suspensión en una jeringa prellenada (vidrio de tipo I) con un tapón del émbolo (elastómero de bromobutilo sin látex) y un tapón en el extremo (goma de estireno - butadieno sin látex).

Tamaños de envase de 1 o 10 jeringas prellenadas con 2 agujas separadas. Venta bajo receta o fórmula médica.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

- La vacuna se debe utilizar tal y como se suministra.
- Inmediatamente antes de usar. sostener la jeringa prellenada horizontalmente y agitar vigorosamente para obtener una suspensión opalescente. No usar la vacuna si no se puede resuspender.

Inspeccionar visualmente la suspensión para detectar partículas y decoloración antes de la administración.

- Desechar la vacuna si detecta partículas presentes y/o si parece decolorada.

- Fije una aguja con conexión Luer Lock girando en el sentido de las agujas del reloj hasta que la aguja encaje de forma segura en la jeringa.
- Inyectar inmediatamente por vía intramuscular (IM), preferiblemente en la cara anterolateral del muslo en lactantes o en el área deltoidea de la parte superior del brazo, en niños y adultos.
- Tener cuidado para evitar daños por un pinchazo accidental con una aguja.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril, 2023

PC-EMEA/H/C/005477/II/001-102022

Prescribing Information

VAXNEUVANCE ™
Pneumococcal 15-valent Conjugate Vaccine
Suspension for injection

This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. Name of the Medicinal Product

VAXNEUVANCE ™
Pneumococcal 15-valent Conjugate Vaccine

2. Qualitative and Quantitative Composition

Each dose (0.5 mL) contains:

Pneumococcal polysaccharide serotype [1,2]:

1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F	2.0 mcg de cada uno
6B	4.0 mcg
Carrier protein CRM_{197}	30.0 mcg

[1]Conjugated to CRM_{197} carrier protein. CRM_{197} is a nontoxic mutant of diphtheria toxin (originating from *Corynebacterium diphtheriae* C7) expressed recombinantly in *Pseudomonas fluorescens*.

[2]Adsorbed on aluminium phosphate adjuvant.

Each dose (0.5 mL) contains 125 micrograms aluminium (Al^{+3} and approximately 30 micrograms CRM_{197} carrier protein.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. Pharmaceutical Form

Suspension for injection (injection).
The vaccine is an opalescent suspension.

4. Clinical Particulars

4.1 Therapeutic indications

Vaxneuvance is indicated for active immunisation for the prevention of invasive disease, pneumonia and acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* in infants, children and adolescents from 6 weeks to less than 18 years of age.

Vaxneuvance is indicated for active immunisation for the prevention of invasive disease and pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* in individuals 18 years of age and older.

See sections 4.4 and 5.1 for information on protection against specific pneumococcal serotypes. The use of Vaxneuvance should be in accordance with official recommendations.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Routine vaccination schedule in infants and children aged 6 weeks to less than 2 years	
Two-dose primary series followed by a booster dose	The recommended immunisation regimen consists of 3 doses of Vaxneuvance, each of 0.5 mL. The first dose is given as early as 6 to 12 weeks of age, with a second dose administered 8 weeks later. The third (booster) dose is recommended between 11 through 15 months of age.
Three-dose primary series followed by a booster dose	An immunisation regimen consisting of 4 doses of Vaxneuvance, each of 0.5 mL, may be given. This primary series consists of 3 doses, with the first dose given as early as 6 to 12 weeks of age, with an interval of 4 to 8 weeks between doses in the primary series. The fourth (booster) dose is recommended between 11 through 15 months of age and at least 2 months after the third dose.
Preterm infants (<37 weeks gestation at birth)	The recommended immunisation regimen consists of a three-dose primary series of Vaxneuvance followed by a fourth (booster) dose, each of 0.5 mL, as per three-dose primary series followed by a booster dose posology (see sections 4.4 and 5.1).
Prior vaccination with another pneumococcal conjugate vaccine	Infants and children who have begun immunisation with another pneumococcal conjugate vaccine may switch to Vaxneuvance at any point in the schedule (see section 5.1).
Catch-up vaccination schedule for children 7 months to less than 18 years of age	
Unvaccinated infants 7 to less than 12 months of age	3 doses, each of 0.5 mL, with the first two doses given at least 4 weeks apart. A third (booster) dose is recommended after 12 months of age, separated from the second dose by at least 2 months.
Unvaccinated children 12 months to less than 2 years of age	2 doses, each of 0.5 mL, with an interval of 2 months between doses.
Unvaccinated or not fully vaccinated children and adolescents 2 to less than 18 years of age	1 dose (0.5 mL). If a previous pneumococcal conjugate vaccine was administered, at least 2 months should elapse before administering Vaxneuvance.
Vaccination schedule for individuals 18 years of age and older	
Individuals 18 years of age and older	1 dose (0.5 mL). The need for revaccination with a subsequent dose of Vaxneuvance has not been established.

Special populations
One dose of Vaxneuvance may be given to individuals who have one or more underlying conditions predisposing them to an increased risk of pneumococcal disease (such as individuals with sickle cell disease, living with human immunodeficiency virus (HIV) infection or immunocompetent individuals 18 to 49 years of age with risk factors for pneumococcal disease; see section 5.1).

Method of administration

The vaccine should be administered by intramuscular injection. The preferred site is the anterolateral aspect of the

thigh in infants or the deltoid muscle of the upper arm in children and adults.

No data are available for administration via the subcutaneous or intradermal routes. For instructions on the handling of the vaccine before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances, to any of the excipients listed in section 6.1, or to any diphtheria toxoid-containing vaccine.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability

In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

Precaution related to route of administration

Vaxneuvance must not be administered intravascularly. Anaphylaxis

As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of a rare anaphylactic event following the administration of the vaccine.

Concurrent illness

Vaccination should be postponed in individuals suffering from acute severe febrile illness or acute infection. The presence of a minor infection and/or low-grade fever should not delay vaccination.

Thrombocytopenia and coagulation disorders

As with other intramuscular injections, the vaccine should be given with caution to individuals receiving anticoagulant therapy, or to those with thrombocytopenia or any coagulation disorder such as haemophilia. Bleeding or bruising may occur following an intramuscular administration in these individuals.

Apnoea in premature infants

The potential risk of apnoea and the need for respiratory monitoring for 48-72 hours should be considered when administering the primary immunisation series to very premature infants (born ≤ 28 weeks of gestation) and particularly for those with a previous history of respiratory immaturity. As the benefit of vaccination is high in this group of infants, vaccination generally should not be withheld or delayed.

Immunocompromised individuals

Immunocompromised individuals, whether due to the use of immuno-suppressive therapy, a genetic defect, HIV infection, or other causes, may have reduced antibody response to active immunisation.

Safety and immunogenicity data for Vaxneuvance are available for individuals with sickle cell disease or living with HIV infection (see section 5.1). Safety and immunogenicity data for Vaxneuvance are not available for individuals in other specific immunocompromised groups (e.g., haematopoietic stem cell transplant) and vaccination should be considered on an individual basis.

Protection

As with any vaccine, vaccination with Vaxneuvance may not protect all vaccine recipients. Vaxneuvance will only protect against *Streptococcus pneumoniae* serotypes included in the vaccine (see sections 2 and 5.1).

Sodium

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 milligrams) per dose, i.e. essentially ‘sodium-free’.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction Different injectable vaccines should always be administered at different injection sites. Immunosuppressive therapies may reduce the immune responses to vaccines.

Infants and children aged 6 weeks to less than 2 years
Vaxneuvance can be given concomitantly with any of the following vaccine antigens, either as monovalent or combination vaccines: diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis (serotypes 1, 2 and 3), hepatitis A, hepatitis B, *Haemophilus influenzae* type b, measles, mumps, rubella, varicella and rotavirus vaccine.

Children and adolescents 2 to less than 18 years of age
There are no data on the concomitant administration of Vaxneuvance with other vaccines.

Data from a post-marketing clinical study evaluating the impact of prophylactic use of antipyretics (ibuprofen and paracetamol) on the immune response to other pneumococcal vaccines suggest that administration of antipyretics concomitantly or within the same day of vaccination may reduce the immune response after the infant series. Responses to the booster dose administered at 12 months were unaffected. The clinical significance of this observation is unknown.

Adults
Vaxneuvance can be administered concomitantly with seasonal quadrivalent influenza vaccine (split virion, inactivated). There are no data on the concomitant administration of Vaxneuvance with other vaccines.

4.6 Fertility, pregnancy, and lactation

Pregnancy

There is limited experience with the use of Vaxneuvance in pregnant women.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryo/foetal development, parturition or post-natal development (see section 5.3).

Administration of Vaxneuvance in pregnancy should only be considered when the potential benefits outweigh any potential risks for the mother and the foetus.

Breast-feeding

It is unknown whether Vaxneuvance is excreted in human milk. Fertility

No human data on the effect of Vaxneuvance on fertility are available. Animal studies in female rats do not indicate harmful effects (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Vaxneuvance has no or negligible influence on the ability to drive and use machines. However, some of the effects mentioned under section 4.8 “Undesirable effects” may temporarily affect the ability to drive or use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Paediatric population

Infants and children aged 6 weeks to less than 2 years

The safety of Vaxneuvance in healthy infants, including preterm infants (from 6 weeks of age at first vaccination) and children (11 through 15 months of age) was assessed as a 3 dose or 4 dose regimen in 5 clinical studies with a total of 7,229 participants.

All 5 studies evaluated the safety of Vaxneuvance when administered concomitantly with other routine paediatric vaccines. In these studies, 4,286 participants received a complete regimen of Vaxneuvance, 2,405 participants received a complete regimen of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) and 538 participants received Vaxneuvance when used to complete a regimen initiated with the 13-valent PCV (mixed dose regimen).

The most frequent adverse reactions were pyrexia ≥38 °C (75.2%), irritability (74.5%), somnolence (55.0%), injection-site pain (44.4%), injection-site erythema (41.7%), decreased appetite (38.2%), injection-site induration (28.3%) and injection-site swelling (28.2%) based on results in 3,589 participants (Table 1), excluding participants who received a mixed dose regimen. The majority of solicited adverse reactions were mild to moderate (based on intensity or size) and of short duration (≤3 days). Severe reactions (defined as being extremely distressed or unable to do usual activities or size >7.6 cm) occurred in ≤3.5% of infants and children following any dose, with the exception of irritability which occurred in 11.4% of participants.

Children and adolescents 2 to less than 18 years of age

The safety of Vaxneuvance in healthy children and adolescents was assessed in a study that included 352 participants 2 to less than 18 years of age, of whom 177 received a single dose of Vaxneuvance. In this age cohort, 42.9% of all participants had a history of previous vaccination with a lower valency pneumococcal conjugate vaccine.

The most frequent adverse reactions were injection-site pain (54.8%), myalgia (23.7%), injection-site swelling (20.9%), injection-site erythema (19.2%), fatigue (15.8%), headache (11.9%), injection-site induration (6.8%), and pyrexia ≥38 °C (5.6%) (Table 1). The majority of solicited adverse reactions were mild to moderate (based on intensity or size) and of short duration (≤3 days); severe reactions (defined as being extremely distressed or unable to do usual activities or size >7.6 cm) occurred in ≤4.5% of children and adolescents.

Adults 18 years of age and older

The safety of Vaxneuvance in healthy and immunocompetent adults was assessed in 6 clinical studies in 7,136 adults ≥18 years of age. An additional clinical study assessed 302 adults ≥18 years of age living with HIV. Vaxneuvance was administered to 5,630 adults; 1,241 were 18 to 49 years of age, 1,911 were 50 to 64 years of age, and 2,478 were 65 years of age and older. Of those who received Vaxneuvance, 1,134 were immunocompetent adults 18 to 49 years of age who had no (n=285), 1(n=620) or ≥ 2 (n=229) risk factors for pneumococcal disease and 152 were adults ≥18 years of age living with HIV. In addition, 5,253 adults were pneumococcal vaccine-naïve and 377 adults were previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) at least 1 year prior to enrollment.

The most frequently reported adverse reactions following vaccination with Vaxneuvance were solicited. In the pooled analysis of the 7 studies, the most frequent adverse reactions were injection- site pain (64.6%), fatigue (23.4%), myalgia (20.7%), headache (17.3%), injection-site swelling (16.1%), injection-site erythema (11.3%) and arthralgia (7.9%) (Table 1). The majority of solicited adverse reactions were mild (based on intensity or size) and of short duration (≤3 days); severe reactions (defined as an event that prevents normal daily activity or size >10 cm) occurred in ≤1.5% of adults across the clinical program. Older adults reported fewer adverse reactions than younger adults. Tabulated list of adverse reactions

In clinical studies of adults, local and systemic adverse reactions were solicited daily after vaccination for 5 and 14 days, respectively and in infants, children and adolescents up to 14 days after vaccination. In all populations, unsolicited adverse reactions were reported for 14 days after vaccination.

Adverse reactions reported for all age groups are listed in this section per system organ class, in decreasing order of frequency and seriousness. The frequency is defined as follows:

- Very common (≥1/10)
- Common (≥1/100 to <1/10)
- Uncommon (≥1/1,000 to <1/100)
- Rare (≥1/10,000 to <1/1,000)
- Very rare (<1/10,000)
- Not known (cannot be estimated from the available data).

Table 1: Tabulated list of adverse reactions

System Organ Class	Adverse Reactions	Frequency		
		Infants/Children/Adolescents		Adults
		6W to <2Y	2 to <18Y§	
Metabolism and nutrition disorders	Decreased appetite	Very common	Common	-
Psychiatric disorders	Irritability	Very common	Common	-
Immune system disorders	Hypersensitivity reaction including tongue oedema, flushing, and throat tightness	-	-	Rare
Nervous system disorders	Somnolence	Very common	Common	-
	Headache	-	Very common	Very common
	Dizziness	-	-	Uncommon†
Skin and subcutaneous tissue disorders	Urticaria	Common	Common	Rare
	Rash	Common	Not known ‡	Uncommon
Gastrointestinal disorders	Nausea	-	Common	Uncommon†
	Vomiting	Common	Uncommon	Uncommon
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Myalgia	-	Very common	Very common
	Arthralgia	-	-	Common*
General disorders and administration site conditions	Pyrexia	Very common	Common	Uncommon†
	≥39°C	Very common	-	-
	≥40 °C[M1]	Common	-	-
	Injection-site pain	Very common	Very common	Very common
	Injection-site erythema	Very common	Very common	Very common
	Injection-site swelling	Very common	Very common	Very common
	Injection-site induration	Very common	Common	-
	Injection-site urticaria	Uncommon	-	-
	Fatigue	-	Very common	Very common
	Injection-site pruritus	-	-	Common
	Injection-site warmth	-	-	Uncommon
	Injection-site bruising/hematoma	Common	Common	Uncommon
	Chills	-	-	Uncommon†

§Different systemic adverse events were solicited for participants 2 to <3 years of age, than for participants ≥3 to less than 18 years of age. For participants <3 years of age (Vaxneuvance N=32, 13-valent PCV N=28), decreased appetite, irritability, somnolence and urticaria were solicited from Day 1 through Day 14 following vaccination. For participants ≥3 to less than 18 years of age, fatigue, headache, myalgia, and urticaria were solicited from Day 1 through Day 14 following vaccination.
†common in adults 18 to 49 years of age
‡In clinical trials, no events were observed following Vaxneuvance in healthy children and adolescents and two events were observed in special populations (sickle cell disease and HIV).
*very common in adults 18 to 49 years of age
D defined as temperature ≥38 °C

Additional information for other dosing regimens, vaccination schedules and special populations

Mixed dose regimen of different pneumococcal conjugate vaccines
The safety profiles of mixed 4-dose regimens of Vaxneuvance and the 13-valent PCV in healthy infants and children were generally comparable to those of complete 4-dose regimens of either Vaxneuvance or the 13-valent PCV (see section 5.1).

Catch-up vaccination schedule
Safety was also assessed as a catch-up vaccination schedule in 126 healthy infants and children from 7 months to less than 2 years of age who received 2 or 3 doses of Vaxneuvance based on age at enrollment. The safety profile of the catch-up vaccination schedule was generally consistent with the safety profile of the routine vaccination schedule initiated from 6 to 12 weeks of age (see section 5.1)

Children and adolescents with sickle cell disease or living with HIV
Safety was also assessed in 69 children and adolescents 5 to less than 18 years of age with sickle cell disease and in 203 children and adolescents 6 to less than 18 years of age living with HIV, all of whom received a single dose of Vaxneuvance. The safety profile of Vaxneuvance in children with these conditions was generally consistent with the safety profile in healthy children (see section 5.1).

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system.

4.9 Overdose

There are no data with regard to overdose.

5 Pharmacological Properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: vaccines, pneumococcal vaccines, ATC code: J07AL02 Mechanism of action

Vaxneuvance contains 15 purified pneumococcal capsular polysaccharides from *Streptococcus pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, with the additional serotypes 22F and 33F), each conjugated to a carrier protein (CRM_{197}). Vaxneuvance elicits a T-cell dependent immune response to induce antibodies that enhance opsonisation, phagocytosis, and killing of pneumococci to protect against pneumococcal disease.

Immune responses following natural exposure to *Streptococcus pneumoniae* or following pneumococcal vaccination can be determined by measuring opsonophagocytic activity (OPA) and immunoglobulin G (IgG) responses. OPA represents functional antibodies and is considered an important immunologic surrogate measure of protection against pneumococcal disease in adults. In children, a serotype-specific IgG antibody level corresponding to ≥0.35 µg/mL using the WHO enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) has been used as the threshold value for the clinical evaluation of pneumococcal conjugate vaccines.

Clinical immunogenicity in healthy infants, children and adolescents

Immunogenicity was assessed by serotype-specific IgG response rates (the proportion of participants meeting the serotype-specific IgG threshold value of≥0.35 µg/mL) and IgG geometric mean concentrations (GMCs) at 30 days following the primary series and/or following the toddler (booster) dose. In a subset of participants, OPA geometric mean titres (GMTs) were also measured at 30 days following the primary series and/or following the toddler dose.

Infants and children receiving a routine vaccination schedule

3- dose regimen (2-dose primary series + 1 toddler dose)
In the double-blind, active comparator-controlled study (Protocol 025), 1,184 participants were randomised to receive Vaxneuvance or the 13-valent PCV in a 3-dose regimen. The first two doses were administered to infants at 2 and 4 months of age (primary series) and the third dose was administered to children at 11 through 15 months of age (toddler dose). Participants also received other paediatric vaccines concomitantly, including Rotavirus vaccine (live) with the infant primary series and Diphtheria, Tetanus, Pertussis (acellular), Hepatitis B (rDNA), Poliomyelitis (inactivated), *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine (adsorbed) with all 3 doses in the complete regimen.

Vaxneuvance elicits immune responses, as assessed by IgG response rates, IgG GMCs and OPA GMTs, for all 15 serotypes contained in the vaccine. At 30 days following the two-dose primary series, serotype-specific IgG response rates and GMCs were generally comparable for the 13 shared serotypes and higher for the 2 additional serotypes (22F and 33F) in Vaxneuvance recipients, compared to the 13-valent PCV recipients. At 30 days

following the toddler dose, Vaxneuvance is noninferior to the 13-valent PCV for the 13 shared serotypes and superior for the 2 additional serotypes, as assessed by IgG response rate and IgG GMCs (Table 2).

Table 2: Serotype-specific IgG response rates and IgG GMCs at 30 days following the 2-dose primary series (3-dose regimen, Protocol 025)

Pneumococcal Serotype	IgG response rates ≥0.35 µg/mL			IgG GMCs		
	Vaxneuvance (n=497)	13-valent PCV (n=468-469)	Percentage Point Diference[M2]* (Vaxneuvance - 13-valent PCV) (95% CI)*	Vaxneuvance (n=497)	13-valent PCV (n=468-469)	GMC Ratio** (Vaxneuvance / 13-valent PCV) (95% CI)**
	Observed Response Percentage	Observed Response Percentage		GMC	GMC	
13 Shared Serotypes†						
1	95.6	97.4	-1.9 (-4.3, 0.5)	1.30	1.60	0.81 (0.74, 0.89)
3	93.2	66.1	27.1 (22.3, 31.9)	0.87	0.45	1.91 (1.75, 2.08)
4	93.8	96.8	-3.0 (-5.9, -0.4)	1.40	1.25	1.12 (1.01, 1.24)
5	84.1	88.1	-4.0 (-8.3, 0.4)	0.88	1.03	0.86 (0.76, 0.97)
6A	72.6	92.3	-19.7 (-24.3, -15.1)	0.64	1.39	0.46 (0.40, 0.53)
6B	57.7	50.2	7.5 (1.2, 13.8)	0.43	0.33	1.31 (1.11, 1.56)
7F	97.8	98.9	-1.1 (-3.0, 0.5)	2.03	2.42	0.84 (0.76, 0.92)
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 Additional Serotypes 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)

* Estimated difference and CI for the percentage point difference are based on the Miettinen & Nurminen method.
** GMC ratio and CI are calculated using the t-distribution with the variance estimate from a serotype-specific linear model utilising the natural log-transformed antibody concentrations as the response and a single term for vaccination group.
† A conclusion of non-inferiority for the 13 shared serotypes is based on the lower bound of the 95% CI being > -10 percentage points for the difference in IgG response rates (Vaxneuvance – 13-valent PCV) or > 0.5 for the IgG GMC ratio (Vaxneuvance/13- valent PCV).
‡ A conclusion of superiority for the 2 additional serotypes is based on the lower bound of the 95% CI being > 10 percentage points for the difference in IgG response rates (Vaxneuvance – 13-valent PCV) or > 2.0 for the IgG GMC ratio (Vaxneuvance/13-valent PCV).
n=Number of participants randomised, vaccinated and contributing to the analysis. CI=confidence interval; GMC=geometric mean concentration (µg/mL); IgG=immunoglobulin G.

Table 3: Serotype-specific IgG response rates and IgG GMCs at 30 days following the toddler dose (3-dose regimen, Protocol 025)

Pneumococcal Serotype	**IgG response rates ≥0.35 µg/mL**			**IgG GMCs**		
	Vaxneuvance (n=510-511)	**13-valent PCV (n=504-510)**	**Percentage Point Diference* (Vaxneuvance - 13-valent PCV) (95% CI)***	**Vaxneuvance (n=510-511)**	**13-valent PCV (n=504-510)**	**GMC Ratio** (Vaxneuvance/ 13-valent PCV) (95% CI)****
	Observed Response Percentage	**Observed Response Percentage**		**GMC**	**GMC**	
13 Shared Serotypes†						
1	96.5	99.4	-2.9 (-5.0, -1.3)	1.28	2.05	0.62 (0.57, 0.68)
3	91.8	83.7	8.1 (4.1, 12.1)	0.84	0.66	1.29 (1.18, 1.41)
4	95.7	97.8	-2.1 (-4.5, 0.0)	1.29	1.74	0.74 (0.67, 0.82)
5	99.0	100.0	-1.0 (-2.3, -0.2)	1.98	3.01	0.66 (0.60, 0.72)
6A	98.4	98.8	-0.4 (-2.0, 1.2)	3.09	4.53	0.68 (0.61, 0.76)
6B	97.3	99.0	-1.8 (-3.7, -0.1)	4.15	4.33	0.96 (0.85, 1.08)

7F	99.8	99.8	0.0 (-0.9, 0.9)	3.08	3.89	0.79 (0.73, 0.86)
9V	98.8	100.0	-1.2 (-2.5, -0.4)	2.14	2.97	0.72 (0.66, 0.78)
14	99.8	100.0	-0.2 (-1.1, 0.6)	5.22	6.90	0.76 (0.68, 0.84)
18C	98.8	99.2	-0.4 (-1.8, 1.0)	1.93	2.18	0.89 (0.81, 0.97)
19A	99.0	100.0	-1.0 (-2.3, -0.2)	4.65	5.61	0.83 (0.75, 0.92)
19F	99.6	100.0	-0.4 (-1.4, 0.4)	4.06	4.59	0.89 (0.81, 0.97)
23F	96.9	97.2	-0.4 (-2.6, 1.8)	1.52	1.69	0.90 (0.81, 1.00)
2 Additional Serotypes in Vaxneuvance‡						
22F	99.6	5.9	93.7 (91.2, 95.5)	5.97	0.08	71.76 (64.88, 79.38)
33F	99.0	4.4	94.7 (92.3, 96.3)	3.38	0.07	46.38 (41.85, 51.40)

* Estimated difference and CI for the percentage point difference are based on the Miettinen & Nurminen method.
** GMC ratio and CI are calculated using the t-distribution with the variance estimate from a serotype-specific linear model utilising the natural log-transformed antibody concentrations as the response and a single term for vaccination group.
† A conclusion of non-inferiority for the 13 shared serotypes is based on the lower bound of the 95% CI being > -10 percentage points for the difference in IgG response rates (Vaxneuvance – 13-valent PCV) or > 0.5 for the IgG GMC ratio (Vaxneuvance/13- valent PCV).
‡ A conclusion of superiority for the 2 additional serotypes is based on the lower bound of the 95% CI being > 10 percentage points for the difference in IgG response rates (Vaxneuvance – 13-valent PCV) or > 2.0 for the IgG GMC ratio (Vaxneuvance/13-valent PCV).
n=Number of participants randomised, vaccinated and contributing to the analysis. CI=confidence interval; GMC=geometric mean concentration (µg/mL); IgG=immunoglobulin G.

Additionally, Vaxneuvance elicits functional antibodies, as assessed by serotype-specific OPA GMTs at 30 days following the toddler dose, that are generally comparable but slightly lower for the 13 serotypes shared with 13-valent PCV. The clinical relevance of this slightly lower response is unknown. OPA GMTs for both 22F and 33F were higher in Vaxneuvance recipients compared to the 13-valent PCV recipients.

4- dose regimen (3-dose primary series + 1 toddler dose)

A 4-dose regimen was evaluated in healthy infants in one phase 2 and three phase 3 studies. The primary series were administered to infants at 2, 4, and 6 months of age and the toddler dose was administered to children at 12 through 15 months of age.

In a double-blind, active comparator-controlled study (Protocol 029), 1,720 participants were randomised to receive Vaxneuvance or the 13-valent PCV. Participants also received other paediatric vaccines concomitantly, including HBVaxPro (Hepatitis B Vaccine [Recombinant]), RotaTeq (Rotavirus Vaccine, Live, Oral, Pentavalent) and Diphtheria, Tetanus Toxoids, Acellular Pertussis Adsorbed, Inactivated Poliovirus, *Haemophilus* b Conjugate

(Tetanus Toxoid Conjugate) Vaccine in the infant series. *Haemophilus* b Conjugate Vaccine (Tetanus Toxoid Conjugate), M-M-RvaxPro (Measles, Mumps, and Rubella Virus Vaccine Live), Varivax (Varicella Virus Vaccine Live) and Vaqta (Hepatitis A Vaccine, Inactivated) were administered concomitantly with the toddler dose of Vaxneuvance.

Vaxneuvance elicits immune responses, as assessed by IgG response rates, IgG GMCs and OPA GMTs for all 15 serotypes contained in the vaccine. At 30 days following the primary series, Vaxneuvance is noninferior to the 13-valent PCV for the 13 shared serotypes, as assessed by IgG response rates (Table 4). Vaxneuvance is noninferior for the 2 additional serotypes, as assessed by the IgG response rates for serotypes 22F and 33F in recipients of Vaxneuvance compared with the response rate for serotype 23F in recipients of the 13-valent PCV (the lowest response rate for any of the shared serotypes, excluding serotype 3), with percentage point differences of 6.7% (95% CI: 4.6, 9.2) and -4.5% (95% CI: -7.8, -1.3), respectively.

At 30 days following the primary series, serotype-specific IgG GMCs are noninferior to the 13-valent PCV for 12 of the 13 shared serotypes. The IgG response to serotype 6A narrowly missed the prespecified noninferiority criteria by a small margin (0.48 versus >0.5) (Table 4). Vaxneuvance is noninferior to the 13-valent PCV for the 2 additional serotypes, as assessed by serotype-specific IgG GMCs for serotypes 22F and 33F in recipients of Vaxneuvance compared with the IgG GMCs for serotype 4 in recipients of the 13-valent PCV (the lowest IgG GMC for any of the shared serotypes, excluding serotype 3) with a GMC ratio of 3.64 and 1.24, respectively.

Additionally, Vaxneuvance induces immune responses to shared serotype 3 and the 2 additional serotypes, which were substantially higher compared to the immune response induced by the 13-valent PCV as assessed by IgG response rates and IgG GMCs at 30 days following the primary series (Table 4).

Table 4: Serotype-specific IgG response rates and IgG GMCs at 30 days following the 3-dose primary series (4-dose regimen, Protocol 029)

Pneumococcal Serotype	IgG response rates ≥0.35 µg/mL			IgG GMCs		
	Vaxneuvance (n=698-702)	13-valent PCV (n=660-665)	Percentage Point Diference* (Vaxneuvance - 13-valent PCV) (95% CI)*	Vaxneuvance (n=698-702)	13-valent PCV (n=660-665)	GMC Ratio** (Vaxneuvance/ 13-valent PCV) (95% CI)**
	Observed Response Percentage	Observed Response Percentage		GMC	GMC	
13 Shared Serotypes†						
1	95.7	99.1	-3.4 (-5.2, -1.8)	1.21	1.89	0.64 (0.59, 0.69)
3	94.7	79.2	15.6 (12.1, 19.2)	1.08	0.62	1.73 (1.61, 1.87)
4	96.4	98.6	-2.2 (-4.0, -0.6)	1.29	1.35	0.95 (0.88, 1.03)
5	95.3	97.4	-2.1 (-4.2, -0.2)	1.63	2.25	0.72 (0.66, 0.80)
6A	93.7	98.6	-4.9 (-7.1, -3.0)	1.55	2.95	0.52 (0.48, 0.58)
6B	88.6	92.0	-3.4 (-6.6, -0.3)	1.60	1.97	0.81 (0.71, 0.93)
7F	99.0	99.8	-0.8 (-1.9, -0.1)	2.48	3.23	0.77 (0.71, 0.83)
9V	97.1	98.2	-1.0 (-2.8,	1.73	1.89	0.91 (0.84,

			0.6)			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 Additional Serotypes in Vaxneuvance						
22F	98.6	3.5	95.1 (93.1, 96.5)	4.91	0.05	92.03 (83.47, 101.47)
33F	87.3	2.1	85.2 (82.3, 87.7)	1.67	0.06	29.50 (26.16, 33.26)

* Estimated difference and CI for the percentage point difference are based on the Miettinen & Nurminen method.
** GMC ratio and CI are calculated using the t-distribution with the variance estimate from a serotype-specific linear model utilising the natural log-transformed antibody concentrations as the response and a single term for vaccination group.
† A conclusion of non-inferiority for the 13 shared serotypes is based on the lower bound of the 95% CI being > -10 percentage points for the difference in IgG response rates (Vaxneuvance – 13-valent PCV) or > 0.5 for the IgG GMC ratio (Vaxneuvance/13- valent PCV).n=Number of participants randomised, vaccinated and contributing to the analysis.
CI=confidence interval; GMC=geometric mean concentration (µg/mL); IgG=immunoglobulin G.

At 30 days following the toddler dose, serotype-specific IgG GMCs for Vaxneuvance are noninferior to the 13-valent PCV for all 13 shared serotypes and for the 2 additional serotypes as assessed by the IgG GMCs for serotypes 22F and 33F in Vaxneuvance recipients compared with the IgG GMC for serotype 4 in the 13-valent PCV recipients (the lowest IgG GMC for any of the shared serotypes, excluding serotype 3) with a GMC ratio of 4.69 and 2.59, respectively (Table 5).

Vaxneuvance induces immune responses to shared serotype 3 and the 2 additional serotypes, which were substantially higher compared to the immune response induced by the 13-valent PCV, as assessed by IgG response rates and IgG GMCs at 30 days following the toddler dose (Table 5).

Table 5: Serotype-specific IgG response rates and IgG GMCs at 30 days following the toddler dose (4-dose regimen, Protocol 029)

Pneumococcal Serotype	**IgG response rates ≥0.35 µg/mL**			**IgG GMCs**		
	Vaxneuvance (n=712-716)	**13-valent PCV (n=677-686)**	**Percentage Point Diference* (Vaxneuvance - 13-valent PCV) (95% CI)***	**Vaxneuvance (n=712-716)**	**13-valent PCV (n=677-686)**	**GMC Ratio** (Vaxneuvance/ 13-valent PCV) (95% CI)****
	Observed Response Percentage	**Observed Response Percentage**		**GMC**	**GMC**	
13 Shared Serotypes†						
1	96.6	99.4	-2.8 (-4.4, -1.4)	1.35	2.03	0.66 (0.62, 0.72)
3	94.0	86.9	7.1 (4.0	0.96	0.71	1.35 (1.25

			, 10.2)			, 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 Additional Serotypes in Vaxneuvance						
22F	99.6	7.2	92.4 (90.1, 94.2)	7.52	0.11	68.80 (63.10, 75.02)
33F	98.9	6.2	92.7 (90.4, 94.4)	4.15	0.09	44.91 (41.04, 49.14)

* Estimated difference and CI for the percentage point difference are based on the Miettinen & Nurminen method.
** GMC ratio and CI are calculated using the t-distribution with the variance estimate from a serotype-specific linear model utilising the natural log-transformed antibody concentrations as the response and a single term for vaccination group.
† A conclusion of non-inferiority for the 13 shared serotypes is based on the lower bound of the 95% CI being > -10 percentage points for the difference in IgG response rates (Vaxneuvance – 13-valent PCV) or > 0.5 for the IgG GMC ratio (Vaxneuvance/13- valent PCV). n=Number of participants randomised, vaccinated and contributing to the analysis.
CI=confidence interval; GMC=geometric mean concentration (µg/mL); IgG=immunoglobulin G.

Vaxneuvance elicits functional antibodies, as assessed by serotype-specific OPA GMTs at 30 days following the

primary series and following the toddler dose, that are generally comparable but slightly lower for the 13 serotypes shared with 13-valent PCV. The clinical relevance of this slightly lower response is unknown. OPA GMTs for both 22F and 33F were higher in Vaxneuvance recipients compared to the 13-valent PCV recipients.

Infants and children receiving a mixed dose regimen of different pneumococcal conjugate vaccines
In a double-blind, active comparator-controlled, descriptive study (Protocol 027), 900 participants were randomized in a 1:1:1:1:1 ratio to one of five vaccination groups to receive a complete or mixed dosing regimen of pneumococcal conjugate vaccines. In two vaccination groups, participants received a 4-dose regimen of either Vaxneuvance or the 13-valent PCV. In the three other vaccination groups, the vaccination series were initiated with the 13-valent PCV and changed to Vaxneuvance at Dose 2, Dose 3 or Dose 4. Participants also received other paediatric vaccines concomitantly, including HBVaxPro (Hepatitis B Vaccine [Recombinant]) and RotaTeq (Rotavirus Vaccine, Live, Oral, Pentavalent). Serotype-specific IgG GMCs at 30 days following the toddler dose were generally comparable for participants administered mixed regimens of Vaxneuvance and the 13-valent PCV and for participants administered a complete dosing regimen of the 13-valent PCV for the 13 shared serotypes, as assessed by IgG GMC ratios.
Higher antibodies to serotypes 22F and 33F were only observed when at least one dose of Vaxneuvance was administered during primary infant series and at the toddler age.

Immunogenicity in preterm infants
The immune responses (serotype-specific IgG and OPA) in preterm infants receiving 4 doses of pneumococcal conjugate vaccine in 4 double-blind, active comparator-controlled studies (P025, P027, P029 and P031), were generally consistent with those observed in the overall healthy infant population in these studies (including preterm and term infants).

Infants, children and adolescents receiving a catch-up vaccination schedule
In a double-blind, active comparator-controlled, descriptive study (Protocol 024), 606 children who were either pneumococcal vaccine-naïve or not fully vaccinated or completed a dosing regimen with lower valency pneumococcal conjugate vaccines were randomised to receive 1 to 3 doses of Vaxneuvance or the 13-valent PCV in three di ferent age cohorts (7 through 11 months, 12 through 23 months and 24 months to less than 18 years of age), according to an age-appropriate schedule.
Catch-up vaccination with Vaxneuvance elicited immune responses in children 7 months to less than 18 years of age that are comparable to the 13-valent PCV for the shared serotypes and higher than the 13-valent PCV for the additional serotypes 22F and 33F. Within each age cohort, serotype-specific IgG GMCs at 30 days following the last dose of vaccine were generally comparable between the vaccination groups for the 13 shared serotypes and higher in Vaxneuvance for the 2 additional serotypes.

Clinical immunogenicity in immunocompetent adults ≥18 years of age

Five clinical studies (Protocol 007, Protocol 016, Protocol 017, Protocol 019, and Protocol 021) conducted in the Americas, Europe and Asia Pacific evaluated the immunogenicity of Vaxneuvance in healthy and immunocompetent adults across different age groups including individuals with or without previous pneumococcal vaccination. Each clinical study included adults with stable underlying medical conditions (e.g., diabetes mellitus, renal disorders, chronic heart disease, chronic liver disease, chronic lung disease including asthma) and/or behavioural risk factors (e.g., current tobacco use, increased alcohol consumption) that are known to increase the risk of pneumococcal disease.

In each study, immunogenicity was assessed by serotype-specific OPA and IgG responses at 30 days postvaccination. Study endpoints included OPA geometric mean titres (GMTs) and IgG geometric mean concentrations (GMCs). The pivotal study (Protocol 019) aimed to show noninferiority of the OPA GMTs for 12 of 13 serotypes that Vaxneuvance shares with the 13-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine, noninferiority and superiority for the shared serotype 3, and superiority for serotypes 22F and 33F, additional to Vaxneuvance. Superiority assessment of Vaxneuvance to the 13-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine was based on the between-group comparisons of OPA GMTs and the proportions of participants with a ≥4-fold rise in serotype-specific OPA titres from prevaccination to 30 days postvaccination.

Pneumococcal vaccine-naïve adults

In the pivotal, double-blind, active comparator-controlled study (Protocol 019),
1,205 immunocompetent pneumococcal vaccine-naïve subjects ≥50 years of age were randomized to receive Vaxneuvance or the 13-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine. The median age of participants was 66 years (range: 50 to 92 years), with approximately 69% over 65 years of age, and approximately 12% over 75

years of age. 57.3% were female and 87% reported history of at least one underlying medical condition.

The study demonstrated that Vaxneuvance is noninferior to the 13-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine for the 13 shared serotypes and superior for the 2 additional serotypes and for the shared serotype 3.
Table 6 summarises the OPA GMTs at 30 days postvaccination. IgG GMCs were generally consistent with the results observed for the OPA GMTs.

Table 6: Serotype-specific OPA GMTs at 30 days Postvaccination in Pneumococcal Vaccine-Naïve Adults ≥50 Years of age (Protocol 019)

Pneumococcal Serotype	Vaxneuvance (N = 602)		13-valent PCV (N = 600)		GMT Ratio* (Vaxneuvance/13-valent PCV) (95% CI)*
	n	GMT*	n	GMT*	
13 Shared Serotypes†					
1	598	256.3	598	322.6	0.79 (0.66, 0.96)
3‡	598	216.2	598	135.1	1.60 (1.38, 1.85)
4	598	1125.6	598	1661.6	0.68 (0.57, 0.80)
5	598	447.3	598	563.5	0.79 (0.64, 0.98)
6A	596	5407.2	598	5424.5	1.00 (0.84, 1.19)
6B	598	4011.7	598	3258.2	1.23 (1.02, 1.48)
7F	597	4617.3	598	5880.6	0.79 (0.68, 0.90)
9V	598	1817.3	597	2232.9	0.81 (0.70, 0.94)
14	598	1999.3	598	2656.7	0.75 (0.64, 0.89)
18C	598	2757.7	598	2583.7	1.07 (0.91, 1.26)
19A	598	3194.3	598	3979.8	0.80 (0.70, 0.93)
19F	598	1695.1	598	1917.8	0.88 (0.76, 1.02)
23F	598	2045.4	598	1740.4	1.18 (0.96, 1.44)
2 Serotypes Additional to 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)

*GMTs, GMT ratio, and 95% CI are estimated from a cLDA model.
†A conclusion of non-inferiority for the 13 shared serotypes is based on the lower bound of the 95% CI for the estimated GMT ratio (Vaxneuvance/13-valent PCV) being >0.5.
‡A conclusion of superiority for serotype 3 is based on the lower bound of the 95% CI for the estimated GMT ratio (Vaxneuvance/13-valent PCV) being >1.2.
§A conclusion of superiority for the 2 additional serotypes is based on the lower bound of the 95% CI for the estimated GMT ratio (Vaxneuvance/13-valent PCV) being >2.0.
N=Number of participants randomised and vaccinated; n=Number of participants contributing to the analysis.
CI=confidence interval; cLDA=constrained longitudinal data analysis; GMT=geometric mean titre (1/dil); OPA=opsonophagocytic activity; PCV=pneumococcal conjugate vaccine.

In a double-blind, descriptive study (Protocol 017), 1,515 immunocompetent subjects 18 to 49 years of age with or without risk factors for pneumococcal disease were randomised 3:1 and received Vaxneuvance or the 13-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine, followed by PPV23 6 months later. Risk factors for pneumococcal disease included the following: diabetes mellitus, chronic heart disease including heart failure, chronic liver disease with compensated cirrhosis, chronic lung disease including persistent asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), current tobacco use, and increased alcohol consumption. Overall, of those who received Vaxneuvance, 285 (25.2%) had no risk factor, 620 (54.7%) had 1 risk factor, and 228 (20.1%) had 2 or more risk factors.

Vaxneuvance elicited immune responses to all 15 serotypes contained in the vaccine as assessed by OPA GMTs (Table 7) and IgG GMCs. OPA GMTs and IgG GMCs were generally comparable between the two vaccination groups for the 13 shared serotypes and higher in the Vaxneuvance group for the 2 additional serotypes. Following vaccination with PPV23, OPA GMTs and IgG GMCs were generally comparable between the two vaccination groups for all 15 serotypes.

In a subgroup analysis based on the number of reported risk factors, Vaxneuvance elicited immune responses to all 15 serotypes contained in the vaccine as assessed by OPA GMTs and IgG GMCs at 30 days postvaccination in adults with no, 1, or 2 or more risk factors. The results in each subgroup were generally consistent with those observed in the overall study population. Sequential administration of Vaxneuvance followed 6 months later by PPV23 was also immunogenic for all 15 serotypes contained in Vaxneuvance.

Table 7: Serotype-specific OPA GMTs at 30 days Postvaccination in Pneumococcal Vaccine-Naïve Adults 18-49 Years of Age With or Without Risk Factors for Pneumococcal Disease (Protocol 017)

Pneumococcal Serotype	Vaxneuvance (N = 1,133)			13-valent PCV (N = 379)		
	n	Observed GMT	95% CI*	n	Observed GMT	95% CI*
13 Shared Serotypes						
1	1019	268.6	(243.7, 296.0)	341	267.2	(220.4, 323.9)
3	1004	199.3	(184.6, 215.2)	340	150.6	(130.6, 173.8)
4	1016	1416.0	(1308.9, 1531.8)	342	2576.1	(2278.0, 2913.2)
5	1018	564.8	(512.7, 622.2)	343	731.1	(613.6, 871.0)
6A	1006	12928.8	(11923.4, 14019.0)	335	11282.4	(9718.8, 13097.5)
6B	1014	10336.9	(9649.4, 11073.4)	342	6995.7	(6024.7, 8123.2)
7F	1019	5756.4	(5410.4, 6124.6)	342	7588.9	(6775.3, 8500.2)
9V	1015	3355.1	(3135.4, 3590.1)	343	3983.7	(3557.8, 4460.7)
14	1016	5228.9	(4847.6, 5640.2)	343	5889.8	(5218.2, 6647.8)
18C	1014	5709.0	(5331.1, 6113.6)	343	3063.2	(2699.8, 3475.5)
19A	1015	5369.9	(5017.7, 5746.8)	343	5888.0	(5228.2, 6631.0)
19F	1018	3266.3	(3064.4, 3481.4)	343	3272.7	(2948.2, 3632.9)
23F	1016	4853.5	(4469.8, 5270.2)	340	3887.3	(3335.8, 4530.0)
2 Serotypes Additional to Vaxneuvance						
22F	1005	3926.5	(3645.9, 4228.7)	320	291.6	(221.8, 383.6)
33F	1014	11627.8	(10824.6, 12490.7)	338	2180.6	(1828.7, 2600.2)

*The within-group 95% CIs are obtained by exponentiating the CIs of the mean of the natural log values based on the t-distribution.
N=Number of participants randomized and vaccinated; n=Number of participants contributing to the analysis.
CI=confidence interval; GMT=geometric mean titre (1/dil); OPA=opsonophagocytic activity; PCV=pneumococcal conjugate vaccine.

Sequential administration of pneumococcal vaccines in adults

The sequential administration of Vaxneuvance followed by PPV23 was assessed in Protocol 016, Protocol 017 (see section 5.1, *Pneumococcal vaccine-naïve adults*), and Protocol 018 (see section 5.1, *Adults living with HIV*).

In a double-blind, active comparator-controlled study (Protocol 016), 652 pneumococcal vaccine-naïve subjects ≥50 years of age were randomised to receive Vaxneuvance or the 13-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine, followed by PPV23 one year later.

Following vaccination with PPV23, OPA GMTs and IgG GMCs were comparable between the two vaccination groups for all 15 serotypes in Vaxneuvance.

Immune responses elicited by Vaxneuvance persisted up to 12 months postvaccination as assessed by OPA GMTs

and IgG GMCs. Serotype-specific OPA GMTs declined over time, as they were lower at Month 12 than Day 30, but remained above baseline levels for all the serotypes contained in either Vaxneuvance or the 13-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine. OPA GMTs and IgG GMCs were generally comparable between the intervention groups at Month 12 for the 13 shared serotypes and higher for the 2 additional serotypes among recipients of Vaxneuvance.

Adults with prior pneumococcal vaccination

In a double-blind, descriptive study (Protocol 007), 253 subjects ≥65 years of age who were previously vaccinated with PPV23 at least one year prior to study entry were randomized to receive Vaxneuvance or the 13-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine.

IgG GMCs and OPA GMTs were generally comparable between the two vaccination groups for the 13 shared serotypes and higher in the Vaxneuvance group for the 2 additional serotypes.

In a clinical study, in which another PCV was administered ≤1 year after PPV23, reduced immune responses were observed for the common serotypes compared to immune responses observed when PCV was given either alone or before PPV23. The clinical significance of this is unknown.

Clinical immunogenicity in special populations

Children living with HIV
In a double-blind, descriptive study (Protocol 030), Vaxneuvance was evaluated in 203 children 6 to less than 18 years of age living with HIV. Of these children, 17 (8.4%) had a CD4+ T-cell count <500 cells/µL and plasma HIV RNA value <50,000 copies/mL. In this study, 407 participants were randomized to receive a single dose of either Vaxneuvance or the 13-valent PCV, followed by PPV 23 2 months later. Vaxneuvance was immunogenic as assessed by serotype-specific IgG GMCs and OPA GMTs at 30 days postvaccination for all 15 serotypes contained in Vaxneuvance. Serotype-specific IgG GMCs and OPA GMTs were generally comparable for the 13 shared serotypes and higher for the 2 additional serotypes (22F and 33F). After sequential administration with PPV 23, IgG GMCs and OPA GMTs were generally comparable at 30 days postvaccination between the two vaccination groups for all 15 serotypes contained in Vaxneuvance.

Adults living with HIV
In a double-blind, descriptive study (Protocol 018), 302 pneumococcal vaccine-naïve subjects ≥ 18 years of age living with HIV with CD4+ T-cell count ≥50 cells/µL and plasma HIV ribonucleic acid (RNA) <50,000 copies/mL were randomised to receive Vaxneuvance or the 13-valent pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine, followed by PPV23 2 months later. The majority of participants had a CD4+ T-cell count ≥200 cells/µL; 4 (1.3%) had a CD4+ T-cell count ≥50 to <200 cells/µL, 152 (50.3%) had a CD4+ T-cell count ≥200 to <500 cells/µL, and 146 (48.3%) had a CD4+ T-cell count ≥500 cells/µL.

Vaxneuvance elicited immune responses to all 15 serotypes contained in the vaccine as assessed by OPA GMTs and IgG GMCs at 30 days postvaccination. Immune responses seen in the HIV-infected participants were consistently lower compared to healthy participants but comparable for both vaccination groups, except for serotype 4. OPA GMT and IgG GMC for serotype 4 were lower for Vaxneuvance. After sequential administration with PPV23, OPA GMTs and IgG GMCs were generally comparable between the two vaccination groups for all 15 serotypes.

Children with Sickle Cell Disease
In a double-blind, descriptive study (Protocol 023), Vaxneuvance was evaluated in children 5 to less than 18 years of age with sickle cell disease. In this study, participants enrolled may have received routine pneumococcal vaccines during the first two years of life but had not received pneumococcal vaccines in the 3 years prior to study entry. A total of 104 participants were randomised 2:1 to receive a single dose of either Vaxneuvance or the 13-valent PCV. Vaxneuvance was immunogenic as assessed by serotype-specific IgG GMCs and OPA GMTs at 30 days postvaccination for all 15 serotypes contained in Vaxneuvance. Serotype-specific IgG GMCs and OPA GMTs were generally comparable between the two vaccination groups for the 13 shared serotypes and higher in Vaxneuvance for the two additional serotypes 22F and 33F.

5.2 Pharmacokinetic properties

Not applicable.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical study data revealed no hazard for humans based on conventional studies of repeated dose toxicity and toxicity to reproduction and development.

Vaxneuvance administered to female rats had no effects on mating performance, fertility, embryonic/fetal development, or development of the offspring.

Vaxneuvance administered to pregnant female rats resulted in detectable antibodies to all 15 serotypes in offspring. This was attributable to the acquisition of maternal antibodies via placental transfer during gestation and possibly via lactation.

6 Pharmaceutical Particulars

6.1 List of excipients

Sodium chloride (NaCl)

L-histidine

Polysorbate 20 Water for injections

For adjuvant, see section 2.

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this vaccine must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

36 months

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2 °C – 8 °C). Do not freeze.
Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.

Vaxneuvance should be administered as soon as possible after being removed from the refrigerator.

In the event of temporary temperature excursions, stability data indicate that Vaxneuvance is stable at temperatures up to 25 °C for 48 hours.

6.5 Nature and contents of container

0.5 mL suspension in pre-filled syringe (Type I glass) with a plunger stopper (latex-free bromobutyl rubber) and a tip cap (latex-free styrene-butadiene rubber).

Pack sizes of 1 or 10 pre-filled syringe, with 2 separate needles. Its sale requires a medical prescription.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

- The vaccine should be used as supplied.
- Immediately prior to use, hold the pre-filled syringe horizontally and shake vigorously to obtain an opalescent suspension. Do not use the vaccine if it cannot be resuspended.

Inspect the suspension visually for particulate matter and discoloration prior to administration.

- Discard the vaccine if particulates are present and/or if it appears discolored.
- Attach a needle with Luer lock connection by twisting in a clockwise direction until the needle fits securely on the syringe.
- Inject immediately using the intramuscular (IM) route, preferably in the anterolateral aspect of the thigh in infants or in the deltoid area of the upper arm in children and adults.
- Exercise care to avoid harm from an accidental needle stick.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

DATE OF REVISION OF THE TEXT

April-2023